(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) **1-0032267**

(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/4985; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2014-01345 (22) 26/10/2012
(86) PCT/GB2012/052672 26/10/2012 (87) WO/2013/061080 02/05/2013
(30) 61/552,888 28/10/2011 US; 1118656.6 28/10/2011 GB
(45) 25/06/2022 411 (43) 25/11/2014 320A
(73) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (GB)
436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, United Kingdom
(72) BERDINI, Valerio (IT); SAXTY, Gordon (GB); ANGIBAUD, Patrick René (FR); QUEROLLE, Olivier Alexis Georges (FR); PONCELET, Virginie Sophie (FR); ROUX, Bruno (FR); MEERPOEL, Lieven (BE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRIDOPYRAZIN CHỐNG UNG THƯ BẰNG CÁCH ỨC CHẾ ENZYM THỤ THỂ YẾU TỐ SINH TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR) KINAZA, DƯỢC PHẨM, CHẾ PHẨM KẾT HỢP VÀ SẢN PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất pyridopyrazin, dược phẩm, chế phẩm kết hợp và sản phẩm có chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

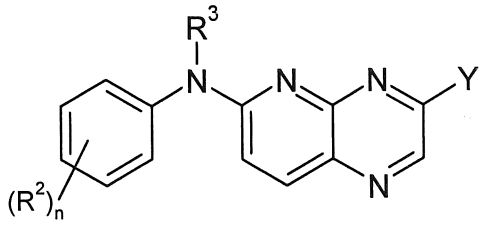
Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất pyridopyrazin, dược phẩm, chế phẩm kết hợp và sản phẩm có chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mỗi tài liệu số WO1999/17759, WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947, WO 00/42026, WO2008/138878, WO2004/104003, WO2004/104002, WO2007/079999, WO2007/054556, WO2010/084152, US2005/0272736, US2005/0272728, US2007/0123494, WO2011/135376 bộc lộ một loạt các dẫn xuất heteroxyclyl.

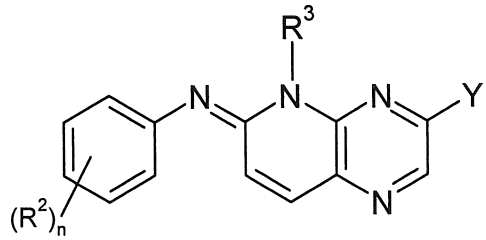
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I-A)

hoặc



(I-B)

bao gồm dạng hỗ biến hoặc hóa học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó

mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy, hydroxyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -C(=O)-R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -C(=O)-NR^7R^8, -NR^7R^8 và -C(=O)-NR^7R^8; hoặc khi hai nhóm R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề chúng có thể cùng nhau tạo thành gốc có công thức:

-O-(C(R^{17})$_2$)$_p$-O-;

-X-CH=CH-; hoặc

-X-CH=N-; trong đó R^{17} là hydro hoặc flo, p là 1 hoặc 2 và X là O hoặc S;

Ylà -CR^{18}=N-OR^{19} hoặc –E-D;

D là carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

E là liên kết, -($CR^{22}R^{23}$)$_n$-, C_{2-4}alkendiyl tùy ý được thế bằng R^{22}, C_{2-4}alkyndiyl tùy ý được thế bằng R^{22}, -CO-($CR^{22}R^{23}$)$_s$-, -($CR^{22}R^{23}$)$_s$-CO-, -NR^{22}-($CR^{22}R^{23}$)$_s$-, -($CR^{22}R^{23}$)$_s$-NR^{22}-, -O-($CR^{22}R^{23}$)$_s$-, -($CR^{22}R^{23}$)$_s$-O-, -S(O)$_m$-($CR^{22}R^{23}$)$_s$-, -($CR^{22}R^{23}$)$_s$-S(O)$_m$-, –($CR^{22}R^{23}$)$_s$-CO-NR^{22}-($CR^{22}R^{23}$)$_s$- hoặc –($CR^{22}R^{23}$)$_s$-NR^{22}-CO-($CR^{22}R^{23}$)$_s$-;

R^1là hydro, halo, xyano, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, -NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^4R^5,

–C(=O)-NR^4R^5, –C(=O)-C_{1-6}alkyl-NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-NR^4R^5, –$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, –C(=O)-R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^6, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

R^3là hydroxyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxy được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, haloC_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{2-6}alkynyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-O-C(=O)–, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)–, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl được thế bằng C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkynyl được thế bằng C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkenyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkynyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai halogen và -$NR^{10}R^{11}$, -C_{1-6}alkyl-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, –$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, $-S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)$-$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, -C(=O)-R^{13}, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng R^{13};

R^6là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh này, tuỳ ý và mỗi nhóm độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, hydroxyl, carboxyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, halogen, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

mỗi R^7 và R^8 độc lập là hydro, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl;

R^9là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mỗi C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh này tuỳ ý và mỗi nhóm độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-4}alkyl, hydroxyl, carboxyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl được thế bằng C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl-C(=O)-, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm

hydroxyl, halogen, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkyl, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkoxy, –$S(=O)_2$-C_{1-4}alkyl, –$S(=O)_2$-haloC_{1-4}alkyl, –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, phenyl tùy ý được thế bằng R^{16}, phenylC_{1-6}alkyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng R^{16}, heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S trong đó heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{16};

hoặc khi hai trong số các phần tử thế của R^9 được gắn vào cùng nguyên tử, chúng có thể cùng nhau tạo thành heteroxyclyl đơn vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

mỗi R^{10} và R^{11} độc lập là hydro, carboxyl, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, -C(=O)-R^6, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, –C(=O)-hydroxyC_{1-6}alkyl, -C(=O)-haloC_{1-6}alkyl, -C(=O)-hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$Si(CH_3)_3$, –$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^{12}là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkoxy;

R^{13}là C_{3-8}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl đơn vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó C_{3-8}xycloalkylhoặcheteroxyclyl đơn vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, =O, xyano, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy hoặc -$NR^{14}R^{15}$;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là hydro, hoặc haloC_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ hydroxyl, C_{1-4}alkoxy, amino hoặc mono-hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino;

R^{16}là hydroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-NR^{14}R^{15}$ hoặc $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

R^{18}là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng C_{3-8} xycloalkyl;

R^{19}là hydro; C_{1-6}alkyl; C_{3-8}xycloalkyl; C_{1-6}alkyl được thế bằng $-O-R^{20}$; $-(CH_2)_r-CN$; $-(CH_2)_r-CONR^{20}R^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}R^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}COR^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}-(CH_2)_s-SO_2-R^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NH-SO_2-NR^{20}R^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}CO_2R^{21}$; $-(CH_2)_r-SO_2NR^{20}R^{21}$; phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, xyano hoặc amino; dị vòng đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, dị vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, xyano hoặc amino; trong đó C_{1-6}alkyl và C_{3-8}xycloalkyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{20};

R^{20} và R^{21} độc lập là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkanol $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$alkyl, hoặc khi được gắn với nguyên tử nitơ R^{20} và R^{21} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành đơn vòng vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh mà tuỳ ý có chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S hoặc N;

R^{22} và R^{23} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc hydroxyC_{1-6}alkyl;

m độc lập là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2;

n độc lập là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

s độc lập là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

r độc lập là số nguyên bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

r1 độc lập là số nguyên bằng 2, 3 hoặc 4;

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến công thức (I) trong tất cả các phần của bản mô tả này (bao gồm sử dụng, phương pháp và các khía cạnh khác của sáng chế) bao gồm việc đề cập đến tất cả các công thức phụ (ví dụ, I-A, I-B, I-C, I-D), nhóm phụ, đối tượng được ưu tiên, phương án và ví dụ khác như được xác định trong bản mô tả này.

Tiền tố "C_{x-y}" (trong đó x và y là số nguyên) như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm được nêu. Do đó, nhóm C_{1-6}alkyl có chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{3-6}xycloalkyl có chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{1-4}alkoxy có chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và tương tự.

Thuật ngữ 'halo' hoặc 'halogen' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkyl' hoặc 'C_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có chứa từ 1 đến 4 hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl hoặc hexyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{2-4}alkenyl' hoặc 'C_{2-6}alkenyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có chứa từ 2 đến 4 hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có chứa liên kết đôi cacbon cacbon.

Thuật ngữ 'C_{2-4}alkynyl' hoặc 'C_{2-6}alkynyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 4 hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có chứa liên kết ba cacbon cacbon.

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkoxy' hoặc 'C_{1-6}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm –O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm –O-C_{1-6}alkyl trong đó C_{1-4}alkyl và C_{1-6}alkyl là như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl' hoặc 'C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl–O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm C_{1-6}alkyl–O-C_{1-6}alkyl trong đó C_{1-4}alkyl và C_{1-6}alkyl là như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metoxyetyl, etoxyetyl, propoxymetyl, butoxypropyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{3-8}xycloalkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ vòng hydrocacbon đơn vòng no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl hoặc xyclooctyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{3-8}xycloalkenyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ vòng hydrocacbon đơn vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon có liên kết đôi cacbon cacbon.

Thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkyl' hoặc 'hydroxyC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl. Thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkyl' hoặc 'hydroxyC_{1-6}alkyl' do đó bao gồm monohydroxyC_{1-4}alkyl, monohydroxyC_{1-6}alkyl và cũng như là polyhydroxyC_{1-4}alkyl và polyhydroxyC_{1-6}alkyl. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl, do đó hydroxyC_{1-4}alkyl hoặc hydroxyC_{1-6}alkyl có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nhóm hydroxyl. Ví dụ về các nhóm này bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl' hoặc 'haloC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl' hoặc 'haloC_{1-6}alkyl' bao gồm monohaloC_{1-4}alkyl, monohaloC_{1-6}alkyl và cũng như là polyhaloC_{1-4}alkyl và polyhaloC_{1-6}alkyl. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen, do đó haloC_{1-4}alkyl hoặc haloC_{1-6}alkyl có thể có một, hai,

ba hoặc nhiều hơn ba halogen. Ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyl, flometyl, triflometyl hoặc trifloetyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'hydroxyhaloC_{1-4}alkyl' hoặc 'hydroxyhaloC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl và một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'hydroxyhaloC_{1-4}alkyl' hoặc 'hydroxyhaloC_{1-6}alkyl' dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl trong đó một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl và một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen.

Thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkoxy' hoặc 'hydroxyC_{1-6}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm –O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm –O-C_{1-6}alkyl trong đó nhóm C_{1-4}alkyl và C_{1-6}alkyl là như được xác định ở trên và một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro của nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thay thế bằng nhóm hydroxyl. Do đó, thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkoxy' hoặc 'hydroxyC_{1-6}alkoxy' bao gồm monohydroxyC_{1-4}alkoxy, monohydroxyC_{1-6}alkoxy và cũng như là polyhydroxyC_{1-4}alkoxy và polyhydroxyC_{1-6}alkoxy. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl do đó hydroxyC_{1-4}alkoxy hoặc hydroxyC_{1-6}alkoxy có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nhóm hydroxyl. Ví dụ về các nhóm này bao gồm hydroxymetoxy, hydroxyetoxy, hydroxypropoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxy' hoặc 'haloC_{1-6}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm –O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm –O-C_{1-6} alkyl như được xác định trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxy' hoặc 'haloC_{1-6}alkoxy' bao gồm monohaloC_{1-4}alkoxy, monohaloC_{1-6}alkoxy và cũng như là polyhaloC_{1-4}alkoxy và polyhaloC_{1-6}alkoxy. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen, do đó haloC_{1-4}alkoxy hoặc haloC_{1-6}alkoxy có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba halogen. Ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyloxy, diflometoxy hoặc triflometoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'hydroxyhaloC_{1-4}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm –O-C_{1-4}alkyl trong đó nhóm C_{1-4}alkyl là như được xác định trong bản mô tả này và trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl và một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'hydroxyhaloC_{1-4}alkoxy' dùng để chỉ nhóm –O-C_{1-4}alkyl trong đó một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl và một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl–O-C_{1-4}alkyl trong đó C_{1-4}alkyl là như được xác định trong bản mô tả này và trong đó trong một hoặc cả hai nhóm C_{1-4}alkyl một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl' dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl–O-C_{1-4}alkyl trong đó trong một hoặc cả hai nhóm C_{1-4}alkyl một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen và trong đó C_{1-4} alkyl là như được xác định trong bản mô tả này. Tốt hơn là, trong một trong số các nhóm C_{1-4}alkyl một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Tốt hơn là, haloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl dùng để chỉ C_{1-4}alkyl được thế bằng haloC_{1-4}alkoxy.

Thuật ngữ 'hydroxyhaloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl–O-C_{1-4}alkyl trong đó C_{1-4}alkyl là như được xác định trong bản mô tả này và trong đó trong một hoặc cả hai nhóm C_{1-4}alkyl một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl và một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'hydroxyhaloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl' dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl–O-C_{1-4}alkyl trong đó trong một hoặc cả hai nhóm C_{1-4}alkyl một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl và một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen và trong đó C_{1-4}alkyl là như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ 'hydroxyC_{2-6}alkenyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C_{2-6}alkenyl trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl và trong đó C_{2-6}alkenyl là như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ 'hydroxyC_{2-6}alkynyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C_{2-6}alkynyl trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl và trong đó C_{2-6}alkynyl là như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ phenylC_{1-6}alkyl như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này mà được thế bằng một nhóm phenyl.

Thuật ngữ xyanoC_{1-4}alkyl hoặc xyanoC_{1-6}alkyl như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này mà được thế bằng một nhóm xyano.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, bao gồm cả hệ vòng thơm và không thơm. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "nhóm heteroxyclyl" bao gồm trong phạm vi của nó hệ vòng heteroxyclyl thơm, không thơm, không no, no một phần và no hoàn toàn. Nhìn chung, trừ khi có chỉ dẫn khác, các nhóm này có thể là đơn vòng hoặc hai vòng và có thể có chứa, ví dụ, từ 3 đến 12 cạnh trong vòng, thường là từ 5 đến 10 cạnh trong vòng.

Việc đề cập đến từ 4 đến 7 cạnh trong vòng bao gồm 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong vòng và việc đề cập đến từ 4 đến 6 cạnh trong vòng bao gồm 4, 5, hoặc 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về nhóm đơn vòng là nhóm có chứa 3, 4, 5, 6, 7 và 8 cạnh trong vòng, thường là từ 3 đến 7, và tốt hơn là 5, 6 hoặc 7 cạnh trong vòng, tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh trong vòng. Ví dụ về nhóm hai vòng là nhóm có chứa 8, 9, 10, 11 và 12 cạnh trong vòng, và thường là 9 hoặc 10 cạnh trong vòng. Trong đó, khi đề cập đến trong bản mô tả này nhóm heteroxyclyl, vòng heteroxyclyl có thể, trừ khi có chỉ dẫn khác, tùy ý được thế (tức không được thế hoặc được thế) bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được thảo luận trong bản mô tả này.

Nhóm heteroxyclyl có thể là nhóm heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng, thường là từ 5 đến 10 cạnh trong vòng. Thuật ngữ "heteroaryl" được sử dụng trong bản mô tả này để biểu thị nhóm heteroxyclyl có tính chất thơm. Thuật ngữ "heteroaryl" bao hàm hệ vòng đa vòng (ví dụ, hai vòng) trong đó một hoặc nhiều vòng là không thơm,

với điều kiện là ít nhất một vòng là thơm. Trong hệ đa vòng này, nhóm này có thể được gắn bằng vòng thơm, hoặc bằng vòng không thơm.

Ví dụ về nhóm heteroaryl là nhóm đơn vòng và hai vòng có chứa từ năm đến mười hai cạnh trong vòng, và thường là từ năm đến mười cạnh trong vòng. Nhóm heteroaryl có thể là, ví dụ, vòng đơn vòng có năm cạnh hoặc sáu cạnh hoặc cấu trúc hai vòng được tạo thành từ vòng có năm và sáu cạnh được ngưng tụ hoặc hai vòng có sáu cạnh được ngưng tụ, hoặc hai vòng có năm cạnh được ngưng tụ. Mỗi vòng có thể có chứa lên đến khoảng năm nguyên tử khác loại thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường vòng heteroaryl có chứa lên đến 4 nguyên tử khác loại, thông thường hơn lên đến 3 nguyên tử khác loại, thường là lên đến 2, ví dụ nguyên tử khác loại đơn lẻ. Theo một phương án, vòng heteroaryl có chứa ít nhất một nguyên tử nitơ vòng. Nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl có thể là bazơ, như trong trường hợp imidazol hoặc pyridin, hoặc về bản chất là không bazơ như trong trường hợp indol hoặc pyrol nitơ. Nhìn chung, số lượng của nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm heteroaryl, bao gồm các phần tử thế nhóm amino bất kỳ của vòng, nhỏ hơn năm.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có năm cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm pyrol, furan, thiophen, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, thiazol, thiadiazol, isothiazol, pyrazol, triazol và tetrazol.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có sáu cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin và triazin.

Ví dụ, nhóm heteroaryl hai vòng có thể là nhóm được chọn từ:

a) vòng benzen được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng;

b) vòng pyridin được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng;

c) vòng pyrimidin được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng;

d) vòng pyrol được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng;

e) vòng pyrazol được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng;

f) vòng imidazol được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng;

g) vòng oxazol được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng;

h) vòng isoxazol được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng;

i) vòng thiazol được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng;

j) vòng isothiazol được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng;

k) vòng thiophen được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng;

l) vòng furan được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng;

m) vòng xyclohexyl được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng; và

n) vòng xyclopentyl được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng.

Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl hai vòng có chứa vòng có năm cạnh được ngưng tụ vào vòng có năm cạnh khác bao gồm nhưng không giới hạn ở imidazothiazol (ví dụ, imidazo[2,1-b]thiazol) và imidazoimidazol (ví dụ, imidazo[1,2-a]imidazol).

Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl hai vòng có chứa vòng có sáu cạnh được ngưng tụ vào vòng có năm cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm benzofuran,

benzothiophen, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzthiazol, benzisothiazol, isobenzofuran, indol, isoindol, indolizin, indolin, isoindolin, purin (ví dụ, adenin, guanin), indazol, pyrazolopyrimidin (ví dụ, pyrazolo[1,5-a]pyrimidin), triazolopyrimidin (ví dụ, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin), benzodioxol, imidazopyridin và pyrazolopyridin (ví dụ, pyrazolo[1,5-a]pyridin).

Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl hai vòng có chứa hai vòng có sáu cạnh được ngưng tụ bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm quinolin, isoquinolin, chroman, thiochroman, chromen, isochromen, chroman, isochroman, benzodioxan, quinolizin, benzoxazin, benzodiazin, pyridopyridin, quinoxalin, quinazolin, cinnolin, phthalazin, naphthyridin và pteridin.

Ví dụ về nhóm heteroaryl đa vòng có chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm, nhóm tetrahydroisoquinolin, tetrahydroquinolin, dihydrobenzthien, dihydrobenzfuran, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran, tetrahydrotriazolopyrazin (ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin), indolin và indan.

Vòng heteroaryl có chứa nitơ phải có chứa ít nhất một nguyên tử nitơ vòng. Mỗi vòng còn có thể có chứa lên đến khoảng bốn nguyên tử khác loại khác thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường vòng heteroaryl có chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại, ví dụ 1, 2 hoặc 3, thường là lên đến 2 nitơ, ví dụ nitơ đơn lẻ. Nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl có thể là bazơ, như trong trường hợp imidazol hoặc pyridin, hoặc về bản chất là không bazơ như trong trường hợp indol hoặc pyrol nitơ. Nhìn chung, số lượng của nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm heteroaryl, bao gồm các phần tử thế nhóm amino bất kỳ của vòng, nhỏ hơn năm.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có chứa nitơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxatriazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazol, benzthiazolyl và benzisothiazol, indolyl, 3H-indolyl, isoindolyl, indolizinyl, isoindolinyl, purinyl (ví dụ, adenin [6-aminopurin], guanin [2- amino-6-hydroxypurin]), indazolyl, quinolizinyl,

benzoxazinyl, benzodiazinyl, pyridopyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl và pteridinyl.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có chứa nitơ đa vòng có chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl và indolinyl.

Thuật ngữ "nhóm không thơm" bao hàm, trừ khi có chỉ dẫn khác, hệ vòng không no mà không có tính chất thơm, hệ vòng heteroxyclyl no một phần và no hoàn toàn. Các thuật ngữ "không no" và "no một phần" dùng để chỉ vòng trong đó (các) cấu trúc vòng có chứa các nguyên tử chung nhau nhiều hơn một liên kết hoá trị tức là vòng này có chứa ít nhất một liên kết phức ví dụ, liên kết C=C, C≡C hoặc N=C. Thuật ngữ "no hoàn toàn" dùng để chỉ vòng trong đó không có liên kết phức giữa các nguyên tử vòng. Nhóm heteroxyclyl no bao gồm piperidin, morpholin, thiomorpholin, piperazin. Nhóm heteroxyclyl no một phần bao gồm pyrazolin, ví dụ 2-pyrazolin và 3-pyrazolin.

Ví dụ về nhóm heteroxyclyl không thơm là nhóm có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng, thường là từ 5 đến 10 cạnh trong vòng. Các nhóm này có thể là đơn vòng hoặc hai vòng, ví dụ, và thông thường có từ 1 đến 5 cạnh trong vòng nguyên tử khác loại (thường là 1, 2, 3 hoặc 4 cạnh trong vòng nguyên tử khác loại), thường được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nhóm heteroxyclyl có thể có chứa, ví dụ, gốc ete vòng (ví dụ, như trong tetrahydrofuran và dioxan), gốc thioete vòng (ví dụ, như trong tetrahydrothiophen và dithian), gốc amin vòng (ví dụ, như trong pyrolidin), gốc amit vòng (ví dụ, như trong pyrolidon), thioamit vòng, thioeste vòng, ure vòng (ví dụ, như trong imidazolidin-2-on) gốc este vòng (ví dụ, như trong butyrolacton), sulphon vòng (ví dụ, như trong sulpholan và sulpholen), sulphoxit vòng, sulphonamit vòng và dạng kết hợp của chúng (ví dụ, thiomorpholin).

Ví dụ cụ thể bao gồm morpholin, piperidin (ví dụ, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3- piperidinyl và 4-piperidinyl), piperidon, pyrolidin (ví dụ, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl và 3-pyrolidinyl), pyrolidon, azetidin, pyran (2H-pyran hoặc 4H-pyran), dihydrothiophen, dihydropyran, dihydrofuran, dihydrothiazol, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, dioxan, tetrahydropyran (ví dụ, 4-tetrahydro pyranyl), imidazolin, imidazolidinon, oxazolin, thiazolin, 2-pyrazolin, pyrazolidin, piperazon, piperazin, và N-alkyl piperazin chẳng hạn như N-metyl piperazin. Nhìn chung, nhóm heteroxyclyl

không thơm được ưu tiên bao gồm nhóm no chẳng hạn như piperidin, pyrolidin, azetidin, morpholin, piperazin và N-alkyl piperazin.

Trong vòng heteroxyclyl không thơm có chứa nitơ, vòng này phải có chứa ít nhất một nguyên tử nitơ vòng. Nhóm dị vòng có thể có chứa, ví dụ gốc amin vòng (ví dụ, như trong pyrolidin), amit vòng (chẳng hạn như pyrolidinon, piperidon hoặc caprolactam), sulphonamit vòng (chẳng hạn như isothiazolidin 1,1-dioxit, [1,2]thiazinan 1,1-dioxit hoặc [1,2]thiazepan 1,1-dioxit) và dạng kết hợp của chúng. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroxyclyl không thơm có chứa nitơ bao gồm aziridin, morpholin, thiomorpholin, piperidin (ví dụ, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl và 4-piperidinyl), pyrolidin (ví dụ 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl và 3-pyrolidinyl), pyrolidon, dihydrothiazol, imidazolin, imidazolidinon, oxazolin, thiazolin, 6H-1,2,5-thiadiazin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, pyrazolidin, piperazin và N-alkyl piperazin chẳng hạn như N-metyl piperazin.

Nhóm heteroxyclyl có thể là hệ vòng ngưng tụ đa vòng hoặc hệ vòng nối đa vòng chẳng hạn như chất tương tự oxa và aza của bixycloalkan, trixycloalkan (ví dụ, adamantan và oxa-adamantan). Để giải thích về sự khác biệt giữa hệ vòng ngưng tụ và hệ vòng nối, xem tài liệu *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, trang 131-133, 1992.

Mỗi nhóm heteroxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Ví dụ, nhóm heteroxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế. Trong đó, nhóm heteroxyclyl là đơn vòng hoặc hai vòng, thông thường nó không được thế hoặc có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế.

Thuật ngữ "carboxyclyl" như được sử dụng trong bản mô tả này sẽ, trừ khi có chỉ dẫn khác, bao gồm cả hệ vòng thơm và không thơm. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "nhóm carboxyclyl" bao gồm trong phạm vi của nó hệ vòng carboxyclyl thơm, không thơm, không no, no một phần và no hoàn toàn. Nhìn chung, trừ khi có chỉ dẫn khác, các nhóm này có thể là đơn vòng hoặc hai vòng và có thể có chứa, ví dụ, từ 3 đến 12 cạnh trong vòng, thường là từ 5 đến 10 cạnh trong vòng. Việc đề cập đến từ 4 đến 7 cạnh trong vòng bao gồm 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong vòng và việc đề cập đến từ 4 đến 6 cạnh trong vòng bao gồm 4, 5 hoặc 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về nhóm đơn vòng là nhóm

có chứa 3, 4, 5, 6, 7 và 8 cạnh trong vòng, thường là từ 3 đến 7, và tốt hơn là 5, 6 hoặc 7 cạnh trong vòng, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 cạnh trong vòng. Ví dụ về nhóm hai vòng là nhóm có chứa 8, 9, 10, 11 và 12 cạnh trong vòng, và thường là 9 hoặc 10 cạnh trong vòng. Khi đề cập đến nhóm carboxyclyl, vòng carboxyclyl có thể, trừ khi có chỉ dẫn khác, được thế tuỳ ý (tức là, không được thế hoặc được thế) bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được thảo luận trong bản mô tả này.

Thuật ngữ carboxyclyl bao gồm aryl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl.

Thuật ngữ aryl như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm thơm carboxyclyl bao gồm nhóm phenyl, naphtyl, indenyl và tetrahydronaphtyl.

Bất cứ khi nào được sử dụng trong bản mô tả này, ở phần trên đây hoặc dưới đây, mỗi phần tử thế có thể được chọn một cách độc lập từ danh sách của nhiều định nghĩa khác nhau, tất cả các tổ hợp có thể có được dự định là đều có thể được về mặt hoá học. Bất cứ khi nào được sử dụng trong bản mô tả này, ở phần trên đây hoặc dưới đây, phần tử thế cụ thể được thế tiếp bằng hai hoặc nhiều nhóm, chẳng hạn như ví dụ hydroxyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkoxy, tất cả các tổ hợp có thể có được dự định là đều có thể được về mặt hoá học.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B).

Theo một phương án, Y là $-CR^{18}=N-OR^{19}$. Cụ thể là, trong đó R^{18} và R^{19} là C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án, Y là –E-D trong đó E là liên kết.

Theo một phương án, Y là carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh trong

vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng thơm có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng, cụ thể là thơm có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng thơm có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng, cụ thể là thơm có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng thơm có từ 3 đến 12 (ví dụ, từ 5 đến 10) cạnh trong vòng, trong đó carboxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là phenyl hoặc naphtyl, trong đó mỗi phenyl hoặc naphtyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl đơn vòng thơm có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi nhóm heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi

heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl đơn vòng có 5 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl thơm đơn vòng có 5 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

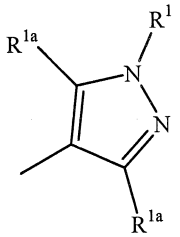
Theo một phương án, Y là pyrazolyl (ví dụ, pyrazol-4yl), trong đó mỗi pyrazolyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

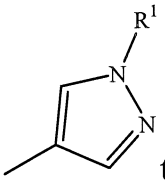
Theo một phương án, Y là heteroxyclyl đơn vòng có 6 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl thơm đơn vòng có 6 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl hai vòng có 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là heteroxyclyl thơm hai vòng có 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1.

Theo một phương án, Y là  trong đó R^1 là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$; và mỗi R^{1a} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo. Theo một phương án, R^{1a} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl. Theo một phương án, R^{1a} là hydro.

Theo một phương án, Y là  trong đó R^1 là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng

R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$.

Theo một phương án, E là liên kết, C_{2-4}alkendiyl tùy ý được thế bằng R^{22}, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ hoặc $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$.

Theo một phương án, E là liên kết, C_{2-4}alkendiyl, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ hoặc $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$.

Theo một phương án, E là C_{2-4}alkendiyl, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ hoặc $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$.

Theo một phương án, E là liên kết.

Theo một phương án, Y là –E-D, trong đó E không phải là liên kết.

Theo một phương án, Y là –E-D, trong đó E không phải là liên kết và D là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:

- carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

- carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

- phenyl hoặc naphtyl, trong đó mỗi phenyl hoặc naphtyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

- heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

- heteroxyclyl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

- heteroxyclyl đơn vòng có 5 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

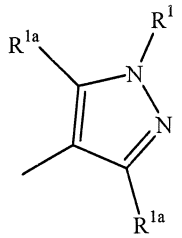
- heteroxyclyl thơm đơn vòng có 5 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi nhóm heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

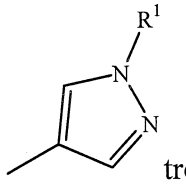
- heteroxyclyl đơn vòng có 6 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

- heteroxyclyl thơm đơn vòng có 6 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

- heteroxyclyl hai vòng có 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

- heteroxyclyl thơm hai vòng có 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

-  trong đó R^1 là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$; và mỗi R^{1a} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino hoặc $-NH(C_{3-8}$xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

-  trong đó R^1 là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng

$-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$.

Theo một phương án, D không phải là pyrazolyl, cụ thể là D là piperidinyl, pyridinyl, phenyl, pyrolyl, imidazolyl, triazolyl, pyrolopyridinyl, 1,3-benzodioxolyl, indolyl, thiazolyl, xyclopentyl, azetidinyl, morpholinyl, tetrazolyl, oxazolyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydropyrolyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, các vòng này được thế tuỳ ý. Các phần tử thế tuỳ ý này có thể là halo, xyano, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$,$-C(=O)-NR^4R^5$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl-NR^4R^5$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6.

Theo một phương án, E không phải là liên kết và D không phải là pyrazolyl, cụ thể là D là piperidinyl, pyridinyl, phenyl, pyrolyl, imidazolyl, triazolyl, pyrolopyridinyl, 1,3-benzodioxolyl, indolyl, thiazolyl, xyclopentyl, azetidinyl, morpholinyl, tetrazolyl, oxazolyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydropyrolyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, các vòng này được thế tuỳ ý.

Theo một phương án, E là liên kết và D là 4-pyrazolyl tùy ý được thế. Theo một phương án, E là liên kết và D là 4-pyrazolyl được thế ở vị trí 1 bằng C_{1-6}alkyl ví dụ như metyl.

Theo một phương án, E là liên kết và D là 1-pyrazolyl hoặc 2-pyrazolyl, cả hai có thể tùy ý được thế.

Theo một phương án, E không phải là liên kết và D là 1-pyrazolyl hoặc 2-pyrazolyl, cả hai có thể tùy ý được thế.

Theo một phương án, E không phải là liên kết và D là pyrazolyl tùy ý được thế.

Theo một phương án, E là liên kết và D là carboxyclyl có 6 cạnh được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl no hoặc thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ phenyl, pyrazolyl, pyrolyl, pyridinyl, morpholino, piperazinyl hoặc piperidinyl được thế tuỳ ý; cụ thể hơn là D là pyrazolyl được thế tuỳ ý; cụ thể hơn nữa là D là pyrazolyl được thế bằng C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án, R^1 là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$.

Theo một phương án, R^1 là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$.

Theo một phương án, R^1 là hydro.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, cụ thể hơn là R^1 là C_{1-6}alkyl. Theo một phương án R^1 là metyl.

Theo một phương án, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, $-NR^7R^8$ và $-C(=O)-NR^7R^8$; hoặc khi hai nhóm R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề chúng có thể cùng

nhau tạo thành gốc có công thức -O-(C(R^{17})$_2$)$_p$-O- trong đó R^{17} là hydro hoặc flo và p là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, -NR^7R^8 hoặc -C(=O)-NR^7R^8.

Theo một phương án, một hoặc nhiều R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, halogen, ví dụ flo hoặc clo, hydroxyl, C_{1-4}alkyl, ví dụ metyl, hoặc –C(=O)-NR^7R^8, cụ thể là một hoặc nhiều R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, hoặc halogen, ví dụ flo.

Theo một phương án, một hoặc nhiều R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án n bằng 1. Theo một phương án n bằng 2. Theo một phương án n bằng 3. Theo một phương án n bằng 4.

Theo một phương án, n bằng 2, 3 hoặc 4, cụ thể là n bằng 3 hoặc 4.

Theo một phương án, n bằng 2 và một R^2 có mặt ở vị trí 3 và một R^2 khác có mặt ở vị trí 5.

Theo một phương án, n bằng 2 và một R^2 có mặt ở vị trí 3 và một R^2 khác có mặt ở vị trí 5 và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ mỗi R^2 là CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 3 và một R^2 có mặt ở vị trí 2, một R^2 có mặt ở vị trí 3 và một R^2 có mặt ở vị trí 5.

Theo một phương án, n bằng 3 và một R^2 có mặt ở vị trí 3 và là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-; một R^2 có mặt ở vị trí 5 và là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-; một R^2 có mặt ở vị trí 2 và là halogen, ví dụ flo.

Theo một phương án, n bằng 4 và một R^2 có mặt ở vị trí 2, một R^2 có mặt ở vị trí 3, một R^2 có mặt ở vị trí 5 và một R^2 có mặt ở vị trí 6.

Theo một phương án, n bằng 4 và một R^2 có mặt ở vị trí 3 và là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-; một R^2 có mặt ở vị trí 5 và là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-; một R^2 có mặt ở vị trí 2 và là halogen, ví dụ flo, và một R^2 có mặt ở vị trí 6 và là halogen, ví dụ flo.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{2-6}alkynyl, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý (ví dụ, được thế) bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai halogen và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, -C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^9, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, R^{13}, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)– hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -P(=O)(OC_{1-6}alkyl)$_2$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai halogen và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, -C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)–.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai nguyên tử halo và -$NR^{10}R^{11}$. C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)–, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, -C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^9, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, R^{13}, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -P(=O)(OC_{1-6}alkyl)$_2$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai halogen và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, -C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl hoặc R^{13}.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl, haloC_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl,

hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$.

Theo một phương án, R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9 hoặc C_{2-6}alkynyl.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hoặc C_{2-6}alkynyl. Theo một phương án, R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl hoặc C_{2-6}alkynyl.

Theo một phương án, R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9 hoặc C_{2-6}alkynyl.

Theo một phương án, R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkynyl hoặc C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl. R^3 có thể là $-CH_2-C\equiv C-H$.

Theo một phương án, khi R^3 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng R^9. R^9 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ imidazolyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl được thế tuỳ ý.

Theo một phương án, khi R^3 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng R^9, trong đó R^9 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại nitơ, ví dụ pyrimidinyl hoặc pyrazinyl.

Theo một phương án, khi R^3 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) được thế bằng R^9, trong đó R^9 là imidazolyl không được thế (ví dụ, imidazol-2-yl), pyrimidinyl không được thế (ví dụ, pyrimidin-2-yl), pyrazinyl không được thế hoặc imidazolyl được thế bằng $-S(O)_2-N(CH_3)_2$.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl (ví dụ, $-CH_2—C\equiv C—$) được thế bằng R^9. R^9 có thể là dị vòng đơn vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại nitơ, ví dụ pyridinyl. Heteroxyclyl có thể được thế, ví dụ được thế bằng một phần tử thế C_{1-4}alkoxyl, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là $-CH_2—C\equiv C—$ (3-metoxy-pyridin-2-yl).

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl, halo và/hoặc $-NR^{10}R^{11}$. Theo một phương án R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl, halo hoặc $NR^{10}R^{11}$, trong đó nhóm C_{1-6}alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng ví dụ, 2-etyl, n-propyl, n-butyl. Theo một phương án khác R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl hoặc $-NR^{10}R^{11}$.

Theo một phương án, R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl. R^3 có thể là $-CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2OH$.

Theo một phương án, R^3 là hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ R^3 có thể là $-CH_2CHOHCF_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, ví dụ R^3 có thể là $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng R^9 hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$. Cụ thể là, R^3 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng R^9 trong đó R^9 là dị vòng no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyrolidinonyl hoặc oxazolidinonyl, hoặc dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl hoặc triazolyl, hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$ trong đó mỗi R^{10} và R^{11} độc lập là hydro, $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl hoặc R^6.

Theo một phương án khác nữa, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$. Theo một phương án, R^3 là C_{1-4}alkyl được thế $-NR^{10}R^{11}$, trong đó nhóm C_{1-4}alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng ví dụ, 2-etyl, n-propyl. Theo một phương án, R^3 là C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, trong đó nhóm C_{1-4}alkyl là nhóm etylen ($-CH_2CH_2-$).

Theo một phương án, khi R^3 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, 2-etyl, n-propyl) được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, trong đó R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl và haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, hydro, iso-propyl hoặc $-CH_2CF_3$).

Theo một phương án, khi R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, và một trong số R^{10} và R^{11} là hydro và nhóm kia là C_{1-6}alkyl, ví dụ $–CH_3$ hoặc $–CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là $–CH_2CH_2NHCH_3$ hoặc $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$;

Theo một phương án, R^3 là $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

Theo một phương án, R^9 được chọn từ:

C_{3-8}xycloalkyl được thế tuỳ ý,

heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý,

heteroxyclyl đơn vòng no có 6 cạnh được thế tuỳ ý.

heteroxyclyl đơn vòng no hoặc thơm có 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại oxy,

heteroxyclyl có 4 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại oxy,

dị vòng đơn vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng no một phần có 6 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại nitơ mà có thể được thế tuỳ ý,

heteroxyclyl đơn vòng no có 4 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng no có 5 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng no có 6 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl hai vòng có chứa vòng benzen được ngưng tụ vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng,

dị vòng đơn vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng hai phần tử thế mà được gắn vào cùng nguyên tử và cùng với nhau tạo thành heteroxyclyl đơn vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S,

heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại lưu huỳnh,

heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại lưu huỳnh và một nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng no có 6 cạnh có chứa hai nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh có chứa bốn nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại oxy và hai nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý có chứa hai nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý có chứa ba nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng no có 5 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại nitơ và một nguyên tử khác loại oxy,

heteroxyclyl đơn vòng no có 6 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại nitơ và một nguyên tử khác loại lưu huỳnh,

heteroxyclyl đơn vòng no có 7 cạnh có chứa hai nguyên tử khác loại nitơ,

heteroxyclyl đơn vòng no có 7 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại nitơ và một nguyên tử khác loại oxy, và

phenyl hoặc naphtyl, cụ thể là phenyl.

Theo một phương án, R^9 là dị vòng no có 4 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ oxetanyl; dị vòng no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyrolidinonyl,

tetrahydrofuranyl hoặc oxazolidinonyl; dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, hoặc pyrazolyl; dị vòng no có 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ tetrahydropyranyl hoặc morpholino; dị vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyridyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl; dị vòng hai vòng được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ benzimidazolyl hoặc imidazotetrahydropyridinyl (3H imidazo[4,5-c]4,5,6,7-tetrahydropyridinyl); hoặc C_{3-6}xycloalkyl, chẳng hạn như ví dụ xyclopropyl. Theo một phương án, R^9 là dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl, hoặc dị vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyridyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl. Phần tử thế tuỳ ý có thể là C_{1-4}alkoxy hoặc $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$.

Theo một phương án, R^9 là dị vòng no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyrolidonyl hoặc oxazolidinonyl, hoặc dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl hoặc triazolyl.

Theo một phương án, R^9 là dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl. Phần tử thế tuỳ ý có thể là $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$.

Theo một phương án, R^9 là dị vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyridinyl hoặc pyrimidinyl. Phần tử thế tuỳ ý có thể là C_{1-4}alkoxy.

Theo một phương án, R^9 là dị vòng thơm hoặc no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl, pyrolidinyl, oxazolidinyl. Phần tử thế tuỳ ý có thể là =O, heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S trong đó heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{16}; hoặc $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$.

Theo một phương án, R^9 là C_{3-6}xycloalkyl, chẳng hạn như ví dụ xyclopropyl, heteroxyclyl no có 3 cạnh, chẳng hạn như ví dụ oxiranyl, dị vòng no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyrolidinonyl, dị vòng thơm hoặc no có 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, dị vòng hai vòng được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ 1H-isoindol-1,3-dion. Phần tử thế tuỳ ý có thể là =O, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, hydroxyC_{1-4}alkyl hoặc C_{1-4}alkyl-C(=O)-.

Theo một phương án, phần tử thế tuỳ ý của R^9 là hydroxyl, oxo, C_{1-4}alkyl, ví dụ metyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen, $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkoxy, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, cụ thể là oxo.

Theo một phương án, R^{10} là hydro hoặc C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án, R^{10} là hydro.

Theo một phương án, R^{11} là hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-C(=O)$-hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, $-C(=O)-R^6$, xyanoC_{1-6}alkyl, R^6, $-C(=O)-R^6$, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, $-C(=O)$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkoxy, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, carboxyl hoặc C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl.

Theo một phương án, R^{10} và R^{11} là hydro, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl hoặc R^6. Theo một phương án, R^{10} và R^{11} là hydro hoặc C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án, R^6 là heteroxyclyl đơn vòng no có 6 cạnh mà được thế tuỳ ý. Ví dụ, piperazinyl hoặc morpholinyl hoặc tetrahydropyranyl, tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-.

Theo một phương án, R^6 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 6 cạnh mà được thế tuỳ ý. Ví dụ pyridinyl, tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-.

Theo một phương án, R^6 là dị vòng đơn vòng no có 4 cạnh, chẳng hạn như ví dụ oxetanyl; hoặc heteroxyclyl đơn vòng no có 6 cạnh, chẳng hạn như ví dụ piperidinyl, hoặc dị vòng đơn vòng thơm có 5 cạnh, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl.

Theo một phương án, R^4 và R^5 là hydro.

Theo một phương án, mỗi R^7 và R^8 độc lập là hydro hoặc C_{1-6}alkyl, ví dụ metyl.

Theo một phương án, R^{12} là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyloxy.

Theo một phương án, R^{13} là heteroxyclyl đơn vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O.

Theo một phương án, mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl. Theo một phương án, mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là hydro hoặc C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, mỗi R^{22} và R^{23} độc lập là hydro.

Theo một phương án của sáng chế, n là số nguyên bằng 2, 3 hoặc 4; và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O- hoặc halogen, ví dụ flo; R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl; Y là –E-D trong đó E là liên kết và D là pyrazolyl được thế tuỳ ý.

Theo một phương án của sáng chế, n là số nguyên bằng 2, 3 hoặc 4; và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, hoặc halogen, ví dụ flo; R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl; Y là –E-D trong đó E là liên kết và D là pyrazolyl được thế bằng C_{1-6}alkyl; R^{10} và R^{11} là hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^9 là dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl, hoặc dị vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyridyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl.

Theo một phương án của sáng chế, n là số nguyên bằng 2, 3 hoặc 4; và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, halogen, ví dụ flo hoặc clo, hydroxyl, C_{1-4}alkyl, ví dụ metyl, hoặc –C(=O)-NR^7R^8, ví dụ –C(=O)-NH-CH_3; R^3 là C_{1-6}alkyl, ví dụ metyl hoặc etyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl; Y là –E-D trong đó E là liên kết và D là carboxyclyl đơn vòng có 6 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ phenyl, hoặc heteroxyclyl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ heteroxyclyl no hoặc thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví

dụ pyrazolyl, pyrolyl, pyridinyl, morpholino, piperazinyl hoặc piperdininyl, cụ thể là D là pyrazolyl tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, cụ thể hơn là D là pyrazolyl được thế bằng C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án của sáng chế, n là số nguyên bằng 2, 3 hoặc 4; và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, halogen, ví dụ flo hoặc clo, hydroxyl, C_{1-4}alkyl, ví dụ metyl, hoặc $-C(=O)-NR^7R^8$, ví dụ $-C(=O)-NH-CH_3$; R^3 là C_{1-6}alkyl, ví dụ metyl hoặc etyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^9$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng $-O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl; Y là –E-D trong đó E là liên kết và D là carboxyclyl đơn vòng có 6 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ phenyl, hoặc heteroxyclyl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ heteroxyclyl no hoặc thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyrazolyl, pyrolyl, pyridinyl, morpholino, piperazinyl hoặc piperidinyl, cụ thể là D là pyrazolyl tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, cụ thể hơn là D là pyrazolyl được thế bằng C_{1-6}alkyl; R^1 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, cụ thể hơn là R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ metyl; R^9 là dị vòng no có 4 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ oxetanyl; dị vòng no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyrolidinonyl, tetrahydrofuranyl hoặc oxazolidinonyl; dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, hoặc pyrazolyl; dị vòng no có 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ tetrahydropyranyl hoặc morpholino; dị vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ pyridyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl; dị vòng hai vòng được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ benzimidazolyl hoặc imidazotetrahydropyridinyl (3H imidazo[4,5-c]4,5,6,7-tetrahydropyridinyl); hoặc C_{3-6}xycloalkyl, chẳng hạn như ví dụ xyclopropyl, cụ thể hơn là R^9 là dị vòng no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ

pyrolidinonyl hoặc oxazolidinonyl, hoặc dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl hoặc triazolyl; R^{10} và R^{11} là hydro, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl hoặc R^6; cụ thể là R^{10} và R^{11} là hydro, -C(=O)-C_{1-6}alkyl hoặc R^6; R^6 là dị vòng đơn vòng no có 4 cạnh, chẳng hạn như ví dụ oxetanyl; hoặc heteroxyclyl đơn vòng no có 6 cạnh, chẳng hạn như ví dụ piperidinyl; hoặc dị vòng đơn vòng thơm có 5 cạnh, chẳng hạn như ví dụ imidazolyl; R^4 và R^5 là hydro; mỗi R^7 và R^8 độc lập là hydro hoặc C_{1-6}alkyl, ví dụ metyl, mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl.

Theo một phương án, Y là -E-D, trong đó E là liên kết và D là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1, và trong đó một hoặc nhiều yếu tố sau đây được áp dụng:

n là 2;

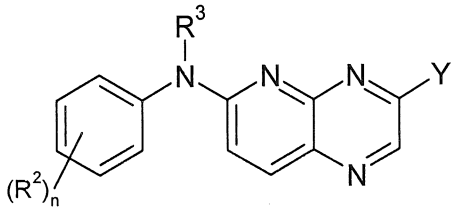
R^2 là C_{1-6}alkyloxy;

R^2 được đặt ở vị trí 3 và 5.

Theo một phương án, Y là -E-D, trong đó E là liên kết và D là piperidinyl, pyridinyl, phenyl, pyrolyl, imidazolyl, triazolyl, pyrolopyridinyl, 1,3-benzodioxolyl, indolyl, thiazolyl, xyclopentyl, azetidinyl, morpholinyl, tetrazolyl, oxazolyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydropyrolyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, các vòng này được thế tuỳ ý, cụ thể hơn là D là piperidinyl, pyridinyl, phenyl, pyrolyl, imidazolyl, triazolyl, pyrolopyridinyl, 1,3-benzodioxolyl, indolyl, thiazolyl, xyclopentyl, azetidinyl, morpholinyl, tetrazolyl, oxazolyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydropyrolyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, các vòng này được thế tuỳ ý và n là 2, cụ thể hơn nữa là D là piperidinyl, pyridinyl, phenyl, pyrolyl, imidazolyl, triazolyl, pyrolopyridinyl, 1,3-benzodioxolyl, indolyl, thiazolyl, xyclopentyl, azetidinyl, morpholinyl, tetrazolyl, oxazolyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydropyrolyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, các vòng này được thế tuỳ ý; n là 2, R^2 là C_{1-6}alkyloxy, cụ thể hơn nữa là D là piperidinyl, pyridinyl, phenyl, pyrolyl, imidazolyl,

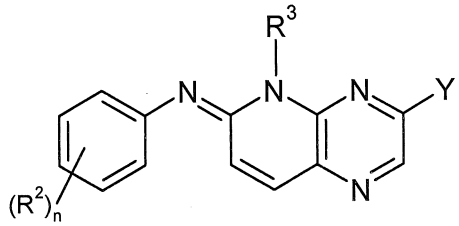
triazolyl, pyrolopyridinyl, 1,3-benzodioxolyl, indolyl, thiazolyl, xyclopentyl, azetidinyl, morpholinyl, tetrazolyl, oxazolyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydropyrolyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, các vòng này được thế tuỳ ý; n là 2, R^2 là C_{1-6}alkyloxy và R^2 này được đặt ở vị trí 3 và 5.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I-A)

hoặc



(I-B)

bao gồm dạng hỗ biến hoặc hoá học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, hoặc halogen, ví dụ flo;

Y là –E-D;

D là carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, ví dụ pyrazolyl, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

E là liên kết;

R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ metyl;

R^3 là

- hydroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ $–CH_2CH_2OH$ hoặc $–CH_2CH_2CH_2OH$,

- hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ -$CH_2CHOHCF_3$,

- C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, ví dụ -CH_2- được thế bằng imidazol-2-yl, -CH_2- được thế bằng imidazol-2-yl được thế ở vị trí 1 bằng –$S(O)_2$-$N(CH_3)_2$, -CH_2- được thế bằng pyrimidin-2-yl, -CH_2- được thế bằng pyrazin-2-yl,

- C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, ví dụ –$CH_2CH_2NHCH_3$ hoặc –$CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$,

- C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, ví dụ –$CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

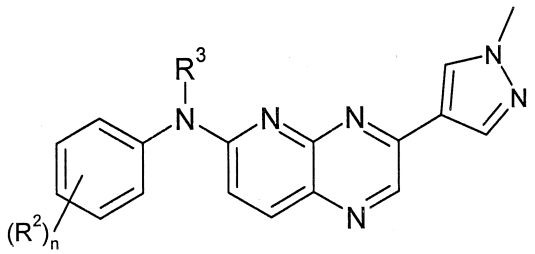
- C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, ví dụ –CH_2 —C≡C— (3-metoxy-pyridin-2-yl), hoặc

- C_{2-6}alkynyl, ví dụ -CH_2-C≡C—H; và

n độc lập là số nguyên bằng 2, 3 hoặc 4;

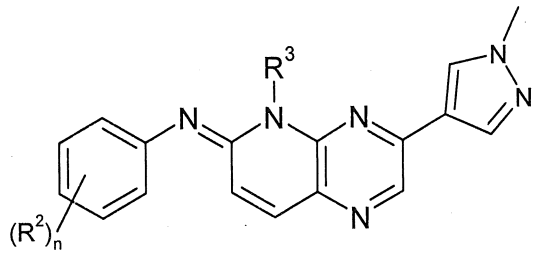
N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I-C)

hoặc



(I-D)

bao gồm dạng hỗ biến hoặc hoá học lập thể bất kỳ của chúng;

trong đó n, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này;

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-C) hoặc công thức (I-D) bao gồm dạng hỗ biến hoặc hoá học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

R^2 là C_{1-4}alkoxy (ví dụ, CH_3O-) hoặc halogen (ví dụ, flo); và

R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $–CH_2CH_2OH$ hoặc $–CH_2CH_2CH_2OH$), C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl (ví dụ, $–CH_2CHOHCH_2OCH_3$), hydroxyhaloC_{1-6}alkyl (ví dụ, $–CH_2CHOHCF_3$), C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng R^9 (ví dụ, trong đó R^9 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ imidazolyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl được thế tuỳ ý), C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$ trong đó R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl và haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, hydro, iso-propyl hoặc $-CH_2CF_3$), C_{2-6}alkynyl (ví dụ, $^{-CH_2-C\equiv C-H}$) hoặc C_{2-6}alkynyl (ví dụ, $–CH_2—C\equiv C—$) được thế bằng R^9 (ví dụ, R^9 là dị vòng đơn vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại nitơ, ví dụ pyridinyl);

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-C) hoặc công thức (I-D) bao gồm dạng hỗ biến hoặc hoá học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

R^2 là C_{1-4}alkoxy (ví dụ, CH_3O-) hoặc halogen (ví dụ, flo); và

R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $–CH_2CH_2OH$ hoặc $–CH_2CH_2CH_2OH$), C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl (ví dụ, $–CH_2CHOHCH_2OCH_3$), hydroxyhaloC_{1-6}alkyl (ví dụ, $–CH_2CHOHCF_3$), C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) được thế bằng R^9 (ví dụ, trong đó R^9 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ, imidazolyl không được thế (ví dụ, imidazol-2-yl), pyrimidinyl không được thế (ví dụ, pyrimidin-2-yl), pyrazinyl không được thế, hoặc imidazolyl được thế bằng $–S(O)_2-N(CH_3)_2$), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2CH_2-$) được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$ trong đó một trong số R^{10} và R^{11} là hydro và nhóm kia là C_{1-6}alkyl, ví dụ $–CH_3$ hoặc $–CH(CH_3)_2$ (ví dụ, R^3 là $–CH_2CH_2NHCH_3$ hoặc $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$), C_{2-6}alkynyl (ví dụ, $^{-CH_2-C\equiv C-H}$) hoặc C_{2-6}alkynyl (ví dụ, $–CH_2—C\equiv C—$) được thế bằng R^9 (ví dụ, $–CH_2—C\equiv C—$ (3-metoxy-pyridin-2-yl);

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-C) hoặc công thức (I-D) bao gồm dạng hỗ biến hoặc hoá học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

R^2 là C_{1-4}alkoxy (ví dụ, CH_3O-) hoặc halogen (ví dụ, flo) hoặc hydroxyl; R^3 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, $–CH_2$- hoặc $–CH_2$-CH_2-CH_2-) được thế bằng R^9 (ví dụ, trong đó R^9 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ imidazolyl không được thế (ví dụ, imidazol-2-yl), hoặc triazolyl không được thế (ví dụ, triazol-3-yl) hoặc R^9 là heteroxyclyl đơn vòng no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ 2-pyrolidinonyl (ví dụ, 2-pyrolidinon-5-yl hoặc 2-pyrolidinon-1-yl) hoặc 2-oxazolidinonyl (ví dụ, 2-oxazolidinon-5-yl)) hoặc R^3 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2CH_2-) được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$ trong đó một trong số R^{10} và R^{11} là hydro và nhóm kia là C_{1-6}alkyl, ví dụ $–CH_3$ hoặc $–CH(CH_3)_2$ (ví dụ, R^3 là $–CH_2CH_2NHCH_3$ hoặc $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$), hoặc –C(=O)-C_{1-6}alkyl, ví dụ –C(=O)-CH_3 (ví dụ, R^3 là $–CH_2CH_2NH$-C(=O)-CH_3), hoặc R^6 (ví dụ, trong đó R^6 là dị vòng no có 4 cạnh được thế tuỳ ý (ví dụ, oxetanyl)); n là 2,3, hoặc 4;

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-C) bao gồm dạng hỗ biến hoặc hoá học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

R^2 là C_{1-4}alkoxy (ví dụ, CH_3O-) hoặc halogen (ví dụ, flo); R^3 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, $–CH_2$-) được thế bằng R^9 (ví dụ, trong đó R^9 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ imidazolyl không được thế (ví dụ, imidazol-2-yl)) hoặc R^3 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2CH_2-) được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$ trong đó một trong số R^{10} và R^{11} là hydro và nhóm kia là C_{1-6}alkyl, ví dụ $–CH_3$ (ví dụ, R^3 là $–CH_2CH_2NHCH_3$); cụ thể là R^3 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, $–CH_2$-) được thế bằng R^9 (ví dụ, trong đó R^9 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ imidazolyl không được thế (ví dụ, imidazol-2-yl)); n là 2, 3, hoặc 4, cụ thể là 3;

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-C) bao gồm dạng hỗ biến hoặc hoá học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

R^2 là C_{1-4}alkoxy (ví dụ, CH_3O-) hoặc halogen (ví dụ, flo); và

R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $–CH_2CH_2OH$ hoặc $–CH_2CH_2CH_2OH$), C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl (ví dụ, $–CH_2CHOHCH_2OCH_3$), hydroxyhaloC_{1-6}alkyl (ví dụ, $–CH_2CHOHCF_3$), C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng R^9 (ví dụ, trong đó R^9 là heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ imidazolyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl được thế tuỳ ý), C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$ trong đó R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl và haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, hydro, iso-propyl hoặc $-CH_2CF_3$), C_{2-6}alkynyl (ví dụ, $^{-CH_2-C\equiv C-H}$) hoặc C_{2-6}alkynyl (ví dụ, $–CH_2—C\equiv C—$) được thế bằng R^9 (ví dụ, R^9 là dị vòng đơn vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại nitơ, ví dụ pyridinyl);

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

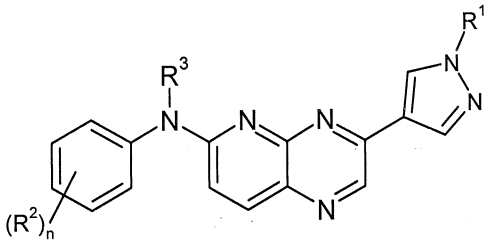
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-D) bao gồm dạng hỗ biến hoặc hoá học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

R^2 là C_{1-4}alkoxy (ví dụ, CH_3O-) hoặc halogen (ví dụ, flo); và

R^3 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, C_{1-4}alkyl) được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$ trong đó R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl và haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, hydro, iso-propyl hoặc $-CH_2CF_3$) (ví dụ, R^3 là $–CH_2CH_2NHCH_3$ hoặc $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$);

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

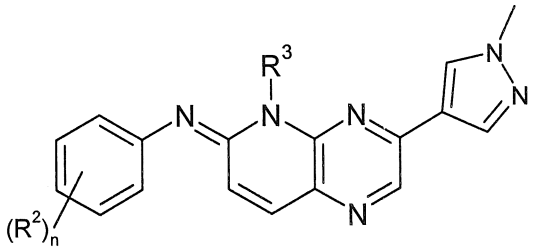
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-C):



(I-C)

trong đó n, R^1, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

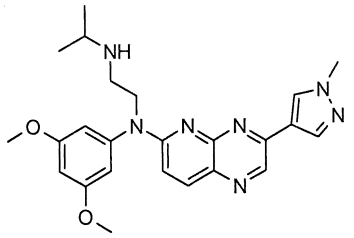
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-C):

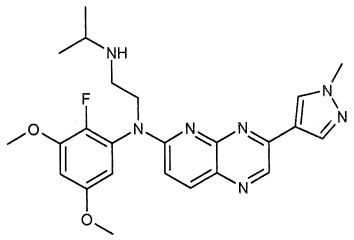


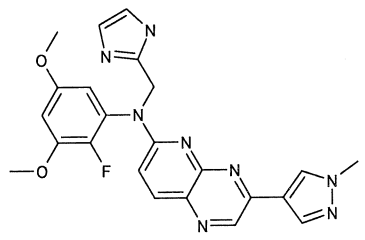
(I-D)

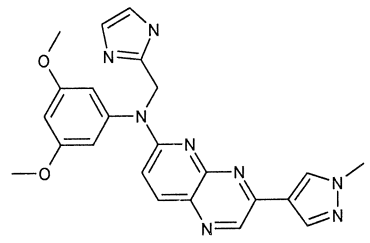
trong đó n, R^1, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

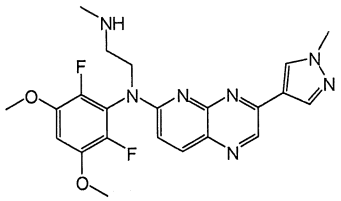
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau:





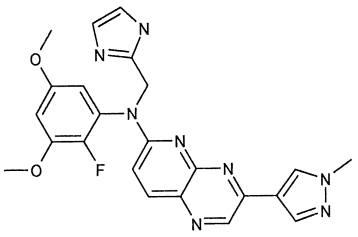


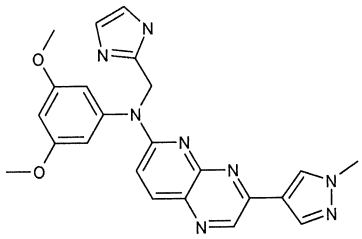


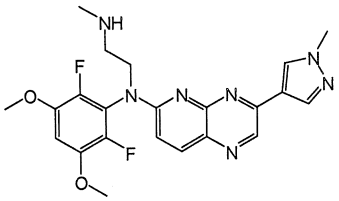


N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau:

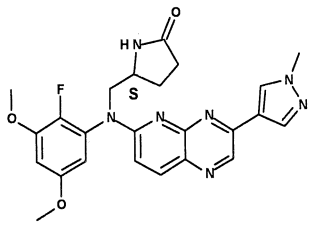


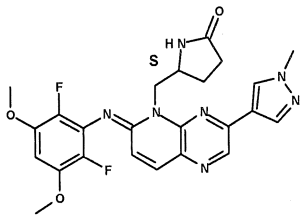


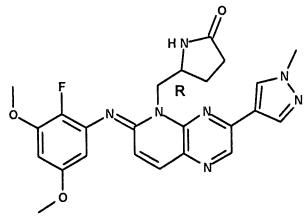


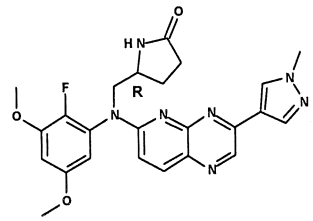
N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

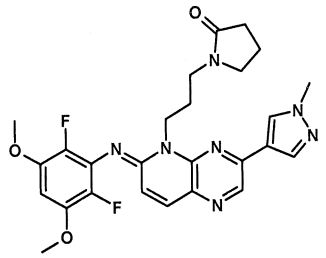
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau:

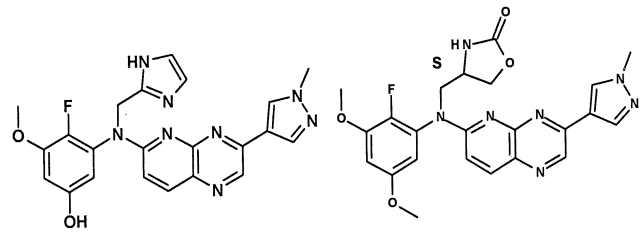


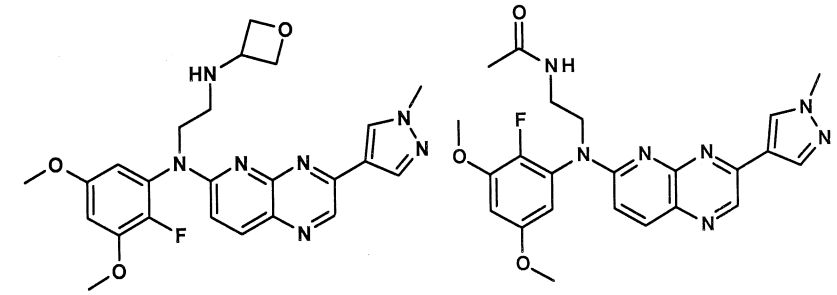












N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

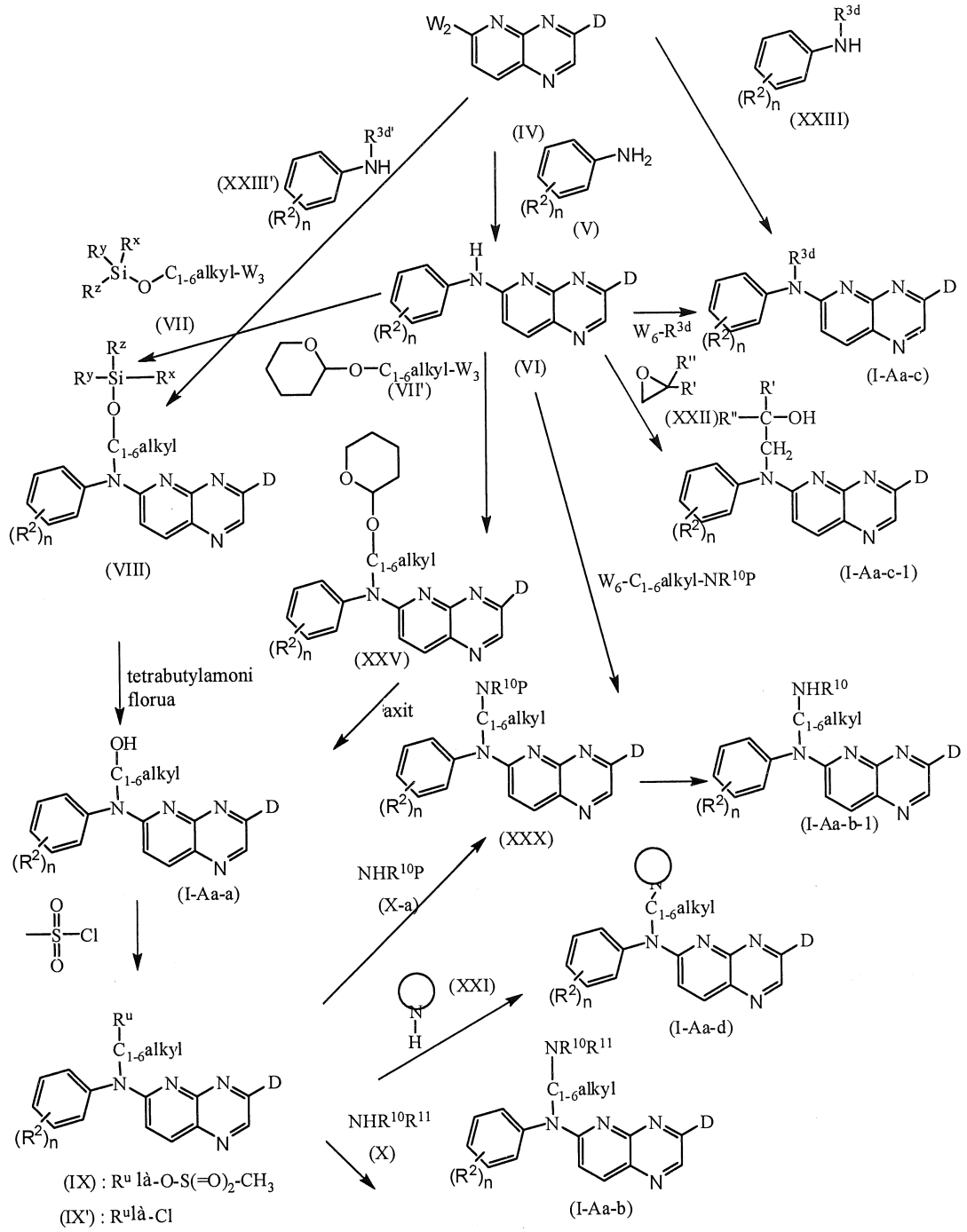
Để tránh sự không rõ ràng, cần hiểu rằng mỗi đối tượng được ưu tiên, phương án và ví dụ chung và cụ thể về một phần tử thế có thể được kết hợp, bất cứ khi nào có thể, với mỗi đối tượng được ưu tiên, phương án và ví dụ chung và cụ thể về một hoặc nhiều, tốt hơn là, tất cả các phần tử thế khác như được xác định trong bản mô tả này và tất cả các phương án này được bao hàm trong đơn sáng chế này.

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

Trong phần này, cũng như trong tất cả các phần khác của đơn này trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến công thức (I) cũng bao gồm tất cả các nhóm phụ khác và ví dụ của chúng như được xác định trong bản mô tả này.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-A) trong đó Y là D (E là liên kết), hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1 sau đây.

Sơ đồ 1



Trong sơ đồ 1, hợp chất trung gian có công thức (IV) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn như natri tert-butoxit hoặc Cs_2CO_3, phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-

diphenylphosphin] và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan hoặc etylen glycol dimetylete và nước hoặc N-metyl-pyrolidon hoặc dioxan và N-metyl-pyrolidon, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VI). Hoặc theo cách khác hợp chất trung gian có công thức (IV) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ n-propanol, và tuỳ ý trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit clohydric. Hoặc theo cách khác, hợp chất trung gian có công thức (IV) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của kali bis(trimetylsilyl)amit trong sự có mặt của dung môi thích hợp chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit. Hợp chất trung gian có công thức (VI) này sau đó có thể được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (VII) trong đó W_3 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và trong đó R^x và R^y là C_{1-4}alkyl, và R^z là C_{1-4}alkyl hoặc phenyl, chẳng hạn như R^x và R^y là CH_3 và R^z là $C(CH_3)_3$ hoặc phenyl, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc N,N-dimetylaxetamit, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIII). Kiểu phản ứng này cũng có thể được thực hiện để đưa nhóm $-C_{1-6}$alkyl-O-Si(R^x)(R^y)(R^z) lên trên vòng R^9 thích hợp trong định nghĩa R^3 hoặc lên trên gốc D thích hợp. Hợp chất trung gian thu được sau đó có thể phản ứng với tetrabutylamoni florua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran, để tạo ra hợp chất có công thức (I) trong đó vòng R^9 thích hợp được thế bằng hydroxyC_{1-6}alkyl hoặc gốc D thích hợp được thế bằng hydroxyC_{1-6}alkyl. Hợp chất trung gian có công thức (VIII) hoặc hợp chất trung gian có công thức (VIII) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (IV) hoặc hợp chất trung gian có công thức (IV) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXIII') trong đó $R^{3d'}$ là $-C_{1-6}$alkyl-O-Si(R^x)(R^y)(R^z) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi (II) axetat, phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ raxemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl hoặc 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ Cs_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,2-dimetoxyetan hoặc dioxan. Hợp chất trung gian có công thức (VIII) có thể được chuyển hoá thành hợp chất

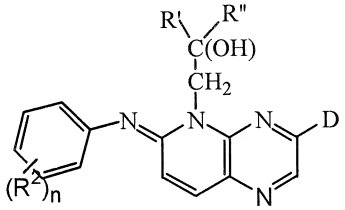
có công thức (I) trong đó R^3 là $-C_{1-6}$alkyl-OH, hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa-a) hoặc hợp chất có công thức (I-Aa) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp, bằng phản ứng với tetrabutylamoni florua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran. Kiểu phản ứng này cũng có thể được thực hiện trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit axetic hoặc HCl, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran hoặc dioxan. Theo cách khác, hợp chất trung gian có công thức (VI) có thể phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (VII') trong đó W_3 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và dạng tương tự, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc N,N-dimetylaxetamit, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XXV) mà sau đó có thể được khử bảo vệ trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HCl, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol hoặc isopropanol, để tạo ra hợp chất có công thức (I-Aa-a). Hợp chất có công thức (I-Aa-a) hoặc hợp chất có công thức (I-Aa-a) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp có thể được phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin, diisopropyletanamin hoặc N,N-dimetyl-4-aminopyridin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan hoặc tetrahydrofuran, để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (IX) (dẫn xuất mesylat) hoặc hợp chất trung gian có công thức (IX') (dẫn xuất clorua) hoặc hợp chất trung gian có công thức (IX) hoặc (IX') trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp. Cụ thể là, kiểu phản ứng này được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian có công thức (IX) hoặc (IX') trong đó C_{1-6}alkyl là C_{3-6}alkyl. Đối với một số biến thể của hợp chất trung gian có công thức (IX) hoặc (IX'), ví dụ trong đó C_{1-6}alkyl là C_{1-2}alkyl có thể ưu tiên là thực hiện phản ứng trong điều kiện không bazơ. Hợp chất trung gian có công thức (IX) hoặc (IX') sau đó có thể được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (X) để thu được hợp chất có công thức (Ia) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $NR^{10}R^{11}$, hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa-b) hoặc hợp chất có công thức (I-Aa-b) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp. Phản ứng này có thể tuỳ ý được thực hiện trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin, K_2CO_3, Na_2CO_3 hoặc natri hydrua và tuỳ ý dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril, tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimetylformamit, 1-

metyl-pyrolidinon, rượu thích hợp, ví dụ 1-butanol và dạng tương tự. Kiểu phản ứng này cũng có thể được thực hiện với muối thích hợp của hợp chất trung gian có công thức (X), ví dụ muối HCl của hợp chất trung gian có công thức (X), hoặc có thể được thực hiện trong sự có mặt của kali iodua. Theo cách này hợp chất trong đó R^3 là iodoC_{1-6}alkyl có thể thu được. Hợp chất có công thức (Ia-b) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp có thể được chuyển hoá trong hợp chất có công thức (I-Aa-b) bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Hợp chất trung gian có công thức (IX) cũng có thể phản ứng với vòng có chứa nitơ thích hợp trong định nghĩa của R^9, vòng này được thể hiện bởi công thức (XXI) hoặc muối thích hợp của hợp chất trung gian có công thức (XXI), trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril, 1-metyl-2-pyrolidinon, hoặc rượu, ví dụ 1-butanol, tuỳ ý trong sự có mặt của kali iodua hoặc bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ Na_2CO_3, K_2CO_3 hoặc trietylamin, tạo ra hợp chất có công thức (I-Aa-d). Hợp chất trung gian có công thức (IX) cũng có thể phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (X-a) trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ –C(=O)-O-$C(CH_3)_3$, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dimetylaxetamit, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XXX) mà có thể được khử bảo vệ thành hợp chất có công thức (I-Aa-b-1) trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HCl hoặc axit trifloaxetic, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan hoặc rượu, ví dụ metanol. Hợp chất trung gian có công thức (XXX) cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức W_6-C_{1-6}alkyl-$NR^{10}P$ trong đó W_6 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và dạng tương tự, hoặc –O-S(=O)$_2$-CH_3, và P là như được xác định ở trên, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, và dung môi thích hợp, ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc N,N-dimetylaxetamit. Theo cách khác, hợp chất có công thức (I-Aa-d) hoặc (I-Aa-b-1) cũng có thể được điều chế bằng cách lần lượt cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức W_6-C_{1-6}alkyl-Ncycle hoặc W_6-C_{1-6}alkyl-NHR^{10} trong đó W_6 là như được xác định ở trên.

Hợp chất trung gian có công thức (VI) có thể phản ứng với W_6-R^{3d} trong đó W_6 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo, cloro, và dạng tương tự, hoặc $–O-S(=O)_2-CH_3$ hoặc p-toluensulfonat, và R^{3d} là C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ $–CH_2-C_3H_5$, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, Cs_2CO_3, kali tert-butoxyt hoặc kali hydroxit, tuỳ ý chất chuyển pha thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni bromua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 2-metyltetrahydrofuran, tetrahydrofuran, nước hoặc axetonitril, tạo ra hợp chất có công thức (I-Aa-c). Theo cách này, hợp chất có công thức (I-Aa-c) trong đó R^3 là $–S(=O)_2-N(CH_3)_2$ cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với dimetylsulfamoyl clorua, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit. Kiểu phản ứng này cũng có thể được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian trong đó gốc R^{3d} được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ triphenylmetyl hoặc $–CH_2-O-CH_2-CH_2-Si(CH_3)_3$, mà sau đó có thể được khử bảo vệ thành hợp chất có công thức (I-Aa-c) trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HCl hoặc axit trifloaxetic, trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan hoặc axetonitril, hoặc bằng phản ứng với chất chuyển pha thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni florua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran. Kiểu phản ứng này cũng có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I-Ba) (xem dưới đây).

Hợp chất có công thức (I-Aa-c) trong đó R^{3d} là $–CH_2-C(OH)(R')(R'')$ trong đó R' là được thế tuỳ ý C_{1-4}alkyl và R'' là hydro hoặc C_{1-4}alkyl được thế tuỳ ý, hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa-c-1), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXII) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, Cs_2CO_3, hoặc kali hydroxit và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, axetonitril hoặc nước. Kiểu phản ứng này cũng có thể được sử dụng

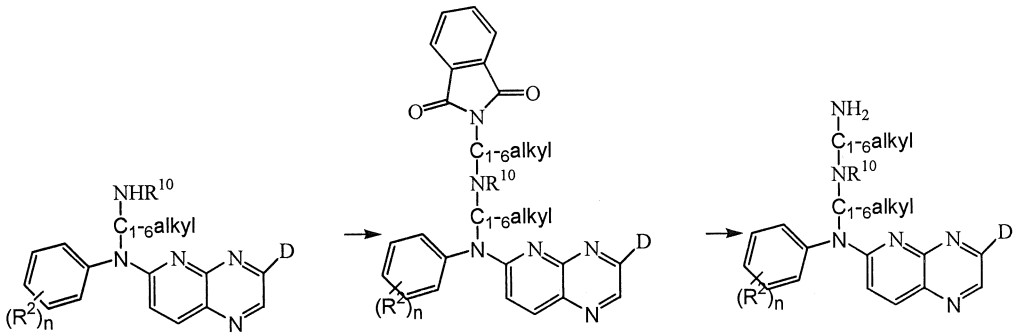


(I-Bb)

để điều chế hợp chất có công thức (I-Bb). Kiểu phản ứng này cũng có thể được sử dụng để đưa nhóm $-CH_2-C(OH)(R')(R'')$ trên gốc D.

Hợp chất có công thức (I-Aa-b) trong đó R^{11} là C_{1-6}alkyl được thế bằng amino, hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa-b-2), cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau đây 1A.

Sơ đồ 1A

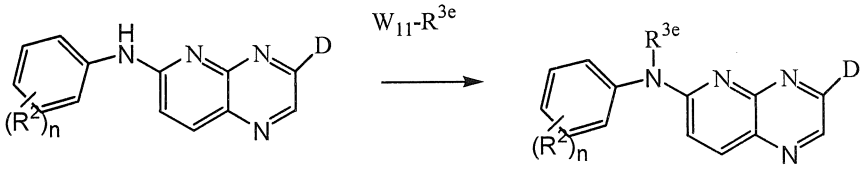


(I-Aa-b-1) (XXXVI) (I-Aa-b-2)

Trong sơ đồ 1A, hợp chất có công thức (I-Aa-b-1) được phản ứng với N-(haloC_{1-6}alkyl)phtalimit trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ kali cacbonat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XXXVI) mà có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I-Aa-b-2) bằng phản ứng với hydrazin trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol.

Hợp chất có công thức (I-Aa) trong đó R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế tuỳ ý, hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa-k), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1B.

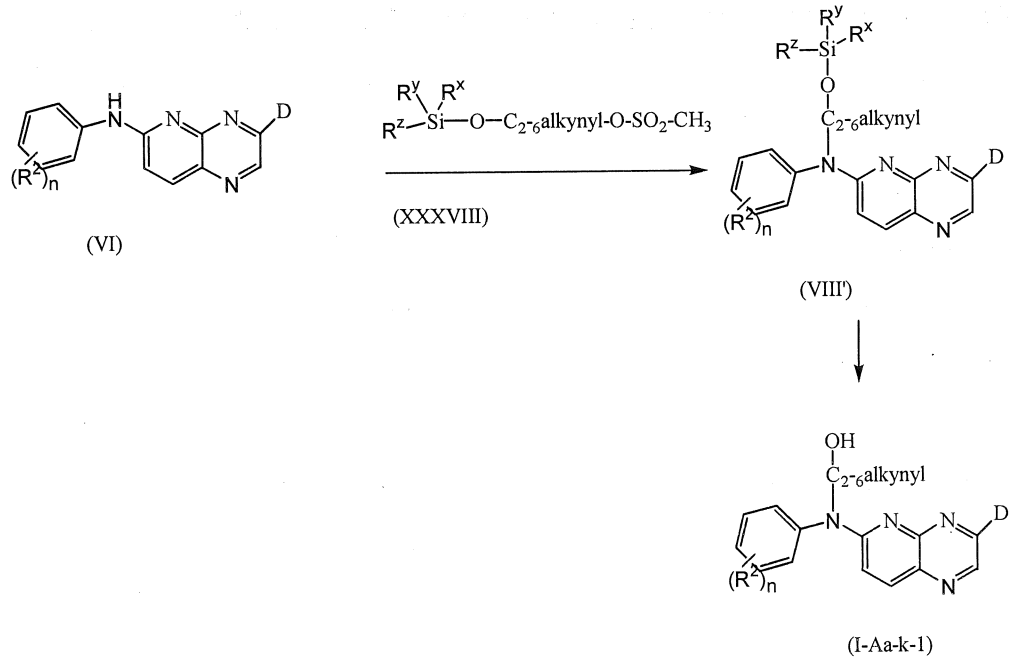
Sơ đồ 1B



Trong sơ đồ 1B, hợp chất trung gian có công thức (VI) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức W_{11}-R^{3e} trong đó R^{3e} là C_{2-6}alkynyl được thế tuỳ ý và W_{11} là nhóm dời chuyển thích hợp chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ cloro hoặc –O-S(=O)$_2$-CH_3, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit. Hợp chất trung gian W_{11}-R^{3e} trong đó W_{11} là –O-S(=O)$_2$-CH_3, có thể được điều chế bằng cách cho dẫn xuất rượu tương ứng phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin hoặc 4-dimetylaminopyridin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Hợp chất có công thức (I-Aa-k), trong đó R^{3e} là C_{2-6}alkynyl được thế bằng hydroxyl, hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa-k-1), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1C sau đây.

Sơ đồ 1C

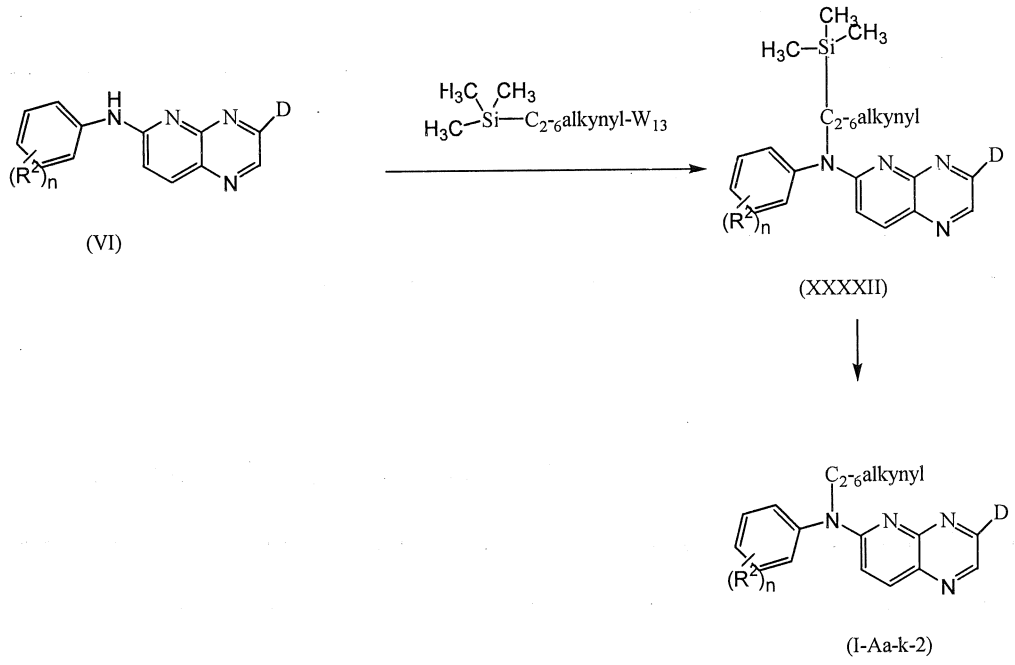


Trong sơ đồ 1C, hợp chất trung gian có công thức (VI) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXXVIII) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIII'), mà được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I-Aa-k-1) bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran. Phản ứng này cũng có thể được thực hiện với tetrabutyl amoni florua trong sự có mặt của dung môi thích hợp chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

Theo cách khác, thay vì hợp chất trung gian có công thức (XXXVIII), halo-C_{2-6}alkynyl-O-Si(R^x)(R^y)(R^z) cũng có thể được sử dụng.

Hợp chất có công thức (I-Aa-k), trong đó R^{3e} là C_{2-6}alkynyl, hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa-k-2), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1D sau đây.

Sơ đồ 1D

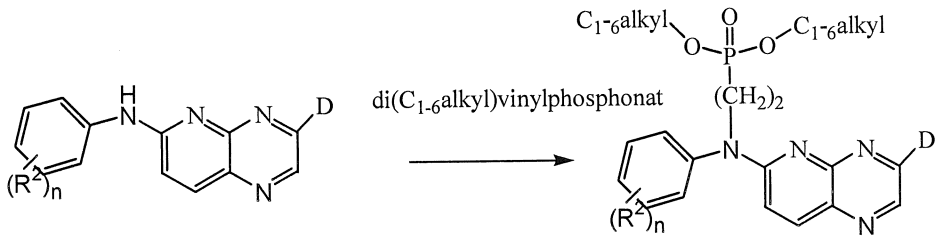


Trong sơ đồ 1D, hợp chất có công thức (I-Aa-k-2) được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất trung gian có công thức (XXXXII) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol và dạng tương tự. Hợp chất trung gian có công thức (XXXXII) này có thể được

điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với W_{13}-C_{2-6}alkynyl-$Si(CH_3)_3$ trong đó W_{13} là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halogen, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I-Aa), trong đó R^3 là etyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Aa-l), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1E sau đây.

Sơ đồ 1E

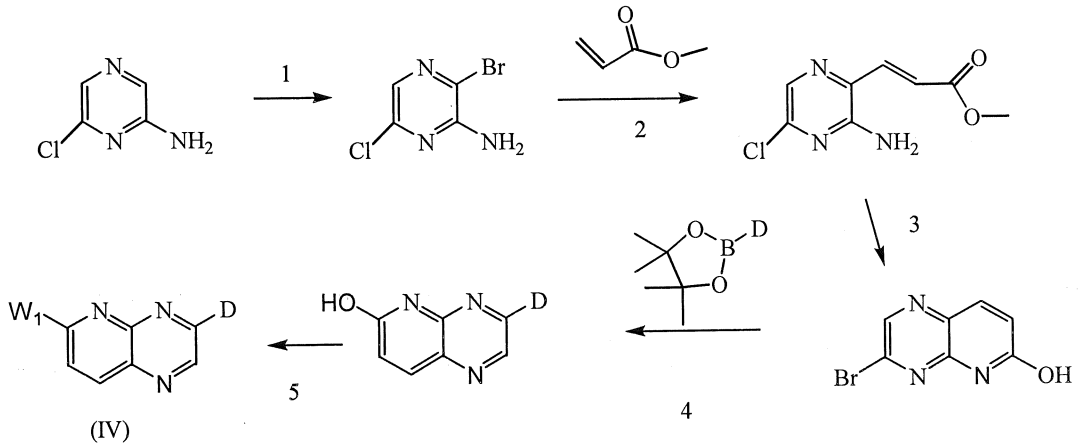


(VI) (I-Aa-l)

Trong sơ đồ 1E, hợp chất trung gian có công thức (VI) được phản ứng với di(C_{1-6}alkyl)vinylphosphonat trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tri-N-butylphosphin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril tạo ra hợp chất có công thức (Ia-l).

Hợp chất trung gian có công thức (IV) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 2 sau đây.

Sơ đồ 2



(IV)

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

1: trong sự có mặt của chất đưa vào nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ *N*-bromosuxinimit và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ clorofom (W^a là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ cloro.

2: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ bis(tri-tert-butyl-phosphin)paladi(0), bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

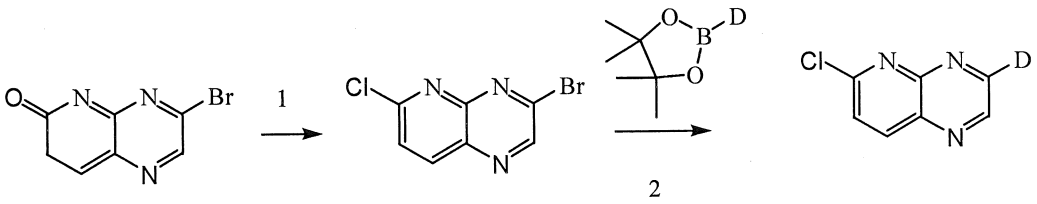
3: trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HBr/axit axetic.

4: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ Na_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,2-dimetoxyetan và nước.

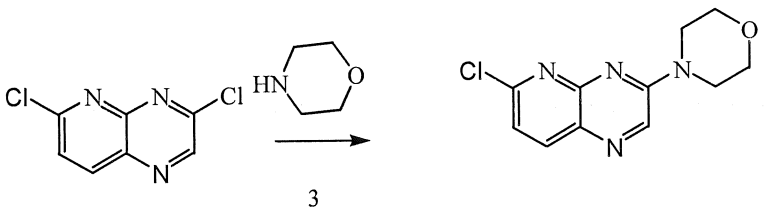
5: trong sự có mặt của chất đưa vào nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $POCl_3$.

Hợp chất trung gian có công thức (IV) cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 2A sau đây.

Sơ đồ 2A



hoặc



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

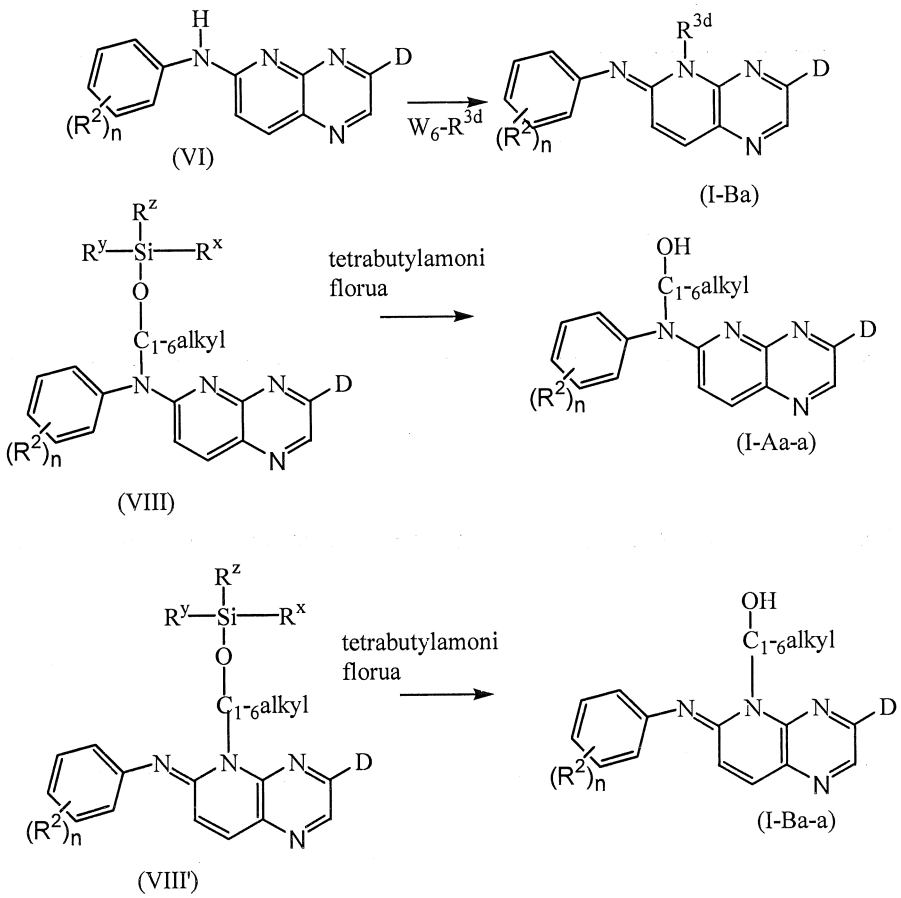
1: trong sự có mặt của $POCl_3$ và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc 1,2-dicloroetan.

2: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ Na_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,2-dimetoxyetan và nước, dimetylete; hoặc

3: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-B) trong đó Y là D (E là liên kết), hợp chất này được thể hiện bởi công thức (I-Ba), có thể được điều chế theo phản ứng sau đây trong sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



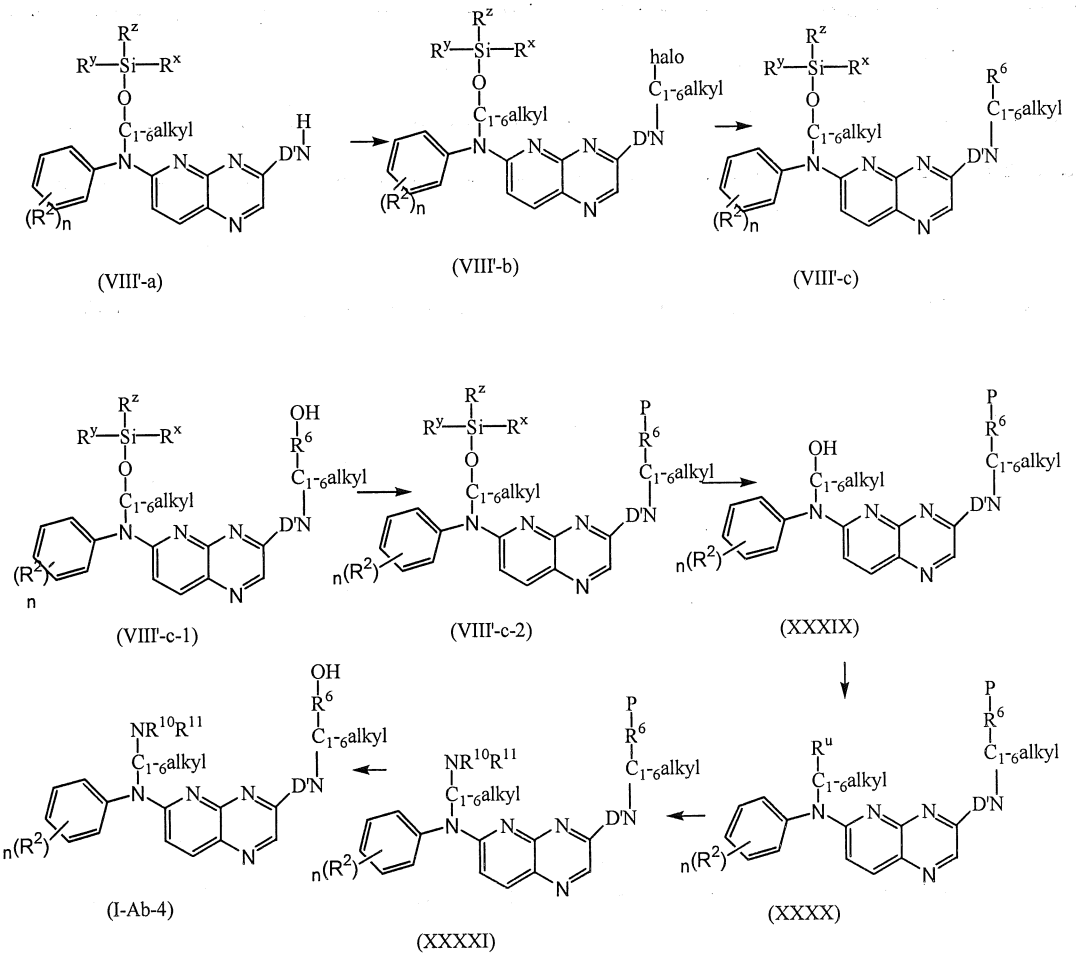
Trong sơ đồ 3, hợp chất trung gian có công thức (VI) có thể phản ứng với W_6-R^3 trong đó W_6 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và

nhóm tương tự, hoặc –O-S(=O)$_2$-CH$_3$ hoặc p-toluensulfonat, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ kali hydroxit hoặc natri hydrua, và tuỳ ý chất chuyển pha thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni bromua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 2-metyltetrahydrofuran và nước hoặc N,N-dimetylformamit, tạo ra hợp chất có công thức (I-Ba).

Hợp chất trung gian có công thức (VIII) có thể phản ứng với tetrabutylamoni florua, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran, tạo ra hợp chất có công thức (I-Aa-a). Kiểu phản ứng này cũng có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I-Ba-a).

Hợp chất trung gian có công thức (VIII') trong đó D là gốc vòng có chứa nguyên tử nitơ, có thể được phản ứng tiếp theo sơ đồ phản ứng 4 sau đây.

Sơ đồ 4



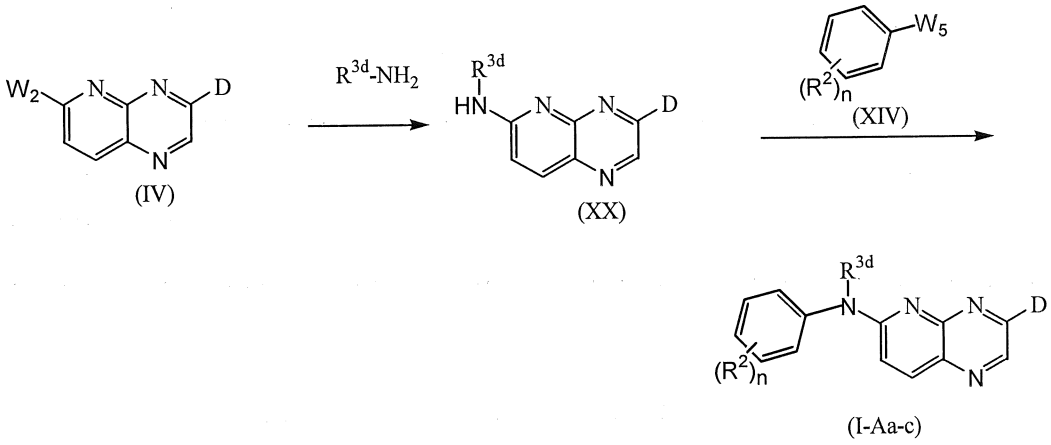
Trong sơ đồ 4, gốc D'N là gốc –D trong đó gốc vòng D có chứa nguyên tử nitơ. Hợp chất trung gian có công thức (VIII') trong đó D là D'NH, hợp chất trung gian này được thể hiện bởi công thức (VIII'-a), có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (VIII'-b) bằng phản ứng với W_{12}-C_{1-6}alkyl-halo trong đó W_{12} là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ cloro, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit. Hợp chất trung gian có công thức (VIII'-b) này có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (VIII'-c) bằng phản ứng với R^6 trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril. Khi trong hợp chất trung gian có công thức (VIII'-c) R^6 mang nhóm hydroxyl như trong hợp chất trung gian có công thức (VIII'-c-1), sau đó nhóm hydroxyl này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ P thích hợp, chẳng hạn như ví dụ –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, bằng phản ứng với C_{1-6}alkyl-C(=O)-W_{12}, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin, 4-dimetylaminopyridin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIII'-c-2) mà có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXIX) bằng phản ứng với tetrabutylamoni florua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran. Hợp chất trung gian có công thức (XXXIX) này có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXX) trong đó R^u là $–SO_2CH_3$, bằng phản ứng với metan sulfonyl clorua trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan. Cụ thể là, kiểu phản ứng này được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian có công thức (XXXX) trong đó C_{1-6}alkyl là C_{3-6}alkyl. Đối với một số biến thể của hợp chất trung gian có công thức (XXXX), ví dụ trong đó C_{1-6}alkyl là C_{1-2}alkyl, có thể ưu tiên là thực hiện phản ứng trong điều kiện không bazơ. Hợp chất trung gian có công thức (XXXX) có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXXI) bằng phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (X) trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril. Hợp chất trung gian có công thức (XXXXI) này sau đó có thể được khử bảo vệ thành hợp chất có công thức (I-Aa-b-4) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol và dạng tương tự. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật được coi như là

có thể nhận ra phản ứng được mô tả đối với gốc vòng D khác cũng được áp dụng. Hợp chất trung gian có công thức (VIII') cũng có thể được phản ứng để điều chế hợp chất theo sáng chế theo sơ đồ phản ứng như được thể hiện trong sơ đồ 1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật được coi như là có thể nhận ra trong điều kiện nào và với định nghĩa nào của R^1 trên gốc vòng D nhóm bảo vệ có thể là thích hợp để phản ứng được thực hiện. Chẳng hạn như, nhóm hydroxyl trong định nghĩa của R^1 có thể được bảo vệ bằng gốc tert. butyldimetylsilyl; nhóm NH trong định nghĩa của R^1 có thể được bảo vệ bằng nhóm $–C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng được coi như là có thể nhận ra phản ứng khử bảo vệ thích hợp.

Hợp chất có công thức (I-Aa-c) theo cách khác cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 5 dưới đây.

Sơ đồ 5

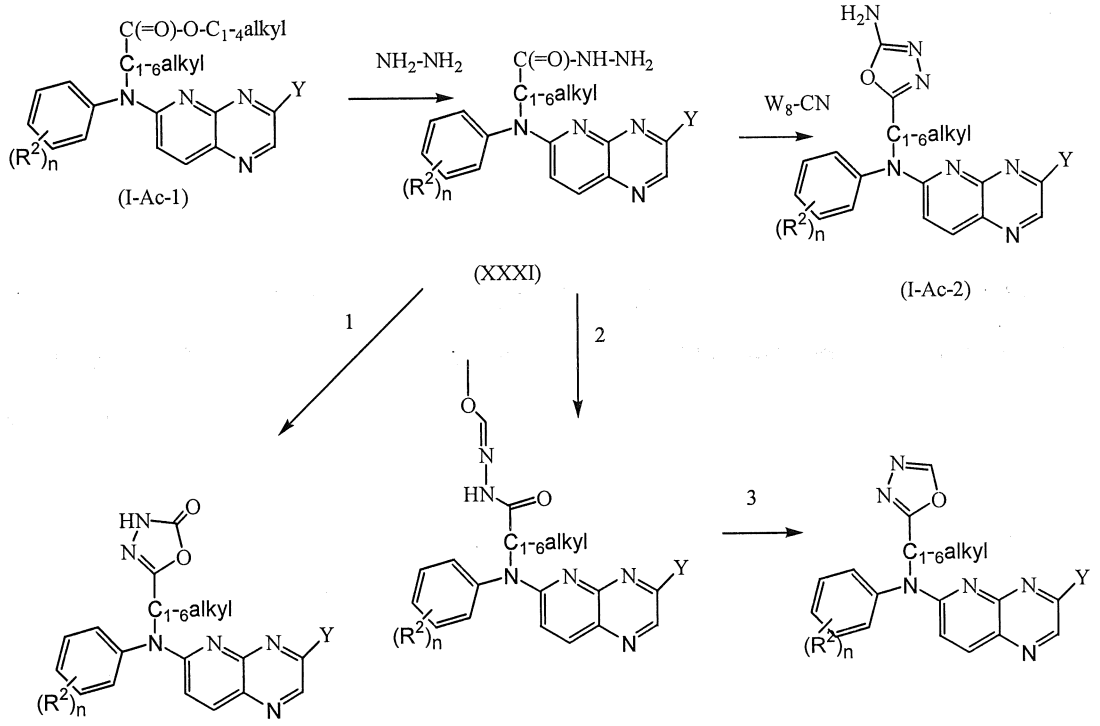


Trong sơ đồ 5, hợp chất trung gian có công thức (IV) được phản ứng với R^{3d}-NH_2 trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri tert-butoxit và phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-diphenylphosphin], tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XX) mà được phản ứng trong bước tiếp theo với hợp chất trung gian có công thức (XIV) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi (II) axetat hoặc $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzyliden axeton) dipaladi (0)), phối tử thích hợp chẳng hạn như ví dụ 2-dixyclohexylphosphino-tris-isopropyl-biphenyl hoặc 1,1'-

[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-diphenylphosphin], bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri tert-butoxit và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ etylen glycol dimetylete.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 5-amino-1,3,4-oxadiazolyl hoặc bằng 1,3,4-oxadiazolyl hoặc bằng 2(3H)-1,3,4-oxadiazolonyl có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 6 dưới đây.

Sơ đồ 6

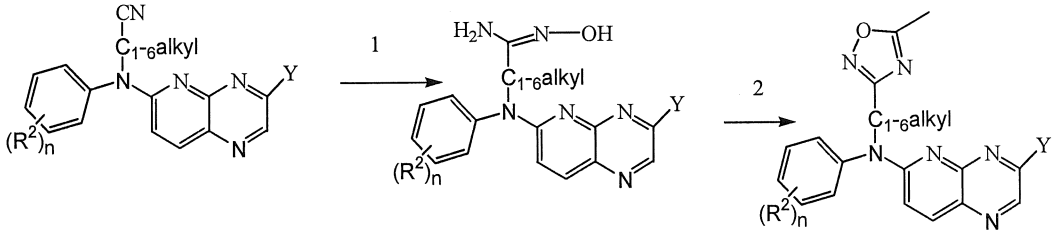


Trong sơ đồ 6, hợp chất có công thức (I-Ac-1) được phản ứng với NH_2-NH_2 trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XXXI) mà sau đó được phản ứng trong bước tiếp theo với W_8-CN, trong đó W_8 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $NaHCO_3$ và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ nước hoặc dioxan. Hợp chất trung gian có công thức (XXXI) có thể được phản ứng tiếp như được mô tả trong bước 1 trong sơ đồ ở trên trong sự có mặt của 1,1'-cacbonyldiimidazol và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan. Hoặc hợp chất trung gian có công thức (XXXI) có thể được phản ứng như được

mô tả trong bước 2 trong sơ đồ ở trên trong sự có mặt của trimetylorthoformat. Hợp chất trung gian thu được có thể được phản ứng tiếp như được mô tả trong bước 3 trong sơ đồ ở trên trong sự có mặt của xylen.

Sơ đồ phản ứng 6A mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 5-metyl-1,2,4-oxadiazolyl.

Sơ đồ 6A



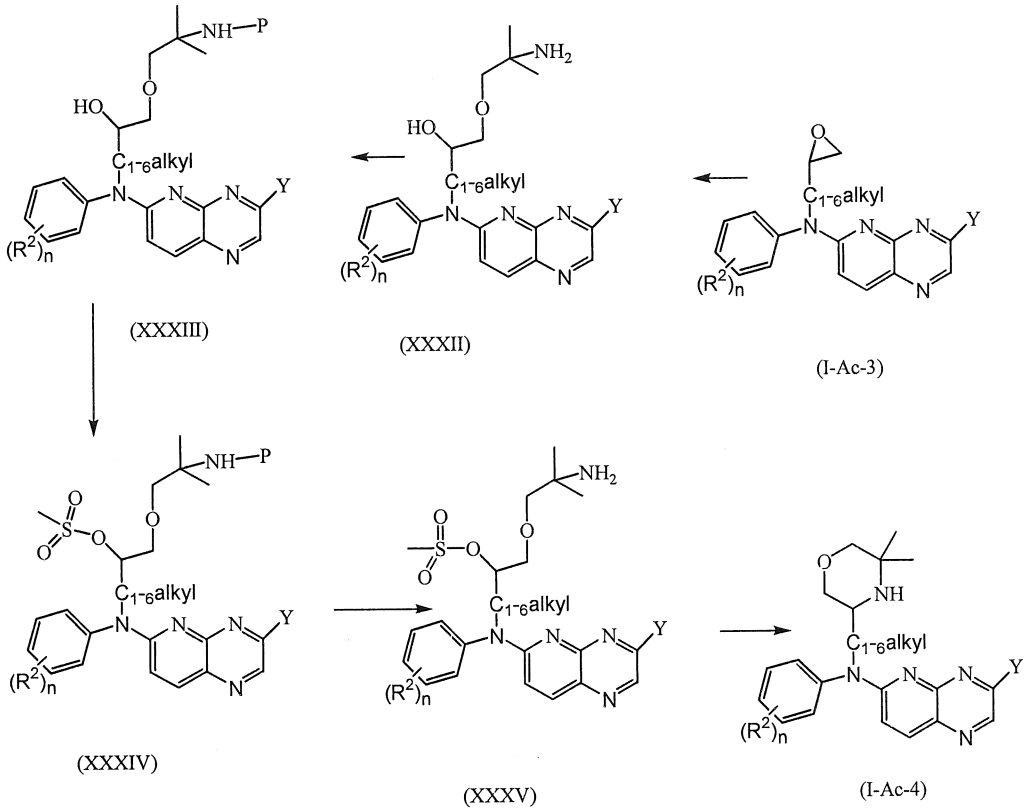
Trong sơ đồ 6A, áp dụng các điều kiện phản ứng sau đây:

1: trong sự có mặt của hydroxylamin HCl, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol.

2: trong sự có mặt của natri etoxit và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 3,3-dimetyl-morpholin có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 7 dưới đây.

Sơ đồ 7

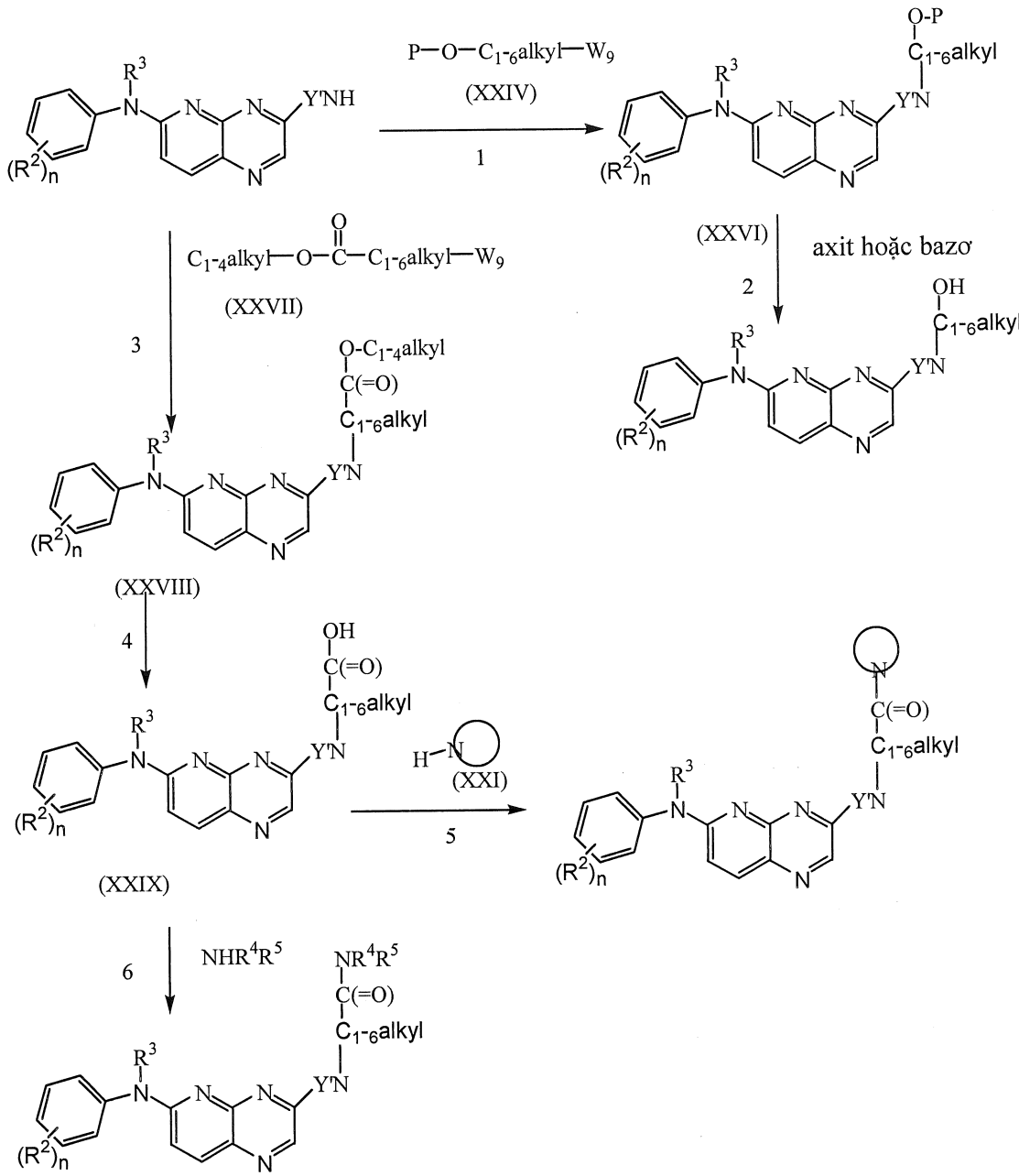


Trong sơ đồ 7, hợp chất có công thức (I-Ac-3) được phản ứng với 2-amino-2-metyl-1-propanol trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH và trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XXXII) mà gốc NH_2 của nó được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ P thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $–C(=O)-O-C(CH_3)_3$, bằng phản ứng với chẳng hạn như di-tert-butyl dicacbonat trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan và bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $NaHCO_3$, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XXXIII). Trong bước tiếp theo, hợp chất trung gian này được phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan và bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XXXIV). Cụ thể là, kiểu phản ứng này được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian có công thức (XXXIV) trong đó C_{1-6}alkyl là C_{3-6}alkyl. Đối với một số biến thể của hợp chất trung gian có công thức (XXXIV), ví dụ trong đó C_{1-6}alkyl là C_{1-2}alkyl có thể ưu tiên là thực hiện phản ứng trong điều kiện không bazơ. Hợp chất trung gian có công thức (XXXIV) được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXV) bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit trifloaxetic,

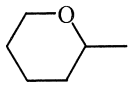
trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan. Hợp chất trung gian có công thức (XXXV) được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I-Ac-4) bằng phản ứng với bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ *N,N*-diisopropyletylamin và trietylamin trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol.

Như đã thể hiện ở trên, hợp chất có công thức (I) hoặc một số hợp chất trung gian được mô tả ở trên có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất được bảo vệ tương ứng. Các phản ứng bảo vệ-khử bảo vệ được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 8 sau đây.

Sơ đồ 8



Trong sơ đồ 8, gốc Y'N là gốc –E-D trong đó gốc vòng D có chứa nguyên tử nitơ. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydroxyC_{1-6}alkyl có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất trung gian có công thức (XXVI) trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HCl hoặc axit trifloaxetic, hoặc chất khử nhóm silyl thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutyl amoni florua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như rượu, ví dụ metanol hoặc tetrahydrofuran (bước 2). Hợp chất trung gian có công

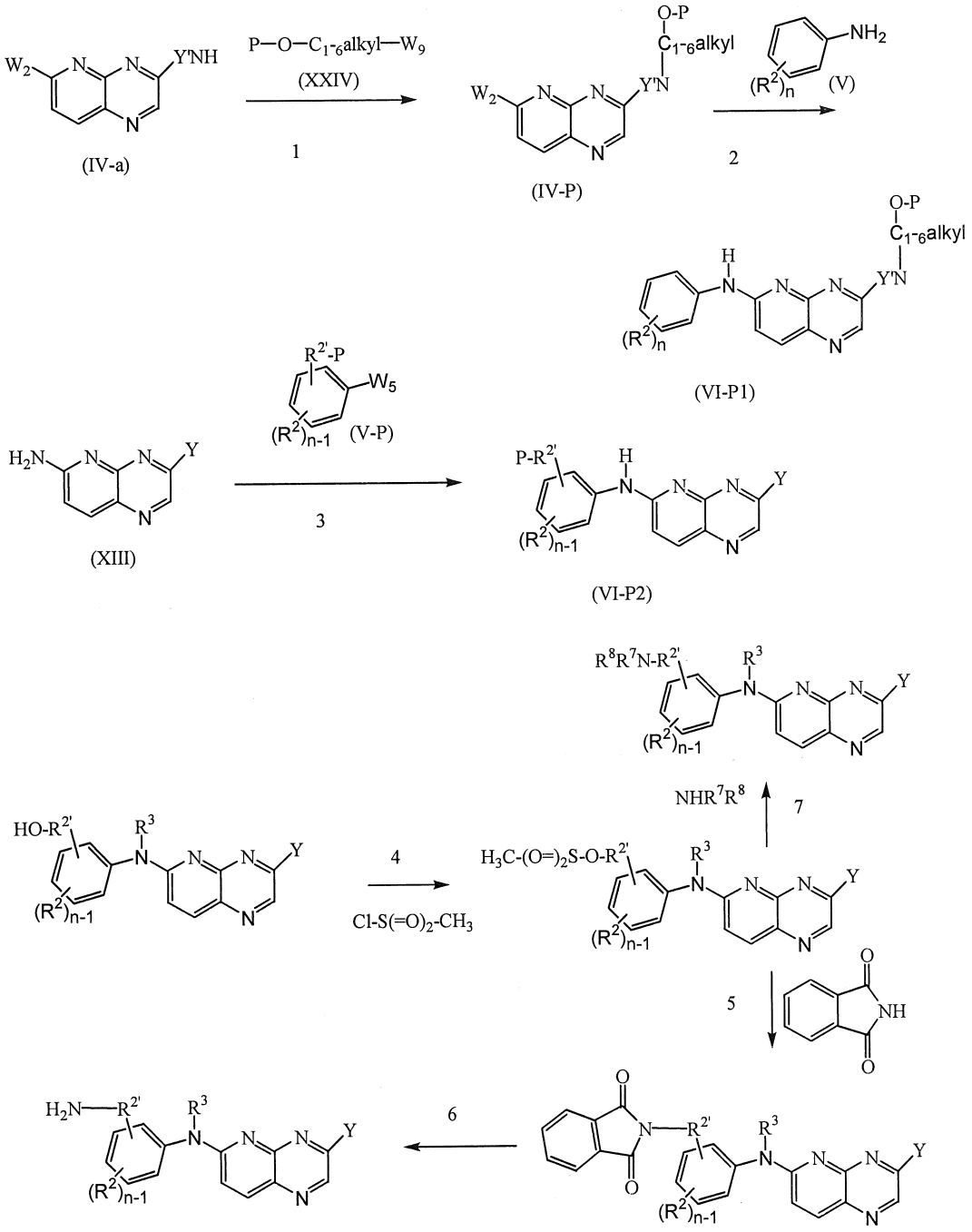
thức (XXVI) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydro phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXIV) trong đó W_9 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và nhóm tương tự và P là nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ hoặc  , trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua hoặc K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc axetonitril (bước 1).

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$ trong đó R^6 là vòng có chứa nitơ thích hợp được liên kết với gốc C(=O) thông qua nguyên tử nitơ có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXIX) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXI) trong sự có mặt của chất phản ứng nối peptit thích hợp chẳng hạn như, 1-hydroxy-benzotriazol và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl carbodiimit HCl (bước 5). Hợp chất trung gian có công thức (XXIX) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXVIII) phản ứng với LiOH trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran hoặc nước (bước 4). Hợp chất trung gian có công thức (XXVIII) có thể được điều chế như đã minh hoạ trong bước 3 với hợp chất trung gian có công thức (XXVII) trong đó W_9 là như được xác định ở trên, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

Bước 6 minh hoạ phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) bắt đầu từ hợp chất trung gian có công thức (XXIX) bằng phản ứng với NHR^4R^5 trong sự có mặt của chất phản ứng nối peptit thích hợp chẳng hạn như 1-hydroxy-benzotriazol và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl carbodiimit HCl và bazơ thích hợp, chẳng hạn như trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Các phản ứng bảo vệ-khử bảo vệ khác cũng có thể được sử dụng như thể hiện trong sơ đồ phản ứng 9 sau đây.

Sơ đồ 9



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

1: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

2: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri tert-butoxit, phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-diphenylphosphin] và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan hoặc etylen glycol dimetylete.

3: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri tert-butoxit, phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-diphenylphosphin] và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan hoặc etylen glycol dimetylete.

4: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

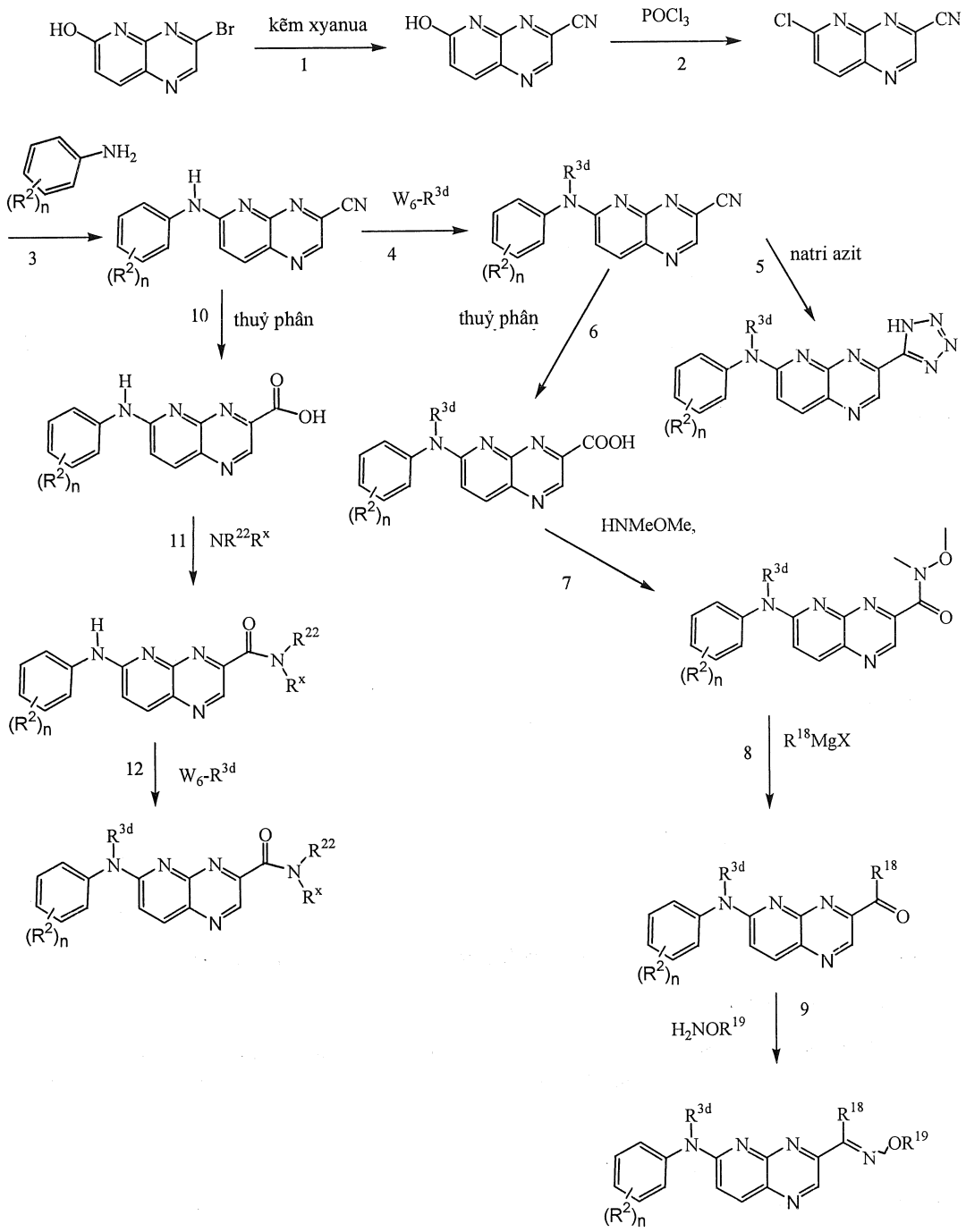
5: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1-metyl-2-pyrolidinon.

6: trong sự có mặt của hydrazin monohydrat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol.

7: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

Hợp chất có công thức (I-A) cũng có thể được điều chế như thể hiện trong sơ đồ phản ứng 10 sau đây.

Sơ đồ 10



Trong sơ đồ 10, áp dụng các điều kiện phản ứng sau đây:

1: trong sự có mặt của kẽm xyanua, chất xúc tác thích hợp chẳng hạn như ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi, phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ triphenylphosphin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril

2: trong sự có mặt của chất clo hoá chẳng hạn như ví dụ $POCl_3$

3: trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ n-propanol

4: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, Cs_2CO_3 hoặc kali hydroxit và chất chuyển pha thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni bromua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 2-metyltetrahydrofuran, nước hoặc axetonitril

5: trong sự có mặt của amoni clorua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit

6-7: sự thuỷ phân thứ nhất của CN thành axit theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực, sau đó là cho axit thu được phản ứng với $NH(CH_3)(OCH_3)$ trong sự có mặt của chất nối thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N-3-(etylcacbonimidoyl)-N1,N1-dimetyl-1,3-ropanediamin, hydroclorua (1:1), chất nối peptit thích hợp chẳng hạn như ví dụ hydroxybenzotriazol và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran hoặc diclometan

8: phản ứng với chất phản ứng Grignard thích hợp trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran

9: trong sự có mặt của pyridin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol

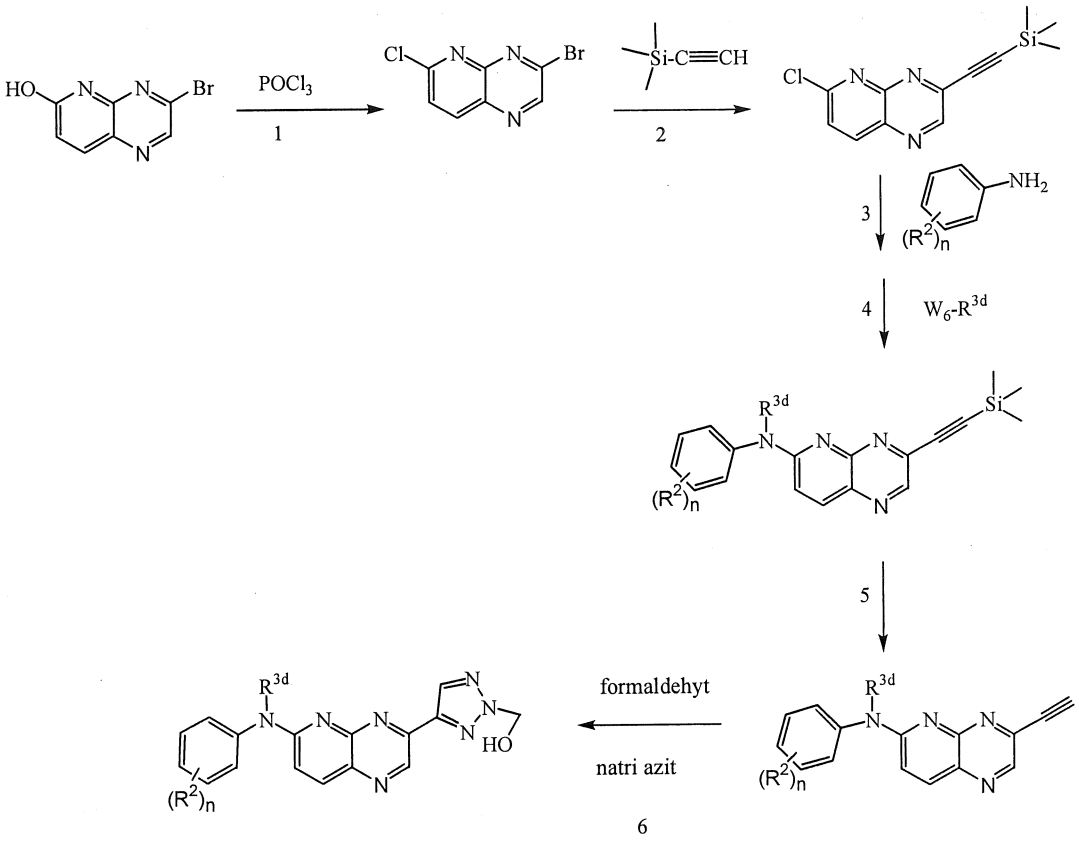
10: sự thuỷ phân của CN thành axit theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực

11: trong sự có mặt của chất nối thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N-3-(etylcacbonimidoyl)-N1,N1-dimetyl-1,3-propandiamin, hydroclorua (1:1), chất nối peptit thích hợp chẳng hạn như ví dụ hydroxybenzotriazol và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran hoặc diclometan. R^x là $-(CR^{22}R^{23})_s-D$.

12: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, Cs_2CO_3 hoặc kali hydroxit và chất chuyển pha thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni bromua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 2-metyltetrahydrofuran, nước hoặc axetonitril.

Hợp chất có công thức (I-A) cũng có thể được điều chế như thể hiện trong sơ đồ phản ứng 11 sau đây.

Sơ đồ 11



Trong sơ đồ 11, áp dụng các điều kiện phản ứng sau đây:

1: trong sự có mặt của chất clo hoá chẳng hạn như ví dụ $POCl_3$

2: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclorobis(triphenylphosphin) paladi (II) và đồng iodua, tuỳ ý phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ triphenylphosphin, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit

3: trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ n-propanol

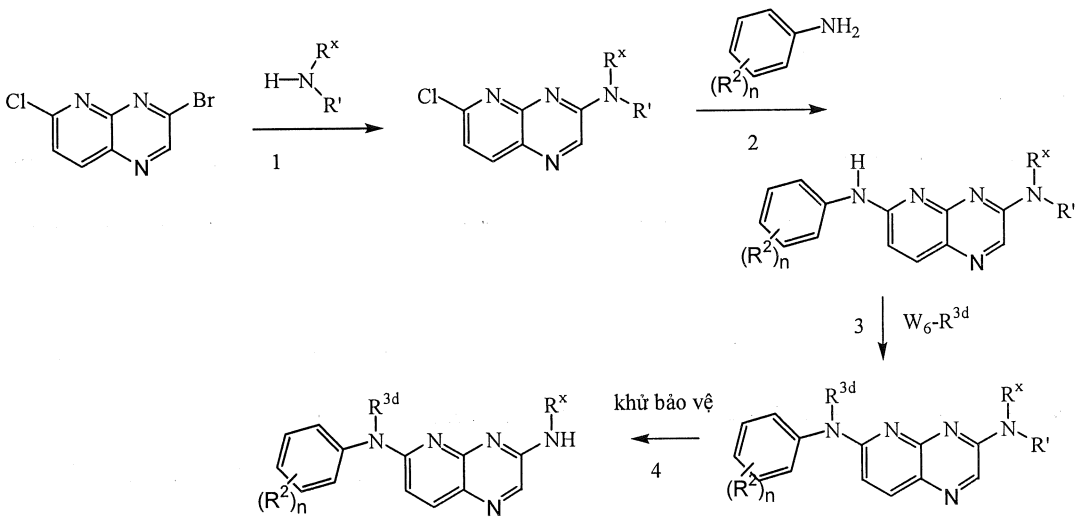
4: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, Cs_2CO_3, hoặc kali hydroxit và chất chuyển pha thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni bromua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 2-metyltetrahydrofuran, nước hoặc axetonitril

5: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydroxyt và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol.

6: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ đồng sulfat và natri L ascorbat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan và axit axetic.

Hợp chất có công thức (I-A) cũng có thể được điều chế như thể hiện trong sơ đồ phản ứng 12 sau đây.

Sơ đồ 12



Trong sơ đồ 12, áp dụng các điều kiện phản ứng sau đây: R^x là $-(CR^{22}R^{23})_s-D$ và R' là R^{22} hoặc nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ benzyl

1: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ xesi cacbonat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit

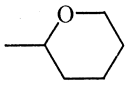
2: trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ n-propanol. Theo cách khác phản ứng này cũng có thể được thực hiện trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn như natri tert-butoxit hoặc Cs_2CO_3, phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,1'-[1,1'-

binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-diphenylphosphin] và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan hoặc etylen glycol dimetylete và nước hoặc N-metyl-pyrolidon

3: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, Cs_2CO_3, hoặc kali hydroxit và chất chuyển pha thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni bromua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 2-metyltetrahydrofuran, nước hoặc axetonitril

4: sự khử bảo vệ theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực trong trường hợp R' là nhóm bảo vệ thích hợp.

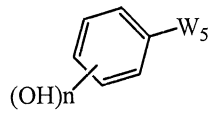
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật được coi như là có thể nhận ra được rằng phản ứng nào trong số các phản ứng được mô tả ở trên đối với hợp chất (I-A) cũng có thể áp dụng được đối với hợp chất có công thức (I-B).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật được coi như là có thể nhận ra trong điều kiện nào và trên phần nào của phân tử nhóm bảo vệ có thể là thích hợp. Chẳng hạn như, nhóm bảo vệ trên phần tử thế R^1 hoặc trên gốc D, hoặc nhóm bảo vệ trên phần tử thế R^3 hoặc trên phần tử thế R^2 hoặc dạng kết hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng được coi như là có thể nhận ra được nhóm bảo vệ khả thi nhất, chẳng hạn như ví dụ –C(=O)-O-C_{1-4}alkyl hoặc  hoặc -$Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ hoặc -CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3 hoặc -CH_2-O-CH_2-CH_2-$Si(CH_3)_3$. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng được coi như là có thể nhận ra được điều kiện phản ứng khử bảo vệ khả thi nhất, chẳng hạn như ví dụ axit thích hợp, ví dụ axit trifloaxetic, axit clohydric, hoặc muối thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni florua. Từ đây về sau cũng có thể đề cập đến ví dụ được mô tả trong phần thí nghiệm dưới đây.

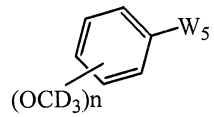
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng được coi như là có thể nhận ra được rằng khi R^1 là C(=O)-morpholinyl, R^1 này có thể được điều chế từ –C(=O)-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-SO_2-4-metylphenyl, trong sự có mặt của natri hydrua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit. Hoặc khi R^1

là –NH-C(=O)-morpholinyl, R^1 này có thể được điều chế từ –NH-C(=O)-O-C$(CH_3)_3$ trong sự có mặt của morpholin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1-metyl-2-pyrolidinon. Hoặc khi R^1 là hydroxylC_{1-6}alkyl, ví dụ –CH_2-CH_2-OH, R^1 này có thể được điều chế từ hợp chất trung gian alkoxycacbonyl tương ứng, ví dụ –CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3, trong sự có mặt của Dibal-H 1M trong hexan và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đoteri hoá. Các hợp chất được đoteri hoá này có thể được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian được đoteri hoá thích hợp trong quy trình tổng hợp. Chẳng hạn như hợp chất trung gian có công thức (IV-a)



có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (IV-b)



bằng phản ứng với iodometan-D3 trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ xesi cacbonat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril.

Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được chuyển hoá lẫn nhau thông qua phản ứng hoặc sự biến đổi nhóm chức đã biết trong lĩnh vực.

Chẳng hạn như, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là tetrahydropyranyl có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydro, bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HCl hoặc axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan, dioxan hoặc rượu, ví dụ metanol, isopropanol và chất tương tự.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là monohaloalkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng gốc vòng như được xác định trong bản mô tả này ở trên bằng hợp chất trung gian có công thức (XXI) và được liên kết với gốc C_{1-6}alkyl bằng nguyên tử nitơ, bằng phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXI) tuỳ ý trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin hoặc K_2CO_3 hoặc natri hydrua, và tuỳ ý trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril, N,N-dimetylformamit

hoặc 1-metyl-2-pyrolidinon. Đối với gốc R^3, kiểu phản ứng này được sử dụng cụ thể để điều chế hợp chất trong đó C_{1-6}alkyl là C_{3-6}alkyl. Đối với một số biến thể của hợp chất, ví dụ trong đó C_{1-6}alkyl là C_{1-2}alkyl, có thể ưu tiên thực hiện phản ứng trong điều kiện không bazơ.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl-OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl-F bằng phản ứng với dietylaminosulfur triflorua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan và trong sự có mặt của lượng xúc tác của rượu, chẳng hạn như ví dụ etanol. Tương tự, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^9 trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^9 trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng F, bằng phản ứng với dietylaminosulfur triflorua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^9 trong đó R^6 hoặc R^9 nêu trên được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^9 trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng –CH_2-OH, bằng phản ứng với $LiAlH_4$ trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng amino, bằng phản ứng với hydrazin monohydrat trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng amino, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, bằng phản ứng với Cl-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng halo, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl

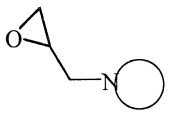
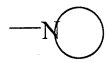
được thế bằng NR^4R^5 hoặc $NR^{10}R^{11}$, bằng phản ứng với NHR^4R^5 hoặc $NHR^{10}R^{11}$, bằng cách sử dụng amino này ở lượng dư lớn hoặc trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril, N,N-dimetylaxetamit hoặc 1-metyl-pyrolidinon. Đối với gốc R^3, kiểu phản ứng này được sử dụng cụ thể để điều chế hợp chất trong đó C_{1-6}alkyl là C_{3-6}alkyl. Đối với một số biến thể của hợp chất, ví dụ trong đó C_{1-6}alkyl là C_{1-2}alkyl, có thể ưu tiên thực hiện phản ứng trong điều kiện không bazơ.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydro, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là polyhaloC_{1-6}alkyl hoặc polyhydroxyC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl hoặc $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ hoặc $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, bằng phản ứng với polyhaloC_{1-6}alkyl-W hoặc polyhydroxyC_{1-6}alkyl-W hoặc C_{1-6}alkyl-W hoặc $W-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ hoặc $W-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, trong đó W là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và dạng tương tự, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua hoặc K_2CO_3 hoặc trietylamin hoặc 4-dimetylamino-pyridin hoặc diisopropylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc axetonitril hoặc diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydro cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl-OH, bằng phản ứng với $W-C_{1-6}$alkyl-O-$Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydro, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là etyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, bằng phản ứng với C_{1-6}alkyl-vinylsulfon, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol hoặc bằng phản ứng với C_{1-6}alkyl-2-bromoetylsulfon trong sự có mặt của chất khử proton thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dimethyformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydro cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là $-CH_2-CHOH-CH_2-N\bigcirc$, bằng phản

ứng với  trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, trong đó  là vòng có chứa nitơ thích hợp trong định nghĩa của R^6.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 trong đó R^6 này được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl hoặc –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$ hoặc trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 trong đó R^9 này được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl hoặc –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 hoặc R^9 không được thế, bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HCl và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan, axetonitril hoặc rượu, ví dụ rượu isopropyl. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 trong đó R^6 này là gốc vòng có chứa nguyên tử nitơ mà được thế bằng –CH_2-OH hoặc trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 trong đó R^9 này là gốc vòng có chứa nguyên tử nitơ mà được thế bằng –CH_2-OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 hoặc R^9 không được thế, bằng phản ứng với natri hydroxit, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, trong đó R^6 hoặc R^9 này không được thế, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng C_{1-6}alkyl, bằng phản ứng với W-C_{1-6}alkyl trong đó W là như được xác định ở trên, trong sự có mặt của bazơ thích hợp. Chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất cacbonyl tương ứng, bằng phản ứng với dess-Martin-periodinan, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng C_{1-6}alkyl-halo, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế

bằng C_{1-6}alkyl-CN, bằng phản ứng với natri xyanua, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ nước hoặc rượu, ví dụ etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 trong đó R^6 này không được thế hoặc trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 trong đó R^9 này không được thế, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 hoặc R^9 được thế bằng $-CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$, bằng phản ứng với formaldehyt hoặc axeton và $NaBH_3CN$, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran hoặc rượu, ví dụ metanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 có chứa phần tử thế R^6 được thế bằng OH hoặc trong đó R^3 có chứa phần tử thế R^9 được thế bằng OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó phần tử thế R^6 hoặc R^9 được thế bằng C_{1-6}alkyloxy, bằng phản ứng với W-C_{1-6}alkyl, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 có chứa phần tử thế R^6 được thế bằng C_{1-6}alkyloxy hoặc trong đó R^3 có chứa phần tử thế R^9 được thế bằng C_{1-6}alkyloxy, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó phần tử thế R^6 hoặc R^9 được thế bằng –OH bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit clohydric.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 có chứa phần tử thế R^6 được thế bằng halo hoặc trong đó R^3 có chứa phần tử thế R^9 được thế bằng halo có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó phần tử thế R^6 hoặc R^9 được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$ bằng phản ứng với $NHR^{14}R^{15}$ trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1-metyl-pyrolidinon.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng COOH, bằng phản ứng với LiOH trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (I) này trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng COOH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NH_2$ hoặc $-C(=O)-NHCH_3$ hoặc –

$C(=O)NR^{10}R^{11}$, bằng phản ứng với $NH(Si(CH_3)_3)_2$ hoặc $MeNH_3^+Cl^-$ hoặc $NHR^{10}R^{11}$ trong sự có mặt của chất phản ứng nối peptit thích hợp chẳng hạn như ví dụ 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl và 1-hydroxybenzotriazol, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp chẳng hạn như ví dụ diclometan hoặc N,N-dimetylformamit. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 4,5-dihydro-imidazol-2-yl, bằng phản ứng dưới N_2 với etylendiamin và trimetylalumin trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ toluen và heptan. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng COOH, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-N(CH_3)(OCH_3)$ bằng phản ứng với dimetylhydroxylamin, trong sự có mặt của cacbonyldiimidazol và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng , có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 2 OH, bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit trifloaxetic và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan hoặc nước. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng , cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng OH và $NR^{10}R^{11}$, bằng phản ứng với $NH_2R^{10}R^{11}$ tuỳ ý ở dạng muối, chẳng hạn như ví dụ $NHR^{10}R^{11+}Cl^-$, tuỳ ý trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua hoặc Na_2CO_3 hoặc trietylamin, chất phụ gia thích hợp chẳng hạn như ví dụ KI, và trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc rượu, ví dụ 1-butanol hoặc etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-3}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-3}alkyl được thế bằng $-C(CH_3)_2-OH$, bằng phản ứng với iodometan và bột Mg, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dietylete hoặc tetrahydrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl

được thế bằng –OH, bằng phản ứng với $LiAlH_4$ trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl được thế bằng –OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl bằng phản ứng với Cl-C(=O)-C1-6alkyl trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

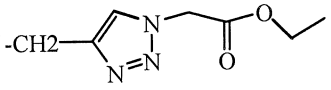
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là $–CH_2-CH=CH_2$, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là $–CH_2-CHOH-CH_2-OH$, bằng phản ứng với kali permanganat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axeton hoặc nước.

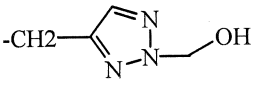
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-4}alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(C_{1-4}alkyl)=N-OH, bằng phản ứng với hydroxylamin, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ pyridin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH_2, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-C(=O)-R^6 hoặc bằng -NH-C(=O)-C_{1-6}alkyl hoặc bằng -NH-C(=O)-polyhydroxyC_{1-6}alkyl hoặc bằng -NH-C(=O)-polyhaloC_{1-6}alkyl hoặc bằng -NH-C(=O)-polyhydroxypolyhaloC_{1-6}alkyl, bằng phản ứng với chất tương tự COOH tương ứng, ví dụ R^6-COOH hoặc CF_3-C(CH_3)(OH)-COOH và dạng tương tự, trong sự có mặt của chất phản ứng nối peptit thích hợp chẳng hạn như 1-hydroxy-benzotriazol và 1-(3-dimetylamino)propyl)carbodiimit tuỳ ý trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin. Hợp chất có công thức (I) này trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH_2, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH-C(=O)-CF_3, bằng phản ứng với trifloaxetic anhydrit, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH_2, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-polyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ $–NH-CH_2-CH_2-F$, bằng

phản ứng với polyhaloC_{1-6}alkyl-W, với W như được xác định ở trên, ví dụ iodo-2-floetan, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc dioxan. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH_2 cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-R^6 hoặc –N(R^6)$_2$ trong đó R^6 là ví dụ oxetan, bằng phản ứng với R^6 thích hợp trong sự có mặt của chất khử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri triaxetoxyborohydrua, axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit axetic và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,2-dicloroetan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng xyano, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng tetrazolyl bằng phản ứng với natri azit và $NH_4^+Cl^-$ trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là -CH2-C≡CH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là  , bằng phản ứng với etyl azidoaxetat trong sự có mặt của CuI và bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diisopropylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là -CH2-C≡CH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là  bằng phản ứng với natri azit và formaldehyt, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $CuSO_4$ và natri L ascorbat, axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit axetic và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{2-6}alkynyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, bằng phản ứng với W-R^9 trong đó W là như được xác định ở trên, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclorobis(triphenylphosphin)paladi, chất đồng xúc tác thích hợp chẳng hạn như CuI, bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dimetylsulfoxit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm R^9 được thế bằng halo, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm R^9 được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$ bằng phản ứng với $NHR^{14}R^{15}$ trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1-metyl-2-pyrolidinon.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm C_{2-6}alkynyl, có thể được hydro hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm C_{2-6}alkyl trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi trên than và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ etylaxetat.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm C_{2-6}alkynyl, có thể được hydro hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm C_{2-6}alkenyl trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ chất xúc tác Lindlar và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ etylaxetat.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OH)_2$ bằng phản ứng với bromotrimetylsilan trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó phần tử thế R^9 được thế bằng =O, có thể được chuyển hoá thành phần tử thế R^9 được khử tương ứng bằng phản ứng với chất khử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $LiAlH_4$ trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^9$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9 bằng phản ứng với chất khử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri borohydrua, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm $-NHR^{10}$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý bằng $-NR^{10}-(C=O)-$, bằng phản ứng với C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý bằng W-(C=O) tương ứng trong đó W là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ cloro và

dạng tương tự, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril hoặc diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NR^{10}(benzyl) có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NHR^{10}, bằng phản ứng với 1-cloetylclorofomat trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là piperidin không được thế, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 1-metyl-piperidin, bằng phản ứng với iodometan trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ kali cacbonat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydro có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý, bằng phản ứng với C_{1-6}alkyl-W được thế tuỳ ý trong đó W là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và nhóm tương tự, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ kali cacbonat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là halo, ví dụ bromo, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là xyano, bằng phản ứng với kẽm xyanua, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $Pd_2(dba)_3$ và phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

Phần tử thế R^2 là xyano có thể được chuyển hoá thành $–CH_2-NH_2$ bằng cách hydro hoá trong sự có mặt của NH_3 và niken.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là $–OCH_3$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là –OH bằng phản ứng với bo tribromua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan.

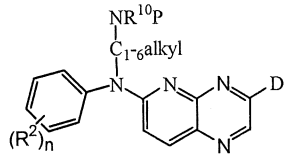
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là –OH có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là $–OCH_3$ bằng phản ứng với metyl iot trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ kali cacbonat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là hydro, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là $-CHOH-CF_3$ bằng phản ứng với trifloaxetaldehyt metyl hemiketal.

Đối với phản ứng chuyển hoá, cũng có thể tham chiếu đến ví dụ được mô tả trong phần thí nghiệm dưới đây.

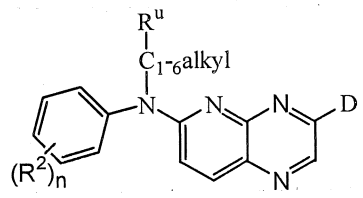
Một khía cạnh khác của sáng chế là quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này, mà quy trình này bao gồm các bước:

(i) khử bảo vệ hợp chất có công thức (XXX) trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ nhóm butyloxycacbonyl ($-CO_2C(CH_3)_3$) trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HCl hoặc axit trifloaxetic;



(XXX) hoặc

(ii) phản ứng của hợp chất có công thức (IX) hoặc (IX'):

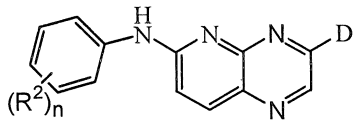


(IX) : R^u là $-O-(S=O)_2-CH_3$

(IX'): R^u là Cl

hoặc dạng được bảo vệ của chúng, với amin được thế thích hợp hoặc dẫn xuất phản ứng của chúng, chẳng hạn như ví dụ $NHR^{10}R^{11}$ (X), $NHR^{10}P$ (X-a) hoặc (XXI), ví dụ trong bình kín, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và/hoặc trong sự có mặt hoặc vắng mặt của dung môi chẳng hạn như axetonitril, N,N-dimetylformamit hoặc N,N-dimetylaxetamit; hoặc

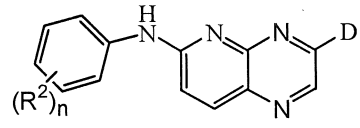
(iii) phản ứng của hợp chất có công thức (VI):



(VI)

hoặc dạng được bảo vệ của chúng, với hợp chất có công thức W_6-C_{1-6}alkyl-$NR^{10}P$ trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp và W_6 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và dạng tương tự, hoặc –O-S(=O)$_2$-CH_3, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và dung môi thích hợp, ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc N,N-dimetylaxetamit, sau đó là bằng cách loại bỏ P và tuỳ ý loại bỏ nhóm bảo vệ khác bất kỳ có mặt; hoặc

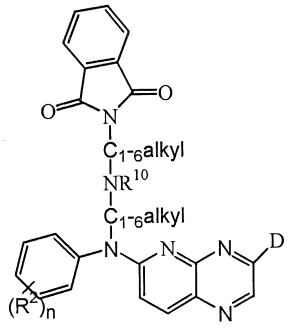
(iv) phản ứng của hợp chất có công thức (VI):



(VI)

hoặc dạng được bảo vệ của chúng, với hợp chất có công thức W_6-C_{1-6}alkyl-NHR^{10} trong đó W_6 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo và nhóm tương tự, hoặc –O-S(=O)$_2$-CH_3, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua và dung môi thích hợp, ví dụ N,N-dimetylformamit hoặc N,N-dimetylaxetamit;

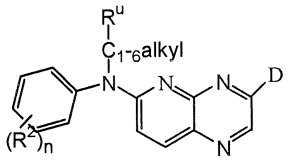
(v) phản ứng của hợp chất có công thức (XXXVI)



(XXXVI)

với hydrazin trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol;

(vi) phản ứng của hợp chất có công thức (IX-1) trong đó R^u là $–O-S(=O)_2-CH_3$,



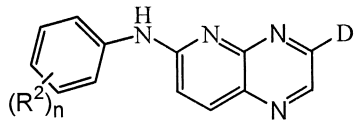
(IX-1)

+ $NHR^{10}R^{11}$

(X)

với hợp chất trung gian có công thức (X) trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril;

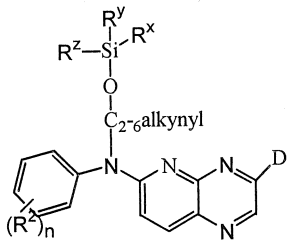
(vii) phản ứng của hợp chất có công thức (VI)



(VI)

với hợp chất trung gian có công thức $W_{11}-R^{3b}$ trong đó R^{3b} là C_{2-6}alkynyl được thế tuỳ ý và W_{11} là nhóm dời chuyển thích hợp chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ cloro, hoặc $–O-S(=O)_2-CH_3$, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ NaH và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit;

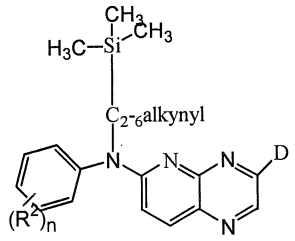
(viii) phản ứng của hợp chất có công thức (VIII') trong đó R^x và R^y là C_{1-4}alkyl và R^z là C_{1-4}alkyl hoặc phenyl,



(VIII')

với axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran;

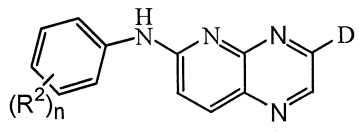
(viii) khử bảo vệ hợp chất có công thức (XXXXII)



(XXXXII)

trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol và dạng tương tự;

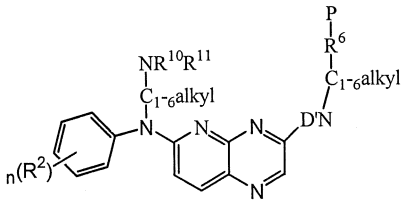
(ix) phản ứng của hợp chất có công thức (VI)



(VI)

với di(C_{1-6}alkyl)vinylphosphonat trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tri-N-butylphosphin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ axetonitril;

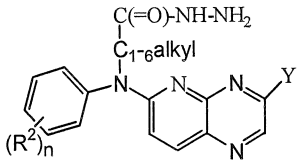
(x) khử bảo vệ hợp chất có công thức (XXXXI) trong đó gốc D'N là gốc D trong đó gốc D này có chứa nguyên tử nitơ



(XXXXI)

trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol và dạng tương tự;

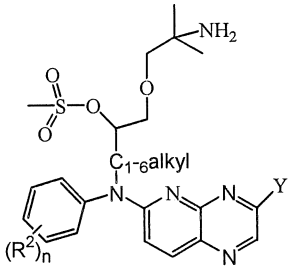
(xi) phản ứng của hợp chất có công thức (XXXI)



(XXXI)

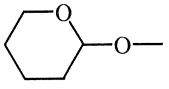
với W_8-CN, trong đó W_8 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ $NaHCO_3$ và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ nước hoặc dioxan;

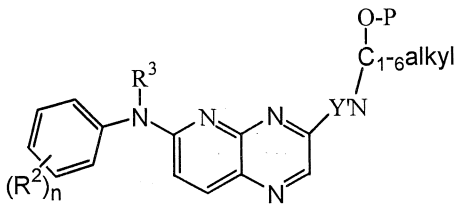
(xii) phản ứng của hợp chất có công thức (XXXV)



(XXXV)

với bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ *N,N*-diisopropyletylamin và trietylamin, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ metanol;

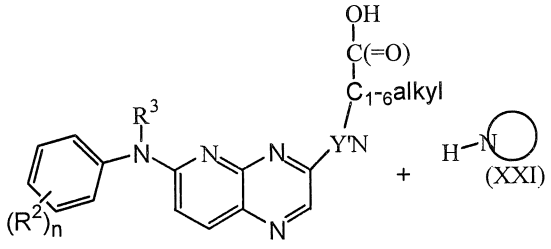
(xiii) khử bảo vệ hợp chất có công thức (XXVI) trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp chẳng hạn như ví dụ –O-Si$(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ hoặc  , trong đó Y'N là gốc –E-D trong đó gốc vòng D có chứa nguyên tử nitơ



(XXVI)

trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn như ví dụ HCl hoặc axit trifloaxetic hoặc chất de-silylat thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutyl amoni florua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như rượu, ví dụ metanol hoặc tetrahydrofuran;

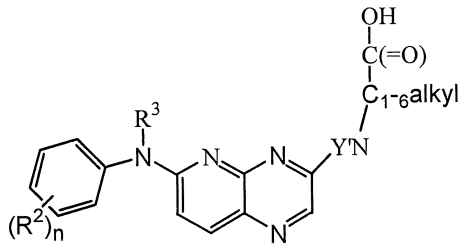
(xiv) phản ứng của hợp chất có công thức (XXIX) trong đó Y'N là gốc –E-D trong đó gốc vòng D có chứa nguyên tử nitơ với hợp chất có công thức (XXI)



(XXIX)

trong sự có mặt của chất phản ứng nối peptit thích hợp chẳng hạn như, 1-hydroxy-benzotriazol và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl carbodiimit HCl;

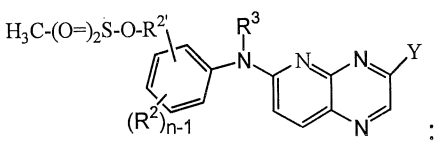
(xv) phản ứng của hợp chất có công thức (XXIX) trong đó Y'N là gốc –E-D trong đó gốc vòng D có chứa nguyên tử nitơ



(XXIX)

với NHR^4R^5 trong sự có mặt của chất phản ứng nối peptit thích hợp chẳng hạn như 1-hydroxy-benzotriazol và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl carbodiimit HCl và bazơ thích hợp, chẳng hạn như trietylamin và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan;

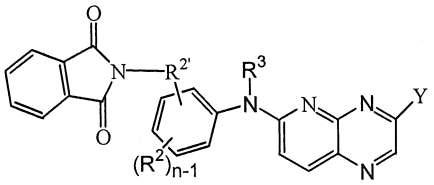
(xvi) cho hợp chất dưới đây



:

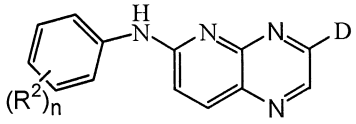
phản ứng với NHR^7R^8 trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrahydrofuran;

(xvii) khử bảo vệ hợp chất dưới đây



trong sự có mặt của hydrazin monohydrat và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ etanol;

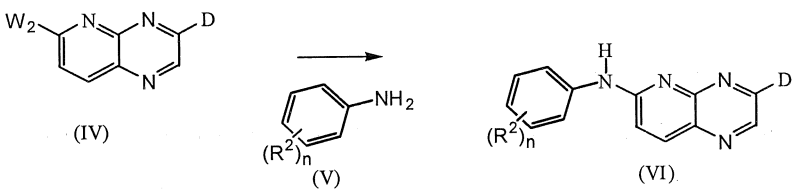
(xvii) cho hợp chất trung gian có công thức (VI)



phản ứng với W_6-R^{3d} trong đó W_6 là nhóm dời chuyển thích hợp, chẳng hạn như ví dụ halo, ví dụ bromo, cloro và dạng tương tự hoặc $–O-S(=O)_2-CH_3$ hoặc p-toluensulfonat và R^{3d} là C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý, chẳng hạn như ví dụ $–CH_2-C_3H_5$, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri hydrua, Cs_2CO_3, kali tert-butoxyt hoặc kali hydroxit, tuỳ ý chất chuyển pha thích hợp, chẳng hạn như ví dụ tetrabutylamoni bromua và dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 2-metyltetrahydrofuran, tetrahydrofuran, nước hoặc axetonitril.

trong đó các biến thể là như được xác định trong bản mô tả này; và sau đó tuỳ ý chuyển hoá một hợp chất có công thức (I) thành một hợp chất có công thức (I) khác.

Một phương án khác là quy trình tổng hợp của hợp chất có công thức (VI) trong đó:



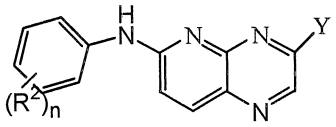
hợp chất có công thức (IV) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như ví dụ paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn như natri tert-butoxit hoặc Cs_2CO_3, phối tử thích hợp, chẳng hạn như ví dụ 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-diphenylphosphin] và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan hoặc etylen glycol dimetylete và nước.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (IV) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của dung môi thích hợp chẳng hạn như ví dụ rượu, ví dụ isopropanol và tuỳ ý trong sự có mặt của axit thích hợp chẳng hạn như ví dụ axit clohydric.

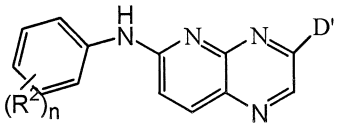
Theo cách khác, hợp chất có công thức (IV) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của chất khử proton thích hợp chẳng hạn như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong sự có mặt của dung môi thích hợp chẳng hạn như ví dụ N<N-dimetylformamit hoặc tetrahydrofuran.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian mới. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian mới như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian mới có công thức (VI) hoặc công thức (IX).

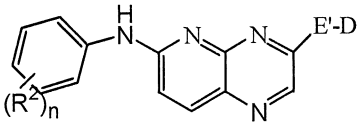
Theo một phương án, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức sau đây:



hoặc



hoặc



bao gồm dạng đồng phân hoá học lập thể bất kỳ của chúng;

trong đó Y là $-CR^{18}=N-OR^{19}$ hoặc –D' hoặc –E'-D;

D' là heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

trong đó E' là $-(CR^{22}R^{23})_n-$, C_{2-4}alkendiyl tùy ý được thế bằng R^{22}, C_{2-4}alkyndiyl tùy ý được thế bằng R^{22}, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-O-$, $-S(O)_m-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-S(O)_m-$, $–(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ hoặc $–(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$; và

trong đó D, R^2 và n là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I) ở trên;

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Muối dược dụng, solvat hoặc dẫn xuất của chúng

Trong phần này, như trong tất cả các phần khác của bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến công thức (I) bao gồm việc đề cập đến tất cả các nhóm phụ, đối tượng được ưu tiên, phương án và ví dụ khác của chúng như được xác định trong bản mô tả này.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến hợp chất cụ thể cũng bao gồm dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân, chất hỗ biến, N-oxit, este, tiền dược chất, chất đồng vị và dạng được bảo vệ của chúng, ví dụ, như được thảo luận dưới đây; tốt hơn là, dạng ion, hoặc muối hoặc chất hỗ biến hoặc chất đồng phân hoặc N-oxit hoặc solvat của chúng; và tốt hơn nữa là, dạng ion, hoặc muối hoặc chất hỗ biến hoặc solvat hoặc dạng được bảo vệ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là muối hoặc chất hỗ biến hoặc solvat của chúng. Nhiều hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng muối, ví dụ muối cộng axit hoặc trong các trường hợp nhất định muối của bazơ hữu cơ và vô cơ chẳng hạn như muối carboxylat, sulphonat và phosphat. Tất cả các muối này thuộc phạm vi của sáng chế, và việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm các dạng muối của hợp chất này. Cần hiểu rằng việc đề cập đến "dẫn xuất" bao gồm cả dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân, chất hỗ biến, N-oxit, este, tiền dược chất, chất đồng vị và dạng được bảo vệ của chúng.

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối, chất hỗ biến, N-oxit hoặc solvat của chúng. Theo khía cạnh khác theo sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối hoặc solvat của chúng. Việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của chúng như được xác định trong bản mô tả này bao gồm trong phạm vi của nó muối hoặc solvat hoặc chất hỗ biến hoặc N-oxit của hợp chất này.

Các dạng muối của hợp chất theo sáng chế là muối dược dụng thông thường, và ví dụ về muối dược dụng được thảo luận trong tài liệu Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1- 19. Tuy nhiên, muối không dược dụng cũng có thể được điều chế dưới dạng hợp chất trung gian mà có thể sau đó được chuyển hoá thành muối dược dụng. Các dạng muối không dược dụng này, mà có thể là hữu dụng, ví dụ, trong việc tinh chế hoặc tách hợp chất theo sáng chế, cũng tạo thành một phần của sáng chế.

Muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất bố mẹ mà có chứa gốc bazơ hoặc gốc axit bằng phương pháp hoá học thông thường chẳng hạn như phương pháp được mô tả trong tài liệu *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Thông thường, muối này có thể được điều chế bằng

cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit phù hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai chất; thông thường môi trường không phải là nước chẳng hạn như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol hoặc axetonitril được sử dụng. Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng muối mono- hoặc di- tuỳ thuộc vào pKa của axit mà muối được tạo thành từ đó.

Muối cộng axit có thể được tạo thành với nhiều axit, cả vô cơ và hữu cơ. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối được tạo thành với axit được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit 2,2-dicloaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic (ví dụ, axit L-ascorbic), axit L-aspartic, axit benzensulphonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit butanoic, axit (+) camphoric, axit camphor-sulphonic, axit (+)-(1*S*)-camphor-10-sulphonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodecylsulphuric, axit etan-1,2-disulphonic, axit etansulphonic, axit 2-hydroxyetansulphonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit D-gluconic, axit glucuronic (ví dụ, axit D-glucuronic), axit glutamic (ví dụ, axit L-glutamic), axit α-oxoglutaric, axit glycolic, axit hippuric, hydrobromic, axit clohydric, axit hydriodic, axit isethionic, axit lactic (ví dụ, axit (+)-L-lactic, axit (±)-DL-lactic), axit lactobionic, axit maleic, axit malic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit (±)-DL-mandelic, axit metansulphonic, axit naphtalensulphonic (ví dụ, axit naphtalen-2-sulphonic), axit naphtalen-1,5-disulphonic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit nitric, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit phosphoric, axit propionic, axit L-pyroglutamic, axit pyruvic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebacic, axit stearic, axit sucxinic, axit sulfuric, axit tannic, axit (+)-L-tartaric, axit thioxyanic, axit toluensulphonic (ví dụ, axit *p*-toluensulphonic), axit undexylenic và axit valeric, cũng như axit amin được axyl hoá và nhựa trao đổi cation.

Một nhóm cụ thể của muối gồm có các muối được tạo thành từ axit axetic, axit clohydric, axit hydriodic, axit phosphoric, axit nitric, axit sulfuric, axit xitric, axit lactic, axit suxinic, axit maleic, axit malic, axit isethionic, axit fumaric, axit benzensulphonic, axit toluensulphonic, axit metansulphonic (mesylat), axit etansulphonic, axit naphtalensulphonic, axit valeric, axit axetic, axit propanoic, axit butanoic, axit malonic, axit glucuronic và axit lactobionic. Nhóm khác của muối cộng axit bao gồm muối được

tạo thành từ axit axetic, axit adipic, axit ascorbic, axit aspartic, axit xitric, axit DL-Lactic, axit fumaric, axit gluconic, axit glucuronic, axit hippuric, axit clohydric, axit glutamic, axit DL-malic, axit metansulphonic, axit sebacic, axit stearic, axit suxinic và axit tartric.

Nếu hợp chất là anion hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (ví dụ, -COOH có thể là $-COO^-$), thì sau đó muối có thể được tạo thành với cation thích hợp. Ví dụ về cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ion kim loại kiềm chẳng hạn như Na^+ và K^+, cation kim loại kiềm thổ chẳng hạn như Ca^{2+} và Mg^{2+} và các cation khác chẳng hạn như Al^{3+}. Ví dụ về cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ion amoni (tức là, NH_4^+) và ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+).

Ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion amoni có nguồn gốc từ: etylamin, dietylamin, dixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin và tromethamin, cũng như axit amin, chẳng hạn như lysin và arginin. Một ví dụ về ion amoni bậc bốn thông thường là $N(CH_3)_4^+$.

Khi hợp chất có công thức (I) có chứa chức năng amin, chúng có thể tạo thành muối amoni bậc bốn, ví dụ bằng phản ứng với chất alkyl hoá theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hợp chất amoni bậc bốn này thuộc phạm vi của công thức (I). Hợp chất có công thức (I) có chứa chức năng amin có thể cũng tạo thành N-oxit. Trong bản mô tả này, việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà có chứa chức năng amin cũng bao gồm N-oxit. Khi hợp chất có chứa một số chức amin, một hoặc nhiều hơn một nguyên tử nitơ có thể được oxy hoá để tạo thành N-oxit. Ví dụ cụ thể về N-oxit là N-oxit của amin bậc ba hoặc nguyên tử nitơ của dị vòng có chứa nitơ. N-oxit có thể được tạo thành bằng cách xử lý amin tương ứng với chất oxy hoá chẳng hạn như hydro peroxit hoặc per-axit (ví dụ, axit peroxycarboxylic), xem tài liệu ví dụ *Advanced Organic Chemistry*, của tác giả Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Cụ thể hơn là, N-oxit có thể được sản xuất bằng quy trình của L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) trong đó hợp chất amin được cho phản ứng với

axit m-cloroperoxybenzoic (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ chẳng hạn như diclometan.

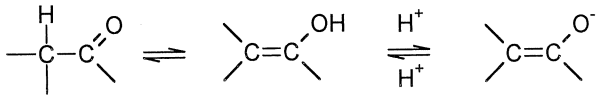
Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành solvat, ví dụ với nước (tức là, hydrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" có nghĩa là sự kết hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này bao gồm các mức độ khác nhau của liên kết ion và cộng hoá trị, bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat có khả năng tách riêng, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn kết tinh. Thuật ngữ "solvat" bao hàm cả pha dung dịch và solvat có thể tách riêng. Ví dụ về solvat thích hợp không làm giới hạn sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế kết hợp với nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic hoặc etanolamin và chất tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể dùng khả năng sinh học của chúng trong khi chúng ở trong dung dịch.

Solvat đã được biết đến trong hoá học dược phẩm. Chúng có thể quan trọng trong quy trình điều chế chất (ví dụ, liên quan đến việc tinh chế, bảo quản của chất này (ví dụ, khả năng ổn định của nó) và việc dễ xử lý chất và thường được tạo thành dưới dạng một phần của giai đoạn tách riêng hoặc tinh chế của việc tổng hợp hoá học. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn và được sử dụng lâu dài mà hydrat hoặc solvat khác được tạo thành bằng các điều kiện tách riêng hoặc các điều kiện tinh chế được sử dụng để điều chế hợp chất nhất định. Ví dụ về các kỹ thuật này bao gồm phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA), phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC), phép khảo sát tinh thể bằng tia X (ví dụ, phép khảo sát tinh thể bằng tia X tinh thể đơn lẻ hoặc nhiễu xạ bột tia X) và NMR trạng thái rắn (SS-NMR, còn gọi là NMR quay góc ma phương hoặc MAS-NMR). Các kỹ thuật này là một phần của bộ công cụ phân tích tiêu chuẩn của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoá học như NMR, IR, HPLC và MS. Theo cách khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể chủ ý tạo ra solvat bằng cách sử dụng các điều kiện kết tinh mà bao gồm lượng dung môi cần cho solvat cụ thể. Sau đây, các phương pháp tiêu chuẩn được mô tả ở trên, có thể được sử dụng để xác định xem solvat đã được tạo thành hay chưa. Cũng bao hàm bởi công thức (I) là phức

hợp bất kỳ (ví dụ, phức hợp thể vùi hoặc hợp chất mắt lưới với hợp chất chẳng hạn như xyclodextrin hoặc phức hợp với kim loại) của hợp chất.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều dạng đa hình (tinh thể) hoặc dạng vô định hình và các hợp chất này được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở một số dạng đồng phân hình học và hỗ biến khác nhau và việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng này. Để cho rõ ràng, khi hợp chất có thể tồn tại ở một trong số các dạng đồng phân hình học hoặc hỗ biến và chỉ một dạng được mô tả hoặc được thể hiện cụ thể, thì tất cả các dạng khác vẫn được bao hàm bởi công thức (I). Ví dụ khác về các dạng hỗ biến bao gồm, ví dụ, dạng keto-, enol- và enolat-, ví dụ, như trong các cặp hỗ biến sau đây: keto/enol (được minh hoạ dưới đây), imin/enamin, amit/rượu imino, amidin/enediamin, nitroso/oxime, thioketon/enethiol và nitro/aci-nitro.



Khi hợp chất có công thức (I) có chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và có thể tồn tại ở dạng của hai hoặc nhiều chất đồng phân quang học, việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng đồng phân quang học của chúng (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, epime và chất đồng phân không đối quang), dưới dạng chất đồng phân quang học cụ thể hoặc hỗn hợp (ví dụ, hỗn hợp raxemic) của hai hoặc nhiều chất đồng phân quang học, trừ khi có chỉ dẫn khác. Chất đồng phân quang học có thể được xác định đặc điểm và được nhận diện bởi hoạt tính quang học của chúng (tức là, chất đồng phân + và -, hoặc chất đồng phân *d* và *l*) hoặc chúng có thể được xác định đặc điểm theo quan điểm hoá học lập thể tuyệt đối của chúng bằng cách sử dụng danh pháp "R và S" được phát triển bởi Cahn, Ingold và Prelog, xem tài liệu *Advanced Organic Chemistry* bởi tác giả Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, trang 109-114, và cũng xem tài liệu Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Chất đồng phân quang học có thể được tách bằng một số kỹ thuật bao gồm sắc ký không đối xứng (sắc ký trên nền đỡ không đối xứng) và các kỹ thuật

này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Một cách khác với sắc ký không đối xứng, chất đồng phân quang học có thể được tách bằng cách tạo thành muối chất đồng phân không đối quang với axit không đối xứng chẳng hạn như axit (+)-tartric, axit (-)-pyroglutamic, axit (-)-di-toluoyl-L-tartric, axit (+)-mandelic, axit (-)-malic và axit (-)-camphorsulphonic, tách chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh ưu tiên và sau đó phân ly muối để tạo ra chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ của bazơ tự do.

Khi hợp chất có công thức (I) tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều dạng đồng phân quang học, một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân đối ảnh có thể thể hiện ưu điểm so với chất đồng phân đối ảnh còn lại, ví dụ, theo quan điểm hoạt tính sinh học. Do đó, trong các trường hợp nhất định, có thể mong muốn sử dụng làm chất trị liệu chỉ một trong số cặp chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một trong một số các chất đồng phân không đối quang. Như vậy, sáng chế đề xuất hợp phần có chứa hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) của hợp chất có công thức (I) có mặt dưới dạng chất đồng phân quang học đơn lẻ (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Theo một phương án chung, 99% hoặc nhiều hơn (ví dụ, về cơ bản là tất cả) tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân quang học đơn lẻ (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Khi dạng chất đồng phân cụ thể được xác định (ví dụ, cấu hình S hoặc chất đồng phân E), điều này có nghĩa là dạng chất đồng phân này về cơ bản là không chứa (các) dạng chất đồng phân khác, tức là, dạng chất đồng phân này có mặt với lượng ít nhất là 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% hoặc lớn hơn (ví dụ, về cơ bản là tất cả) của tổng lượng hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất với một hoặc nhiều sự thế đồng vị, và việc đề cập đến thành phần cụ thể bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các chất đồng vị của thành phần này. Ví dụ, việc đề cập đến hydro bao gồm trong phạm vi của nó ^{1}H, ^{2}H (D) và ^{3}H (T). Tương tự, việc đề cập đến cacbon và oxy bao gồm trong phạm vi của nó một cách tương ứng ^{12}C, ^{13}C và ^{14}C và ^{16}O và ^{18}O. Chất đồng vị có thể là chất đồng vị phóng xạ hoặc chất đồng vị không phóng xạ. Theo một phương án theo sáng chế, hợp

chất không chứa chất đồng vị phóng xạ. Hợp chất này được ưu tiên để sử dụng trong trị liệu. Tuy nhiên, theo một phương án khác, hợp chất có thể có chứa một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ. Hợp chất có chứa các chất đồng vị phóng xạ này có thể hữu dụng trong việc chẩn đoán.

Este chẳng hạn như este của axit carboxylic và este axyloxy của hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl cũng được bao hàm bởi công thức (I). Theo một phương án theo sáng chế, công thức (I) bao gồm trong phạm vi của nó este của hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl. Theo một phương án khác theo sáng chế, công thức (I) không bao gồm trong phạm vi của nó este của hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl. Ví dụ về este là hợp chất có chứa nhóm -C(=O)OR, trong đó R là phần tử thế este, ví dụ, nhóm C_{1-6}alkyl, nhóm heteroxyclyl hoặc nhóm C_{5-20}aryl, tốt hơn là nhóm C_{1-6}alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm este bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$ và -C(=O)OPh.

Ví dụ về nhóm axyloxy (este ngược) được thể hiện là -OC(=O)R, trong đó R là phần tử thế axyloxy, ví dụ, nhóm C_{1-7} alkyl, nhóm C_{3-20} heteroxyclyl hoặc nhóm C_{5-20} aryl, tốt hơn là nhóm C_{1-7} alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm axyloxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -OC(=O)CH_3 (axetoxy), -OC(=O)CH_2CH_3, -OC(=O)$C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph và -OC(=O)CH_2Ph.

Ví dụ, một số tiền dược chất là este của hoạt chất (ví dụ, este không bền về mặt chuyển hoá chấp nhận được về mặt sinh lý). "Tiền dược chất" có nghĩa là, ví dụ, hợp chất bất kỳ mà được chuyển hoá *in vivo* thành hợp chất có hoạt tính sinh học có công thức (I). Trong quá trình chuyển hoá, nhóm este (-C(=O)OR) được cắt ra để thu được thuốc có hoạt tính. Este này có thể được tạo ra bằng cách este hoá, ví dụ, nhóm axit carboxylic (-C(=O)OH) bất kỳ trong hợp chất bố mẹ, với, khi thích hợp, việc bảo vệ trước nhóm phản ứng khác bất kỳ có mặt trong hợp chất bố mẹ, sau đó khử bảo vệ nếu cần.

Ví dụ về este không bền về mặt chuyển hoá bao gồm các este có công thức -C(=O)OR trong đó R là: C_{1-6}alkyl (ví dụ, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); C_{1-6}aminoalkyl [ví dụ, aminoetyl; 2-(N,N-dietylamino)etyl; 2-(4-morpholino)etyl); và

axyloxy-C_{1-7}alkyl [ví dụ, axyloxymetyl; axyloxyetyl; pivaloyloxymetyl; axetoxymetyl; 1-axetoxyetyl; 1-(1-metoxy-1-metyl)etyl-cacbonyloxyetyl; 1-(benzoyloxy)etyl; isopropoxy-cacbonyloxymetyl; 1-isopropoxy-cacbonyloxyetyl; xyclohexyl-cacbonyloxymetyl; 1-xyclohexyl-cacbonyloxyetyl; xyclohexyloxy-cacbonyloxymetyl; 1-xyclohexyloxy-cacbonyloxyetyl; (4-tetrahydropyranyloxy) cacbonyloxymetyl; 1-(4-tetrahydropyranyloxy)cacbonyloxyetyl; (4-tetrahydropyranyl)cacbonyloxymetyl; và 1-(4-tetrahydropyranyl)cacbonyloxyetyl]. Ngoài ra, một số tiền dược chất được hoạt hoá bằng enzym để thu được hoạt chất, hoặc hợp chất mà, nhờ phản ứng hoá học khác, tạo ra hoạt chất (ví dụ, như trong liệu pháp tiền dược chất enzym hướng kháng nguyên (ADEPT), liệu pháp tiền dược chất enzym hướng gen (GDEPT) và liệu pháp tiền dược chất enzym hướng phối tử (LIDEPT) v.v.). Ví dụ, tiền dược chất có thể là dẫn xuất đường hoặc chất liên hợp glycosit khác, hoặc có thể là dẫn xuất este axit amin.

Protein Tyrosin Kinaza (PTK)

Hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc điều biến hoạt tính của tyrosin kinaza nhất định, và do đó hợp chất này sẽ hữu dụng trong việc điều trị hoặc phòng bệnh, cụ thể là điều trị, các trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi tyrosin kinaza, cụ thể là FGFR.

FGFR

Họ yếu tố phát triển nguyên bào sợi (FGF) của thụ thể protein tyrosin kinaza (PTK) điều hoà mạng lưới đa dạng của các chức năng sinh lý bao gồm nguyên phân, làm lành vết thương, sự biệt hoá tế bào và sự hình thành mạch và sự phát triển. Cả sự phát triển tế bào bình thường và ác tính cũng như sự tăng sinh bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi của nồng độ tại chỗ của FGF, phân tử truyền tín hiệu ngoại bào mà đóng vai trò làm yếu tố tự tiết cũng như yếu tố cận tiết. Việc truyền tín hiệu FGF tự tiết có thể là đặc biệt quan trọng trong sự tiến triển của bệnh ung thư phụ thuộc hoócmôn steroit thành trạng thái không phụ thuộc hoócmôn. FGF và thụ thể của chúng được biểu hiện ở hàm lượng tăng lên ở một số mô và dòng tế bào và sự biểu hiện quá mức được tin là góp phần vào kiểu hình ác tính. Ngoài ra, một số gen gây ung thư là thể tương đồng của gen mã hoá cho thụ thể yếu tố sinh trưởng, và có khả năng hoạt hoá sai lệch sự truyền tín hiệu phụ thuộc FGF ở bệnh ung thư tuyến tuỵ ở người (Knights et al., Pharmacology and

Therapeutics 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)).

Hai thành phần kiểu nguyên mẫu là yếu tố phát triển nguyên bào sợi có tính axit (aFGF hoặc FGF1) và yếu tố phát triển nguyên bào sợi có tính bazơ (bFGF hoặc FGF2), và đến nay, ít nhất hai mươi thành phần họ FGF riêng biệt đã được nhận diện. Sự đáp ứng tế bào đối với FGF được truyền thông qua bốn loại thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi protein xuyên màng tyrosin-kinaza ái lực cao (FGFR) được đánh số thứ tự từ 1 đến 4 (từ FGFR1 đến FGFR4).

Sự phá vỡ con đường FGFR1 ảnh hưởng đến sự tăng sinh tế bào khối u vì kinaza này được hoạt hoá ở nhiều loại khối u ngoài việc làm tăng sinh tế bào nội mô. Sự biểu hiện quá mức và sự hoạt hoá của FGFR1 trong hệ mạch liên kết với khối u cho thấy vai trò đối với các phân tử này trong sự hình thành mạch khối u.

Nghiên cứu gần đây chỉ ra mối liên hệ giữa sự biểu hiện FGFR1 và sự tạo khối u ở Caxinom Tiểu thuỳ Cổ điển (Classic Lobular Carcinomas - CLC). CLC là nguyên nhân của 10-15% của tất cả các bệnh ung thư vú và, nhìn chung, thiếu sự biểu hiện p53 và Her2 trong khi duy trì sự biểu hiện của thụ thể oestrogen. Sự khuếch đại gen của 8p12-p11.2 được chứng minh trong ~50% trường hợp CLC và điều này thể hiện mối liên hệ với sự biểu hiện tăng của FGFR1. Các nghiên cứu sơ bộ với siARN trực tiếp đối với FGFR1, hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể, thể hiện dòng tế bào chứa sự khuếch đại này đặc biệt nhạy với sự ức chế của con đường truyền tín hiệu này. Sacôm niêm - cơ vân (rhabdomyosarcoma - RMS) là sacôm mô mềm khoa nhi phổ biến nhất có khả năng bắt nguồn từ sự tăng sinh và sự biệt hoá bất thường trong quá trình tạo cơ xương. FGFR1 được biểu hiện quá mức trong khối u sacôm niêm - cơ vân cơ bản và có liên quan đến sự hypometyl hoá của đảo 5'CpG và sự biểu hiện bất thường của các gen AKT1, NOG và BMP4. FGFR1 cũng được liên kết với bệnh ung thư phổi có vảy, bệnh ung thư ruột thẳng, bệnh u nguyên bào đệm, bệnh u tế bào hình sao, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh u melanin, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung.

Thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi 2 có ái lực cao đối với yếu tố phát triển nguyên bào sợi có tính axit hoặc có tính bazơ, cũng như phối tử yếu tố phát triển tế bào

keratin. Thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi 2 cũng làm nhân lên hiệu quả tạo xương tiềm năng của FGF trong quá trình phát triển và biệt hoá nguyên bào xương. Đột biến ở thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi 2, dẫn đến sự thay đổi chức năng phức hợp, được thể hiện là gây ra sự hoá xương bất thường của đường khớp sọ (chứng dính liền sớm khớp sọ), chứng tỏ vai trò chính của sự truyền tín hiệu FGFR trong sự hình thành xương trong màng. Ví dụ, trong hội chứng Apert (AP), đặc trưng ở sự hoá xương đường khớp sọ sớm, hầu hết các trường hợp có liên quan đến đột biến điểm gây ra sự gia tăng chức năng ở thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi 2. Ngoài ra, việc sàng lọc đột biến ở bệnh nhân mắc hội chứng dính liền sớm khớp sọ chỉ ra rằng một số đột biến FGFR2 hồi quy là nguyên nhân của dạng nghiêm trọng của hội chứng Pfeiffer. Các đột biến cụ thể của FGFR2 bao gồm W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R ở FGFR2.

Một số bất thường nghiêm trọng trong sự phát triển xương người, bao gồm hội chứng Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrata và Pfeiffers có liên quan đến sự xuất hiện của đột biến ở thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi 2. Hầu hết, nếu không phải là tất cả, các trường hợp của hội chứng Pfeiffer (PS) cũng được gây ra bởi đột biến lần đầu của gen thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi 2, và gần đây cho thấy rằng đột biến ở thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi 2 phá vỡ một trong số các nguyên tắc chính chi phối tính đặc hiệu phối tử. Cụ thể là, hai dạng nối đột biến của thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi, FGFR2c và FGFR2b, đã đạt được khả năng liên kết với và được hoạt hoá bởi phối tử FGF không điển hình. Sự mất tính đặc hiệu phối tử dẫn đến việc truyền tín hiệu sai lệch và cho thấy rằng kiểu hình xấu của các hội chứng bệnh này bắt nguồn từ sự hoạt hoá phụ thuộc phối tử sai lệch của thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi 2.

Sự sai lệch di truyền của tyrosin kinaza thụ thể FGFR3 chẳng hạn như đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm dẫn đến thụ thể FGFR3 có hoạt tính cấu trúc được biểu hiện sai lệch hoặc được điều hoà giảm. Sự bất thường này có liên quan đến tập hợp nhỏ gồm bệnh đa u tủy và ở caxinom bàng quang, tế bào gan, tế bào vảy miệng và caxinom cổ tử cung. Như vậy, chất ức chế FGFR3 sẽ hữu dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy, caxinom bàng quang và cổ tử cung. FGFR3 cũng được biểu hiện quá

mức trong bệnh ung thư bàng quang, cụ thể là bệnh ung thư bàng quang xâm lấn. FGFR3 thường được hoạt hoá bởi đột biến ở caxinom đường tiết niệu (Urothelial Carcinoma - UC). Sự biểu hiện tăng có liên quan đến đột biến (85% của khối u đột biến thể hiện sự biểu hiện ở mức độ cao) nhưng ngoài ra 42% khối u không có đột biến có thể phát hiện được thể hiện sự biểu hiện quá mức, bao gồm nhiều khối u xâm lấn cơ. FGFR3 cũng liên quan tới bệnh ung thư màng trong tử cung và tuyến giáp.

Sự biểu hiện quá mức của FGFR4 có liên quan tới sự tiên lượng kém ở cả caxinom tuyến tiền liệt và caxinom tuyến giáp. Ngoài ra hiện tượng đa hình dòng tế bào gốc (Gly388Arg) có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh tăng lên ở bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, ruột kết, gan (HCC) và tuyến tiền liệt. Ngoài ra, dạng cắt cụt của FGFR4 (bao gồm miền kinaza) cũng đã được phát hiện là có mặt trong 40% khối u tuyến yên nhưng không có mặt trong mô bình thường. Sự biểu hiện quá mức FGFR4 được quan sát thấy ở khối u gan, ruột kết và phổi. FGFR4 đã được ngầm hiểu ở bệnh ung thư ruột kết-trực tràng và bệnh ung thư gan trong đó sự biểu hiện của phối tử FGF19 của nó thường được tăng lên. FGFR4 cũng liên kết với u tế bào hình sao, sacôm cơ vân.

Điều kiện hoá xơ là vấn đề y học chính bắt nguồn từ sự tích tụ bất thường hoặc quá mức của mô sợi. Điều này xảy ra ở nhiều bệnh, bao gồm bệnh xơ gan, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh xơ hoá phổi, bệnh xơ hoá hệ thống, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, cũng như quy trình làm lành vết thương tự nhiên. Cơ chế của sự xơ hoá bệnh lý chưa được hiểu đầy đủ nhưng được cho là bắt nguồn từ hoạt động của các xytokin khác nhau (bao gồm yếu tố hoại tử khối u (TNF), yếu tố phát triển nguyên bào sợi (FGF), yếu tố phát triển có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) và yếu tố phát triển chuyển dạng beta (TGFβ) tham gia vào sự tăng sinh của nguyên bào sợi và sự tích tụ của protein nền ngoại bào (bao gồm colagen và fibronectin). Điều này dẫn đến sự thay đổi của cấu trúc và chức năng mô và bệnh lý kéo theo.

Một số nghiên cứu cận lâm sàng đã chứng tỏ sự điều hoà tăng của yếu tố phát triển nguyên bào sợi trong mẫu cận lâm sàng của bệnh xơ hoá phổi. TGFβ1 và PDGF đã được báo cáo là tham gia vào quá trình phát triển xơ và các công trình đã được công bố khác đề xuất sự tăng lên của FGF và sau đó là sự tăng lên của sự tăng sinh nguyên bào sợi, có thể là trong đáp ứng với TGFβ1 tăng lên. Lợi ích trị liệu tiềm năng của việc

hướng đích cơ chế xơ hoá trong các tình trạng bệnh chẳng hạn như bệnh xơ hoá phổi tự phát (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) được cho là do hiệu quả lâm sàng đã được báo cáo của chất chống xơ hoá pirfenidon. Bệnh xơ hoá phổi tự phát (còn được gọi là bệnh viêm phế nang xơ hoá nguồn gốc ẩn) là tình trạng bệnh tiến triển bao gồm việc tạo sẹo của phổi. Dần dần, các túi khí của phổi bị thay thế bởi mô xơ hóa, trở nên dầy hơn, gây ra sự biến mất không phục hồi được khả năng của mô để chuyển oxy vào dòng máu. Triệu chứng của tình trạng bệnh này bao gồm thở ngắn, ho khan mạn tính, mệt mỏi, đau ngực và mất cảm giác thèm ăn dẫn đến giảm cân nhanh. Tình trạng bệnh này đặc biệt nghiêm trọng với tỷ lệ tử vong xấp xỉ 50% sau 5 năm.

Như vậy, hợp chất ức chế FGFR sẽ hữu dụng trong việc cung cấp phương tiện ngăn ngừa sự phát triển hoặc gây ra sự chết theo chương trình ở khối u, cụ thể là bằng cách ức chế sự hình thành mạch. Do đó, lường trước được rằng các hợp chất này sẽ hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh chẳng hạn như bệnh ung thư. Cụ thể là khối u với thể đột biến kích hoạt của thụ thể tyrosin kinaza hoặc sự điều hoà tăng của thụ thể tyrosin kinaza có thể là đặc biệt nhạy cảm với chất ức chế. Bệnh nhân mắc thể đột biến kích hoạt của chất đồng phân bất kỳ của RTK cụ thể được thảo luận trong bản mô tả này cũng có thể được dùng để điều trị bằng chất ức chế RTK đặc biệt có lợi.

Yếu tố phát triển nội mô mạch (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGFR)

Bệnh tăng sinh mạn tính thường kèm theo sự hình thành mạch đã được nghiên cứu, mà có thể góp phần vào hoặc duy trì tình trạng viêm và/hoặc tăng sinh, hoặc dẫn đến sự phá huỷ mô thông qua sự tăng sinh xâm lấn của mạch máu.

Sự hình thành mạch thông thường được sử dụng để mô tả sự phát triển của mạch máu mới hoặc thay thế, hoặc sự hình thành mạng lưới vi mạch chức năng. Đây là quá trình sinh lý bình thường và cần thiết nhờ đó hệ mạch được hình thành trong phôi. Nhìn chung, sự hình thành mạch không xảy ra, ở hầu hết các mô trưởng thành bình thường, ngoại trừ các vị trí sản xuất trứng, vị trí tạo kinh nguyệt và làm lành vết thương. Tuy nhiên, nhiều bệnh đặc trưng ở sự hình thành mạch dai dẳng và không được điều hoà. Chẳng hạn như, ở bệnh viêm khớp, mạch máu mao mạch mới xâm lấn khớp và phá huỷ sụn. Ở bệnh tiểu đường (và trong nhiều bệnh về mắt khác nhau), các mạch mới xâm lấn

điểm vàng hoặc võng mạc hoặc các cấu trúc mắt khác, và có thể gây ra mù. Quá trình vữa xơ động mạch có liên quan tới sự hình thành mạch. Sự phát triển khối u và sự di căn đã được phát hiện là phụ thuộc vào sự hình thành mạch.

Việc nhận biết sự tham gia của sự hình thành mạch trong các bệnh chính đã được thực hiện cùng với nghiên cứu để xác định và phát triển chất ức chế sự hình thành mạch. Các chất ức chế này thường được phân loại theo sự đáp ứng với các đích riêng rẽ trong đợt hình thành mạch, chẳng hạn như sự hoạt hoá của tế bào nội mô bằng tín hiệu tạo mạch; tổng hợp và giải phóng enzym gây thoái hoá; sự di trú tế bào nội mô; sự tăng sinh tế bào nội mô; và sự hình thành ống mao dẫn. Do đó, sự hình thành mạch xảy ra ở nhiều giai đoạn và người ta nỗ lực để khám phá và phát triển hợp chất hoạt động để phong bế sự hình thành mạch ở các giai đoạn khác nhau này.

Các tài liệu công bố cho biết rằng chất ức chế của sự hình thành mạch, hoạt động theo các cơ chế đa dạng, có lợi trong các bệnh chẳng hạn như bệnh ung thư và sự di căn, bệnh về mắt, bệnh viêm khớp và u mạch.

Yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGF), polypeptit, gây nguyên phân đối với các tế bào nội mô in vitro và kích thích đáp ứng tạo mạch trong vivo. VEGF cũng có quan hệ với sự hình thành mạch không phù hợp. (Các) VEGFR là các protein tyrosin kinaza (PTK). PTK xúc tác cho sự phosphoryl hoá của gốc tyrosin cụ thể trong các protein tham gia vào chức năng tế bào do đó điều hoà sự sinh trưởng, sự sống sót và sự biệt hoá tế bào.

Ba thụ thể PTK đối với VEGF đã được nhận diện: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 hoặc KDR) và VEGFR-3 (Flt-4). Các thụ thể này tham gia vào sự hình thành mạch và tham gia vào sự truyền tín hiệu. Được đặc biệt ưa thích là VEGFR-2, là thụ thể PTK xuyên màng được biểu hiện chủ yếu ở tế bào nội mô. Sự hoạt hoá VEGFR-2 bởi VEGF là bước có tính quyết định trong con đường truyền tín hiệu mà khởi đầu sự hình thành mạch khối u. Sự biểu hiện VEGF có thể cấu thành tế bào khối u và cũng có thể được điều hoà tăng trong đáp ứng với kích thích nhất định. Một kích thích như vậy là chứng giảm oxy không khí hít vào, trong đó sự biểu hiện VEGF được điều hoà tăng ở cả khối u và mô vật chủ liên quan. Phối tử VEGF hoạt hoá VEGFR-2 bằng cách liên kết với vị trí liên kết VEGF ngoại bào của nó. Điều này dẫn đến sự đime hoá thụ thể của

VEGFR và sự tự phosphoryl hoá của gốc tyrosin ở miền kinaza nội bào của VEGFR-2. Miền kinaza hoạt động để chuyển phosphat từ ATP sang gốc tyrosin, nhờ đó cung cấp vị trí liên kết để truyền tín hiệu protein xuôi dòng của VEGFR-2 cuối cùng dẫn đến kích hoạt sự hình thành mạch.

Sự ức chế ở vị trí liên kết miền kinaza của VEGFR-2 sẽ phong bế sự phosphoryl hoá của gốc tyrosin và đáp ứng để phá vỡ sự kích hoạt hình thành mạch.

Sự hình thành mạch là quá trình sinh lý của sự hình thành mạch máu mới được điều tiết bởi các xytokin khác nhau gọi là yếu tố tạo mạch. Mặc dù vai trò sinh lý bệnh học tiềm năng của nó trong khối u rắn đã được nghiên cứu rộng rãi trong hơn 3 thập kỷ, việc tăng cường sự hình thành mạch trong bệnh bạch cầu lympho mạn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL) và các rối loạn máu ác tính khác đã được nhận ra gần đây hơn. Mức độ tăng lên của sự hình thành mạch đã được ghi nhận trong tài liệu bằng các phương pháp thí nghiệm khác nhau cả ở tuỷ xương và hạch bạch huyết của bệnh nhân mắc CLL. Mặc dù vai trò của sự hình thành mạch trong sinh lý bệnh của bệnh này vẫn cần được làm sáng tỏ đầy đủ, dữ liệu thí nghiệm cho thấy rằng một số yếu tố tạo mạch đóng vai trò trong sự tiến triển bệnh. Các yếu tố đánh dấu sinh học của sự hình thành mạch cũng được thể hiện là có liên quan đến tiên lượng trong CLL. Điều này chỉ ra rằng chất ức chế VEGFR có thể cũng có lợi đối với bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu chẳng hạn như CLL.

Để khối lượng khối u vượt quá kích thước tới hạn, nó phải phát triển hệ mạch liên kết. Đã có đề xuất rằng việc hướng đích khối u hệ mạch sẽ giới hạn sự mở rộng khối u và có thể là liệu pháp chữa ung thư hữu hiệu. Theo dõi sự phát triển khối u đã cho thấy rằng khối u khối lượng nhỏ có thể vẫn còn trong mô mà không có hệ mạch đặc hiệu khối u bất kỳ. Sự kìm hãm phát triển của khối u không có mạch được cho là hậu quả của chứng giảm oxy không khí hít vào ở trung tâm của khối u. Gần đây hơn, nhiều yếu tố tiền tạo mạch và yếu tố chống tạo mạch đã được nhận diện và dẫn đến khái niệm "bộ chuyển tạo mạch", quy trình trong đó sự phá vỡ tỷ lệ bình thường của chất kích thích tạo mạch và chất ức chế trong khối lượng khối u cho phép sự phân bố mạch tự động. Bộ chuyển tạo mạch được điều tiết bởi cùng sự thay đổi di truyền mà điều khiển sự biến đổi di căn: sự hoạt hoá gen gây ung thư và sự mất gen ngăn chặn khối u. Một số yếu tố phát

triển đóng vai trò làm chất điều hoà dương của sự hình thành mạch. Trước hết trong số này là yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGF), yếu tố phát triển nguyên bào sợi có tính bazơ (bFGF) và angiogenin. Protein chẳng hạn như thrombospondin (Tsp-1), angiostatin và endostatin đóng vai trò làm chất điều hoà âm của sự hình thành mạch.

Sự ức chế VEGFR2 nhưng không ức chế VEGFR1 phá vỡ rõ ràng bộ chuyển tạo mạch, sự hình thành mạch dai dẳng, và sự phát triển khối u ban đầu ở mô hình chuột. Trong khối u giai đoạn muộn, tính kháng kiểu hình đối với sự phong bế VEGFR2 xuất hiện, dưới dạng khối u phát triển trở lại trong quá trình điều trị sau giai đoạn ban đầu của sự ngăn chặn phát triển. Tính kháng này đối với sự phong bế VEGF bao gồm sự hoạt hoá lại của sự hình thành mạch khối u, sự độc lập của VEGF và liên quan đến sự cảm ứng qua trung gian chứng giảm oxy không khí hít vào của yếu tố tiền tạo mạch khác, bao gồm các thành phần của họ FGF. Các tín hiệu tiền tạo mạch khác này có liên quan về mặt chức năng trong sự phân bố mạch lại và sự phát triển lại của khối u trong pha lệch, khi sự phong bế FGF làm suy yếu sự tiến triển mặc dù có sự ức chế VEGF.

Có bằng chứng về sự bình thường hoá của mạch máu u nguyên bào xốp ở bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza pan-VEGF, AZD2171, trong nghiên cứu pha 2. Sự xác định MRI của sự bình thường hoá mạch kết hợp với việc làm tuần hoàn các yếu tố đánh dấu sinh học cung cấp phương tiện hiệu quả để đánh giá đáp ứng với chất chống tạo mạch.

PDGFR

Khối u di căn là sản phẩm của sự tăng sinh tế bào không kiểm soát. Sự sinh trưởng tế bào được kiểm soát bởi sự cân bằng tinh vi giữa các yếu tố tăng cường phát triển và ức chế phát triển. Trong mô bình thường, sự sản xuất và hoạt động của các yếu tố này dẫn đến các tế bào biệt hoá phát triển theo phương thức có kiểm soát và được điều hoà mà duy trì tính toàn vẹn bình thường và chức năng của cơ quan. Tế bào di căn tránh được sự kiểm soát này; sự cân bằng tự nhiên bị phá vỡ (thông qua nhiều cơ chế khác nhau) và không được điều hoà, sự sinh trưởng tế bào lệch lạc xảy ra. Yếu tố phát triển quan trọng trong sự phát triển khối u là yếu tố phát triển có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) bao gồm họ các yếu tố phát triển peptit mà truyền tín hiệu qua thụ thể tyrosin kinaza bề

mặt tế bào (PDGFR) và kích thích các chức năng tế bào khác nhau bao gồm sự phát triển, sự tăng sinh, và sự biệt hoá.

Ưu điểm của chất ức chế chọn lọc

Sự phát triển của chất ức chế FGFR kinaza với profin chọn lọc biệt hoá mang lại cơ hội mới để sử dụng các chất đích này trong nhóm phụ bệnh nhân mắc bệnh do sự mất điều hoà FGFR. Hợp chất biểu hiện hoạt tính ức chế giảm đối với các kinaza khác, cụ thể là VEGFR2 và PDGFR-beta, mang lại cơ hội để có profin tác dụng phụ hoặc tính độc biệt hoá và như vậy cho phép điều trị hiệu quả hơn các biểu thị này. Chất ức chế của VEGFR2 và PDGFR-beta có liên quan đến tính độc chẳng hạn như chứng tăng huyết áp hoặc chứng phù một cách tương ứng. Trong trường hợp của chất ức chế VEGFR2 tác dụng tăng huyết áp này thường giới hạn liều, có thể bị cấm dùng trong các quần thể bệnh nhân nhất định và đòi hỏi có sự giám sát lâm sàng.

Hoạt tính sinh học và sử dụng để trị liệu

Hợp chất theo sáng chế, và nhóm phụ của chúng, có thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi (FGFR) ức chế hoặc điều biến hoạt tính và/hoặc thụ thể yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGFR) ức chế hoặc điều biến hoạt tính, và/hoặc thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR) ức chế hoặc điều biến hoạt tính, và sẽ hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra hợp chất theo sáng chế, và nhóm phụ của chúng, sẽ hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi kinaza. Việc đề cập đến sự ngăn ngừa hoặc phòng bệnh hoặc điều trị của trạng thái hoặc tình trạng bệnh chẳng hạn như bệnh ung thư bao gồm trong phạm vi của việc làm nhẹ bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh của bệnh ung thư.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự điều biến", như được sử dụng cho hoạt tính của kinaza, dùng để chỉ sự thay đổi mức độ hoạt tính sinh học của protein kinaza. Do đó, sự điều biến bao hàm sự thay đổi sinh lý mà mang lại kết quả là sự tăng lên hoặc sự giảm đi của hoạt tính protein kinaza liên quan. Trong trường hợp dưới đây, sự điều biến có thể được mô tả là "sự ức chế". Sự điều biến có thể phát sinh trực tiếp hoặc gián tiếp, và có thể được điều tiết bởi cơ chế bất kỳ và ở mức độ sinh lý

bất kỳ, bao gồm ví dụ ở mức độ sự biểu hiện gen (bao gồm ví dụ sự phiên mã, sự dịch mã và/hoặc sự cải biến sau dịch mã), ở mức độ sự biểu hiện của gen mã hoá cho các yếu tố điều hoà mà tác động trực tiếp hoặc gián tiếp lên mức độ của hoạt tính kinaza. Do đó, sự điều biến có thể bao gồm sự biểu hiện tăng lên/giảm đi hoặc sự biểu hiện quá mức hoặc quá thấp của kinaza, bao gồm sự khuếch đại gen (tức là nhiều bản sao gen) và/hoặc sự biểu hiện tăng lên hoặc giảm đi do hiệu quả phiên mã, cũng như hoạt tính và sự hoạt hoá (sự khử hoạt hoá) tăng (hoặc giảm) của (các) protein kinaza (bao gồm sự hoạt hoá (sự khử hoạt hoá)) bằng (các) đột biến. Các thuật ngữ "được điều biến", "sự điều biến" và "việc điều biến" cần được hiểu như vậy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được điều tiết", như được sử dụng ví dụ cùng với kinaza như được mô tả trong bản mô tả này (được sử dụng ví dụ cho các quy trình sinh lý, bệnh, trạng thái bệnh, tình trạng bệnh, liệu pháp, điều trị hoặc sự can thiệp khác nhau) dùng để chỉ việc hoạt động có giới hạn sao cho các quy trình, bệnh, trạng thái bệnh, tình trạng bệnh, điều trị và sự can thiệp khác nhau mà thuật ngữ này được áp dụng là các quy trình, bệnh, trạng thái bệnh, tình trạng bệnh, điều trị và sự can thiệp khác nhau trong đó kinaza đóng vai trò sinh học. Trong các trường hợp trong đó thuật ngữ này được sử dụng cho bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh, vai trò sinh học của kinaza có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ để biểu thị các triệu chứng của bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh (hoặc bệnh căn hoặc sự tiến triển của nó). Do đó, hoạt tính kinaza (và cụ thể là mức độ lệch lạc của hoạt tính kinaza, ví dụ sự biểu hiện quá mức kinaza) không cần thiết phải là nguyên nhân trực tiếp của bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh: mà, nó được hiểu là bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi kinaza bao gồm bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh có bệnh căn nhiều yếu tố và sự tiến triển phức hợp trong đó kinaza quan tâm chỉ tham gia một phần. Trong các trường hợp trong đó thuật ngữ này được sử dụng cho việc điều trị, phòng bệnh hoặc can thiệp, vai trò của kinaza có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ cho hoạt động điều trị, phòng bệnh hoặc kết quả của sự can thiệp. Do đó, trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi kinaza bao gồm sự phát triển của tính kháng với thuốc ung thư hoặc việc điều trị cụ thể bất kỳ.

Do đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc làm nhẹ bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh của bệnh ung thư.

Cụ thể hơn là, hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của chúng là các chất ức chế của FGFR. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống lại FGFR1, FGFR2, FGFR3, và/hoặc FGFR4, và cụ thể là FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2 và FGFR3; hoặc cụ thể là hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của chúng là các chất ức chế của FGFR4.

Hợp chất được ưu tiên là hợp chất ức chế một hoặc nhiều FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2, FGFR3, và FGFR4. Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 0,1 μM.

Hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính chống lại VEGFR.

Ngoài ra nhiều hợp chất theo sáng chế thể hiện sự chọn lọc đối với FGFR 1, 2, và/hoặc 3, và/hoặc 4 so với VEGFR (cụ thể là VEGFR2) và/hoặc PDGFR và các hợp chất này là một phương án được ưu tiên theo sáng chế. Cụ thể là, các hợp chất này thể hiện sự chọn lọc đối với VEGFR2. Ví dụ, nhiều hợp chất theo sáng chế có giá trị IC_{50} chống lại FGFR1, 2 và/hoặc 3 và/hoặc 4 mà nằm trong khoảng từ một phần mười đến một phần một trăm của IC_{50} chống lại VEGFR (cụ thể là VEGFR2) và/hoặc PDGFR B. Cụ thể là hợp chất được ưu tiên theo sáng chế có hoạt tính lớn hơn ít nhất 10 lần chống lại hoặc sự ức chế của FGFR cụ thể là FGFR1, FGFR2, FGFR3 và/hoặc FGFR4 so với VEGFR2. Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính lớn hơn ít nhất 100 lần chống lại hoặc sự ức chế của FGFR cụ thể là FGFR1, FGFR2, FGFR3 và/hoặc FGFR4 so với VEGFR2. Điều này có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Kết quả của hoạt tính của chúng trong việc điều biến hoặc ức chế FGFR, và/hoặc VEGFR kinaza là hợp chất sẽ hữu dụng trong việc cung cấp phương tiện ngăn ngừa sự phát triển hoặc gây ra sự chết theo chương trình của sự tạo u, cụ thể là bằng cách ức chế sự hình thành mạch. Do đó, dự đoán được rằng hợp chất này sẽ hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh chẳng hạn như bệnh ung thư. Ngoài ra,

hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh trong đó có sự rối loạn sự tăng sinh, sự chết theo chương trình hoặc sự biệt hoá.

Cụ thể là khối u với việc hoạt hóa thể đột biến của VEGFR hoặc sự điều hoà tăng của VEGFR và bệnh nhân có hàm lượng tăng của lactat dehydrogenaza trong huyết thanh có thể là đặc biệt nhạy cảm với hợp chất theo sáng chế. Bệnh nhân có thể đột biến hoạt hóa của chất đồng phân bất kỳ của RTK cụ thể được thảo luận trong bản mô tả này cũng có thể điều trị bằng hợp chất theo sáng chế đặc biệt có lợi. Ví dụ, sự biểu hiện quá mức VEGFR trong tế bào bệnh bạch cầu cấp tính trong đó tiền thân dòng có thể biểu hiện VEGFR. Ngoài ra, khối u cụ thể có thể đột biến hoạt hóa hoặc sự điều hoà tăng hoặc sự biểu hiện quá mức của chất đồng phân bất kỳ của FGFR chẳng hạn như FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4 có thể là đặc biệt nhạy cảm đối với hợp chất theo sáng chế và do đó bệnh nhân như được thảo luận trong bản mô tả này với khối u cụ thể có thể cũng được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế đặc biệt có lợi. Có thể được ưu tiên là sự điều trị có liên quan tới hoặc hướng tới dạng đột biến của một trong số các thụ thể tyrosin kinaza, như được thảo luận trong bản mô tả này. Sự chẩn đoán khối u có đột biến này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và như được mô tả trong bản mô tả này chẳng hạn như RTPCR và FISH.

Ví dụ về bệnh ung thư mà có thể được điều trị (hoặc được ức chế) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, caxinom, ví dụ caxinom bàng quang, vú, ruột kết (ví dụ, caxinom ruột kết-trực tràng chẳng hạn như adenocaxinom ruột kết và adenoma ruột kết), thận, biểu mô đường tiết niệu, tử cung, biểu bì, gan, phổi (ví dụ, adenocaxinom, ung thư phổi tế bào nhỏ và caxinom phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào vảy), thực quản, vùng đầu cổ, túi mật, buồng trứng, tuyến tuỵ (ví dụ, caxinom tuyến tuỵ ngoại tiết), ung thư dạ dày, dạ dày - ruột (còn được gọi là dạ dày) (ví dụ, khối u mô đệm dạ dày - ruột), cổ tử cung, màng trong dạ con, tuyến giáp, tuyến tiền liệt, hoặc da (ví dụ, caxinom tế bào vảy hoặc u sacôm xơ da); ung thư tuyến yên, khối u tạo máu của dòng lympho, ví dụ, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, u lympho tế bào B (ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan tràn), u lympho tế bào T, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào lông, hoặc u lympho Burkett; khối

u tạo máu của dòng tuỷ, ví dụ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu sinh tuỷ cấp tính và mạn tính, bệnh bạch cầu bạch cầu đơn nhân tuỷ mạn tính (CMML), rối loạn tăng sinh tuỷ, hội chứng tăng sinh tuỷ, hội chứng loạn sản tuỷ, hoặc bệnh bạch cầu tiền tuỷ bào; bệnh đa u tủy; ung thư nang tuyến giáp; ung thư tế bào gan, khối u có nguồn gốc trung mô (ví dụ, sacôm Ewing), ví dụ, sacôm sợi hoặc sacôm niêm - cơ vân; khối u của hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại vi, ví dụ u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm (chẳng hạn như nhiều dạng u nguyên bào xốp) hoặc u bao sợi thần kinh; u melanin; u tinh seminom; caxinom quái thai; sacôm xương; bệnh khô da sắc tố; u sừng gai; bệnh ung thư nang tuyến giáp; hoặc sacôm Kaposi. Cụ thể là, ung thư phổi tế bào vảy, ung thư vú, ung thư trực tràng, u nguyên bào đệm, u tế bào hình sao, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ, u melanin, ung thư vùng đầu cổ, ung thư tuyến giáp, ung thư tử cung, ung thư dạ dày, ung thư tế bào gan, ung thư cổ tử cung, u đa tuỷ, ung thư bàng quang, ung thư màng trong tử cung, ung thư biểu mô đường tiết niệu, ung thư ruột kết, sacôm cơ vân, ung thư tuyến yên.

Các bệnh ung thư nhất định kháng lại việc điều trị bằng thuốc cụ thể. Điều này có thể là do loại khối u hoặc có thể phát sinh do điều trị bằng hợp chất. Liên quan đến vấn đề này, việc đề cập đến bệnh đa u tủy bao gồm bệnh đa u tủy nhạy bortezomib hoặc bệnh đa u tủy kháng lại. Tương tự, việc đề cập đến bệnh bạch cầu sinh tuỷ mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu sinh tuỷ mạn tính nhạy imitanib và bệnh bạch cầu sinh tuỷ mạn tính kháng lại. Bệnh bạch cầu sinh tuỷ mạn tính còn gọi là bệnh bạch cầu dạng tuỷ mạn tính, bệnh bạch cầu hạt mạn tính hoặc CML. Tương tự, bệnh bạch cầu sinh tuỷ cấp tính, cũng gọi là bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ cấp tính, bệnh bạch cầu hạt cấp tính, bệnh bạch cầu không lympho cấp tính hoặc AML.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh tạo máu của sự tăng sinh tế bào bất thường tiền di căn hoặc ổn định chẳng hạn như bệnh tăng sinh tuỷ. Bệnh tăng sinh tuỷ ("MPD") là nhóm bệnh của tuỷ xương trong đó sản xuất ra các tế bào thừa. Chúng có liên quan đến, và có thể là tiến triển thành, hội chứng loạn sản tuỷ. Bệnh tăng sinh tuỷ bao gồm bệnh tăng hồng cầu vô căn, chứng tăng tiểu cầu vô căn và bệnh xơ hoá tuỷ xương nguyên sinh. Sự rối loạn huyết khác là hội chứng

tăng tính ưa eosin. Bệnh tăng sinh tế bào lympho T bao gồm các tế bào có nguồn gốc từ tế bào giết tự nhiên.

Ngoài ra hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh ung thư dạ dày - ruột (còn được gọi là dạ dày) ví dụ, khối u mô đệm dạ dày - ruột. Bệnh ung thư dạ dày - ruột dùng để chỉ tình trạng bệnh di căn của dải dạ dày - ruột, bao gồm thực quản, dạ dày, gan, hệ mật, tuyến tuy, ruột, và hậu môn.

Do đó, trong dược phẩm, sử dụng hoặc phương pháp theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm sự sinh trưởng tế bào bất thường, bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm sự sinh trưởng tế bào bất thường theo một phương án là bệnh ung thư.

Tập hợp nhỏ cụ thể của bệnh ung thư bao gồm bệnh đa u tủy, caxinom bàng quang, caxinom cổ tử cung, caxinom tuyến tiền liệt và caxinom tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, và bệnh ung thư ruột kết.

Tập hợp nhỏ khác của bệnh ung thư bao gồm bệnh đa u tủy, caxinom bàng quang, caxinom tế bào gan, caxinom tế bào vảy miệng và caxinom cổ tử cung.

Hợp chất theo sáng chế, có FGFR chẳng hạn như hoạt tính ức chế FGFR1, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư vú cụ thể là caxinom tiểu thuỳ cổ điển (Classic Lobular Carcinomas - CLC).

Vì hợp chất theo sáng chế có hoạt tính FGFR4 chúng cũng sẽ hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt hoặc tuyến yên, hoặc chúng sẽ hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư gan (HCC) hoặc bệnh ung thư phổi.

Cụ thể là hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế FGFR, hữu dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng, và caxinom tế bào vảy miệng.

Tập hợp nhỏ khác của bệnh ung thư là bệnh đa u tủy, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng và caxinom tuyến giáp.

Cụ thể là hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy (cụ thể là bệnh đa u tủy với sự chuyển đoạn t(4;14) hoặc biểu hiện quá mức FGFR3), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (caxinom tuyến tiền liệt kháng hoócmôn), bệnh ung thư niêm mạc tử cung (cụ thể là khối u niêm mạc tử cung với việc hoạt hóa đột biến ở FGFR2) và bệnh ung thư vú (cụ thể là bệnh ung thư vú tiểu thuỳ).

Cụ thể là hợp chất hữu dụng trong việc điều trị caxinom tiểu thuỳ chẳng hạn như CLC (caxinom tiểu thuỳ cổ điển).

Vì các hợp chất có hoạt tính chống lại FGFR3 chúng sẽ hữu dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy và bệnh ung thư bàng quang.

Cụ thể là các hợp chất hữu dụng để điều trị bệnh đa u tủy dương tính chuyển đoạn t(4;14).

Theo một phương án hợp chất có thể hữu dụng để điều trị sacôm. Theo một phương án hợp chất có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư phổi, ví dụ caxinom tế bào vảy.

Vì hợp chất có hoạt tính chống lại FGFR2 chúng sẽ hữu dụng trong việc điều trị niêm mạc tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dạ dày, ung thư tế bào gan, ung thư tử cung, ung thư cổ tử cung và bệnh ung thư ruột kết-trực tràng. FGFR2 cũng được biểu hiện quá mức ở bệnh ung thư buồng trứng biểu mô, do đó hợp chất theo sáng chế có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư buồng trứng chẳng hạn như bệnh ung thư buồng trứng biểu mô.

Theo một phương án, hợp chất có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư phổi, cụ thể là NSCLC, caxinom tế bào vảy, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một phương án, hợp chất có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang, ung thư phổi như NSCLC, ung thư vú, ung thư dạ dày, và ung thư gan (HCC (ung thư tế bào gan)).

Hợp chất theo sáng chế có thể cũng hữu dụng trong việc điều trị khối u được điều trị trước bằng chất ức chế VEGFR2 hoặc kháng thể VEGFR2 (ví dụ, Avastin).

Cụ thể là hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị khối u kháng VEGFR2. Chất ức chế VEGFR2 và kháng thể được sử dụng trong việc điều trị tuyến giáp và caxinom tế bào thận, do đó hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị caxinom tuyến giáp và tế bào thận kháng VEGFR2.

Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư nhạy với sự ức chế của một hoặc nhiều FGFR bất kỳ được chọn từ FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ví dụ, một hoặc nhiều FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3.

Bệnh ung thư cụ thể có là bệnh ung thư nhạy với sự ức chế của việc truyền tín hiệu FGFR hoặc VEGFR hay không có thể được xác định bằng phương thức thử nghiệm sự sinh trưởng tế bào như được nêu dưới đây hoặc bằng phương pháp như được nêu trong phần "Phương pháp chẩn đoán".

Hợp chất theo sáng chế, và cụ thể là hợp chất có hoạt tính ức chế FGFR, hoặc VEGFR, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư thuộc loại có liên quan đến hoặc đặc trưng bởi sự có mặt của hàm lượng tăng của FGFR, hoặc VEGFR, ví dụ bệnh ung thư được đề cập ở đây trong phần giới thiệu của bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị quần thể người trưởng thành. Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị quần thể trẻ em.

Đã phát hiện ra rằng một số chất ức chế FGFR có thể được sử dụng kết hợp với chất chống ung thư khác. Ví dụ, có thể có lợi khi kết hợp chất ức chế gây ra sự chết theo chương trình với chất khác hoạt động thông qua cơ chế khác để điều hòa sự sinh trưởng tế bào do đó điều trị hai trong số các dấu hiệu đặc trưng của sự phát triển ung thư. Ví dụ về sự kết hợp như vậy được nêu dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh khác mà bắt nguồn từ sự rối loạn trong sự tăng sinh chẳng hạn như bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin hay typ II, bệnh tự miễn, tổn thương đầu, đột quỵ, chứng động kinh, bệnh thoái hóa thần kinh chẳng hạn như Alzheimer, bệnh nơron vận động, chứng liệt trên thân tiến triển, sự thoái hoá vỏ não và bệnh Pick ví dụ bệnh tự miễn và bệnh thoái hóa thần kinh.

Một nhóm phụ của trạng thái bệnh và tình trạng bệnh mà hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng gồm có bệnh viêm, bệnh tim mạch và làm lành vết thương.

FGFR, và VEGFR cũng đã biết là đóng vai trò trong sự chết theo chương trình, sự hình thành mạch, sự tăng sinh, sự biệt hoá và sự phiên mã và do đó hợp chất theo sáng chế có thể cũng hữu dụng trong việc điều trị các bệnh sau đây chứ không phải là bệnh ung thư; bệnh viêm mạn tính, ví dụ lupus ban đỏ hệ thống, viêm cuộn tiểu cầu thận qua trung gian tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột, bệnh đái tháo đường tự miễn, phản ứng quá mẫn eczema, bệnh hen, COPD, viêm mũi, và bệnh đường hô hấp trên; bệnh tim mạch ví dụ bệnh to tim, chứng tái phát hẹp van tim, chứng vữa xơ động mạch; sự rối loạn thoái hóa thần kinh, ví dụ bệnh Alzheimer, chứng mất trí liên quan đến AIDS, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, viêm võng mạc sắc tố, sự teo cơ cột sống và sự thoái hoá tiểu não; viêm cuộn tiểu cầu thận; hội chứng loạn sản tuỷ, nhồi máu cơ tim liên quan đến tổn thương do thiếu máu cục bộ, đột quỵ và tổn thương dội lại (reperfusion injury), chứng loạn nhịp tim, chứng vữa xơ động mạch, bệnh gan liên quan đến rượu hoặc do độc tố gây ra, bệnh máu, ví dụ, bệnh thiếu máu mạn tính và bệnh thiếu máu không tái tạo; bệnh thoái hoá của hệ cơ xương, ví dụ, chứng loãng xương và bệnh viêm khớp, viêm mũi xoang nhạy aspirin, xơ nang, bệnh đa xơ cứng, bệnh thận và chứng đau do ung thư.

Ngoài ra, đột biến của FGFR2 có liên quan đến một số bất thường nghiêm trọng trong sự phát triển xương người và do đó hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị sự bất thường trong sự phát triển xương người, bao gồm sự hoá xương bất thường của đường khớp sọ (chứng dính liền sớm khớp sọ), hội chứng Apert (AP), hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng hồi chuyển chân bì Beare-Stevenson, và hội chứng Pfeiffer.

Hợp chất theo sáng chế, có hoạt tính ức chế FGFR chẳng hạn như FGFR2 hoặc FGFR3, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh về xương. Bệnh về xương cụ thể là chứng loạn sản sụn hoặc chứng lùn chết sớm (còn được gọi là chứng loạn sản chết sớm).

Hợp chất theo sáng chế, có hoạt tính ức chế FGFR chẳng hạn như FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh trong đó sự xơ hoá tiến triển là một triệu chứng. Tình trạng bệnh hoá xơ trong đó hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bao gồm bệnh thể hiện sự tích tụ bất thường hoặc quá mức của mô sợi ví dụ trong bệnh xơ gan, viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh xơ hoá phổi, bệnh xơ hoá hệ thống, bệnh viêm khớp dạng thấp, cũng như quy trình làm lành vết thương tự nhiên. Cụ thể là hợp chất theo sáng chế có thể cũng hữu dụng trong việc điều trị bệnh xơ hoá phổi cụ thể là trong bệnh xơ hoá phổi tự phát.

Sự biểu hiện quá mức và sự hoạt hoá của FGFR và VEGFR trong hệ mạch liên kết với khối u cũng được cho là có vai trò đối với hợp chất theo sáng chế trong việc ngăn ngừa và phá vỡ sự kích hoạt của sự hình thành mạch khối u. Cụ thể là hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư, sự di căn, bệnh bạch cầu chẳng hạn như CLL, bệnh về mắt chẳng hạn như sự thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác cụ thể là dạng ướt của sự thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh võng mạc tăng sinh do thiếu máu cục bộ chẳng hạn như bệnh võng mạc sớm (ROP) và bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm khớp dạng thấp và u mạch.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế của FGFR1-4, VEGFR và/hoặc PDGFR A/B có thể được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm được nêu trong các ví dụ dưới đây và mức độ hoạt tính được thể hiện bởi hợp chất nhất định có thể được xác định theo giá trị IC_{50}. Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1 μM, tốt hơn là nhỏ hơn 0,1 μM.

Sáng chế đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế hoặc điều biến FGFR, và có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong trị liệu, để sử dụng làm thuốc. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị, cụ thể là trong việc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza.

Do đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc làm nhẹ bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh của bệnh ung thư. Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị, cụ thể là điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án, hợp chất như được xác định trong bản mô tả này là để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị bệnh ung thư phụ thuộc FGFR. Theo một phương án, hợp chất như được xác định trong bản mô tả này là để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị bệnh ung thư được điều tiết bởi FGFR kinaza.

Như vậy, sáng chế đề xuất không kể những đối tượng khác:

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng làm chất điều biến của quy trình tế bào (ví dụ, sự phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là điều trị bệnh ung thư.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng làm chất điều biến (ví dụ, chất ức chế) của FGFR.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza, hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị, cụ thể là điều trị bệnh ung thư.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để điều biến (ví dụ, ức chế) hoạt tính của FGFR.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để điều biến quy trình tế bào (ví dụ, sự phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự điều hoà tăng của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4).

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh ung thư là bệnh đặc trưng bởi sự điều hoà tăng của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4).

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ quần thể nhỏ mang sự sai lệch di truyền của FGFR3 kinaza.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân mà được chẩn đoán là tạo thành một phần của quần thể nhỏ mang sự sai lệch di truyền của FGFR3 kinaza.

Theo một phương án, bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza là bệnh liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư). Theo một phương án, bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza là bệnh không liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này ngoại trừ bệnh ung thư). Theo một phương án, bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza là tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza là tình trạng bệnh về xương được mô tả trong bản mô tả này. Sự bất thường cụ thể trong sự phát triển xương người, bao gồm sự hoá xương

bất thường của đường khớp sọ (chứng dính liền sớm khớp sọ), hội chứng Apert (AP), hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng hồi chuyển chân bì Beare-Stevenson, hội chứng Pfeiffer, chứng loạn sản sụn và chứng lùn chết sớm (còn được gọi là chứng loạn sản chết sớm).

Kinaza đột biến

Thể đột biến kinaza kháng thuốc có thể xuất hiện trong quần thể bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế kinaza. Điều này xảy ra, một phần, trong các vùng của protein liên kết với hoặc tương tác với chất ức chế cụ thể được sử dụng trong trị liệu. Đột biến làm giảm hoặc làm tăng khả năng của chất ức chế liên kết với và ức chế kinaza quan tâm. Điều này có thể xảy ra ở gốc axit amin bất kỳ mà tương tác với chất ức chế hoặc đóng vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ liên kết của chất ức chế này với đích. Chất ức chế liên kết với kinaza đích mà không cần tương tác với gốc axit amin đột biến dường như không bị ảnh hưởng bởi đột biến và sẽ vẫn là chất ức chế hiệu quả của enzym.

Nghiên cứu trong mẫu bệnh nhân mắc bệnh ung thư dạ dày cho thấy sự có mặt của hai đột biến ở FGFR2, Ser167Pro ở exon IIIa và đột biến vị trí nối 940-2A-G ở exon IIIc. Các đột biến này giống với đột biến hoạt hoá dòng tế bào gốc mà gây ra hội chứng dính liền khớp sọ và quan sát được ở 13% mô bệnh ung thư dạ dày nguyên sinh được nghiên cứu. Ngoài ra đột biến hoạt hoá ở FGFR3 quan sát được ở 5% mẫu bệnh nhân được thử nghiệm và sự biểu hiện quá mức của FGFR tương quan với tiên lượng kém ở nhóm bệnh nhân này.

Ngoài ra có đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm quan sát được ở FGFR mà mang lại sự tăng lên đối với sự gia tăng chức năng, được biểu hiện quá mức, hoặc tình trạng sinh học có hoạt tính cấu trúc.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có ứng dụng cụ thể liên quan đến bệnh ung thư mà biểu hiện đích phân tử đột biến chẳng hạn như FGFR. Sự chẩn đoán khối u có đột biến này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và như được mô tả trong bản mô tả này chẳng hạn như RTPCR và FISH.

Điều này cho thấy rằng đột biến của gốc treonin bảo toàn ở vị trí liên kết ATP của FGFR sẽ dẫn đến tính kháng chất ức chế. Axit amin valin 561 bị đột biến thành metionin ở FGFR1 mà tương ứng với đột biến đã được báo cáo trước đây được tìm thấy ở Abl (T315) và EGFR (T766) mà đã được thể hiện là mang lại tính kháng đối với chất ức chế chọn lọc. Dữ liệu thử nghiệm đối với FGFR1 V561M cho thấy rằng đột biến này mang lại tính kháng đối với chất ức chế tyrosin kinaza so với tính kháng kiểu dại.

Phương pháp chẩn đoán

Trước khi dùng hợp chất có công thức (I), bệnh nhân có thể được sàng lọc để xác định xem bệnh hoặc tình trạng bệnh mà bệnh nhân mắc phải hoặc có thể mắc phải là bệnh hoặc tình trạng bệnh dễ bị ảnh hưởng bởi việc điều trị bằng hợp chất có hoạt tính chống lại FGFR, và/hoặc VEGFR hay không.

Ví dụ, mẫu sinh học lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích để xác định xem tình trạng bệnh hoặc bệnh, chẳng hạn như bệnh ung thư, ở bệnh nhân mắc hoặc có thể mắc là bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự bất thường di truyền hoặc sự biểu hiện protein bất thường mà dẫn đến sự điều hoà tăng của mức độ hoặc hoạt tính của FGFR, và/hoặc VEGFR hoặc sự nhạy cảm của con đường đối với hoạt tính FGFR, và/hoặc VEGFR bình thường, hoặc sự điều hoà tăng của các con đường truyền tín hiệu yếu tố phát triển chẳng hạn như hàm lượng phối tử yếu tố phát triển hoặc hoạt tính phối tử yếu tố phát triển hoặc sự điều hoà tăng của con đường xuôi dòng sinh hoá của sự hoạt hoá FGFR, và/hoặc VEGFR.

Ví dụ về sự bất thường dẫn đến sự hoạt hoá hoặc nhạy với tín hiệu FGFR, và/hoặc VEGFR bao gồm sự mất, hoặc sự ức chế của con đường chết theo chương trình, sự điều hoà tăng của thụ thể hoặc phối tử, hoặc sự có mặt của biến thể đột biến của thụ thể hoặc phối tử ví dụ, biến thể PTK. Khối u có thể đột biến của FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4 hoặc sự điều hoà tăng, cụ thể là sự biểu hiện quá mức của FGFR1, hoặc sự thể đột biến gia tăng chức năng của FGFR2 hoặc FGFR3 có thể là đặc biệt nhạy cảm với chất ức chế FGFR.

Ví dụ, đột biến điểm gây ra sự gia tăng chức năng của FGFR2 đã được nhận diện trong một số tình trạng bệnh. Cụ thể là đột biến hoạt hoá ở FGFR2 đã được nhận diện ở 10% khối u niêm mạc tử cung.

Ngoài ra, sự sai lệch di truyền của thụ thể tyrosin kinaza FGFR3 chẳng hạn như đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm thu được được biểu hiện sai lệch hoặc được điều hoà giảm, có hoạt tính cấu trúc, thụ thể FGFR3 đã được nhận diện và được nối với tập hợp nhỏ của bệnh đa u tủy, caxinom bàng quang và cổ tử cung. Đột biến T674I cụ thể của thụ thể PDGF được nhận diện ở bệnh nhân được điều trị bằng imatinib. Ngoài ra, sự khuếch đại gen của 8p12-p11,2 được chứng minh ở ~50% trường hợp bệnh ung thư vú tiểu thuỳ (CLC) và điều này thể hiện sự liên kết với sự biểu hiện tăng của FGFR1. Các nghiên cứu sơ bộ với siARN hướng tới kháng lại FGFR1, hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể, thể hiện dòng tế bào chứa sự khuếch đại đặc biệt nhạy với sự ức chế của con đường truyền tín hiệu này.

Theo cách khác, mẫu sinh học lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích về sự mất chất điều hoà hoặc chất ngăn chặn của FGFR hoặc VEGFR. Trong trường hợp này, thuật ngữ "mất" bao hàm sự làm khuyết gen mã hoá cho chất điều hoà hoặc chất ngăn chặn, sự cắt gen (ví dụ, bằng đột biến), sự cắt sản phẩm phiên mã của gen, hoặc sự bất hoạt của sản phẩm phiên mã (ví dụ, bằng đột biến điểm) hoặc sự cô lập bằng sản phẩm gen khác.

Thuật ngữ sự điều hoà tăng bao gồm sự biểu hiện tăng hoặc sự biểu hiện quá mức, bao gồm sự khuếch đại gen (tức là, nhiều bản sao gen) và sự biểu hiện tăng bởi hiệu quả phiên mã, và hoạt tính tăng và sự hoạt hoá, bao gồm sự hoạt hoá bằng đột biến. Do đó, bệnh nhân có thể được cho tham gia vào thí nghiệm chẩn đoán để phát hiện yếu tố đánh dấu đặc trưng của sự điều hoà tăng của FGFR, và/hoặc VEGFR. Thuật ngữ chẩn đoán bao gồm việc sàng lọc. Thuật ngữ yếu tố đánh dấu bao gồm yếu tố đánh dấu di truyền bao gồm, ví dụ, phép đo thành phần ADN để xác định đột biến của FGFR, và/hoặc VEGFR. Thuật ngữ yếu tố đánh dấu cũng bao gồm các yếu tố đánh dấu mà đặc trưng cho sự điều hoà tăng của FGFR và/hoặc VEGFR, bao gồm hoạt tính enzym, hàm lượng enzym, trạng thái enzym (ví dụ, được phosphoryl hoá hay không) và hàm lượng mARN của protein nêu trên.

Thí nghiệm và sàng lọc chẩn đoán thường được thực hiện trên mẫu sinh học được chọn từ mẫu sinh thiết khối u, mẫu máu (sự phân tách và làm giàu tế bào khối u shed), sinh thiết phân, nước bọt, phân tích nhiễm sắc thể, dịch màng phổi, dịch màng bụng, mầm má, sinh thiết hoặc nước tiểu.

Phương pháp xác định và phân tích đột biến và sự điều hoà tăng của protein là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Phương pháp sàng lọc có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phương pháp tiêu chuẩn chẳng hạn như phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược (RT-PCR) hoặc sự lai hoá in-situ chẳng hạn như sự lai hoá in situ huỳnh quang (FISH).

Việc xác định cá thể mang đột biến ở FGFR, và /hoặc VEGFR có thể có nghĩa là bệnh nhân đặc biệt thích hợp để điều trị bằng chất ức chế FGFR, và /hoặc VEGFR. Khối u có thể ưu tiên được sàng lọc về sự có mặt của biến thể FGFR, và /hoặc VEGFR trước khi điều trị. Quy trình sàng lọc thường bao gồm việc đọc trình tự trực tiếp, phân tích vi dãy oligonucleotit, hoặc kháng thể đặc hiệu thể đột biến. Ngoài ra, sự chẩn đoán khối u với đột biến này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và như được mô tả trong bản mô tả này chẳng hạn như RT-PCR và FISH.

Ngoài ra, dạng đột biến của, ví dụ FGFR hoặc VEGFR2, có thể được nhận diện bằng cách đọc trình tự trực tiếp của, ví dụ, sinh thiết khối u bằng cách sử dụng PCR và phương pháp để đọc trình tự sản phẩm PCR trực tiếp như được mô tả ở trên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng tất cả các kỹ thuật đã biết này để phát hiện sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hoá hoặc đột biến của protein nêu trên có thể áp dụng được trong trường hợp này.

Trong việc sàng lọc bằng RT-PCR, hàm lượng của mARN trong khối u được đánh giá bằng cách tạo ra bản sao cADN của mARN sau đó là khuếch đại cADN bằng PCR. Phương pháp khuếch đại PCR, việc chọn lọc đoạn mồi, và điều kiện khuếch đại, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Thao tác axit nucleic và PCR được thực hiện bằng phương pháp tiêu chuẩn, như được mô tả ví dụ trong tài liệu Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols trong Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., hoặc Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols:

guide to methods và applications, Academic Press, San Diego. Phản ứng và thao tác bao gồm các kỹ thuật axit nucleic cũng được mô tả trong tài liệu Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Theo cách khác, kit có bán trên thị trường để RT- PCR (ví dụ, Roche Molecular Biochemicals) có thể được sử dụng, hoặc hệ phương pháp như nêu trong các patent Mỹ 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, và 6,218,529. Một ví dụ về kỹ thuật lai hoá in-situ để đánh giá sự biểu hiện mARN là sự lai hoá in-situ huỳnh quang (FISH) (xem tài liệu Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

Thông thường, sự lai hoá in situ bao gồm các bước chính sau đây: (1) cố định mô cần phân tích; (2) xử lý mẫu trước lai hoá để làm tăng khả năng tiếp cận của axit nucleic đích, và để làm giảm sự liên kết không đặc hiệu; (3) lai hoá hỗn hợp của axit nucleic với axit nucleic trong cấu trúc sinh học hoặc mô; (4) rửa sau lai hoá để loại bỏ các mảnh axit nucleic không được liên kết trong khi lai hoá, và (5) phát hiện các mảnh axit nucleic được lai hoá. Các đoạn dò được sử dụng trong các ứng dụng này thường được gắn nhãn, ví dụ, bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc chất báo cáo huỳnh quang. Các đoạn dò được ưu tiên phải đủ dài, ví dụ, từ khoảng 50, 100, hoặc 200 nucleotit đến khoảng 1000 nucleotit hoặc nhiều hơn, để có thể lai hoá đặc hiệu với (các) axit nucleic đích trong điều kiện nghiêm ngặt. Phương pháp tiêu chuẩn để thực hiện FISH được mô tả trong tài liệu Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence in Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Phương pháp định hình sự biểu hiện gen được mô tả bởi (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Một cách tóm tắt, quy trình như sau: cADN mạch kép được tổng hợp từ ARN tổng cộng bằng cách sử dụng oligome (dT)24 để làm mồi cho việc tổng hợp cADN mạch thứ nhất, sau đó là việc tổng hợp cADN mạch thứ hai bằng đoạn mồi hexame ngẫu nhiên. cADN mạch kép được sử dụng làm khuôn cho sự phiên mã *in vitro* của cARN bằng cách sử dụng ribonucleotit được biotinyl hoá. cARN được phân mảnh theo phương pháp hoá học theo quy trình được mô tả bởi Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), và sau đó được lai hoá qua đêm trên dãy hệ gen người (Human Genome Arrays).

Theo cách khác, sản phẩm protein được biểu hiện từ mARN có thể được thử nghiệm bằng phương pháp hoá mô miễn dịch mẫu khối u, thử nghiệm miễn dịch pha rắn với đĩa vi chuẩn độ, thẩm tách Western, điện di trên gel SDS-polyacrylamit 2 chiều, ELISA, đếm tế bào theo dòng và phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực để phát hiện protein cụ thể. Phương pháp phát hiện bao gồm việc sử dụng kháng thể đặc hiệu vị trí. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng tất cả các kỹ thuật đã biết để phát hiện sự điều hoà tăng của FGFR, và/hoặc VEGFR, hoặc phát hiện biến thể hoặc thể đột biến FGFR, và/hoặc VEGFR này có thể áp dụng được trong trường hợp này.

Hàm lượng bất thường của protein chẳng hạn như FGFR hoặc VEGFR có thể được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm enzym tiêu chuẩn, ví dụ, các thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Sự hoạt hoá hoặc sự biểu hiện quá mức cũng có thể được phát hiện trong mẫu mô, ví dụ, mô khối u. Bằng cách đo hoạt tính tyrosin kinaza bằng thử nghiệm chẳng hạn như thử nghiệm từ Chemicon International. Tyrosin kinaza quan tâm được kết tủa miễn dịch từ mẫu dịch tan tế bào và hoạt tính của nó được đo.

Phương pháp khác để đo sự biểu hiện quá mức hoặc sự hoạt hoá của FGFR hoặc VEGFR bao gồm chất đồng phân của chúng, bao gồm phép đo tỷ trọng vi mạch. Nó có thể ví dụ được đo bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả bởi Orre và Rogers (Int J Camcer (1999), 84(2) 101-8). Phương pháp thử nghiệm cũng bao gồm việc sử dụng các yếu tố đánh dấu, ví dụ, trong trường hợp của VEGFR chúng bao gồm CD31, CD34 và CD105.

Do đó, tất cả các kỹ thuật này cũng được sử dụng để xác định khối u đặc biệt thích hợp để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị bệnh nhân có FGFR đột biến. Đột biến G697C ở FGFR3 quan sát được ở 62% caxinom tế bào vảy miệng và gây ra sự hoạt hoá cấu trúc của hoạt tính kinaza. Đột biến hoạt hoá của FGFR3 cũng được nhận diện trong các trường hợp caxinom bàng quang. Các đột biến này có 6 loại với mức độ phổ biến thay đổi: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Ngoài ra, hiện tượng đa hình Gly388Arg ở FGFR4 được phát hiện là có liên quan đến tỷ lệ

mắc bệnh tăng lên và tính xâm nhập của bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư gan (HCC) và bệnh ung thư vú.

Do đó, theo khía cạnh khác sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh của trạng thái hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân đã được sàng lọc và được xác định là mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh hoặc tình trạng bệnh mà dễ bị ảnh hưởng bởi điều trị bằng hợp chất có hoạt tính chống lại FGFR.

Đột biến cụ thể mà bệnh nhân được sàng lọc bao gồm đột biến G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q ở FGFR3 và hiện tượng đa hình Gly388Arg ở FGFR4.

Theo khía cạnh khác sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ quần thể nhỏ mang biến thể của gen FGFR (ví dụ, đột biến G697C ở FGFR3 và hiện tượng đa hình Gly388Arg ở FGFR4).

Việc xác định MRI về sự bình thường hoá mạch (ví dụ, bằng cách sử dụng sự tăng cường tiếng dội, tiếng dội spin, và độ tương phản gradien MRI để đo thể tích máu, kích thước mạch tương đối, và khả năng thấm mạch) kết hợp với việc làm tuần hoàn các yếu tố đánh dấu sinh học (việc làm tuần hoàn các tế bào tiền thân (CPC), CEC, SDF1, và FGF2) cũng có thể được sử dụng để xác định khối u kháng VEGFR2 để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Dược phẩm và tổ hợp

Dựa trên các tính chất dược hữu dụng của chúng, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế thành các dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng.

Theo một phương án, dược phẩm (ví dụ, dạng bào chế) bao gồm ít nhất một hợp chất có hoạt tính theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang, chất phụ gia, tá dược, chất pha loãng, chất độn, chất đệm, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất bôi trơn, hoặc các nguyên liệu khác dược dụng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và tuỳ ý chất trị liệu hoặc phòng bệnh khác.

Để điều chế dược phẩm theo sáng chế, lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, làm thành phần hoạt tính được kết hợp trong hỗn hợp được trộn nhuyễn với chất mang dược dụng, mà chất mang này có thể có rất nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng của chế phẩm được mong muốn để sử dụng. Dược phẩm có thể là ở dạng bất kỳ thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ, trong mũi, mắt, tai, trực tràng, trong âm đạo, hoặc qua da. Các dược phẩm này được mong muốn là ở dạng liều đơn vị thích hợp, tốt hơn là, để dùng qua đường miệng, trực tràng, dưới da, hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, khi điều chế chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường thuốc thông thường bất kỳ có thể được sử dụng, chẳng hạn như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và chất tương tự trong trường hợp của chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng chẳng hạn như huyền phù, xi rô, cồn ngọt và dung dịch; hoặc chất mang rắn chẳng hạn như tinh bột, đường, cao lanh, chất bôi trơn, chất liên kết, chất chống ăn mòn và chất tương tự ở dạng bột, viên tròn, viên nang và viên nén.

Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng tích hợp nhất, trong trường hợp đóchất mang dược dụng rắn hiển nhiên được sử dụng. Đối với dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường bao gồm nước vô trùng, ít nhất ở lượng lớn, dù có các thành phần khác, để hỗ trợ khả năng hoà tan ví dụ, có thể được bao gồm. Dung dịch tiêm, ví dụ, có thể được điều chế trong đó chất mang bao gồm dung dịch muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của dung dịch muối và dung dịch glucoza. Huyền phù tiêm cũng có thể được điều chế trong trường hợp chất mang lỏng phù hợp, chất tạo huyền phù và chất tương tự có thể được sử dụng. Trong dược phẩm thích hợp để dùng dưới da, chất mang tuỳ ý bao gồm chất tăng cường thấm và/hoặc chất làm ẩm thích hợp, tuỳ ý được kết hợp với chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ ở tỷ lệ nhỏ, mà chất phụ gia này không gây ra tác dụng có hại đáng kể cho da. Chất phụ gia này có thể thuận tiện để dùng cho da và/hoặc có thể hữu dụng để điều chế dược phẩm mong muốn. Các dược phẩm có thể được dùng theo nhiều cách, ví dụ, dưới dạng miếng dán qua da, dưới dạng chấm lên, dưới dạng thuốc mỡ. Đặc biệt có lợi để bào chế dược phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ dàng cho việc sử dụng và sự đồng nhất của liều lượng. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong phần mô tả và các yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này là đơn vị rời rạc về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị, mỗi đơn vị có

chứa lượng xác định trước của thành phần hoạt tính được tính để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn trong sự kết hợp với chất mang dược yêu cầu. Ví dụ về dạng liều đơn vị là viên nén (bao gồm viên nén sần hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, dung dịch tiêm hoặc huyền phù, thìa cà phê, thìa canh và dạng tương tự, và dạng nhiều phần tách được của chúng.

Đặc biệt có lợi để bào chế dược phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ dàng cho việc dùng và sự đồng nhất của liều lượng. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong phần mô tả và các yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này là các đơn vị rời rạc về mặt vật lý thích hợp dưới dạng liều đơn vị, mỗi đơn vị có chứa lượng xác định trước của thành phần hoạt tính, được tính để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn, trong sự kết hợp với chất mang dược yêu cầu. Ví dụ về dạng liều đơn vị là viên nén (bao gồm viên nén sần hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, dung dịch tiêm hoặc huyền phù, thìa cà phê, thìa canh và dạng tương tự, và dạng nhiều phần tách được của chúng.

Hợp chất theo sáng chế được dùng ở lượng đủ để gây ra hoạt tính kháng khối u của nó.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng xác định lượng hữu hiệu từ kết quả thử nghiệm được trình bày sau đây. Nhìn chung nó được hiểu là lượng hữu hiệu để trị liệu nằm trong khoảng từ 0,005 mg/kg đến 100 mg/kg khối lượng cơ thể, và cụ thể là từ 0,005 mg/kg đến 10 mg/kg khối lượng cơ thể. Nó có thể là phù hợp để dùng liều yêu cầu dưới dạng một, hai, ba, bốn hoặc nhiều liều phụ ở các khoảng thời gian phù hợp trong ngày. Các liều phụ này có thể được bào chế dưới dạng dạng liều đơn vị, ví dụ, có chứa từ 0,5 đến 500 mg, cụ thể là từ 1 mg đến 500 mg, cụ thể hơn là từ 10 mg đến 500 mg thành phần hoạt tính trong mỗi dạng liều đơn vị.

Phụ thuộc vào phương thức sử dụng, dược phẩm tốt hơn là chứa từ 0,05 đến 99% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,1 đến 70% theo khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 50% theo khối lượng hợp chất theo sáng chế, và, từ 1 đến 99,95% theo khối lượng, tốt hơn là từ 30 đến 99,9% theo khối lượng, tốt hơn nữa là từ 50 đến 99,9% theo khối lượng của chất mang dược dụng, tất cả tỷ lệ phần trăm được tính trên khối lượng tổng cộng của dược phẩm.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, tổ hợp của hợp chất theo sáng chế với chất chống ung thư khác được bao hàm, cụ thể là để sử dụng làm thuốc, cụ thể hơn là để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh liên quan.

Để điều trị tình trạng bệnh nêu trên, hợp chất theo sáng chế có thể tốt hơn được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất dùng làm thuốc khác, cụ thể hơn là, với chất chống ung thư khác hoặc chất phụ gia trong trị liệu ung thư. Ví dụ về chất chống ung thư hoặc chất phụ gia (chất hỗ trợ trong trị liệu) bao gồm nhưng không giới hạn ở:

- hợp chất phối hợp platin, ví dụ, xisplatin tuỳ ý được kết hợp với amifostin, carboplatin hoặc oxaliplatin;

- hợp chất taxan, ví dụ, paclitaxel, hạt liên kết protein paclitaxel (Abraxane^{TM}) hoặc docetaxel;

- chất ức chế topoisomeraza I chẳng hạn như hợp chất camptothecin, ví dụ, irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;

- chất ức chế topoisomeraza II chẳng hạn như dẫn xuất podophylotoxin hoặc epipodophylotoxin kháng khối u, ví dụ, etoposide, etoposide phosphat hoặc teniposide;

- alkaloit vinca kháng khối u, ví dụ, vinblastin, vincristin hoặc vinorelbin; dẫn xuất nucleosit kháng khối u, ví dụ, 5-florouraxin, leucovorin, gemcitabin, gemcitabin hcl, capecitabin, cladribin, fludarabin, nelarabin;

- chất alkyl hoá chẳng hạn như hơi cay nitơ hoặc nitrosoure, ví dụ, xyclophosphamit, clorambucil, carmustin, thiotepa, mephalan (melphalan), lomustin, altretamin, busulfan, dacarbazin, estramustin, ifosfamit tuỳ ý kết hợp với mesna, pipobroman, procarbazin, streptozoxin, telozolomit, uraxin;

- dẫn xuất anthraxyclin kháng khối u, ví dụ, daunorubixin, doxorubixin tuỳ ý kết hợp với dexrazoxan, doxil, idarubixin, mitoxantron, epirubixin, epirubixin hcl, valrubixin;

- phân tử hướng đích vào thụ thể IGF-1, ví dụ, picropodophilin;

- dẫn xuất tetracarcin, ví dụ, tetrocarcin A;

- glucocorticoïden, ví dụ, prednison;

- kháng thể, ví dụ, trastuzumab (kháng thể HER2), rituximab (kháng thể CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

- chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc hoặc chất ức chế tổng hợp estrogen, ví dụ, tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, raloxifen hoặc letrozol;

- chất ức chế aromataza chẳng hạn như exemestan, anastrozol, letrazol, testolacton và vorozol;

- chất biệt hoá chẳng hạn như retinoit, vitamin D hoặc axit retinoic và chất phong bế chuyển hoá axit retinoic (RAMBA), ví dụ, acutan;

- chất ức chế ADN metyl transferaza, ví dụ, azacytidin hoặc decitabin;

- antifolat, ví dụ, premetrexed dinatri;

- chất kháng sinh, ví dụ, antinomyxin D, bleomyxin, mitomyxin C, dactinomyxin, carminomyxin, daunomyxin, levamisol, plicamyxin, mithramyxin;

- chất chống chuyển hoá, ví dụ, clofarabin, aminopterin, xytosin arabinosit hoặc methotrexat, azacitidin, xytarabin, floxuridin, pentostatin, thioguanin;

- chất gây ra sự chết theo chương trình và chất chống tạo mạch chẳng hạn như chất ức chế Bcl-2, ví dụ, YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 hoặc axit decanoic;

- chất liên kết tubulin, ví dụ, combrestatin, colchicin hoặc nocodazol;

- chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (thụ thể yếu tố phát triển biểu mô), MTKI (chất ức chế kinaza đa đích), chất ức chế mTOR), ví dụ, flavoperidol, imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosylat, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleat, temsirolimus;

- chất ức chế farnesyltransferaza, ví dụ, tipifarnib;

- chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), ví dụ, natri butyrat, axit suberoylanilit hydroxamit (SAHA), depsipeptit (FR 901228), NVP- LAQ824, R306465, JNJ-26481585, trichostatin A, vorinostat;

- chất ức chế con đường ubiquitin-proteasom, ví dụ, PS-341, MLN.41 hoặc bortezomib;

- Yondelis;

- chất ức chế telomeraza, ví dụ, telomestatin;

- chất ức chế metalloproteinaza nền, ví dụ, batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat.

- interleukin tái tổ hợp, ví dụ, aldesleukin, denileukin diftitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b

- chất ức chế MAPK

- Retinoit, ví dụ, alitretinoin, bexaroten, tretinoin

- Arsen trioxit

- Asparaginaza steroit, ví dụ, dromostanolon propionat, megestrol axetat, nandrolon (decanoat, phenpropionat), dexamethason

- chất chủ vận hoặc chất đối kháng hoócmôn giải phóng gonadotropin, ví dụ, abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolide axetat

- Thalidomit, lenalidomit

- Mercaptopurin, mitotan, pamidronat, pegademaza, pegaspargaza, rasburicaza

- chất giả BH3, ví dụ, ABT-737

- chất ức chế MEK, ví dụ, PD98059, AZD6244, CI-1040

- chất tương tự yếu tố kích thích ruột kết, ví dụ, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; erythropoietin hoặc chất tương tự của chúng (ví dụ, darbepoetin alfa); interleukin 11; oprelvekin; zoledronat, axit zoledronic; fentanyl; bisphosphonat; palifermin.

- chất ức chế steroidal xytocrom P450 17alpha-hydroxylaza-17,20-lyaza (CYP17), ví dụ, abirateron, abirateron axetat.

Hợp chất theo sáng chế cũng có ứng dụng trị liệu trong việc làm nhạy cảm tế bào khối u để trị liệu phóng xạ và trị liệu hoá học.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm "chất nhạy bức xạ" và/hoặc "chất nhạy hoá học" hoặc có thể được cho kết hợp với "chất nhạy bức xạ" và/hoặc "chất nhạy hoá học" khác.

Thuật ngữ "chất nhạy bức xạ", như được sử dụng trong bản mô tả này, được xác định dưới dạng phân tử, tốt hơn là phân tử có khối lượng phân tử thấp, được dùng cho động vật ở lượng hữu hiệu để trị liệu để làm tăng độ nhạy cảm của tế bào để ion hoá bức xạ và/hoặc để thúc đẩy việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng các ion hoá bức xạ.

Thuật ngữ "chất nhạy hoá học", như được sử dụng trong bản mô tả này, được xác định dưới dạng phân tử, tốt hơn là phân tử có khối lượng phân tử thấp, được dùng cho động vật ở lượng hữu hiệu để trị liệu để làm tăng độ nhạy cảm của tế bào với việc trị liệu hoá học và/hoặc để thúc đẩy việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng trị liệu hoá học.

Một số cơ chế của phương thức hoạt động của chất nhạy bức xạ đã được đề xuất trong tài liệu bao gồm: chất nhạy bức xạ tế bào giảm khí oxy hít vào (ví dụ, hợp chất 2-Nitroimidazol, và hợp chất benzotriazin dioxit) bắt chước oxy hoặc theo cách khác hoạt động giống chất khử sinh học trong chứng giảm oxy không khí hít vào; chất nhạy bức xạ tế bào không giảm khí oxy hít vào (ví dụ, pyrimidin được halogen hoá) có thể là chất tương tự của bazơ ADN và tốt hơn là kết hợp vào ADN của tế bào ung thư và bằng cách đó thúc đẩy sự phá vỡ do bức xạ gây ra của phân tử ADN và/hoặc ngăn chặn cơ chế sửa chữa ADN bình thường; và các cơ chế tác động tiềm năng khác nhau khác được giả định đối với chất nhạy bức xạ trong việc điều trị bệnh.

Nhiều quy trình điều trị ung thư hiện nay sử dụng chất nhạy bức xạ cùng với bức xạ tia X. Ví dụ về chất nhạy bức xạ được hoạt hoá bởi tia X bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất sau đây: metronidazol, misonidazol, desmetylmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomyxin C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamit,

5-bromodeoxyuridin (BUdR), 5-iododeoxyuridin (IUdR), bromodeoxyxytidin, florodeoxyuridin (FudR), hydroxyure, xisplatin, và chất tương tự hữu hiệu để trị liệu và dẫn xuất của chúng.

Liệu pháp quang động lực (PDT) của bệnh ung thư sử dụng ánh sáng nhìn thấy làm chất hoạt hoá bức xạ của chất làm nhạy. Ví dụ về chất nhạy bức xạ quang động lực bao gồm các chất sau, nhưng không giới hạn ở: dẫn xuất hematoporphyrin, Photofrin, dẫn xuất benzoporphyrin, thiếc etioporphyrin, pheoborbit-a, bacterioclorophyl-a, naphthaloxyanin, phthalocyanin, kẽm phthaloxyanin, và chất tương tự hữu hiệu để trị liệu và dẫn xuất của chúng.

Chất nhạy bức xạ có thể được dùng cùng với lượng hữu hiệu để trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không giới hạn ở: hợp chất mà thúc đẩy sự kết hợp của chất nhạy bức xạ với tế bào đích; hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy vào tế bào đích; chất hoá trị liệu mà tác động trên khối u có hoặc không có bức xạ bổ sung; hoặc hợp chất hữu hiệu để trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh khác.

Chất nhạy hoá học có thể được dùng cùng với lượng hữu hiệu để trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không giới hạn ở: hợp chất mà thúc đẩy sự kết hợp của chất nhạy hoá học vào tế bào đích; hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy vào tế bào đích; chất hoá trị liệu mà tác động trên khối u hoặc hợp chất hữu hiệu để trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh khác. Chất đối kháng canxi, ví dụ, verapamil, được phát hiện là hữu dụng kết hợp với chất kháng khối u để thiết lập độ nhạy hoá học ở tế bào khối u kháng với chất hoá trị liệu được chấp nhận và để làm cho hợp chất này có hiệu lực trong u ác tính nhạy thuốc.

Nhờ các tính chất dược hữu dụng của chúng, các thành phần của tổ hợp theo sáng chế, tức là một hoặc nhiều chất làm thuốc khác và hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng. Các thành phần có thể được bào chế riêng lẻ trong dược phẩm riêng lẻ hoặc trong dược phẩm đơn nhất có chứa tất cả các thành phần.

Do đó, sáng chế này cũng đề cập đến dược phẩm có chứa một hoặc nhiều chất làm thuốc khác và hợp chất theo sáng chế cùng với chất mang dược.

Sáng chế này còn đề cập đến việc sử dụng tổ hợp theo sáng chế trong việc sản xuất dược phẩm để ức chế sự phát triển của tế bào khối u.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm có chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính thứ nhất và một hoặc nhiều chất chống ung thư làm thành phần hoạt tính tiếp theo, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng lẻ hoặc lần lượt trong việc điều trị bệnh nhân mắc bệnh ung thư.

Một hoặc nhiều chất dùng làm thuốc khác và hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời (ví dụ, trong dược phẩm riêng lẻ hoặc đơn nhất) hoặc lần lượt theo thứ tự. Trong trường hợp sau, hai hoặc nhiều hợp chất sẽ được dùng trong khoảng thời gian và với lượng và phương thức mà đủ để đảm bảo rằng đạt được hiệu quả có lợi hoặc hiệp đồng. Được đánh giá là phương pháp và thứ tự dùng và lượng liều lượng tương ứng và chế độ được ưu tiên cho mỗi thành phần của dạng kết hợp phụ thuộc vào chất làm thuốc khác cụ thể và hợp chất theo sáng chế được dùng, đường dùng của chúng, khối u cụ thể được điều trị và vật chủ cụ thể được điều trị. Phương pháp và thứ tự dùng và lượng liều lượng và chế độ tối ưu có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng phương pháp thông thường và dựa trên các thông tin nêu trong bản mô tả này.

Tỷ lệ khối lượng hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất chống ung thư khác khi cung cấp dưới dạng tổ hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Tỷ lệ và liều lượng chính xác và tần suất dùng phụ thuộc vào hợp chất cụ thể theo sáng chế và chất chống ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, tuổi, khối lượng, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng và tình trạng sinh lý chung của bệnh nhân cụ thể, phương thức sử dụng cũng như thuốc khác mà cá thể có thể sử dụng, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ngoài ra, có bằng chứng là lượng hàng ngày hiệu quả có thể được giảm đi hoặc được tăng lên tuỳ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tuỳ thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ kê đơn hợp chất theo sáng chế này. Tỷ lệ khối lượng cụ thể đối với hợp chất có công thức (I)

và chất chống ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, tốt hơn là từ 1/5 đến 5/1, tốt hơn nữa là từ 1/3 đến 3/1.

Hợp chất phối hợp platin tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 50 đến 400 mg/m^2, cụ thể là đối với xisplatin ở liều lượng khoảng 75 mg/m^2 và đối với carboplatin ở khoảng 300mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Hợp chất taxan tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 400 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 75 đến 250 mg/m^2, cụ thể là đối với paclitaxel ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 175 đến 250 mg/m^2 và đối với docetaxel nằm trong khoảng từ khoảng 75 đến 150 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Hợp chất camptothecin tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 400 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 1 đến 300 mg/m^2, cụ thể là đối với irinotecan ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến 350 mg/m^2 và đối với topotecan nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất podophylotoxin kháng khối u tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 300 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 50 đến 250mg/m^2, cụ thể là đối với etoposit ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 35 đến 100 mg/m^2 và đối với teniposit nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến 250 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Vinca alkaloit kháng khối u tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 30 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể là đối với vinblastin ở liều lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 12 mg/m^2, đối với vincristin ở liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2, và đối với vinorelbin ở liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất nucleosit kháng khối u tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 2500 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 700 đến 1500 mg/m^2, cụ thể là đối với 5-FU ở liều lượng nằm trong khoảng từ 200

đến 500mg/m^2, đối với gemcitabin ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 800 đến 1200 mg/m^2 và đối với capecitabin nằm trong khoảng từ khoảng 1000 đến 2500 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Chất alkyl hoá chẳng hạn như hơi cay nitơ hoặc nitrosoure tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 120 đến 200 mg/m^2, cụ thể là đối với xyclophosphamit ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến 500 mg/m^2, đối với clorambucil ở liều lượng khoảng 0,1 đến 0,2 mg/kg, đối với carmustin ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 150 đến 200 mg/m^2, và đối với lomustin ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến 150 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất anthraxyclin kháng khối u tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 75 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 15 đến 60 mg/m^2, cụ thể là đối với doxorubixin ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40 đến 75 mg/m^2, đối với daunorubixin ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 25 đến 45mg/m^2, và đối với idarubixin ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 15 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

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

Kháng thể tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, hoặc như đã biết trong lĩnh vực, nếu khác nhau. Trastuzumab tốt hơn được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5

mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể là từ 2 đến $4mg/m^2$ cho mỗi đợt điều trị. Các liều lượng này có thể được dùng, ví dụ, một lần, hai lần hoặc nhiều lần cho mỗi đợt điều trị, mà có thể được lặp lại, ví dụ, mỗi 7, 14, 21 hoặc 28 ngày.

Hợp chất có công thức (I), muối cộng dược dụng, cụ thể là muối cộng axit dược dụng, và chất đồng phân lập thể của chúng có thể có tính chất chẩn đoán có giá trị trong đó chúng có thể được sử dụng để phát hiện hoặc xác định sự hình thành phức hợp giữa hợp chất được gắn nhãn và các phân tử, peptit, protein, enzym hoặc thụ thể khác.

Phương pháp phát hiện hoặc xác định có thể sử dụng hợp chất được gắn nhãn bằng chất gắn nhãn chẳng hạn như chất đồng vị phóng xạ, enzym, chất phát huỳnh quang, chất phát quang, v.v. Ví dụ về chất đồng vị phóng xạ bao gồm ^{125}I, ^{131}I, ^{3}H và ^{14}C. Enzym thường được tạo ra có thể phát hiện được bằng cách kết hợp chất nền phù hợp mà, đến lượt mình xúc tác cho phản ứng phát hiện. Ví dụ về chúng bao gồm, ví dụ, beta-galactosidaza, beta-glucosidaza, phosphataza kiềm, peroxidaza và malat dehydrogenaza, tốt hơn là peroxidaza cây cải củ cay. Chất phát quang bao gồm, ví dụ, luminol, dẫn xuất luminol, luciferin, aequorin và luciferaza.

Mẫu sinh học có thể được xác định dưới dạng mô cơ thể hoặc dịch cơ thể. Ví dụ về dịch cơ thể là dịch não tuỷ, máu, huyết tương, huyết thanh, nước tiểu, đờm, nước bọt và dạng tương tự.

Con đường tổng hợp chung

Các ví dụ sau đây minh hoạ cho sáng chế nhưng chỉ là ví dụ và không nhằm làm giới hạn phạm vi của yêu cầu bảo hộ theo bất kỳ cách nào.

Phần thí nghiệm

Dưới đây, thuật ngữ 'CH_3CN' hoặc 'ACN' là axetonitril, 'DCM' hoặc 'CH_2Cl_2' là diclometan, 'K_2CO_3' là kali cacbonat, 'Na_2CO_3' là natri cacbonat, 'Cs_2CO_3' là xesi cacbonat, '$MgSO_4$' là magie sulphat, 'MeOH' hoặc 'CH_3OH' là metanol, 'EtOAc' là etyl axetat, 'EtOH' là etanol, 'Et_3N' là trietylamin, 'THF' là tetrahydrofuran, '$POCl_3$' là phosphoric triclorua, 'NH_4Cl' là amoni clorua, 'NaCl' là natri clorua, 'NaOH' là natri hydroxit, 'KOH' là kali hydroxit, 'DMF' là N,N-dimetylformamit, 'NaH' là natri hydrua 60% trong dầu khoáng, '$NaHCO_3$' là natri hydro cacbonat, 'TFA' là axit trifloaxetic,

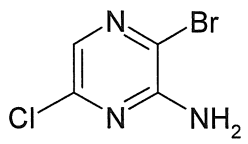
'DMAP' là 4-dimetylaminopyridin, '$NaBH_4$' là natri bohydrua, 'LiCl' là lithi clorua, '$Pd(PPh_3)_4$' hoặc 'tetrakis' là tetrakis(triphenylphosphin)paladi, '$PdCl_2$(dppf).DCM' là phức hợp 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan, 'NH_4OH' là amoni hydroxit, 'iPrOH' là 2-propanol, 'DiPE' là diisopropyletyl ete, 'CO_2' là cacbon dioxit, 'Et_2O' là dietyl ete, 'HCl' là axit clohydric, 'BBr_3' là bo tribromua, 'SiO_2' hoặc 'SiOH' là silic oxit, 'N_2' là nitơ, '$LiAlH_4$' là lithi alumin hydrua, 'M.P.' là điểm nóng chảy, 'rt' là nhiệt độ trong phòng, 'Boc_2O' là di-tert-butyl dicacbonat, 'H_2O' là nước, 'NH_4HCO_3' là amoni bicacbonat, 'DME' là etylen glycol dimetylete, 'pH' là hoạt độ của hydro, 'nBuLi' là n-butyllithi, 'NMP' là 1-metyl-2-pyrolidinon, '$CHCl_3$' là clorofom, 'SFC' là sắc ký lỏng siêu tới hạn, '$Pd(PtBu_3)_2$' là bis(tri-tert-butyl-phosphin)paladi(0), 'DIPEA' là N,N-diisopropyletylamin, 'DCE' là 1,2-dicloroetan, 'HOBT' là 1-hydroxybenzotriazol, 'EDCI là 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua, 'XPhos' là 2-Dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl, '$Pd_2(dba)_3$' là Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi và 'DSC' là phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Một số hợp chất theo sáng chế thu được dưới dạng muối hoặc hydrat hoặc có chứa một lượng dung môi. Dưới đây, các hợp chất này được báo cáo dưới dạng xác định được dựa trên phân tích nguyên tố.

Ví dụ thực hiện sáng chế

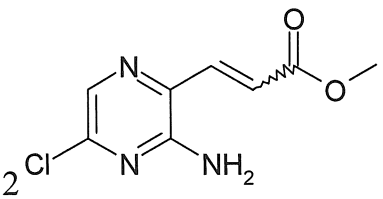
A. Điều chế hợp chất trung gian

Ví dụ A1

a) Điều chế hợp chất trung gian 1 

Dưới dòng N_2, *N*-bromosuxinimit (121 g; 679 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp của 6-cloro-2-pyrazinamin (88 g; 679 mmol) trong $CHCl_3$ (1000 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được rót ra lên trên nước và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký

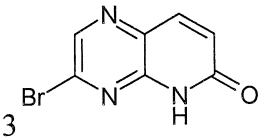
trên silicagel (pha động: 91% ete dầu mỏ, 9% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để thu được 40 g (28%) hợp chất trung gian 1.

b) Điều chế hợp chất trung gian 2 

Dưới dòng N_2, $Pd(PtBu_3)_2$ (3g; 5,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 1 (41,6 g; 200 mmol), metyl este của axit acrylic (20,6 g; 240 mmol) trong trietylamin (50 ml) và *N,N*-dimetylformamit (300 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở dòng hồi lưu trong thời gian 2 giờ sau đó được rót ra lên trên nước và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: 80% dầu mỏ, 20% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để thu được 25 g (59%) hợp chất trung gian 2.

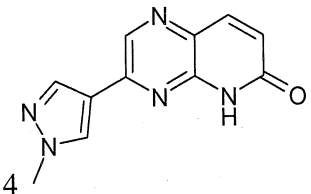
Hợp chất trung gian 2 cũng được điều chế theo quy trình sau đây:

2-Amino-3-bromo-6-cloropyrazin (212779-21-0) (39,78 g; 191 mmol) được pha loãng trong dioxan khô (400 mL) và DiPEA (53,3 mL; 305 mmol). Dung dịch được khử khí bằng N_2. Sau đó, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,50 g; 3,82 mmol), tri-tert-butyl-phosphoni tetrafloborat (2,77 g; 9,54 mmol) và metyl acrylat (34,23 mL; 382 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 5 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và dung dịch trong nước bão hòa của $NaHCO_3$ và EtOAc được bổ sung. Sau đó hỗn hợp được gạn. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đến khô. Phần còn lại được hấp thụ bằng diisopropylete. Chất kết tủa được lọc ra để tạo ra 35,67 g (87%, chất rắn màu nâu) hợp chất trung gian 2.

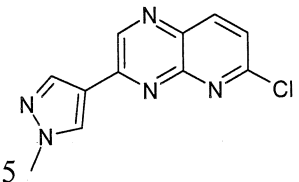
c) Điều chế hợp chất trung gian 3 

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (1,56 g; 7,32 mmol) trong dung dịch của axit bromidic trong axit axetic (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi để tạo ra 1,66 g hợp chất trung gian 3 mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Theo cách khác, trong bình thót cổ đáy tròn, hợp chất trung gian 2 (100 g; 468,1 mmol) được pha loãng trong dung dịch 33% của axit bromidic trong axit axetic (7 L). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40-50°C trong thời gian 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được rửa bằng metyl ter-butyl ete để tạo ra 110g (92%) hợp chất trung gian 3.

d) Điều chế hợp chất trung gian 4 

Dưới dòng N_2, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,9 g, 0,75 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (1,7 g, 7,4 mmol), pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boronic (1,7g, 8,1 mmol), natri cacbonat (1,6 g, 14,7 mmol) trong DME (40 ml) và nước (10 ml). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi sau đó phần còn lại được nghiền nhỏ với metyl-tert-butyl ete, được lọc và được làm khô để tạo ra 1,45 g (87%) hợp chất trung gian 4. Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

e) Điều chế hợp chất trung gian 5 

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (1,56 g, 6,38 mmol) trong $POCl_3$ (15 ml) được khuấy và được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khi khô và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động 50% DCM, 50% EtOAc). Các phân đoạn mong muốn được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,72 g (45%) hợp chất trung gian 5.

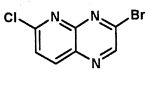
Hợp chất trung gian 5 cũng được điều chế theo quy trình sau đây:

$POCl_3$ (6,4 mL; 68,65 mmol) được bổ sung từng giọt trong khoảng thời gian 10 phút vào huyền phù của hợp chất trung gian 4 (3,9 g; 17,16 mmol) và DMF (2,66 mL; 34,33 mmol) trong 1,2-dicloroetan (75 mL) ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ lên dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được chiết với DCM/MeOH. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm khô đến khô thu được 3,1 g (73%) hợp chất trung gian 5.

Hợp chất trung gian 5 cũng được điều chế theo quy trình sau đây:

Hỗn hợp của 6-cloropyridin-2,3-diamin (CAS 40851-95-4) (10 g; 69,65 mmol), 2-bromo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on (CAS 706819-66-1) (14,1 g; 69,65 mmol) và DIPEA (24 mL; 139,3 mmol) trong ACN (280 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ. Việc gia nhiệt được dừng lại và MnO_2 (18,2 g; 208,95 mmol) được bổ sung từng phần (một cách cẩn thận) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. MnO_2 được loại bỏ bằng cách lọc qua miếng đệm xelit® và phần dịch lọc được cô. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô để tạo ra 10,4 g (61%) hợp chất trung gian 5.

Hợp chất trung gian 5 cũng được điều chế theo quy trình sau đây:

a) Điều chế hợp chất trung gian 5a 

$POCl_3$ (18,3 mL; 195,47 mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù của hợp chất trung gian 3 (15 g; 48,87 mmol) và DMF (7,57 mL; 97,74 mmol) trong 1,2-dicloroetan (561 mL) trước hết được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được

gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ lên trên dung dịch trong nước bão hòa của $NaHCO_3$. DCM được bổ sung và 2 lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết với DCM/MeOH (8/2). Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ bằng Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 9,05g (76%) hợp chất trung gian 5a mà được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

b) Dung dịch của hợp chất trung gian 5a (20 g; 81,81 mmol), pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boronic (13,6 g; 65,45 mmol), 2M Na_2CO_3 trong nước (205 mL) trong 1,2-dimetoxyetan (798 mL) được khử khí dưới N_2. $Pd(PPh_3)_4$ (4,73 g; 4,09 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở dòng hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Hỗn hợp được lọc qua miếng đệm xelit® mà được rửa bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được hấp thụ bằng ACN, được lọc và được làm khô để tạo ra 15,32 g (76%) hợp chất trung gian 5.

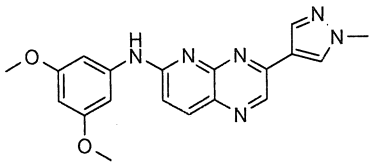
Hợp chất trung gian 5 cũng được điều chế theo quy trình sau đây:

Dung dịch của 3,6-dicloropyrido[2,3,b]pyrazin (CAS:1350925-22-2) (12g; 60mmol), pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boronic (12,40g; 60mmol), trong 2M natri cacbonat trong nước (90mL) và 1,2-dimetoxyetan (400mL) được khử khí bằng N_2 trong thời gian 15 phút. Sau đó $Pd(PPh_3)_4$ (3,5g; 3mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 2 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót lên trên dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp thu được được lọc qua miếng đệm xelit®. Phần dịch lọc được chiết hai lần với EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô.

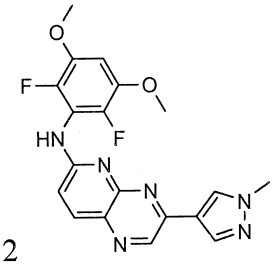
Phần còn lại được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 5g (34%) hợp chất trung gian 5.

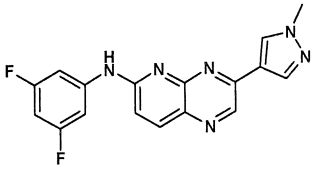
Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô sau đó, được hấp thụ với hỗn hợp của ACN/Et_2O. Chất kết tủa được lọc ra để tạo ra thêm 2,3g (16%) hợp chất trung gian 5.

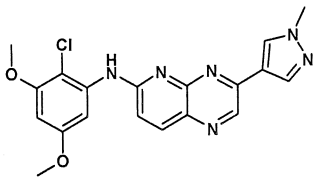
Ví dụ A2

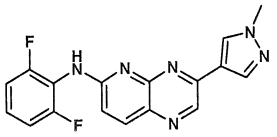
Điều chế hợp chất trung gian 6 

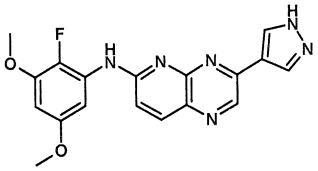
Bổ sung 3,5-dimetoxyanilin (2,5 g, 16,3 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (2 g, 8,14 mmol) trong n-propanol (70 ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống và được rót ra lên trên nước đá. Hỗn hợp phản ứng được chiết với EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại (3,6 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15-40µm 80 g, gradien pha động 97,5% DCM, 2,5% MeOH, 0,1% NH_4OH đến 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 2,76 g hợp chất trung gian 6 (MP: 174°C (Kofler)).

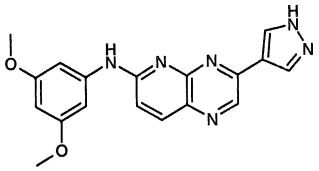
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 12 

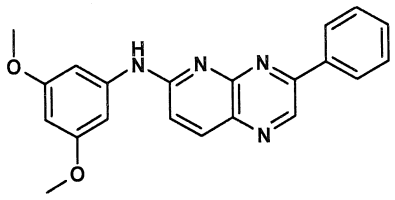
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 14 

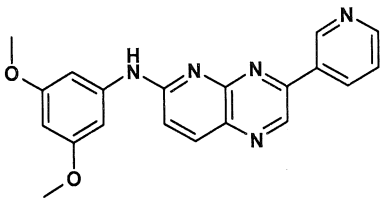
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 16 

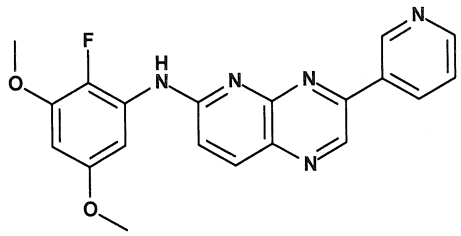
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 17 

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 26  bắt đầu từ hợp chất trung gian 27.

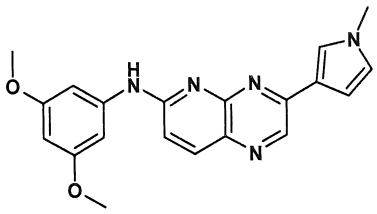
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 47  bắt đầu từ hợp chất trung gian 27

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 54  bắt đầu từ hợp chất trung gian 55

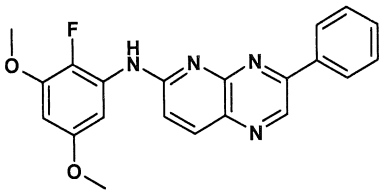
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 61  bắt đầu từ hợp chất trung gian 62



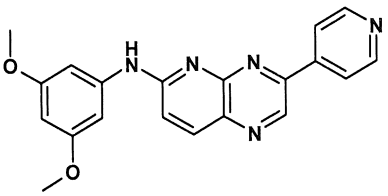
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 68 bắt đầu từ hợp chất trung gian 62



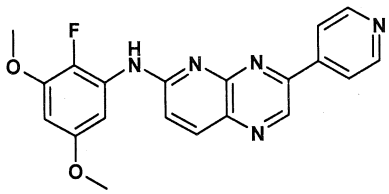
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 71 bắt đầu từ hợp chất trung gian 72



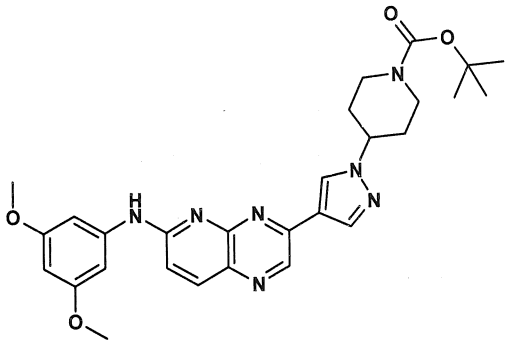
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 73 bắt đầu từ hợp chất trung gian 55



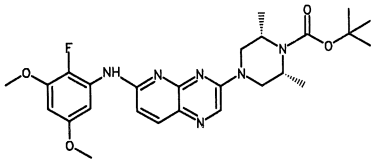
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 74 bắt đầu từ hợp chất trung gian 75



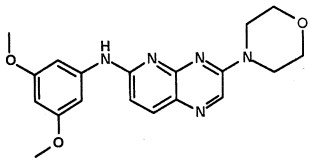
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 86 bắt đầu từ hợp chất trung gian 75



Điều chế tương tự hợp chất trung gian 95 bắt đầu từ hợp chất trung gian 96

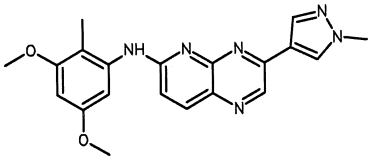


Điều chế tương tự hợp chất trung gian 117 (cis) bắt đầu từ hợp chất trung gian 119



Điều chế tương tự hợp chất trung gian 134 bắt đầu từ hợp chất trung gian 90

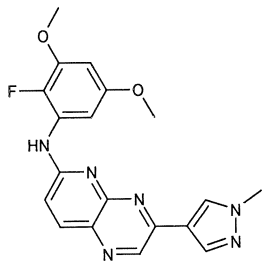
Ví dụ A2A



Điều chế hợp chất trung gian 129

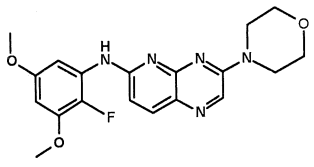
Dung dịch của HCl 4N trong 1,4-dioxan (0,2 ml; 0,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (1,96 g; 7,97 mmol) và 3,5-dimetoxy-2-metyl-anilin (2 g; 11,96 mmol) trong n-propanol (49 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trong

nước 10% của K_2CO_3 được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết với DCM (4 lần). Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô để tạo ra 2,29 g (76%) của hợp chất trung gian 129. M.P.: 146°C (kofler).

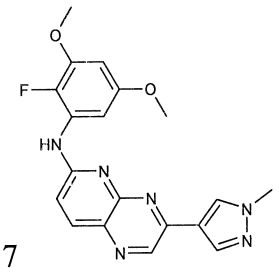
Điều chế hợp chất trung gian 7 

Phản ứng được thực hiện hai lần trên cùng lượng của hợp chất trung gian 5 (7,5 g; 30,53 mmol):

Bổ sung 2-flo-3,5-dimetoxyanilin (10,45 g; 61,06 mmol), sau đó là HCl 4M trong 1,4-dioxan (1,53 mL; 6,11 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (15 g; 61,06 mmol) trong n-propanol (375 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống, và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô. Chất kết tủa được hấp thụ trong dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được khuấy qua đêm. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước ba lần, được làm khô, được hoà tan với DCM/MeOH (8/2) và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ trong ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 19,58 g (84%) của hợp chất trung gian 7.

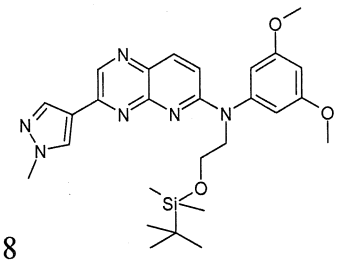
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 133  bắt đầu từ hợp chất trung gian 90

Ví dụ A3

Điều chế hợp chất trung gian 7 

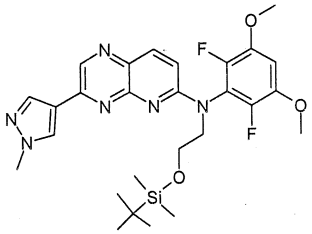
Bổ sung 2-flo-3,5-dimetoxybenzenamin (1,8 g ; 10,6 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (1,3 g; 5,29 mmol) trong n-propanol (60 ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống, được rót ra lên trên nước đá và hỗn hợp phản ứng được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15-40µm 300g, pha động: 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được thu lấy và được cô để thu được 800 mg (43%) của hợp chất trung gian 7 (MP: 212°C (DSC)).

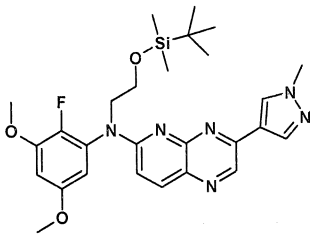
Ví dụ A4

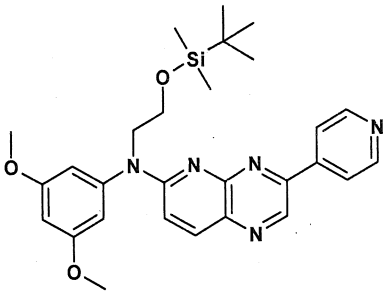
Điều chế hợp chất trung gian 8 

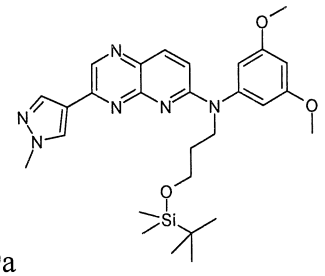
Dưới dòng N_2, NaH (0,037 g, 0,94 mmol, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (0,17 g, 0,47 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5 ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch của (2-bromoetoxy)-tert-butyldimetylsilan (0,2 ml, 0,94 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Phản ứng được rót ra lên trên nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm

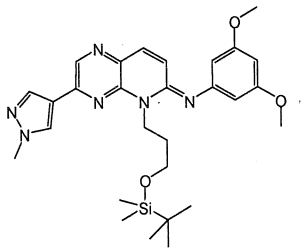
khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,22 g (91%) của hợp chất trung gian 8.

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 11  bắt đầu từ hợp chất trung gian 12

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 15  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

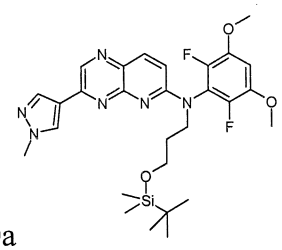
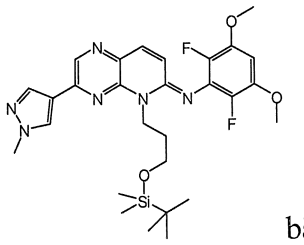
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 88  bắt đầu từ hợp chất trung gian 74

Điều chế hợp chất trung gian 9a  và

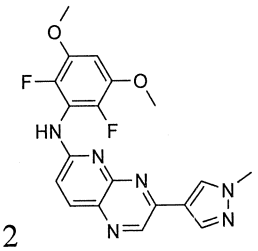


hợp chất trung gian 9b

Dưới dòng N_2, NaH (0,127 g, 3,2 mmol, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (0,5 g, 1,4 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (15 ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch của (3-bromopropoxy)-tert-butyldimetylsilan (0,66 ml, 2,8 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Phản ứng được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được rót ra lên trên nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khi khô để tạo ra 887mg của hỗn hợp của hợp chất trung gian 9a và 9b. Hỗn hợp được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

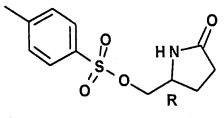
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 10a  và hợp chất trung gian 10b  bắt đầu từ hợp chất trung gian 12

Ví dụ A5

Điều chế theo cách khác hợp chất trung gian 12 

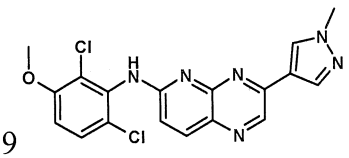
Dung dịch của hợp chất trung gian 5 (200 mg; 0,81 mmol), 2,6-diflo-3,5-dimetoxybenzenamin (308 mg; 1,63 mmol) và Cs_2CO_3 (1,33g; 4,07 mmol) trong NMP (1,2 mL) và dioxan (12 mL) được khử khí ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng N_2. Sau thời gian 10 phút, [+-]-2,2'-bis[diphenylphosphino]-1,1'-binaphtalen (105 mg; 0,16 mmol) và paladi(II) axetat (18 mg; 0,081 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút bằng cách sử dụng bột vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được rót ra lên trên nước đá và EtOAc. Dung dịch được lọc qua miếng đệm xelit®, được chiết với EtOAc, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15-40µm 24 g, gradien pha động từ 97,5% DCM, 2,5% MeOH, 0,1% NH_4OH đến 97% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để thu được 35 mg (11%) hợp chất trung gian 12.

Ví dụ A6

Điều chế hợp chất trung gian 18 

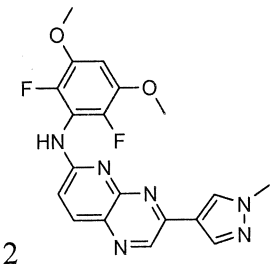
Et_3N (6 mL; 41,69 mmol), p-toluensulfonyl clorua (7,95 g; 41,69 mmol) và DMAP (424 mg; 3,47 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của (R)-(-)5-(hydroxymetyl)-2-pyrolidinon (CAS 66673-40-3) (4 g; 34,743 mmol) trong DCM (60 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch trong nước của HCl 1N được bổ sung. Hỗn hợp được chiết với DCM (3 lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 80g; pha động: 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 6,8 g (72%) hợp chất trung gian 18.

Ví dụ A7

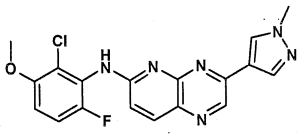
Điều chế hợp chất trung gian 19 

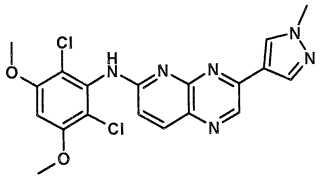
Dung dịch của kali bis(trimetylsilyl)amit 0,5M trong toluen (12,2 mL; 6,11 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của 2,6-cloro-3-metoxyphenylamin (0,78 g; 4,07 mmol) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hợp chất trung gian 5 (1 g; 4,07 mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 0°C, sau 30 phút DMF (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, nước muối sau đó EtOAc được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Lớp hữu cơ được tách riêng, được chiết với EtOAc, được rửa bằng nước muối sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,1% NH_4OH,

97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 0,85 g (52%) hợp chất trung gian 19.

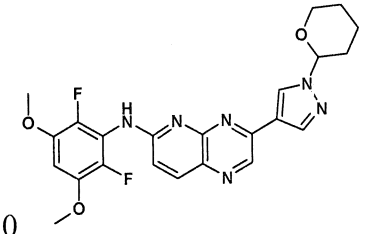
Điều chế hợp chất trung gian 12 

Kali bis(trimetylsilyl)amit 1M trong THF (71 mL; 70 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của 2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenylamin (8,9 g; 46,9 mmol) trong DMF (220 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hợp chất trung gian 5 (12 g; 39 mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và nước muối. EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được lọc qua miếng đệm xelit®. Phần dịch lọc được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ với Et_2O, chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 14 g (90%) hợp chất trung gian 12.

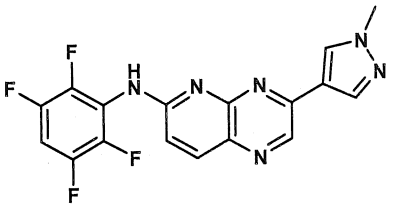
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 20  bắt đầu từ hợp chất trung gian 5



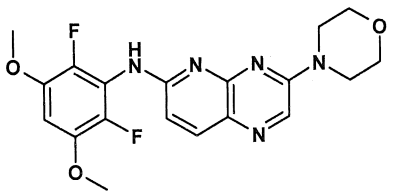
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 22 bắt đầu từ hợp chất trung gian 5



Điều chế tương tự hợp chất trung gian 30 bắt đầu từ hợp chất trung gian 27

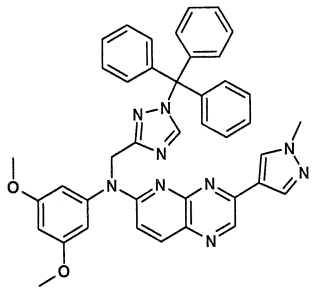


Điều chế tương tự hợp chất trung gian 60 bắt đầu từ hợp chất trung gian 5



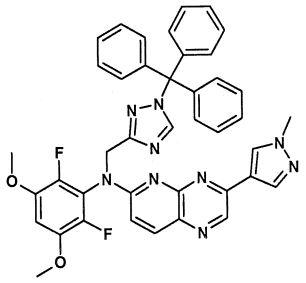
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 89 bắt đầu từ hợp chất trung gian 90

Ví dụ A8

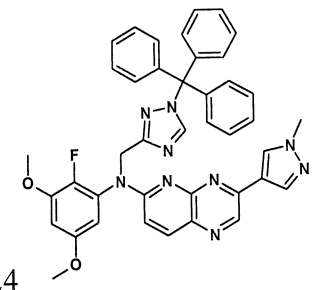


Điều chế hợp chất trung gian 21

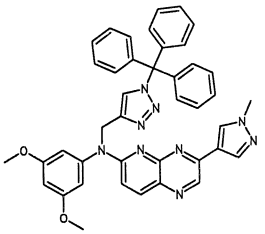
Dưới N_2 ở nhiệt độ 10°C, NaH (33 mg; 0,83 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (300 mg; 0,83 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch của 1*H*-1,2,4-Triazol-3-metanol, 1-(triphenylmetyl)-, 3-metansulfonat (CAS: 163009-16-3) (540 mg; 1,29 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung từng giọt và dung dịch được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch được để nguội và hỗn hợp phản ứng được rót vào nước nguội và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: 0,3% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,45 g (79%) hợp chất trung gian 21.



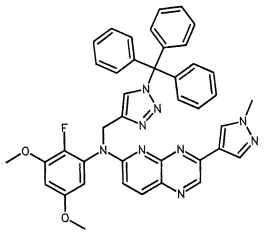
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 23



Điều chế tương tự hợp chất trung gian 24

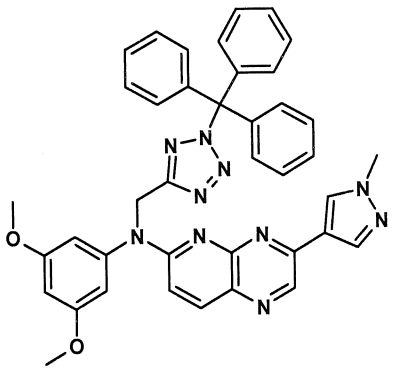


Điều chế tương tự hợp chất trung gian 112 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6 và hợp chất trung gian 113



Điều chế tương tự hợp chất trung gian 116 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất trung gian 113

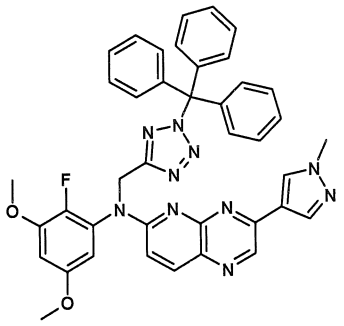
Ví dụ A8a

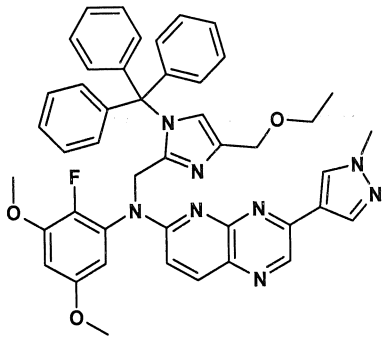


Điều chế hợp chất trung gian 70

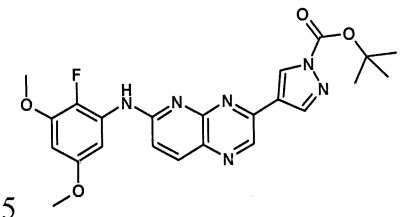
NaH (88 mg; 2,21 mmol) được bổ sung dưới N_2 ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (400 mg; 1,1 mmol) trong DMF (5 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 30 phút. 5-clometyl-2-trityl-2H-tetrazol (CAS 160998-59-4) (619 mg; 1,72 mmol) được bổ sung từng phần và dung dịch được để cho ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch được để nguội, được rót vào nước nguội và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được

rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,76 g (100%) hợp chất trung gian 70.

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 43 

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 78  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất trung gian 82.

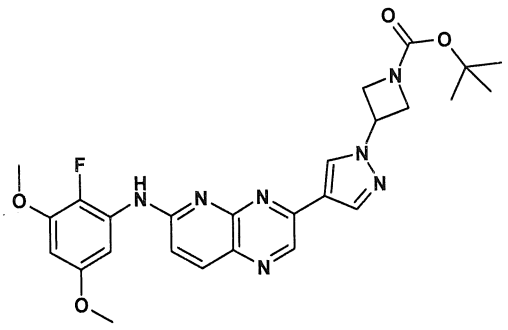
Ví dụ A9

Điều chế hợp chất trung gian 25 

Trong bình thót cổ đáy tròn, hợp chất trung gian 26 (1,06 g; 2,89 mmol) được pha loãng trong DCM (30 mL). Sau đó, ở nhiệt độ trong phòng, Et_3N (2,07 mL; 14,48 mmol) sau đó là Boc_2O (760 mg; 3,4 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và DCM. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc

và được làm bay hơi đến khô để thu được chất thô mà được hấp thụ bằng Et_2O để tạo ra sau khi lọc 990 mg (82%) hợp chất trung gian 25 (bột màu da cam). M.P.: 160°C (gôm, Kofler).

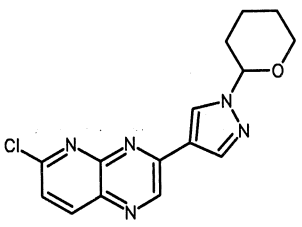
Ví dụ A9A



Điều chế hợp chất trung gian 140

1-(Tert-butoxycacbonyl)-3-(metansulfonyloxy)azetidin (CAS: 141699-58-3) (850 mg; 3,38 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 26 (826 mg, 1,86 mmol) và Cs_2CO_3 (1,47 g; 4,51 mmol) trong ACN (16 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong ống được bịt kín ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 12g; pha động: gradien từ 99% DCM, 1% MeOH đến 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 147 mg (15%) hợp chất trung gian 140.

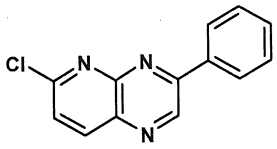
Ví dụ A10

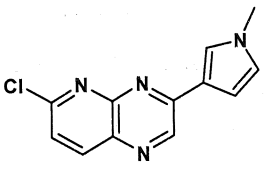


Điều chế hợp chất trung gian 27

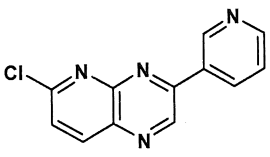
Hỗn hợp của hợp chất trung gian 5a (7,5 g; 30,68 mmol) và 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (CAS 1003846-

21-6) (9,39 g; 33,75 mmol) trong dung dịch 2M trong nước của natri cacbonat (76 mL; 153,39 mmol) và DME (310 mL) được khử khí bằng N_2 trong thời gian 15 phút, sau đó $Pd(Ph_3)_4$ (1,77 g; 1,53 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm, được rót vào dung dịch bão hoà của $NaHCO_3$ và được chiết với AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 3,06 g (32%) hợp chất trung gian 27. Phần dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 120g; pha động: gradien từ 100% DCM, 0% MeOH đến 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 4,21 g (43%) hợp chất trung gian 27. (Năng suất chung: 75%).

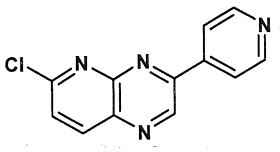
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 55  bắt đầu từ hợp chất trung gian 5a

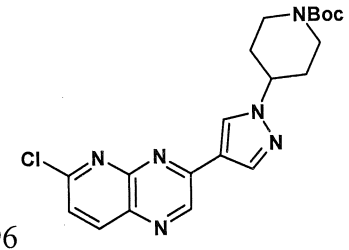
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 72  bắt đầu từ hợp chất trung gian 5a

Ví dụ A10 b-1

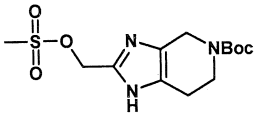
Điều chế hợp chất trung gian 62 

Dung dịch của hợp chất trung gian 5a (1,25 g; 5,10 mmol) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxoborolan-2-yl)-pyridin (1,1 g; 5,10 mmol) trong Na_2CO_3 2M (12,7 mL) và DME (51 mL) được khử khí với N_2 trong thời gian 15 phút. $PdCl_2$(dppf).DCM (373 mg; 0,51 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (1,7 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 30 g; pha động: 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 330 mg (27%) hợp chất trung gian 62.

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 75  bắt đầu từ hợp chất trung gian 5a

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 96  bắt đầu từ hợp chất trung gian 5a

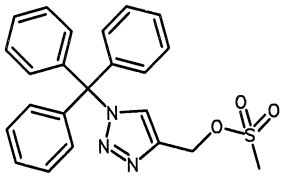
Ví dụ A11

Điều chế hợp chất trung gian 29 

Metansulfonyl clorua (0,229 mL; 2,96 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của tert-butyl este của axit 2-hydroxymetyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carboxylic (CAS 1251000-69-7) (0,250 g; 0,99 mmol) và Et_3N (0,69 mL; 4,94 mmol) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,237 g (72%) của hợp chất trung gian 29. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

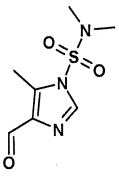
Ví dụ A11A



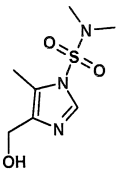
Điều chế hợp chất trung gian 113

Metansulfonyl clorua (0,75 mL; 9,666 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 vào dung dịch của 1-(triphenylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-metanol (CAS 88529-86-6) (2,2 g; 6,444 mmol) và Et_3N (1,34 ml; 9,666 mmol) trong DCM/THF 50/50 (45 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới 0°C trong thời gian 1 giờ, được rót trên đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 2,4 g (89%) hợp chất trung gian 113.

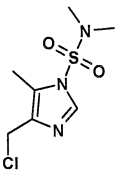
Ví dụ A12

a) Điều chế hợp chất trung gian 33 

Dimetylsulfamoyl clorua (2,16 mL; 19,98 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 4-metyl-5-imidazolcarboxaldehyt (CAS 68282-53-1) (2 g; 18,16 mmol) và Et_3N (4,16 mL; 29,06 mmol) trong ACN (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 80g; pha động: 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 2,35 g (60%) hợp chất trung gian 33.

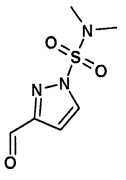
b) Điều chế hợp chất trung gian 32 

$NaBH_4$ (491 mg; 12,98 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 33 (2,35 g; 10,81 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được hấp thụ trong Et_2O sau đó được lọc và được làm khô thu được 1,09 g (46%) hợp chất trung gian 32.

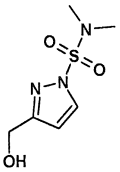
c) Điều chế hợp chất trung gian 31 

Et_3N (8,24 mL; 57,58 mmol), metansulfonyl clorua (2,67 mL; 34,55 mmol) và lithi clorua (3,66 g; 86,37 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của hợp chất trung gian 32 (5,91 g; 28,79 mmol) trong THF (145 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 6,76 g hợp chất trung gian 31. Hỗn hợp thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

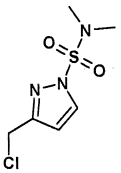
Ví dụ A13

a) Điều chế hợp chất trung gian 34 

Dimetylsulfamoyl clorua (3,09 mL; 28,62 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3-carboxaldehyt pyrazol (2,5 g; 26,02 mmol) và Et_3N (5,96 mL; 41,63 mmol) trong ACN (25 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 80g; pha động: 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 4,42 g (84%) hợp chất trung gian 34.

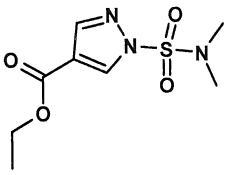
b) Điều chế hợp chất trung gian 35 

$NaBH_4$ (987,41 mg; 26,1 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 34 (4,42 g; 21,75 mmol) trong MeOH (50 mL) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được hấp thụ bằng Et_2O; chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 3,04 g (68%) hợp chất trung gian 35.

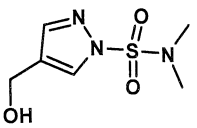
c) Điều chế hợp chất trung gian 36 

Et_3N (4,24 mL; 29,63 mmol), metansulfonyl clorua (1,38 mL; 17,78 mmol) và lithi clorua (1,88 g; 44,45 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của hợp chất trung gian 35 (3,04 g; 14,82 mmol) trong THF (75 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 3,82 g hợp chất trung gian 36 mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A14

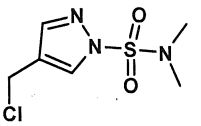
a) Điều chế hợp chất trung gian 37 

NaH (214 mg; 5,35 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của etyl 4-pyrazolcarboxylat (CAS 37622-90-5) (0,5 g; 3,93 mmol) trong DMF (5 mL) dưới dòng N_2 ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó dimetylsulfamoyl clorua (424 µL; 3,93 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 25g; pha động: 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 720 mg (82%) hợp chất trung gian 37.

b) Điều chế hợp chất trung gian 38 

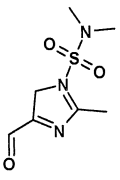
Hợp chất trung gian 37 (720 mg; 2,91 mmol) trong THF (7 mL) được bổ sung từng giọt vào huyền phù của $LiAlH_4$ (221 mg; 5,82 mmol) trong THF (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong suốt cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được tôi liên tục với nước (220 µL), NaOH (220 µL) và nước (660 µL), sau đó được chiết với EtOAc.

Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 229 mg (38%) hợp chất trung gian 38.

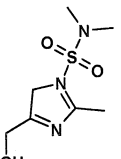
c) Điều chế hợp chất trung gian 39 

Et_3N (0,32 mL; 2,23 mmol), metansulfonyl clorua (0,104 mL; 1,34 mmol) và lithi clorua (142 mg; 3,35 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của hợp chất trung gian 38 (229 mg; 1,12 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 245 mg (98%) hợp chất trung gian 39. Phần còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A15

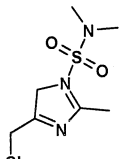
a) Điều chế hợp chất trung gian 40 

Dimetylsulfamoyl clorua (CAS 13360-57-1) (1,81 mL; 16,78 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 2-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehyt (CAS 35034-22-1) (1,68 g; 15,26 mmol) và Et_3N (3,49 mL; 24,41 mmol) trong ACN (17 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: 100% DCM). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 1,36 g (41%) hợp chất trung gian 40.



b) Điều chế hợp chất trung gian 41

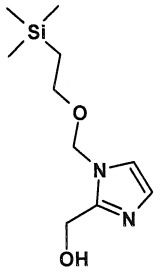
$NaBH_4$ (284 mg; 7,51 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 40 (1,36 g; 6,26 mmol) trong MeOH (15 mL) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được rót vào nước đá, được chiết với DCM, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được hấp thụ bằng Et_2O; chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 795 mg (58%) hợp chất trung gian 41.



c) Điều chế hợp chất trung gian 42

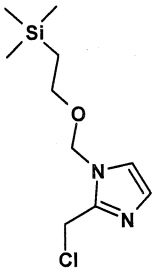
Et_3N (1,04 mL; 7,25 mmol), metan sulfonyl clorua (0,337 mL; 4,35 mmol) và LiCl (461,13 mg; 10,9 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của hợp chất trung gian 41 (795 mg; 3,62 mmol) trong THF (18 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 844 mg (98%) hợp chất trung gian 42 mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm trong quy trình điều chế hợp chất 138.

Ví dụ A16



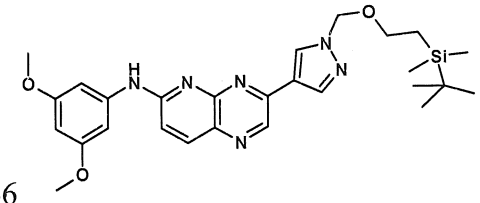
a) Điều chế hợp chất trung gian 44

Dung dịch của 1-[[2-(Trimetylsilyl)-etoxy]-metyl]-1H-imidazol-2-carboxaldehyt (CAS 101226-42-0) (2,25 g; 9,94 mmol) trong MeOH (29 mL) được làm nguội xuống -20°C và được xử lý từng phần với $NaBH_4$ (0,45 g; 11,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, được tôi bằng cách bổ sung dung dịch trong nước của NH_4Cl và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2,13 g (94%) hợp chất trung gian 44.



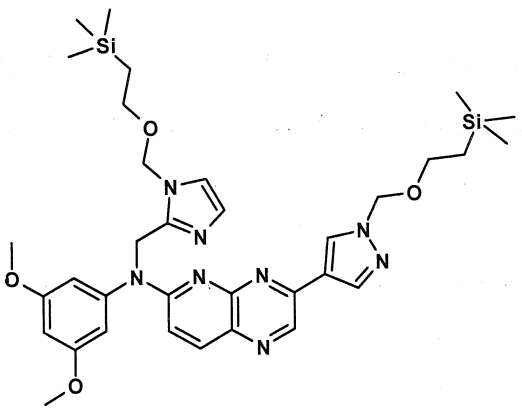
b) Điều chế hợp chất trung gian 45

Metansulfonyl clorua (1,07 mL; 13,8 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của hợp chất trung gian 44 (2,1 g; 9,2 mmol) và Et_3N (1,92 mL; 13,8 mmol) trong DCM (31 mL) ở nhiệt độ 0°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới 0°C trong thời gian 1 giờ, được rót vào đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra 2,27 g (100%) hợp chất trung gian 45 mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.



c) Điều chế hợp chất trung gian 46

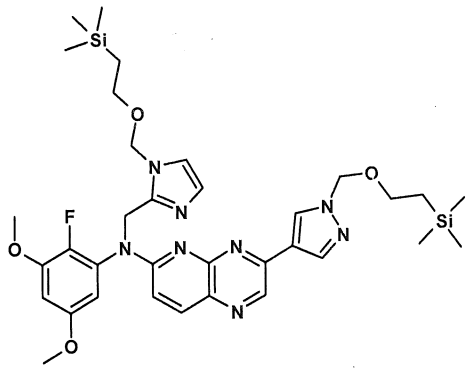
NaH (0,13 g; 3,27 mmol) được bổ sung từng phần vào hợp chất trung gian 47 (1,14 g; 3,27 mmol) trong DMF (11 mL) dưới dòng N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ, sau đó 2-(trimetylsilyl)-etoxymetyl clorua (0,58 mL; 3,27 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được tôi với đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (1,62 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40 µm, 80g; pha động: gradien từ 100% DCM, 0% MeOH đến 96% DCM, 4% MeOH. Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,77 g (49%) hợp chất trung gian 46.



d) Điều chế hợp chất trung gian 48

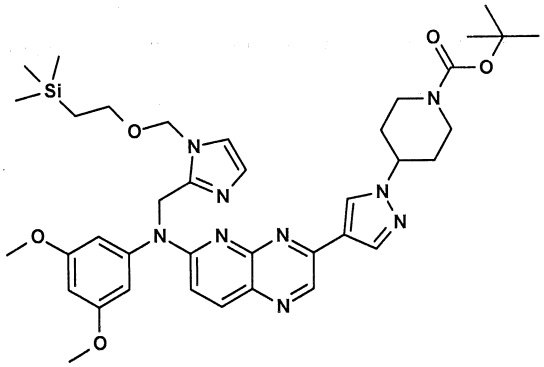
NaH (125 mg; 3,13 mmol) được bổ sung dưới N_2 ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch của hợp chất trung gian 46 (750 mg; 1,57 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 30 phút. Hợp chất trung gian 45 (601 mg; 2,44 mmol) được bổ sung từng phần và, dung dịch được để cho ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch được để nguội, được rót vào nước nguội

và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40 µm, 80g; pha động: gradien từ 0% NH4OH, 0% MeOH, 100% DCM đến 0,1% NH4OH, 5% MeOH, 95% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,78g (72%) hợp chất trung gian 48.

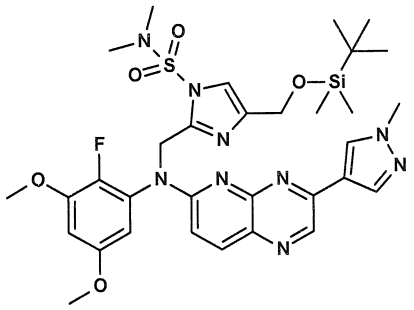


Điều chế tương tự hợp chất trung gian 66

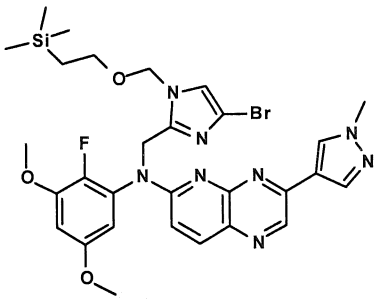
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 94



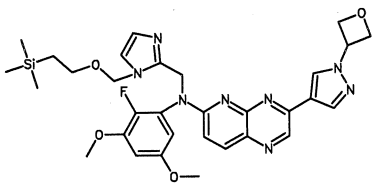
bắt đầu từ hợp chất trung gian 95 và hợp chất trung gian 45



Điều chế tương tự hợp chất trung gian 97 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất trung gian 102

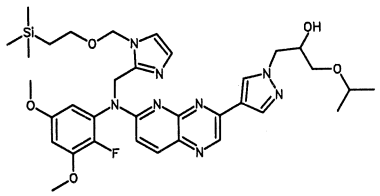


Điều chế tương tự hợp chất trung gian 107 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và từ hợp chất trung gian 108



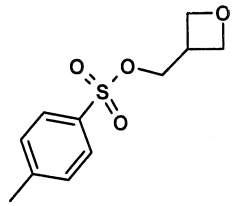
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 115

bắt đầu từ hợp chất trung gian 83 và từ hợp chất trung gian 45



Điều chế tương tự hợp chất trung gian 145 bắt đầu từ hợp chất trung gian 146 và từ hợp chất trung gian 45

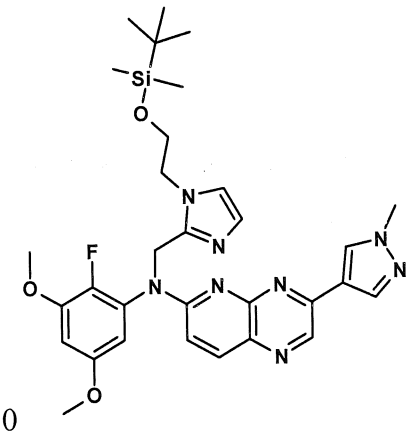
Ví dụ A17



Điều chế hợp chất trung gian 49

Dung dịch trong nước 30% của NaOH (1,99 mL; 19,9 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch của p-toluensulfonyl clorua (2,6 g; 13,6 mmol) và benzyltrietylamoni clorua (CAS 56-37-1) (0,194 g; 0,85 mmol) trong toluen (5 mL) ở nhiệt độ 5°C. 3-Oxetanmetanol (CAS 6246-06-6) (0,915 mL; 11,35 mmol) được bổ sung từng giọt dưới 10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới 10°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá và được chiết với DCM (3 lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2,49 g (91%) hợp chất trung gian 49.

Ví dụ A18

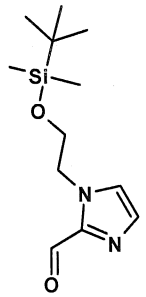


Điều chế hợp chất trung gian 50

NaH (107 mg; 2,68 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (510 mg; 1,34 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút và dung dịch của hợp chất trung gian 53 (554 mg; 2,02 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được

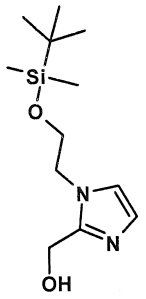
chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 24g; pha động: gradien từ DCM 99%, MeOH 1% đến DCM 98%, MeOH 2%). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 200 mg (24%) hợp chất trung gian 50.

Ví dụ A19



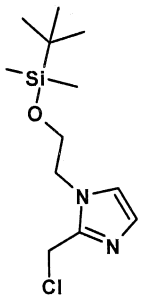
a) Điều chế hợp chất trung gian 51

NaH (724 mg; 18,11 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của 2-imidazolcarboxaldehyt (1,16 g; 12,07 mmol) trong DMF (58 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút và (2-bromoetoxy)-tert-butyldimetylsilan (3,11 mL; 14,49 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong suốt cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45 µm, 40g; pha động: DCM 99%, MeOH 1%). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 940 mg (31%) hợp chất trung gian 51.



b) Điều chế hợp chất trung gian 52

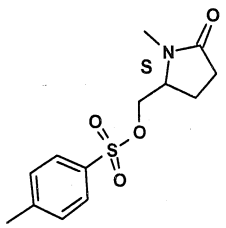
$NaBH_4$ (168 mg; 4,43 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 51 (940 mg; 3,70 mmol) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được hấp thụ bằng Et_2O.Chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 597 mg (63%) hợp chất trung gian 52.



c) Điều chế hợp chất trung gian 53

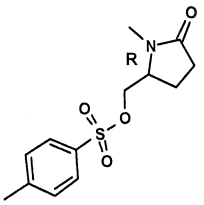
Et_3N (666 µL; 4,66 mmol), metansulfonyl clorua (216 µL; 2,79 mmol) và LiCl (296 mg; 6,99 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của hợp chất trung gian 52 (597 mg; 2,33 mmol) trong THF (12 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 554 mg (87%) hợp chất trung gian 53 mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A20

Điều chế hợp chất trung gian 56 

NaH (149 mg; 3,71 mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 5°C dưới N_2 vào dung dịch của (S)-5-(Hydroxy-metyl)-2-pyrolidinon p-toluensulfonat (CAS 51693-17-5) (1 g; 3,71 mmol) và iodometan (277 µL; 4,46 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi với nước muối và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước sau đó nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 30µm, 30g; pha động: gradien từ 100% DCM, 0% MeOH đến 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 390 mg (37%) hợp chất trung gian 56.

Ví dụ A21

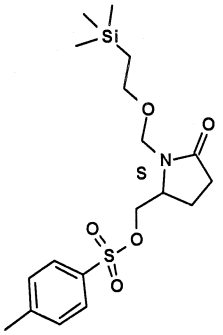
Điều chế hợp chất trung gian 57 

NaH (149 mg; 3,71 mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 5°C dưới N_2 vào dung dịch của hợp chất trung gian 18 (1 g; 3,71 mmol) và iodometan (277 µL; 4,46 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi với nước muối và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước sau đó nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 30µm, 30g; pha động: gradien từ 100%

DCM, 0% MeOH đến 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 377 mg (36%) hợp chất trung gian 57.

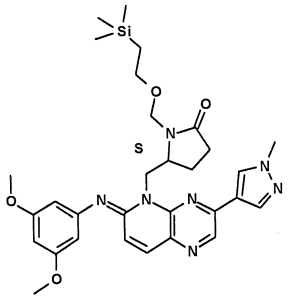
Ví dụ A22

a) Điều chế hợp chất trung gian 59

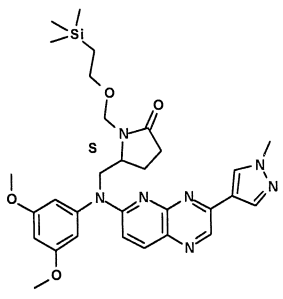


NaH (30 mg; 0,74 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của 2-(trimetylsilyl)-etoxymetyl clorua (0,13 mL; 0,74 mmol) và (S)-5-(Hydroxy-metyl)-2-pyrolidinon p-toluensulfonat (CAS 51693-17-5) (0,2 g; 0,74 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ 0°C, sau đó được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,4 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,142 g (48%, dầu không màu) hợp chất trung gian 59.

b) Điều chế hợp chất trung gian 67 và 58



và

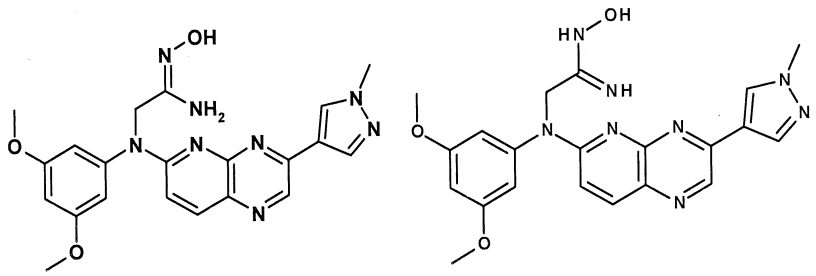


Hợp chất trung gian 67 Hợp chất trung gian 58

NaH (14,9 mg; 0,37 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (0,09 g; 0,25 mmol) trong DMF (2,25 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút và dung dịch của hợp chất trung gian 59 (0,149 g; 0,37 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,2 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: gradien từ 98% DCM, 2% MeOH đến 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,076 g (52%, dầu màu da cam) hợp chất trung gian 67 và 0,05 g (20%, dầu màu da cam, độ tinh sạch: 60% dựa trên 1H NMR) hợp chất trung gian 58.

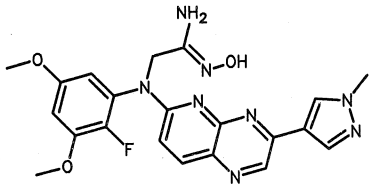
Ví dụ A23

Điều chế hợp chất trung gian 63 và 64



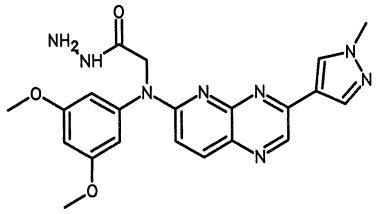
Hợp chất trung gian 63 và Hợp chất trung gian 64

Hydroxylamin hydroclorua (26 mg; 0,37 mmol) được bổ sung vào huyền phù của hợp chất 187 (100 mg; 0,25 mmol) và Et_3N (52 µL; 0,37 mmol) trong EtOH (3 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,08 g (74%) hỗn hợp của hợp chất trung gian 63 và hợp chất trung gian 64 (70/30 dựa trên 1H NMR).



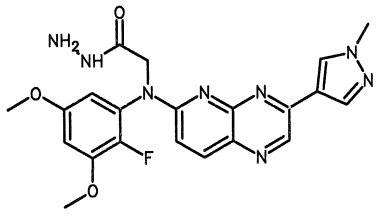
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 139 bắt đầu từ hợp chất 298

Ví dụ A24



Điều chế hợp chất trung gian 65

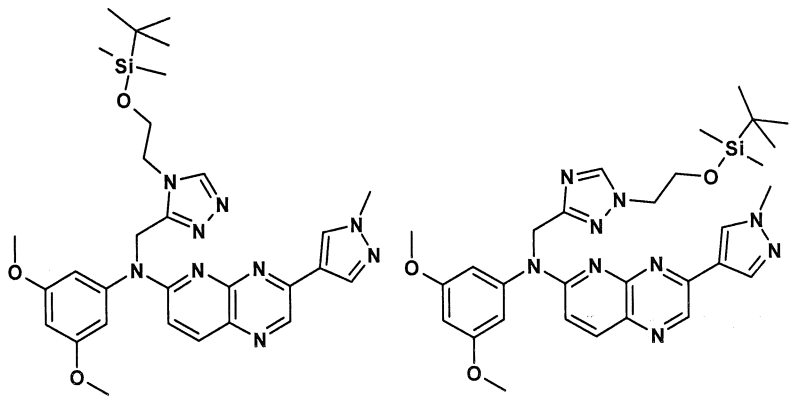
Hydrazin monohydrat (1,22 ml, 31,2 mol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 189 (0,7 g, 1,56 mmol) trong EtOH (70 ml). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở dòng hồi lưu. Sau khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng EtOH và được làm khô để tạo ra 0,56 g (83%) hợp chất trung gian 65, mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho bước tiếp theo.



Điều chế tương tự hợp chất trung gian 106 bắt đầu từ hợp chất 234

Ví dụ A25

Điều chế hợp chất trung gian 76 và 77

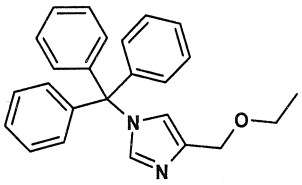


Hợp chất trung gian 76 và Hợp chất trung gian 77

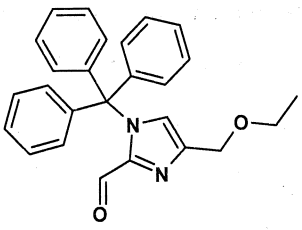
Cs_2CO_3 (0,3 g; 0,9 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 71 (0,2 g; 0,45 mmol) và (2-Bromoetoxy)-tert-butyldimetylsilan (0,22 mL; 0,99 mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (609 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g. pha động: 0,1% NH_4OH, 3% MeOH, 97%). Các phân đoạn có chứa sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi. Phần còn lại (388 mg) được tinh chế lại bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 71% Heptan, 1% MeOH (+10% NH_4OH), 28% EtOAc đến 0% Heptan, 20% MeOH (+10% NH_4OH), 80% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung

môi được làm bay hơi để tạo ra 0,080 g (29%) hợp chất trung gian 76 và 0,175 g (64%) hợp chất trung gian 77.

Ví dụ A26

a) Điều chế hợp chất trung gian 79 

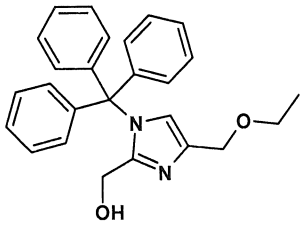
NaH (235 mg; 5,88 mmol) được bổ sung từng phần vào huyền phù của 1-Trityl-1H-imidazol-4-metanol (CAS 33769-07-2) (1 g; 2,94 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút và bromoetan (219 µL; 2,94 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, sau đó được hoà tan trong ACN và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ hai lần trong EtOH và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 24g; pha động: gradien từ 99% DCM, 1% MeOH đến 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 675 mg (62%) hợp chất trung gian 79.

b) Điều chế hợp chất trung gian 80 

Dung dịch của nBuLi 1,6M trong hexan (1,17 mL; 1,87 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của hợp chất trung gian 79 (575 mg; 1,56 mmol) trong THF (11 mL) ở nhiệt độ -78°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C

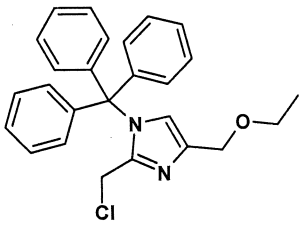
trong thời gian 10 phút, sau đó DMF (846 µL; 10,92 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút, được để cho ấm lên đến 0°C trong khoảng thời gian 3 giờ, được tôi với nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 12g; pha động: 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 556 mg (90%) hợp chất trung gian 80.

c) Điều chế hợp chất trung gian 81



$NaBH_4$ (64 mg; 1,68 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 80 (556 mg; 1,40 mmol) trong MeOH (5 mL) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được rót ra nước đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ bằng Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 530 mg (95%) hợp chất trung gian 81 mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

d) Điều chế hợp chất trung gian 82

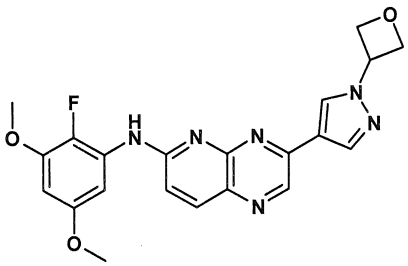


Et_3N (0,37 mL; 2,66 mmol), metansulfonyl clorua (124 µL; 1,60 mmol) và LiCl (169,15 mg; 3,99 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của hợp chất trung gian 81 (530 mg; 1,33 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 610 mg hợp chất trung gian 82 mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

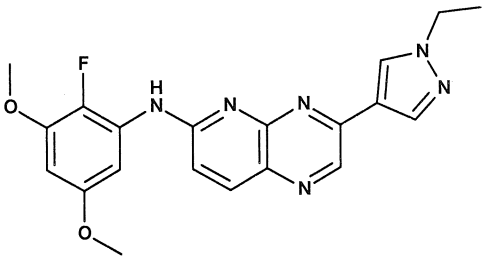
Ví dụ A27

Điều chế hợp chất trung gian 83 và 84



Hợp chất trung gian 83

và



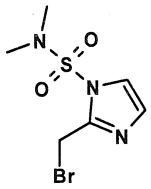
Hợp chất trung gian 84

Hợp chất trung gian 26 (2,08 g, 4,68 mmol), Oxetan-3-yl metansulfonat (CAS: 148430-81-3) (1,14 g; 7,49 mmol) và xesi cacbonat (2,29 g; 7,02 mmol) trong DMF (35 mL) được khuấy trong ống được bịt kín ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (5g SiOH không đều tải khô 70-200µm, SiOH không đều, 15-45µm, 25g; pha động: gradien từ 98% DCM, 2% MeOH đến 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 80 mg hợp chất mà được hoà tan trong ACN, được kết tinh từ CAN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN sau đó Et_2O và được làm khô thu được 27 mg (1%) hợp chất trung gian 84. M.P.:187-188°C (Kofler).

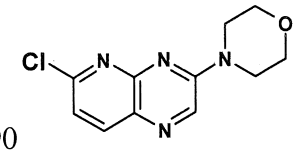
- Phân đoạn 2: 550 mg hợp chất trung gian 83 không tinh khiết được tinh chế bằng SFC đối xứng (AMINO 6µm 150x21,2mm; pha động 0,3% ISOPROPYLAMIN, 75% CO_2, 25% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 420 mg (21%) hợp chất trung gian 83.

Ví dụ A28

Điều chế hợp chất trung gian 87 

Et_3N (1,4 mL; 9,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 2-(hydroxymetyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamit (CAS 935862-80-9) (1 g; 4,87 mmol) trong THF (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 5°C dưới N_2 và metansulfonyl clorua (0,45 mL; 5,85 mmol) sau đó là lithi bromua (1,27 g; 14,62 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (1,43 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 0,92 g (70%) hợp chất trung gian 87.

Ví dụ A29

Điều chế hợp chất trung gian 90 

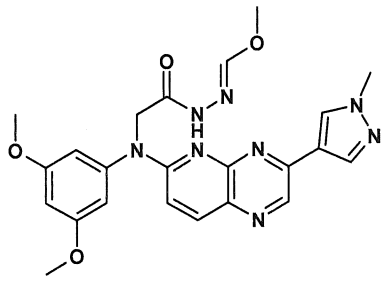
Dung dịch của 3,6-dicloropyrido[2,3,b]pyrazin (CAS: 1350925-22-2) (14 g; 69,99 mmol), morpholin (12,32 mL; 139,98 mmol), Et_3N (19,4 mL; 139,98 mmol) trong DCM (500 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, nước được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ và được lọc. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (17g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; Pha động: 40% Heptan, 10% MeOH (+10% NH_4OH), 50% AcOEt). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 9,7 g (55%) hợp chất trung gian 90

- Phân đoạn 2: 4,9 g hợp chất trung gian 90 không tinh khiết mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (Pha cố định: Chiralpak IA 5µm 250*20mm; Pha động: 55% CO_2, 45% MeOH) để thu được thêm 3,3 g (19%) hợp chất trung gian 90.

Ví dụ A30

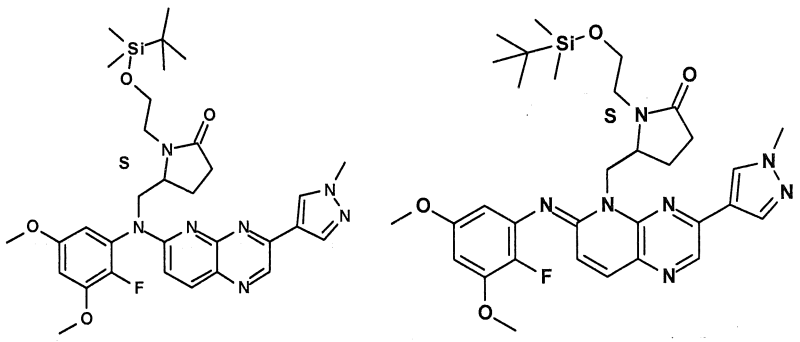
Điều chế hợp chất trung gian 91



Dung dịch của hợp chất trung gian 65 (316 mg; 0,73 mmol) trong trimetyl orthoformat (CAS 149-73-5) (80 mL; 731,24 mmol) được hồi lưu (100°C) qua đêm. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khi khô thu được 350 mg hợp chất trung gian 91 mà được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ A31

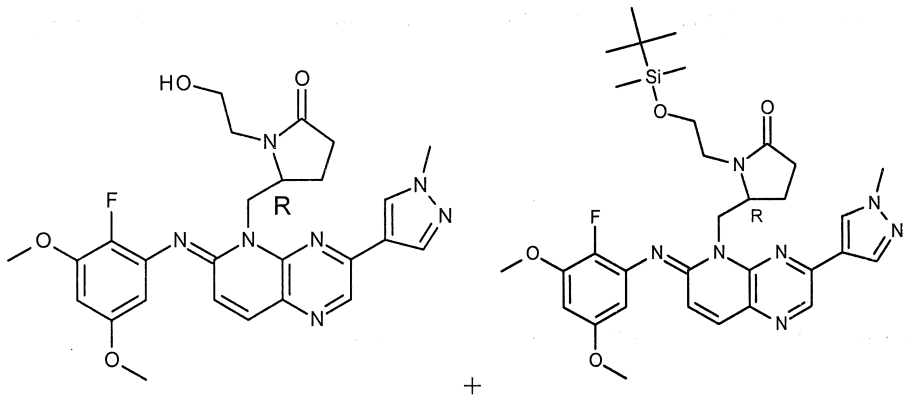
Điều chế hợp chất trung gian 92 và 93



NaH (50,26 mg; 1,26 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hỗn hợp 93/7 của hợp chất 46 và hợp chất 45 (400 mg; 0,21 mmol) trong DMF (8 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút sau đó, (2-bromoetoxy)-tert-butyldimetylsilan (198 µl; 0,92 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp

phản ứng được tôi với nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 415 mg (78%) hỗn hợp của hợp chất trung gian 92 và 93 mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. Trong hỗn hợp này, một lượng của hợp chất 218 và 219 cũng có mặt.

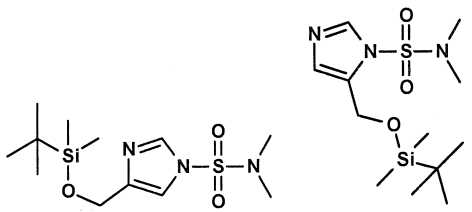
Điều chế tương tự hợp chất trung gian 111 (hỗn hợp) bắt đầu từ hợp chất 53



Hợp chất trung gian 111

Ví dụ A32

a) Điều chế hợp chất trung gian 98 và 99

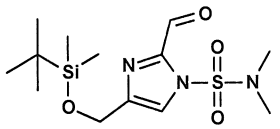


Hợp chất trung gian 98 và Hợp chất trung gian 99

Et_3N (3,75 mL; 26,2 mmol) và dimetylsulfamoyl clorua (CAS 13360-57-1) (2,26 mL; 21 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 5-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]metyl]-1H-imidazol (CAS 127056-45-5) (3,71 g; 17,5 mmol) trong ACN (38 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và

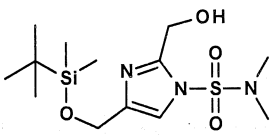
được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại là 174eptan bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40 µm, pha động: gradien từ 100% DCM, 0% MeOH đến 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi thu được 2,52 g (45%) hợp chất trung gian 98 và 1,11 g (20%) hợp chất trung gian 99.

b) Điều chế hợp chất trung gian 100



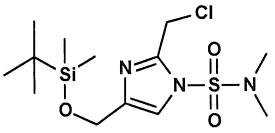
nBuLi 1,6M trong hexan (5,85 mL; 9,35 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của hợp chất trung gian 98 (2,49 g; 7,79 mmol) trong THF (52 mL) ở nhiệt độ -78°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C và DMF (3,8 mL; 49,1 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C để cho nhiệt độ ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được trung hoà bằng dung dịch trong nước 10% của NH_4Cl, sau đó nước và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40 µm, 120 g; pha động: gradien từ 100% DCM, 0% MeOH đến 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi thu được: 1,1 g (41%) hợp chất trung gian 100.

c) Điều chế hợp chất trung gian 101



Natri borohydrua (122 mg; 3,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 100 (1,12 g; 3,22 mmol) trong MeOH (32 mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá và được

chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được hấp thụ bằng DIPE và heptan, được lọc và được làm khô thu được 0,9 g (80%) hợp chất trung gian 101.

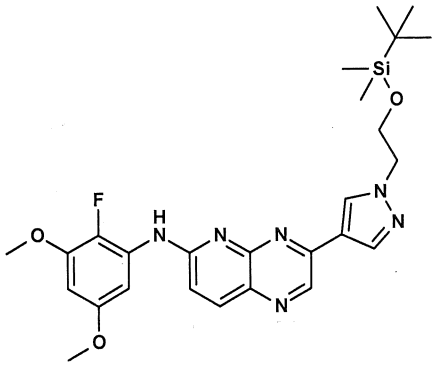


d) Điều chế hợp chất trung gian 102

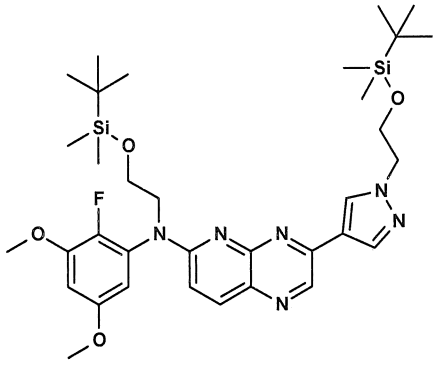
iEt_3N (0,369 mL; 2,58 mmol), metansulfonyl clorua (0,12 mL; 1,55 mmol) và LiCl (0,164 g; 3,86 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của hợp chất trung gian 101 (0,45 g; 1,29 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 0,47 g (100%) hợp chất trung gian 102 mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho bước tiếp theo.

Ví dụ A33

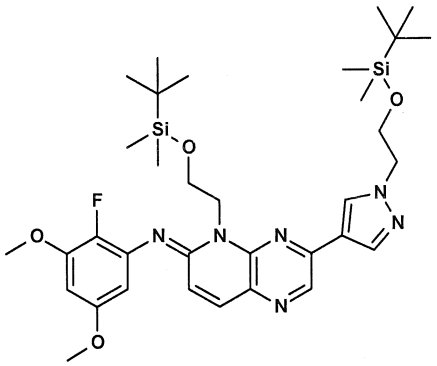
Điều chế hợp chất trung gian 103, 104 và 105



Hợp chất trung gian 104



Hợp chất trung gian 103

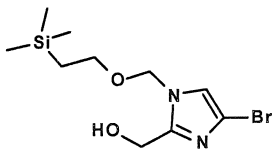


và hợp chất trung gian 105

Cs_2CO_3 (533,61 mg; 1,64 mmol), sau đó (2-bromoetoxy)-tert-butyldimetylsilan (211 µL; 0,98 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 26 (300 mg; 0,82 mmol) trong ACN (6 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 24g; pha động: gradien từ 99% DCM, 1% MeOH đến 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 10 mg (2%) hợp chất trung gian 105, 70 mg (13%) hợp chất trung gian 103 và 124 mg (29%) hợp chất trung gian 104.

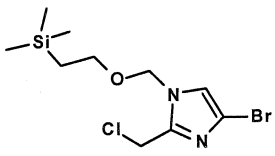
Ví dụ A34

a) Điều chế hợp chất trung gian 109



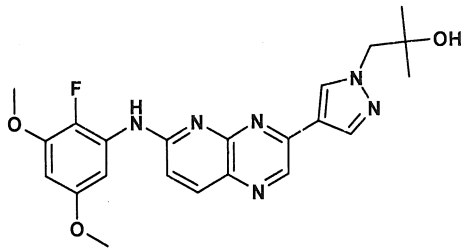
Natri borohydrua (3,2 g; 85,89 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của 1H-Imidazol-2-axit carboxylic-4-bromo-1-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl] etyl este (CAS 954125-17-8) (25g; 71,57 mmol) trong etanol (500 mL) ở nhiệt độ 5°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rót vào nước đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 18,65 g (85%) hợp chất trung gian 109.

b) Điều chế hợp chất trung gian 108



Et_3N (466 µL; 3,255 mmol), metansulfonylclorua (151 µL; 1,953 mmol) và LiCl (207 mg; 4,882 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của hợp chất trung gian 109 (500 mg; 1,627 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 539 mg (100%) hợp chất trung gian 108 mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

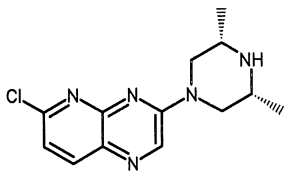
Ví dụ A35



Điều chế hợp chất trung gian 110

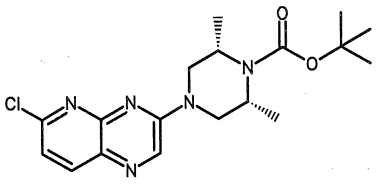
Isobutylen oxit (155 µL; 1,73 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 26 (700 mg; 1,58 mmol) và Cs_2CO_3 (1,03 g; 3,15 mmol) trong ACN (10,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 24g; pha động: gradien từ 99% DCM, 1% MeOH đến 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 192 mg (28%) hợp chất trung gian 110.

Ví dụ A36



a) Điều chế hợp chất trung gian 118 (cis)

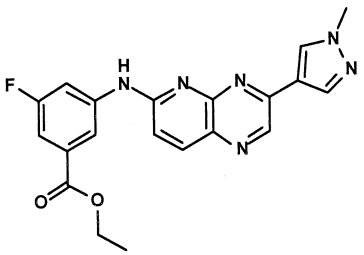
Dung dịch của 3,6-dicloropyrido[2,3-b]pyrazin (1 g; 5 mmol), 2,6-dimetylpiperazin (0,81 mL; 7 mmol), trietylamin (1,39 mL; 10 mmol) trong DCM (86 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 4 giờ sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, nước được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ và được lọc. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 1,38 g hợp chất trung gian 118 (85%) mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.



b) Điều chế hợp chất trung gian 119 (cis)

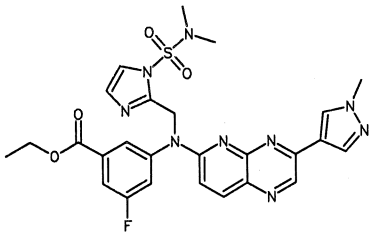
Di-tert-butyl dicacbonat (1,3 g; 5,96 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 118 (1,38 g; 4,97 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (2 mL; 11,43 mmol) trong dioxan (35mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ, sau đó dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá, được chiết với EtOAc, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (2,41 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (không đều 15-40 µm, 40 g, pha động: 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và được cô dưới áp suất giảm để thu được 700 mg (37%) hợp chất trung gian 119.

Ví dụ A37



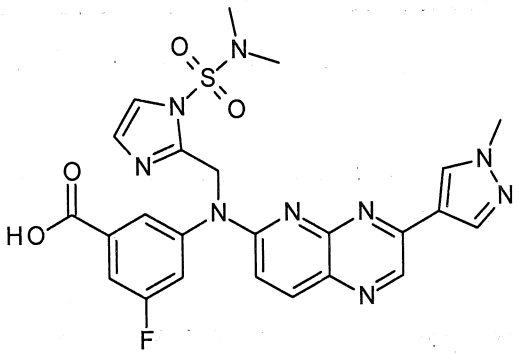
a) Điều chế hợp chất trung gian 120

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 5 (1,54 g; 6,28 mmol) và etyl este của axit 5-amino-3-flobenzoic (CAS 850807-08-8) (2,3 g; 12,56 mmol) trong n-propanol (30 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được kết tinh từ ACN; chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô trong chân không để tạo ra 285 mg (12%) hợp chất trung gian 120. M.P.: 250-260°C (Kofler).



b) Điều chế hợp chất trung gian 121

NaH (61 mg; 1,529 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 vào dung dịch của hợp chất trung gian 120 (300 mg; 0,765 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. 2-(clometyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamit (CAS 935862-81-0) (0,31 g; 1,376 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước nguội, được axit hoá bằng dung dịch trong nước 6N của HCl và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (500 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: 0,1% NH_4OH, 3% MeOH, 97% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 250 mg (56%) hợp chất trung gian 121.



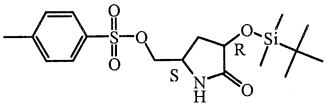
c) Điều chế hợp chất trung gian 122

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 121 (200 mg; 0,35 mmol), lithi hydroxit monohydrat (25 mg; 1,04 mmol) trong THF (8 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được axit hoá bằng dung dịch 3N trong

nước của HCl. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, sau đó Et_2O và được làm khô trong chân không để tạo ra 200 mg (định lượng) hợp chất trung gian 122.

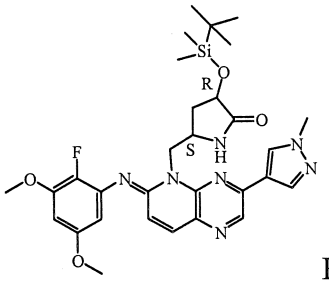
Ví dụ A38

a) Điều chế hợp chất trung gian 124

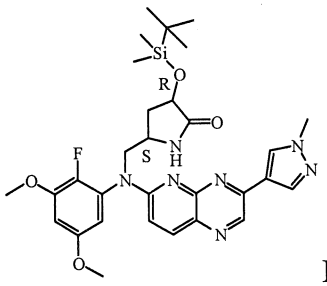


Trietylamin (1,4 mL; 9,78 mmol), *p*-toluensulfonyl clorua (1,86 g; 9,78 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (99 mg; 0,815 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch của 3-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-5-(hydroxymetyl)-(3R,5S)-2-pyrolidinon (CAS 1311406-99-1) (2 g; 8,15 mmol) trong DCM (20 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 và, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (400 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: gradien từ 100% DCM, 0% MeOH đến 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 2,48 g hợp chất trung gian 124 (76%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 125 và 126



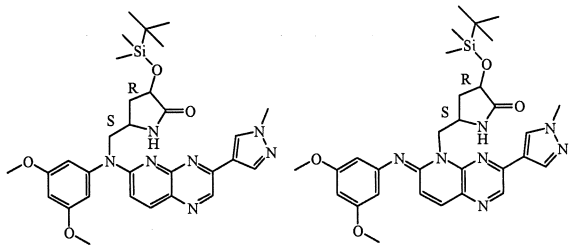
Hợp chất trung gian 125



Hợp chất trung gian 126

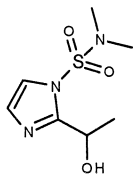
NaH (105 mg; 2,629 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (500 mg; 1,314 mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 15 phút. Dung dịch của hợp chất trung gian 124 (1 g; 2,629 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung trong khoảng thời gian 2 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (1,4g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: 0,1% NH_4OH, 5% iPrOH, 95% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 300 mg (37%) hợp chất trung gian 125 và 540 mg (56%) hợp chất trung gian 126.

Điều chế tương tự hợp chất trung gian 127 và 128 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6 và hợp chất trung gian 124



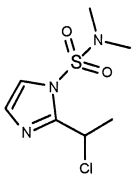
Hợp chất trung gian 127 và hợp chất trung gian 128

Ví dụ A39



a) Điều chế hợp chất trung gian 130

Metylmagie bromua (36,91 mL; 36,91 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 vào dung dịch của 2-formyl-*N,N*-dimetyl-1H-imidazol-1-sulfonamit (CAS 167704-98-5) (5 g; 24,60 mmol) trong Et_2O (250 mL). Phản ứng được để cho nâng lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 5,09 g (66%) hợp chất trung gian 130 (độ tinh sạch 70% dựa trên 1H NMR).

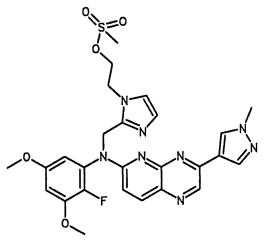


b) Điều chế hợp chất trung gian 131

Et_3N (6,65 mL; 46,43 mmol), metansulfonyl clorua (2,16 mL; 27,86 mmol) và lithi clorua (2,95 g; 69,64 mmol) được bổ sung liên tục ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 vào dung dịch của hợp chất trung gian 130 (5,09 g; 23,21 mmol) trong THF (127 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng

nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45 µm, 80g; pha động: 100% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 3,26 g (84%) hợp chất trung gian 131.

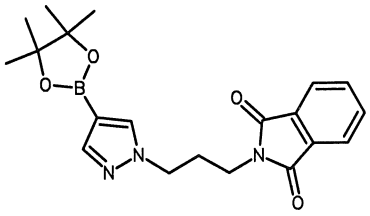
Ví dụ A40



Điều chế hợp chất trung gian 132

Metansulfonyl clorua (0,13 mL; 1,64 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 vào dung dịch của hợp chất 145 (0,275 g; 0,55 mmol) và trietylamin (0,31 mL; 2,18 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 2 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra 376 mg hợp chất trung gian 132 mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho bước tiếp theo.

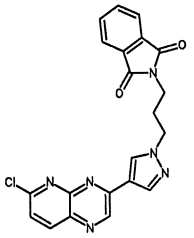
Ví dụ A41



a) Điều chế hợp chất trung gian 135

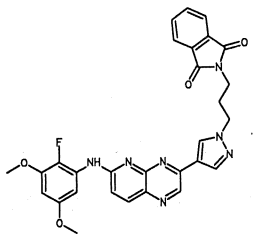
NaH (1,55 g; 38,65 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (5 g; 25,77 mmol) trong DMF (40 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch của *N*-(3-bromopropyl)-phthalimit (11 g; 41,23 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc (hai lần).

Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (11,8 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: 62% heptan, 3% MeOH, 35% AcOEt). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 2,8 g (29%) hợp chất trung gian 135.



b) Điều chế hợp chất trung gian 136

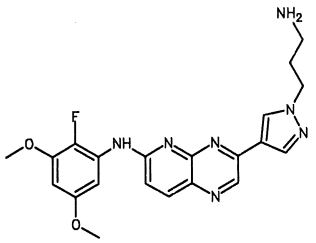
Dung dịch của hợp chất trung gian 5a (1,6 g; 6,48 mmol), hợp chất trung gian 135 (2,6 g; 6,48 mmol) trong dung dịch 2M trong nước của natri cacbonat (16 mL; 32,4 mmol) và 1,2-dimetoxyetan (65 mL) được khử khí bằng N_2 trong thời gian 15 phút. Sau đó, $PdCl_2$(dppf).DCM (0,474 g; 0,65 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 1 giờ 30 phút, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước, được lọc trên miếng đệm xelit® và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và dung môi được làm bay hơi đến khi khô. Phần còn lại (2,6 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: gradien từ 0,1% NH_4OH, 1% MeOH, 99% DCM đến 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 1 g (37%) hợp chất trung gian 136.



c) Điều chế hợp chất trung gian 137

Dung dịch của HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,06 mL; 0,24 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 136 (1 g; 2,39 mmol) trong n-propanol (15 mL). 2-flo-3,5-dimetoxyanilin (0,82 g; 4,78 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được

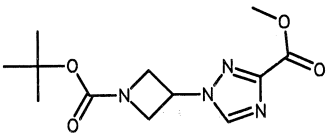
gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, được bazơ hoá bằng dung dịch trong nước của NH_4OH và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần còn lại (1,84 g) được hoà tan trong DCM. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,81 g (61%) hợp chất trung gian 137. Phần dịch lọc được cô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 40g; pha động: 0,1% NH_4OH, 2% MeOH, 98% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra thêm 0,479 g (36%) hợp chất trung gian 137.



d) Điều chế hợp chất trung gian 138

Hợp chất trung gian 137 (1,2 g, 2,17 mmol) và hydrazin monohydrat (1 mL, 21,7 mmol) trong EtOH (8 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống, được rót vào nước nguội và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 1 g hợp chất trung gian 138 mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

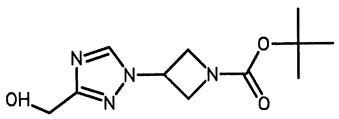
Ví dụ A42



a) Điều chế hợp chất trung gian 141

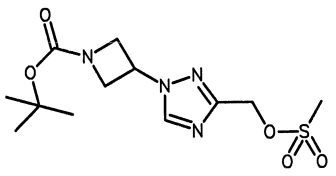
NaH (1,88 g; 47,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl este của axit 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxylic (5 g; 39,3 mmol) trong DMF (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút sau đó là 1 giờ ở nhiệt độ 70°C. 1-(Tert-butoxycacbonyl)-3-(metansulfonyloxy)azetidin (CAS: 141699-58-3) được bổ sung và

hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 48 giờ. Dung dịch được làm nguội xuống 0°C và nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat 1/5) để tạo ra 2 g (18%) của hợp chất trung gian 141.



b) Điều chế hợp chất trung gian 142

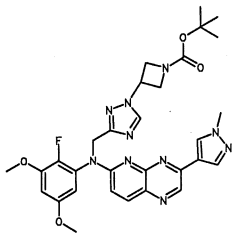
Natri borohydrua (1,07 g; 28,3 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của hợp chất trung gian 141 (2 g; 7,09 mmol) trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được hồi lưu trong thời gian 40 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống 0°C và nước (50 ml) được bổ sung từ từ. Dung dịch được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: DCM/MeOH 30/1) để tạo ra 0,781 g (43%) của hợp chất trung gian 142.



c) Điều chế hợp chất trung gian 143

Metansulfonyl clorua (0,27 mL; 3,461 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 vào dung dịch của hợp chất trung gian 142 (440 mg; 1,73 mmol) và trietylamin (0,72 ml; 5,191 mmol) trong DCM (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rót vào đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ

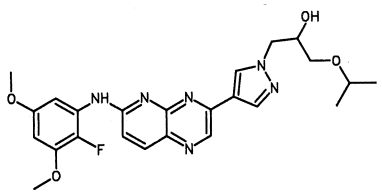
được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô thu được 500 mg (87%) của hợp chất trung gian 143 mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.



d) Điều chế hợp chất trung gian 144

NaH (168 mg; 4,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (798 mg; 2,1 mmol) trong DMF (21 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của hợp chất trung gian 143 (1,21 g; 3,66 mmol) trong DMF (7 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong khoảng thời gian 2 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 40g; pha động: 0,5% NH_4OH, 5% MeOH, 95% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 560 mg (60%) của hợp chất trung gian 144.

Ví dụ A43



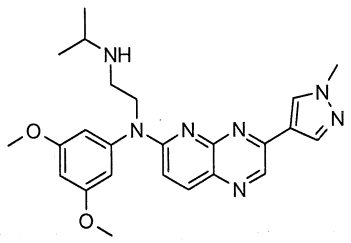
Điều chế hợp chất trung gian 146

Glyxidyl isopropyl ete (207 µL; 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 26 (500 mg; 1,37 mmol) và xesi cacbonat (889,36 mg; 2,73 mmol) trong ACN (7,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn

hợp phản ứng được rót vào dung dịch trong nước của 10% K_2CO_3 và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều 15-45µm, 24g Grace; pha động: gradien từ 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH_4OH đến 97% DCM, 3% MeOH, 0,3% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (200 mg) được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN sau đó Et_2O và được làm khô để thu được 44 mg của hợp chất trung gian 146 (7%). M.P.: 150°C (kofler). Nước cái được làm bay hơi để tạo ra 156 mg (24%) nữa của hợp chất trung gian 146.

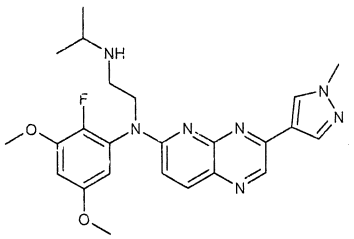
B. Điều chế hợp chất

Ví dụ B1



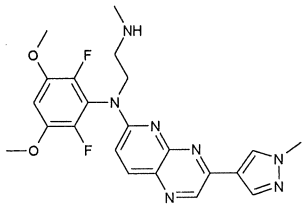
Điều chế hợp chất 1

Bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, 1-butanaminium, *N,N,N*-tributyl-bromua (1:1) (111 mg ; 0,34 mmol) và KOH (1,36 g; 20,6 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (498 mg; 1,37 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (15 ml) và nước (1 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và *N*-(2-cloetyl)-2-propanamin hydroclorua (304 mg; 1,9 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót ra lên trên nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (5µm, pha động, gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,1% NH_4OH, 88% DCM, 11% MeOH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được thu lấy và được làm bay hơi đến khi khô. Phần còn lại được hấp thụ trong Et_2O để thu được 128 mg (21%) của hợp chất 1.

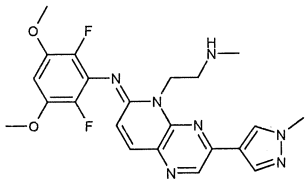


Điều chế tương tự hợp chất 2

Ví dụ B2



Điều chế hợp chất 3 và



hợp chất 4

Bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, 1-butanaminium, *N,N,N*-tributyl-, bromua (290 mg; 2,7 mmol) và KOH (1,8 g; 27 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 12 (716 mg; 1,8 mmol) trong tetrahydro-2-metylfuran (15 ml) và nước (1 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và N-(2-cloetyl)-metylamin hydroclorua (252 mg; 2,7 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót ra lên trên nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15-40µm 300g; pha động, gradien từ 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH đến 0,5% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được thu lấy, được cô và phần còn lại (1,3g) được tinh chế bằng SFC đối xứng trên (pha động 0,3% isopropylamin, 82% CO_2, 18% MeOH). Hai phân đoạn sản phẩm mong muốn được thu lấy, được làm bay hơi đến khi khô để tạo ra phân đoạn 1 (83 mg, 10%) và phân đoạn 2 (226 mg, 26%).

Phân đoạn 1 (được hấp thụ trong Et_2O để thu được 42 mg của hợp chất 4 (MP:174°C (DSC)).

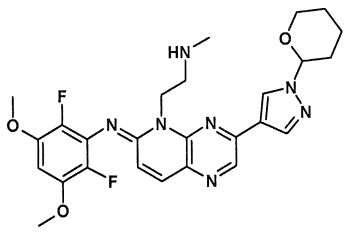
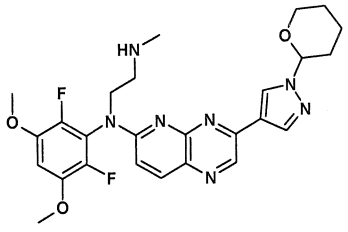
Phân đoạn 2 được hấp thụ trong Et_2O để thu được 154 mg của hợp chất 3 (MP: 134°C (DSC)) $C_{22}H_{23}F_2N_7O_2.0,97\ H_2O.0,027\ Et_2O$.

Theo cách khác, hợp chất 3 và 4 cũng được điều chế như sau:

Dung dịch của KOH (12,4 g; 188 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (200 mL) được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nước (20 mL), hợp chất trung gian 12 (5 g; 12,6 mmol) sau đó là tetrabutylamoni bromua (1,62 g; 5 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và (2-cloetyl)-metylamin hydroclorua (3,3 g; 25 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm.

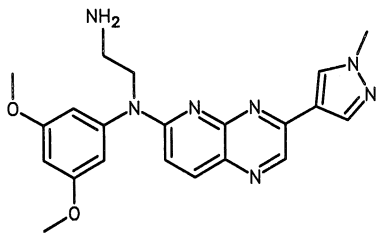
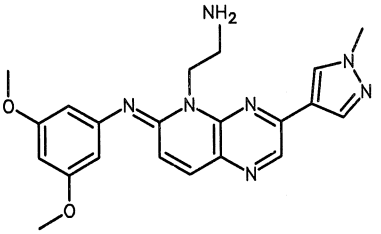
Phần còn lại (5,6 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: gradien từ 0,1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH đến 0,5% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi đến khô thu được 0,6g (10%) của hợp chất 4 và 2g phần còn lại của hợp chất trung gian mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 1,64 g (29%) của hợp chất 3. M.P.: 159°C (DSC). $C_{22}H_{23}F_2N_7O_2.0,09\ Et_2O.0,02$ DCM.

Điều chế tương tự hợp chất 107 và 108 bắt đầu từ hợp chất trung gian 30

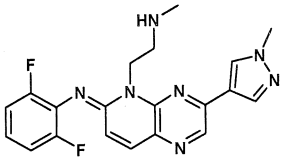
Hợp chất 107 và Hợp chất 108

Điều chế tương tự hợp chất 236 và 237 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6

Hợp chất 236 và Hợp chất 237

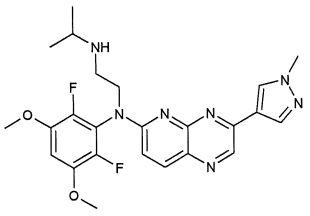
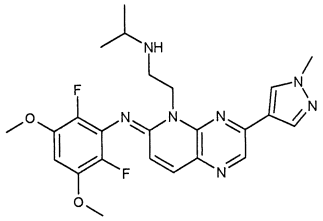
Ví dụ B2a

Điều chế hợp chất 44 

Nước (0,5 mL), hợp chất trung gian 17 (0,17 g; 0,51 mmol) sau đó là tetrabutylamoni bromua (41 mg; 0,13 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của kali hydroxit (0,50 g; 7,63 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và (2-cloetyl)-metylamin hydroclorua (CAS 4535-90-4) (0,119 g; 0,92 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn

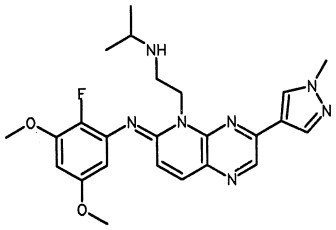
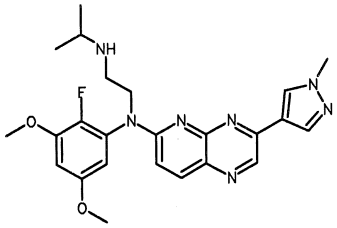
lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g; pha động: gradien từ 0,5% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH đến 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 30 mg (15%) mà được hấp thụ Et_2O và được làm bay hơi để tạo ra 29 mg (14%) của hợp chất 44, M.P.: 80°C (gôm, Kofler).

Ví dụ B3

Điều chế hợp chất 5  và hợp chất 6 

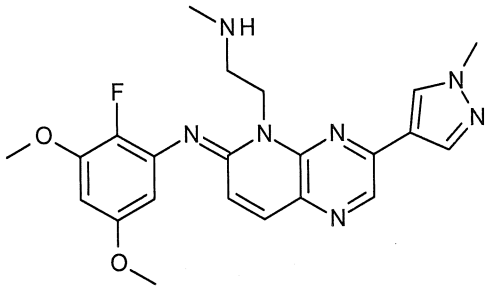
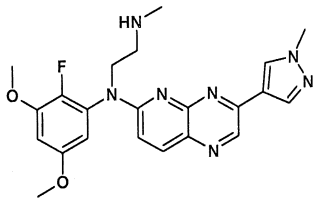
Bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, 1-butanaminium, *N,N,N*-tributyl-bromua (81 mg; 0,25 mmol) và KOH (994 mg; 15,1 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 12 (400 mg; 1,0 mmol) trong tetrahydro-2-metylfuran (10 ml) và nước (0,66 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và *N*-(2-cloetyl)-2-propanamin hydroclorua (222 mg; 1,4 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 22 giờ ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót ra lên trên nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15-40µm 90g; pha động, 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được thu lấy, được cô và phần còn lại (165 mg) được tinh chế bằng SFC đối xứng (20µm 430g, pha động 0,3% isopropylamin, 75% CO_2, 25% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi ở phân đoạn 1 (120 mg) và phân đoạn 2, thu được 16 mg (3%) của hợp chất 6. Phân đoạn 1 được hấp thụ trong Et_2O để thu được 107 mg (22%) của hợp chất 5 (MP: 183°C (DSC)).

Điều chế tương tự theo quy trình B2 hoặc B3 của hợp chất 37 và 2 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

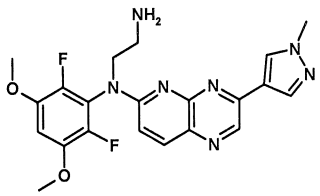
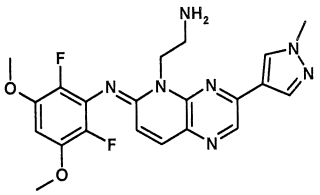
Hợp chất 37 và Hợp chất 2

Điều chế tương tự theo quy trình B2 hoặc B3 của hợp chất 38 và 39 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

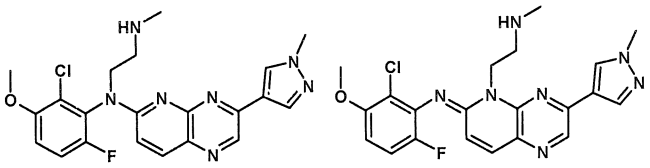
Hợp chất 38 và Hợp chất 39

Điều chế tương tự theo quy trình B2 hoặc B3 của hợp chất 67 và 68 bắt đầu từ hợp chất trung gian 12

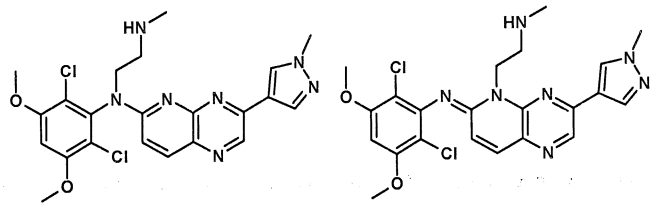
Hợp chất 67 và Hợp chất 68

Điều chế tương tự theo quy trình B2 hoặc B3 của hợp chất 69 và 70 bắt đầu từ hợp chất trung gian 20



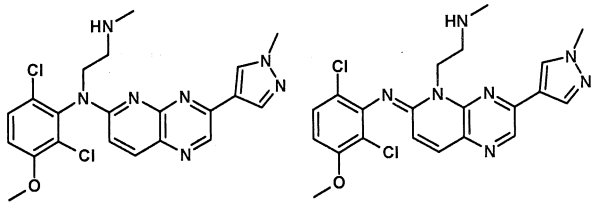
Hợp chất 69 và Hợp chất 70

Điều chế tương tự theo quy trình B2 hoặc B3 của hợp chất 81 và 82 bắt đầu từ hợp chất trung gian 22



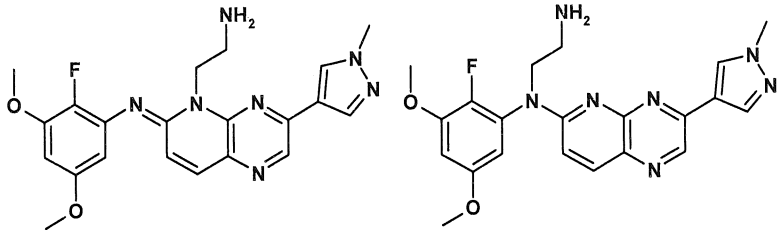
Hợp chất 81 và Hợp chất 82

Điều chế tương tự theo quy trình B2 hoặc B3 của hợp chất 83 và 84 bắt đầu từ hợp chất trung gian 19



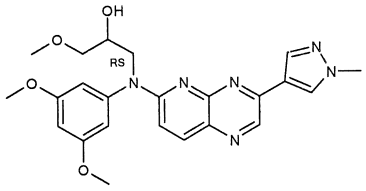
Hợp chất 83 và Hợp chất 84

Điều chế tương tự theo quy trình B2 hoặc B3 của hợp chất 167 và 168 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



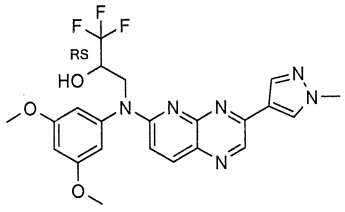
Hợp chất 167 và Hợp chất 168

Ví dụ B4



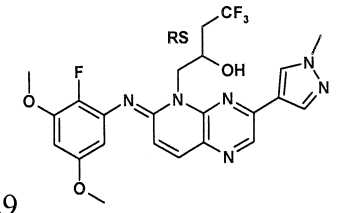
Điều chế hợp chất 7

Bổ sung dưới N_2 ở nhiệt độ 5°C, NaH (39 mg; 0,97 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (352 mg; 0,97 mmol) trong DMF (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 45 phút sau đó 2-(metoxymetyl)-oxiran (0,082 ml; 0,92 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ 5°C sau đó được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống, được rót ra lên trên nước đá và hỗn hợp phản ứng được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (5µm; pha động, gradien từ 100% DCM đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được thu lấy và được tinh chế bằng SFC đối xứng trên (2 etylpyridin 6µm, pha động, 0,3% isopropylamin, 78% CO_2, 22% MeOH). Sản phẩm phân đoạn được thu lấy và dung môi được làm bay hơi, thu được 46 mg (10%) của hợp chất 7 (MP:65°C (Kofler)).

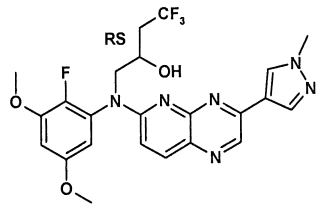


Điều chế tương tự hợp chất 8

Ví dụ B4a



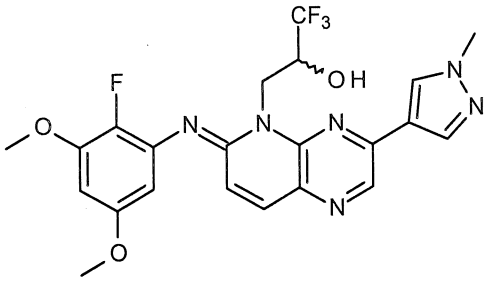
Điều chế hợp chất 29 và



điều chế hợp chất 30

NaH (56 mg; 1,39 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (560 mg; 1,47 mmol) trong DMF (25 mL) dưới N_2 ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút sau đó 1,2-epoxy-3,3,3-triflopropan (CAS 359-41-1) (0,12 mL; 1,39 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô. Phần còn lại (929 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 71% Heptan, 1% MeOH, 28% EtOAc đến 0% Heptan, 20% MeOH, 80% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 23 mg (3%) của hợp chất 29, M.P.: gôm ở nhiệt độ 100°C (kofler), và 66 mg (9%) của hợp chất 30. M.P.: 202°C (kofler)

Ví dụ B4b

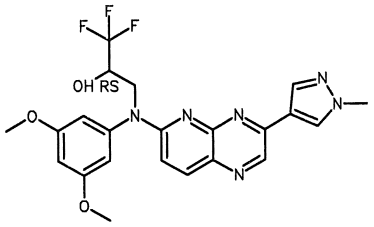


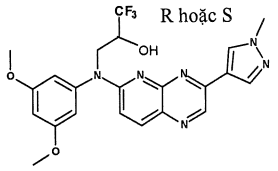
Điều chế hợp chất 31

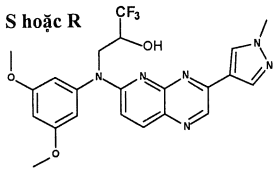
Bổ sung dưới N_2 ở nhiệt độ 5°C, NaH 60% trong dầu khoáng (95,4 mg; 2,38 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (1 g; 2,51 mmol) trong DMF (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 45 phút sau đó 1,2-epoxy-3,3,3-triflopropan (0,21 mL; 2,38 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và 3 giờ ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm.

Phần còn lại (1,69g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; Pha động: 20% heptan, 80% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được cô để thu được 92 mg của phân đoạn trung gian mà được tinh chế bằng SFC đối xứng trên (2 ETYLPYRIDIN 6µm 150x21,2mm; Pha động: 80% CO_2, 20% MeOH) để tạo ra 40 mg của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 35mg (3%) của hợp chất 31. M.P.:200°C (kofler)

Ví dụ B4c

Điều chế hợp chất 8  và điều chế hợp chất 33



và hợp chất 34 

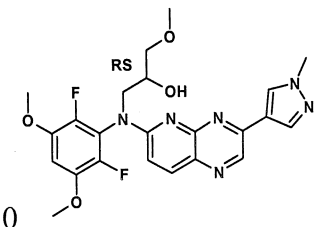
NaH (99 mg; 2,46 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (940 mg; 2,59 mmol) trong DMF (25 mL) dưới N_2 ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút sau đó 1,2-epoxy-3,3,3-triflopropan (0,21 mL; 2,46 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần còn lại (1,41 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm; pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2%MeOH đến 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,59 g) được tinh chế bằng SFC đối xứng (DIETYLAMINOPROPYL, 5µm, 150x21,2mm; pha động: 93% CO_2, 7% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 219 mg (18%) của hợp chất 8.

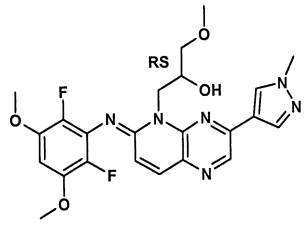
300 mg của hợp chất 32 (thu được từ 7,4 mmol của hợp chất trung gian 6) được tinh chế bằng SFC không đối xứng (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; pha động: 60% CO_2, 40% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn A: 135 mg mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 112 mg (3%) của hợp chất 33. M.P.: 208°C (DSC)

- Phân đoạn B: 147 mg mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 127 mg (4%) của hợp chất 34. M.P.: 208°C (DSC).

Ví dụ B4d

Điều chế hợp chất 50  và

điều chế hợp chất 51 

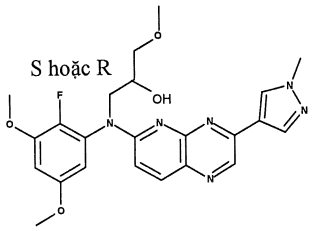
NaH (201 mg; 5,02 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 12 (2 g; 5,02 mmol) trong DMF (35 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch của glyxidyl metyl ete (0,42 mL; 4,77 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống, được rót vào đá-nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 250 mg của phân đoạn 1 (không tinh khiết) và 60 mg của phân đoạn 2 (không tinh khiết).

Phân đoạn 1 được tinh chế bằng SFC đối xứng (2 ETYLPYRIDIN, 6µm, 150x21,2mm; pha động 80% CO_2, 20% MeOH). Phần còn lại được hấp thụ trong ACN và được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô để tạo ra 78 mg (3%) của hợp chất 50. M.P.: 162-163°C (Kofler).

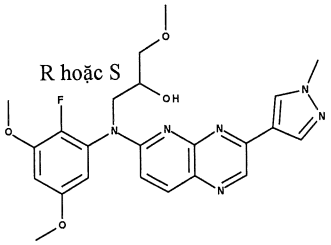
Phân đoạn 2 được tinh chế bằng SFC đối xứng (2 ETYLPYRIDIN, 6µm, 150x21,2mm; pha động 80% CO_2, 20% MeOH). Phần còn lại được hấp thụ trong ACN và được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô để tạo ra 28 mg (1%) của hợp chất 51. M.P.: 180°C (Kofler).

Ví dụ B4e

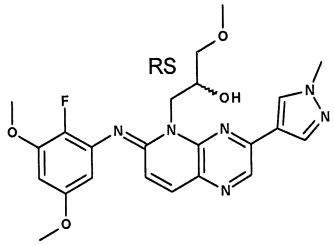
Điều chế hợp chất 59, 58 và 60



Hợp chất 59

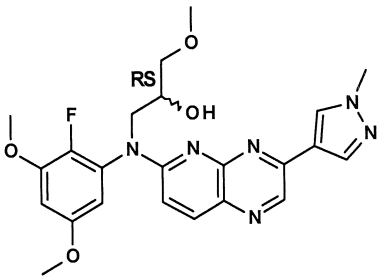


Hợp chất 58



Hợp chất 60

và



Hợp chất 57

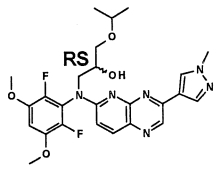
NaH (105 mg; 2,63 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (1 g; 2,63 mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch của glyxidyl metyl ete (0,22 mL; 2,50 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống, được rót vào đá-nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: gradien từ 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,1%

NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 2 phân đoạn:

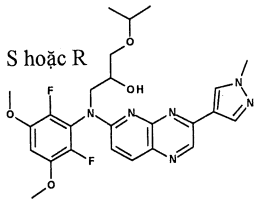
- Phân đoạn A: 243 mg của hợp chất 57 mà được tinh chế bằng SFC không đối xứng (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; pha động: 60% CO_2, 40% iPrOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 51 mg (4%) của hợp chất 58; M.P.: 94-95°C (Kofler); và 51 mg (4%) của hợp chất 59; M.P.: 94-95°C (Kofler).

- Phân đoạn B: 227 mg của hợp chất 60 mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (2 ETYLPYRIDIN 6µm 150x21,2mm; pha động 85% CO_2, 15% MeOH. Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại thu được được hấp thụ trong Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 76 mg (6%) của hợp chất 60. M.P.: 114°C (kofler).

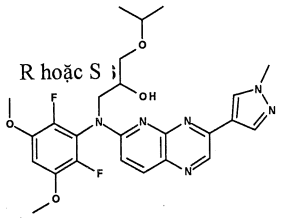
Điều chế tương tự hợp chất 61, 62, 63 và 64 bắt đầu từ hợp chất trung gian 12



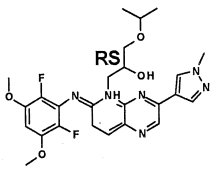
Hợp chất 61



Hợp chất 62



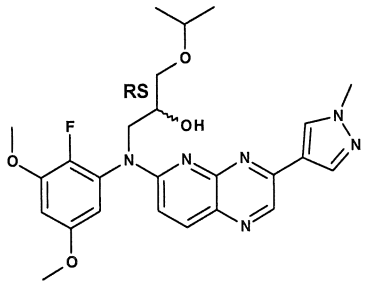
Hợp chất 63 và



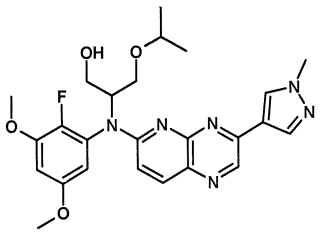
Hợp chất 64

Ví dụ B4e1

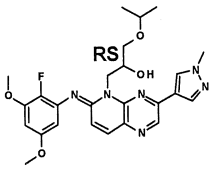
Điều chế hợp chất 75 ,76, 77, 78 và 79



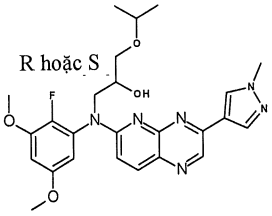
Hợp chất 75



Hợp chất 76

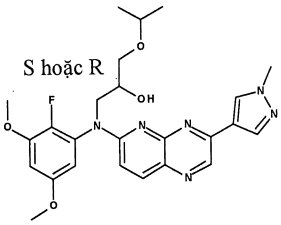


Hợp chất 77



Hợp chất 78

và



Hợp chất 79

NaH (210 mg; 5,26 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (2 g; 5,26 mmol) trong DMF (35 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó, dung dịch của glyxidyl isopropyl ete (0,63 mL; 5,00 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống, được rót vào đá-nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: 0,3% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 600 mg của phần còn lại hợp chất trung gian mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (2-ETYLPYRIDIN, 6µm, 150x21,2mm; pha động: 90% CO_2, 10% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn A: 271 mg mà được kết tinh từ ACN để tạo ra, sau khi lọc và làm khô, 171 mg (7%) của hợp chất 77 (M.P.: 96-97°C, Kofler)

- Phân đoạn B: 82 mg mà được hấp thụ trong Et_2O để thu được sau khi rửa Et_2O, lọc và làm khô 59 mg (2%) của hợp chất 76. M.P.: 137-138°C (Kofler).

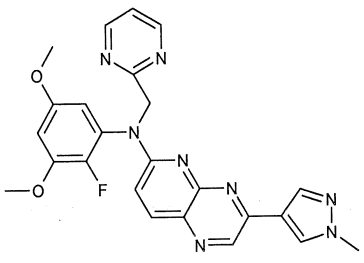
- Phân đoạn 2: 1,35 g của phần còn lại không tinh khiết mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (2-ETYLPYRIDIN, 6µm, 150x21,2mm; pha động: 85% CO_2, 15% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được (404 mg) được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 390 mg (15%) của hợp chất 75 M.P.: 148-149°C (Kofler).

Hợp chất 75 được tinh chế bằng SFC không đối xứng (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; pha động: 60% CO_2, 40% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn C: 169 mg của hợp chất mà được hoà tan trong ACN và được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được rửa bằng Et_2O và được làm khô để tạo ra 92 mg (4%) của hợp chất 78 (M.P.: 143-144°C, Kofler)

- Phân đoạn D: 161 mg của hợp chất mà được hoà tan trong ACN và được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được rửa bằng Et_2O và được làm khô để tạo ra 86 mg (3%) của hợp chất 79 (M.P.: 142°C, Kofler).

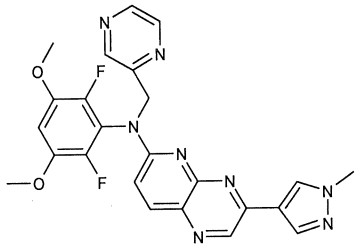
Ví dụ B5

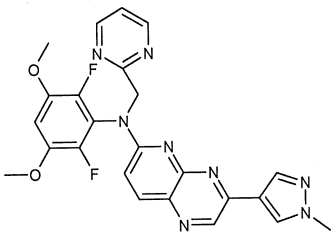


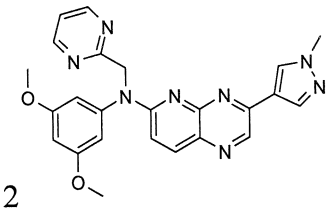
Điều chế hợp chất 9

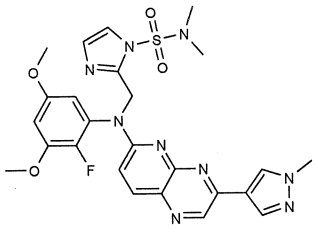
Dưới N_2, NaH (142 mg; 3,55 mmol, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (450 mg; 1,2 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 30 phút ở nhiệt độ 5°C và dung dịch của 2-

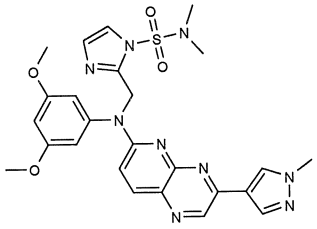
(clometyl)pyrimidin (390,5 mg; 2,4 mmol) trong DMF (5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót ra lên trên nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15-40µm 150g, pha động 40% Heptan, 50% EtOAc, 10% MeOH (+10% NH_4OH)). Các phân đoạn mong muốn được thu lấy, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 430 mg (77%) của hợp chất 9. Hợp chất này được hấp thụ trong Et_2O, chất rắn được lọc và được làm khô để thu được 305 mg của hợp chất 9 (MP:227°C (DSC)).

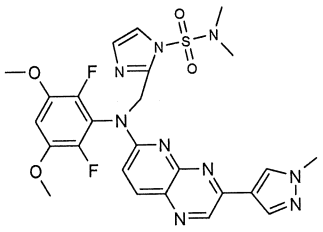
Điều chế tương tự hợp chất 10  bắt đầu từ hợp chất trung gian 12

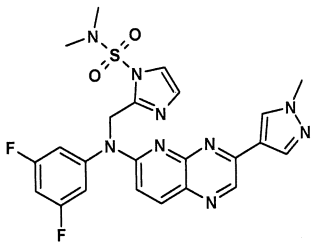
Điều chế tương tự hợp chất 11  bắt đầu từ hợp chất trung gian 12

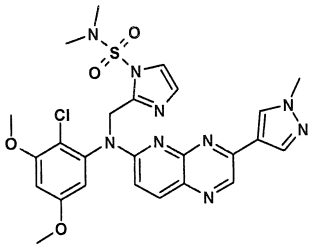
Điều chế tương tự hợp chất 12  bắt đầu từ hợp chất trung gian 6

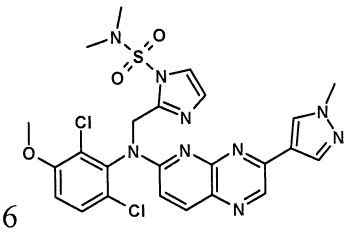
Điều chế tương tự hợp chất 13  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

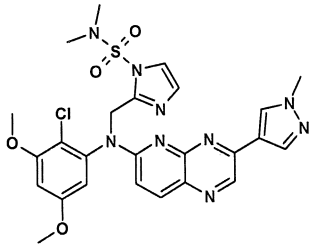
Điều chế tương tự hợp chất 14  bắt đầu từ hợp chất trung gian 6

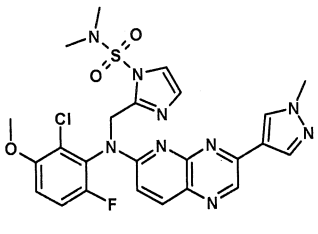
Điều chế tương tự hợp chất 15  bắt đầu từ hợp chất trung gian 12

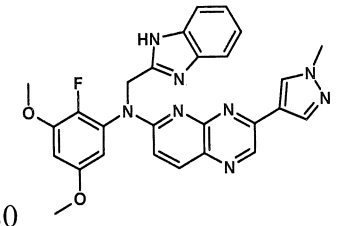
Điều chế tương tự hợp chất 28  bắt đầu từ hợp chất trung gian 14

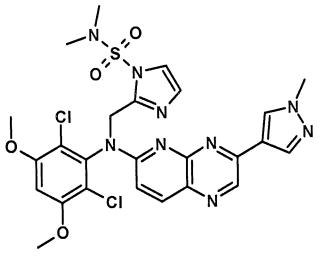
Điều chế tương tự hợp chất 43  bắt đầu từ hợp chất trung gian 16

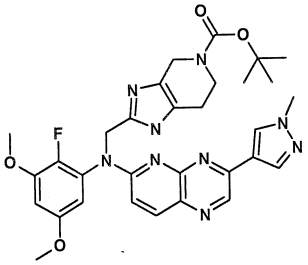
Điều chế tương tự hợp chất 66  bắt đầu từ hợp chất trung gian 19

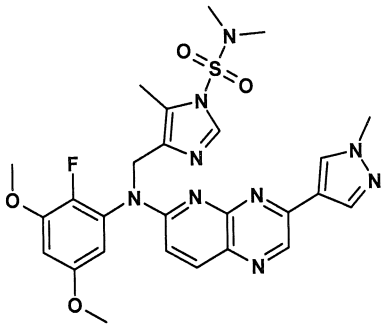
Điều chế tương tự hợp chất 72  bắt đầu từ hợp chất trung gian 6

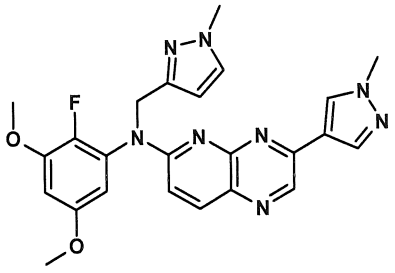
Điều chế tương tự hợp chất 74  bắt đầu từ hợp chất trung gian 20

Điều chế tương tự hợp chất 80  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

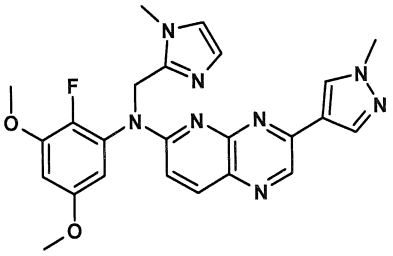
Điều chế tương tự hợp chất 99  bắt đầu từ hợp chất trung gian 22

Điều chế tương tự hợp chất 105  bắt đầu từ hợp chất trung gian 29

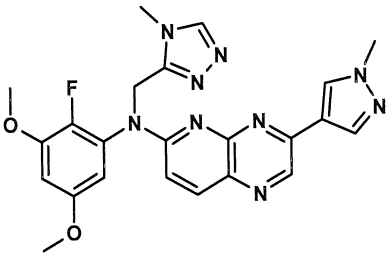
Điều chế tương tự hợp chất 110  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



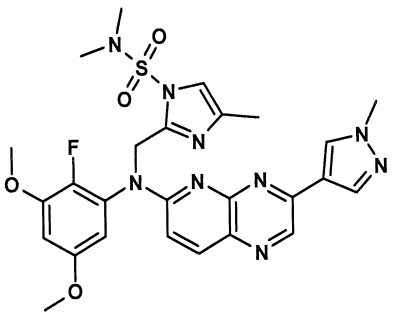
Điều chế tương tự hợp chất 128 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



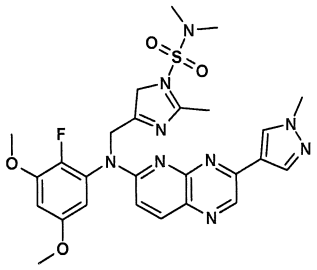
Điều chế tương tự hợp chất 131 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



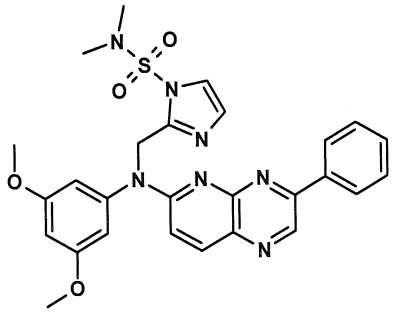
Điều chế tương tự hợp chất 132 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



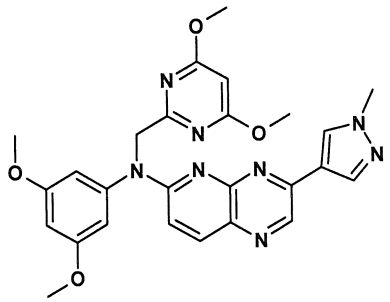
Điều chế tương tự hợp chất 136 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



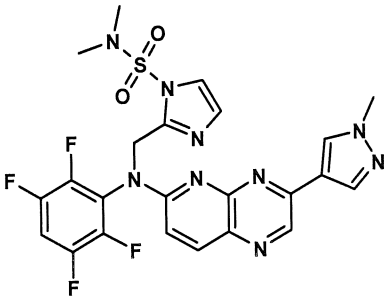
Điều chế tương tự hợp chất 138 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



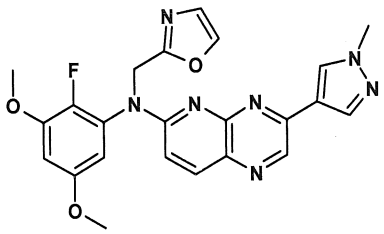
Điều chế tương tự hợp chất 153 bắt đầu từ hợp chất trung gian 54



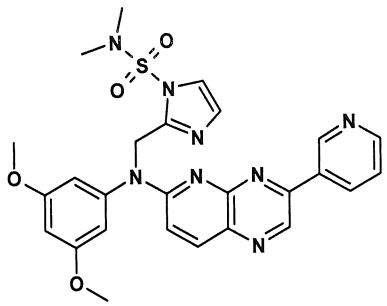
Điều chế tương tự hợp chất 174 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6.



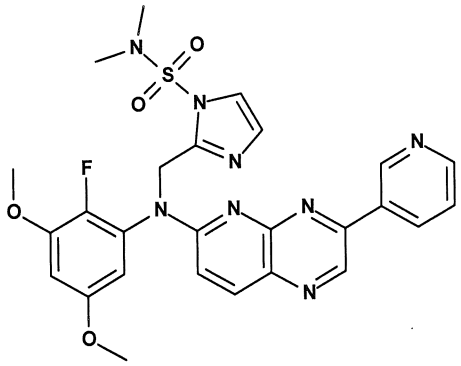
Điều chế tương tự hợp chất 176 bắt đầu từ hợp chất trung gian 60



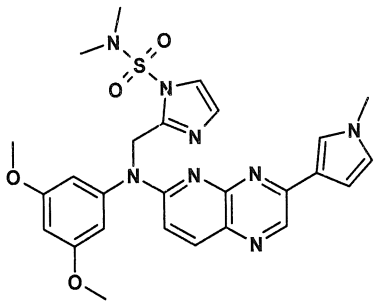
Điều chế tương tự hợp chất 177 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



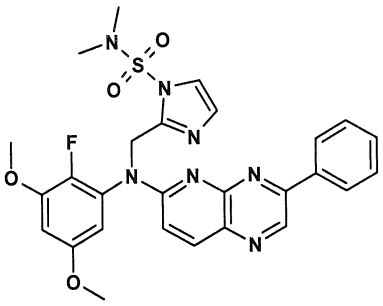
Điều chế tương tự hợp chất 183 bắt đầu từ hợp chất trung gian 61



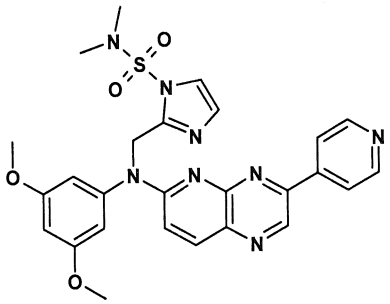
Điều chế tương tự hợp chất 191 bắt đầu từ hợp chất trung gian 68



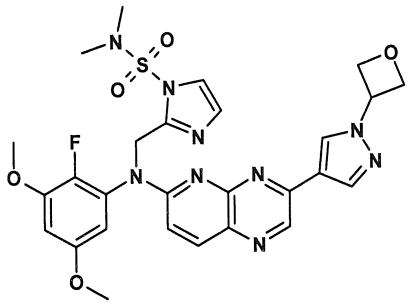
Điều chế tương tự hợp chất 199 bắt đầu từ hợp chất trung gian 71



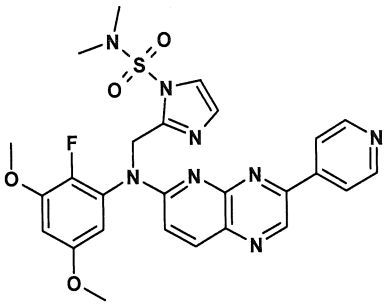
Điều chế tương tự hợp chất 201 bắt đầu từ hợp chất trung gian 73



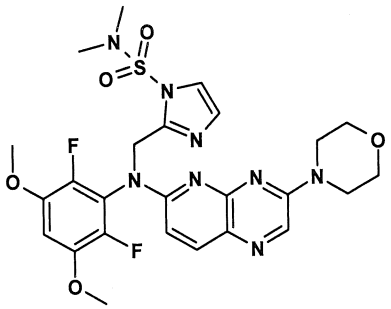
Điều chế tương tự hợp chất 203 bắt đầu từ hợp chất trung gian 74



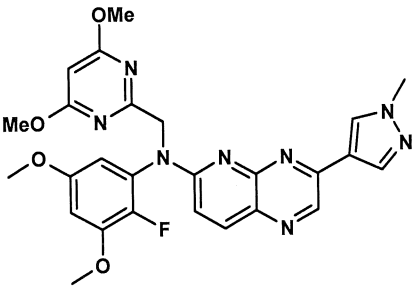
Điều chế tương tự hợp chất 210 bắt đầu từ hợp chất trung gian 83



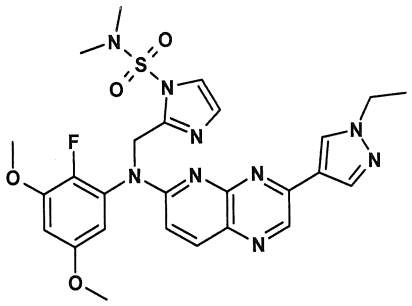
Điều chế tương tự hợp chất 212 bắt đầu từ hợp chất trung gian 86 và hợp chất trung gian 87



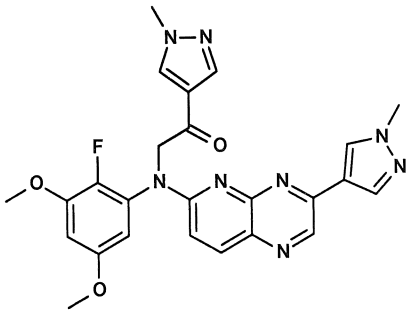
Điều chế tương tự hợp chất 216 bắt đầu từ hợp chất trung gian 89



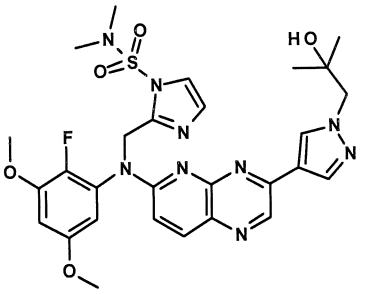
Điều chế tương tự hợp chất 220 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



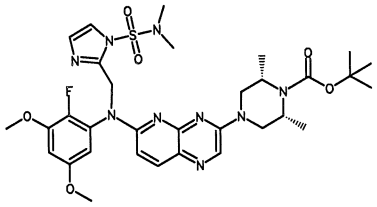
Điều chế tương tự hợp chất 224 bắt đầu từ hợp chất trung gian 84



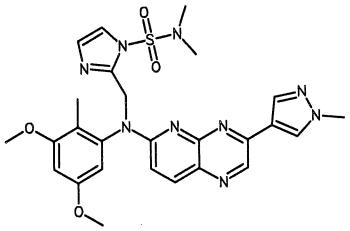
Điều chế tương tự hợp chất 225 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



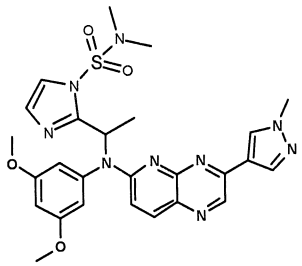
Điều chế tương tự hợp chất 241 bắt đầu từ hợp chất trung gian 110



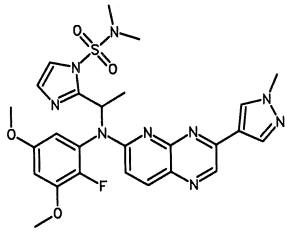
Điều chế tương tự hợp chất 260 (cis) bắt đầu từ hợp chất trung gian 117



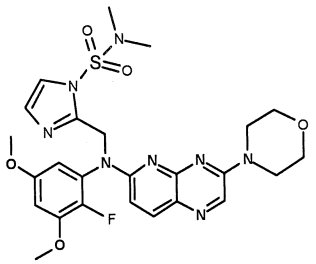
Điều chế tương tự hợp chất 274 bắt đầu từ hợp chất trung gian 129



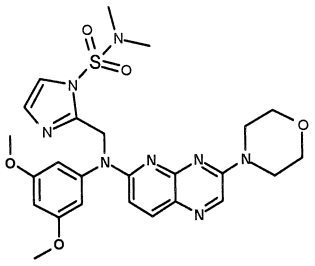
Điều chế tương tự hợp chất 281 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6 và hợp chất trung gian 131



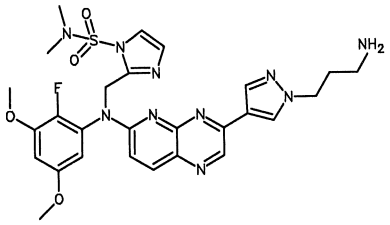
Điều chế tương tự hợp chất 288 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất trung gian 131



Điều chế tương tự hợp chất 292 bắt đầu từ hợp chất trung gian 133



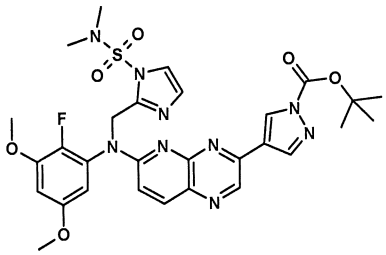
Điều chế tương tự hợp chất 294 bắt đầu từ hợp chất trung gian 134



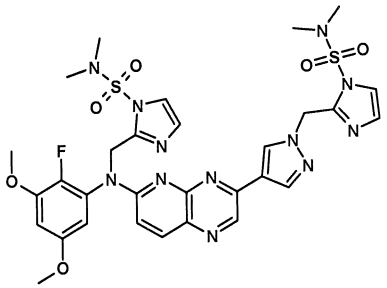
Điều chế tương tự hợp chất 296 bắt đầu từ hợp chất trung gian 138

Ví dụ B5a

Điều chế hợp chất 102 và 101



Hợp chất 102



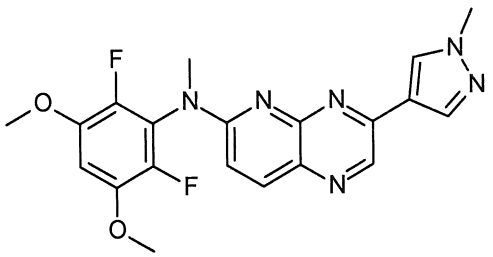
và Hợp chất 101

NaH (49 mg; 1,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 25 (0,38 g; 0,82 mmol) trong DMF (8 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 5°C và dung dịch của 2-(clometyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamit (CAS 935862-81-0) (0,219 g; 0,98 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$,

được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 40g; pha động: gradien từ 99% DCM 1% MeOH 0,1% NH_4OH đến 95% DCM 5% MeOH 0,5% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,294 g (55%) của hợp chất 102 (dầu màu da cam) và 83 mg (14%) của hợp chất 101 (dầu màu vàng).

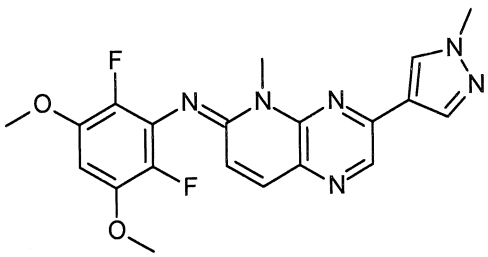
Ví dụ B5b

Điều chế hợp chất 254 và 255



Hợp chất 254

và



Hợp chất 255

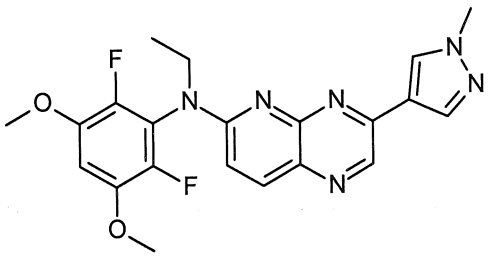
NaH (100 mg; 2,51 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 12 (500 mg; 1,255 mmol) trong DMF (11 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch của iodometan (195 µL; 3,138 mmol) trong DMF (4 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong khoảng thời gian 2 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (530 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm 150x30,0mm; pha động: gradien từ 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH_4OH đến 92% DCM, 8% MeOH,

0,8% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 2 phân đoạn:

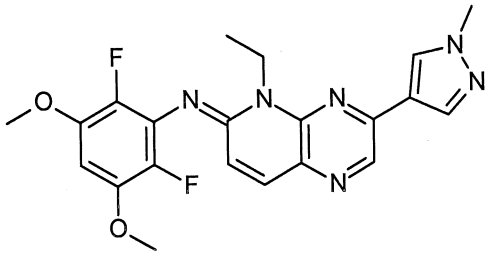
- Phân đoạn 1: 90 mg của hợp chất mà được kết tinh từ ACN/Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 60 mg của hợp chất 255 (11%), MP=199°C (Kofler).

- Phân đoạn 2: 300 mg của hợp chất mà được kết tinh từ ACN/Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 230 mg của hợp chất 254 (44%), MP=210°C (Kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 256 và 257 bắt đầu từ hợp chất trung gian 12

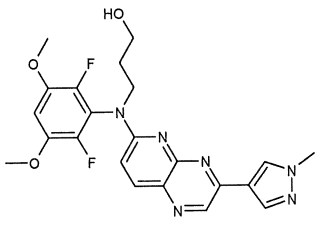


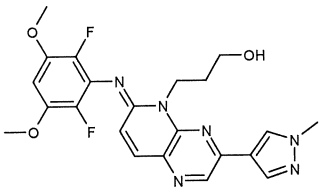
Hợp chất 256



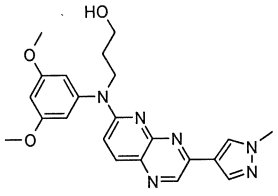
Hợp chất 257

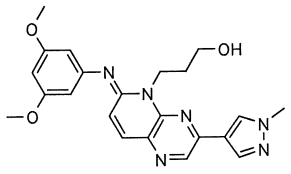
Ví dụ B6

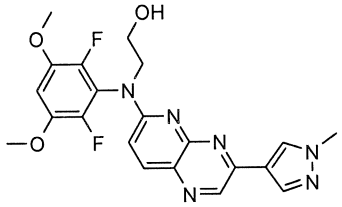
Điều chế hợp chất 16  và

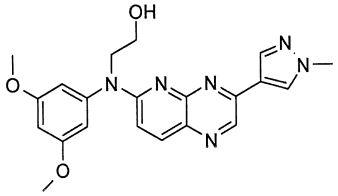
hợp chất 17 

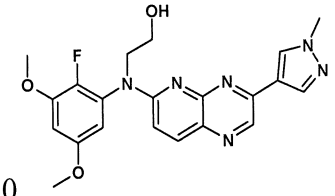
Bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng, 1-butanaminium, *N,N,N*-tributyl-florua (0,9 ml; 0,90 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của hợp chất trung gian 10a và 10b (429 mg; 0,75 mmol) trong THF (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc và hỗn hợp được bazơ hoá bằng dung dịch trong nước của K_2CO_3 (10%). Hỗn hợp phản ứng được chiết, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (5µm, pha động, gradien từ, 100% DCM, đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Hai phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được cô dưới áp suất giảm để thu được 91 mg (26%) của hợp chất 17 ở phân đoạn 1 và 117 mg (34%) của hợp chất 16 ở phân đoạn 2. Phân đoạn 1 được hấp thụ trong Et_2O, được nghiền nhỏ, được lọc và được làm khô để thu được 38 mg của hợp chất 17 (MP:206°C (DSC)). Phân đoạn 2 được hấp thụ trong Et_2O được nghiền nhỏ, được lọc và được làm khô để thu được 53 mg của hợp chất 16 (MP:208°C (DSC)).

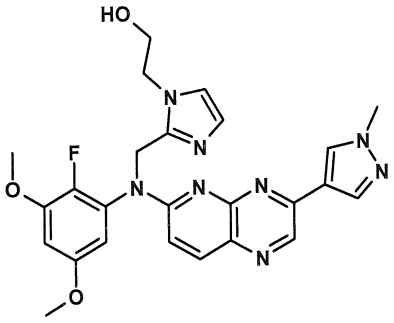
Điều chế tương tự hợp chất 18  và

hợp chất 19 

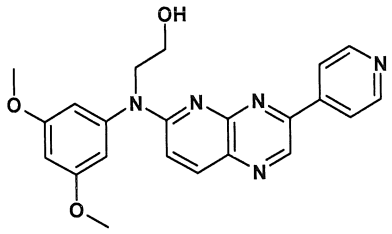
Điều chế tương tự hợp chất 20 

Điều chế tương tự hợp chất 21 

Điều chế tương tự hợp chất 40  bắt đầu từ hợp chất trung gian 15

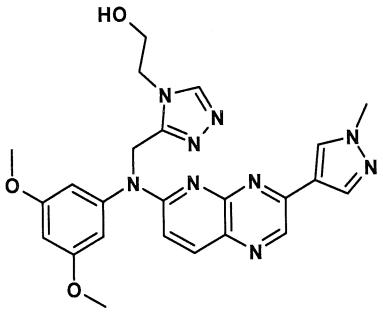


Điều chế tương tự hợp chất 145 bắt đầu từ hợp chất trung gian 50



Điều chế tương tự hợp chất 213 bắt đầu từ hợp chất trung gian 88

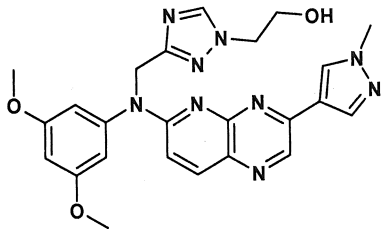
Ví dụ B6a



Điều chế hợp chất 204

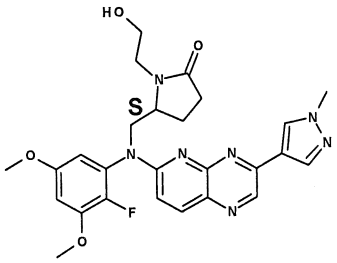
Dung dịch 1M của tetrabutylamoni florua trong THF (0,31 mL; 1 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 76 (0,08 g; 0,13 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ 10°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được rót vào nước lạnh, được bazơ hoá bằng dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (10 mg) được hấp thụ bằng Et_2O và được làm bay hơi để tạo ra 0,006 g (9%) của hợp chất 204.

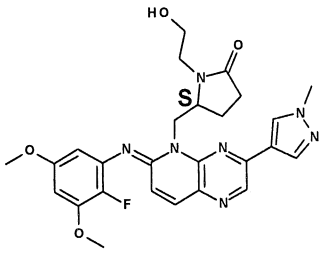
Điều chế tương tự hợp chất 205 bắt đầu từ hợp chất trung gian 77



Ví dụ B6b

Điều chế hợp chất 218 và 219



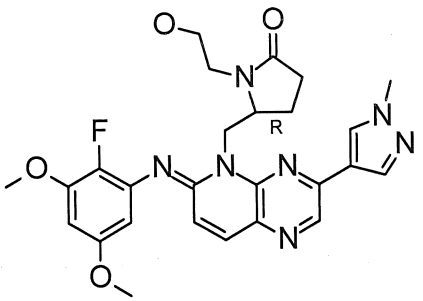


Hợp chất 218 và Hợp chất 219

Dung dịch 1M của tetrabutylamoni florua trong THF (3,26 mL; 3,26 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 92 và 93 (415 mg; 0,65 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động: 0,1% NH_4OH, 3% MeOH, 97% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 2 phân đoạn:

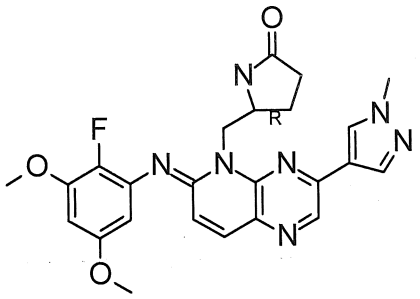
- Phân đoạn 1: 80 mg (23%) của hợp chất 218; M.P.: 130°C (gôm, Kofler)
- Phân đoạn 2: 136 mg của hợp chất không tinh khiết mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (2 ETYLPYRIDIN, 6µm, 150x21,2mm; pha động: 85% CO_2, 15% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 18 mg (5%) của hợp chất 219 M.P.: 112°C (gôm, Kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 247 và 53 bắt đầu từ hợp chất trung gian 111



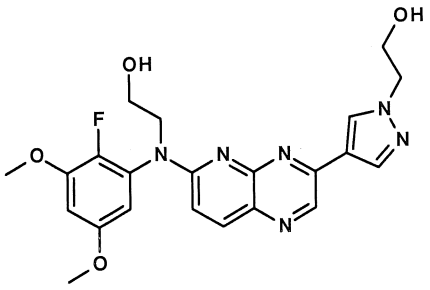
Hợp chất 247

và



Hợp chất 53

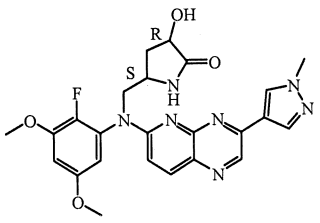
Ví dụ B6c



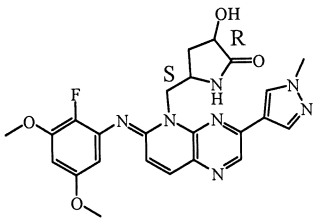
Điều chế hợp chất 233

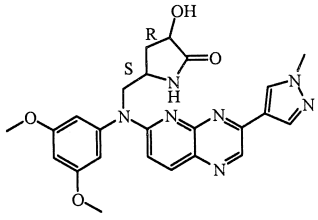
Dung dịch 1M của tetrabutylamoni florua trong THF (1,03 mL; 1,03 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 103 (70 mg; 0,10 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 2% MeOH, 98% DCM đến 1% NH_4OH, 10% MeOH, 90% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 29 mg (62%) của hợp chất 233. M.P.:194°C (Kofler).

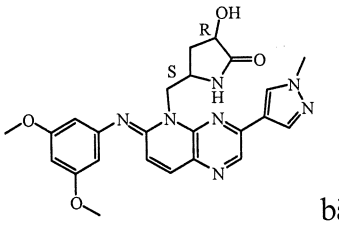
Ví dụ B6d

Điều chế hợp chất 269 

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 126 (450 mg; 0,74 mmol) và dung dịch của 1M tetrabutylamoni florua trong THF (3,7 mL; 3,702 mmol) trong THF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được tôi với dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (420 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 40g; pha động: 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (354 mg) được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 324 mg (89%) của hợp chất 269. M.P.: gôm ở nhiệt độ 160°C (kofler).

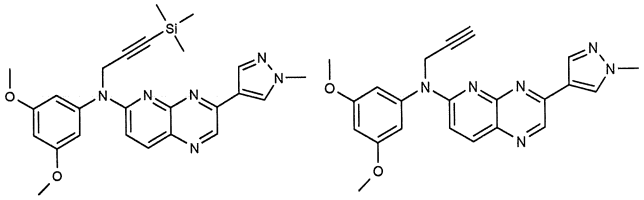
Điều chế tương tự hợp chất 270  bắt đầu từ hợp chất trung gian 125

Điều chế tương tự hợp chất 271  bắt đầu từ hợp chất trung gian 127

Điều chế tương tự hợp chất 272  bắt đầu từ hợp chất trung gian 128

Ví dụ B7

Điều chế hợp chất trung gian 13 và hợp chất 22

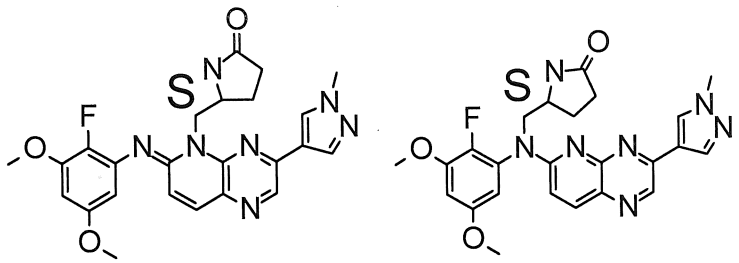


Hợp chất trung gian 13 và Hợp chất 22

Dưới N_2, bổ sung ở nhiệt độ 5°C, NaH (217 mg; 5,4 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (980 mg; 2,7 mmol) trong DMF (20 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 5°C và 3-bromo-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (0,97 ml; 6,2 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ 30 phút ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAC. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được (1,22 g) là hỗn hợp của hợp chất trung gian 13 và hợp chất 22. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15-40µm 300g). Pha động, 60% Heptan, 5% MeOH, 35% EtOAc). Các phân đoạn mong muốn được thu lấy, và được làm bay hơi để thu được 644 mg (59%) của hợp chất 22.

Ví dụ B8a

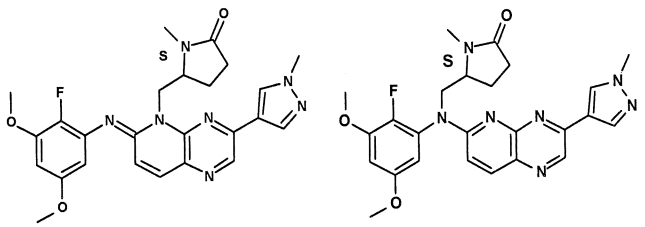
Điều chế hợp chất 45 và 46



Hợp chất 45 và Hợp chất 46

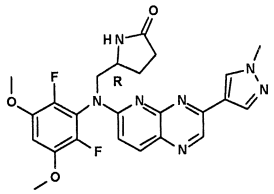
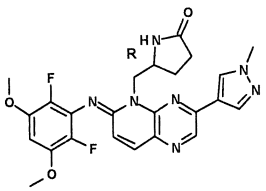
NaH (841 mg; 21,03 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (2 g; 5,26 mmol) trong DMF (35 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của (S)-5-(Hydroxy-metyl)-2-pyrolidinon p-toluensulfonat (CAS 51693-17-5) (2,1 g; 7,89 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong thời gian 4 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi với nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 50g; pha động: gradien từ 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,2% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 169 mg (7%) của hợp chất 45, M.P.: 127°C (gôm, Kofler) và 157 mg (6%) của hợp chất 46. M.P.: 131°C (gôm, Kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 158 và 159 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất trung gian 56



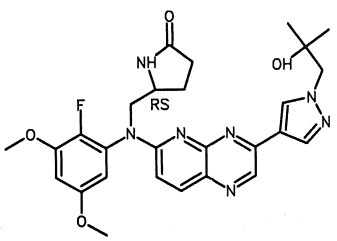
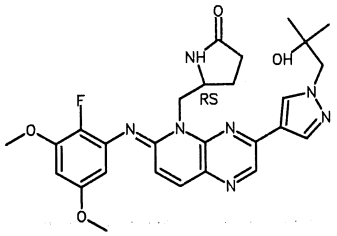
Hợp chất 158 và Hợp chất 159

Điều chế tương tự hợp chất 192 và 193 bắt đầu từ hợp chất trung gian 12 và hợp chất trung gian 18

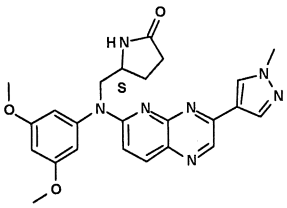
Hợp chất 192 và Hợp chất 193

Điều chế tương tự hợp chất 285 và 286 bắt đầu từ hợp chất trung gian 110

Hợp chất 285 và Hợp chất 286

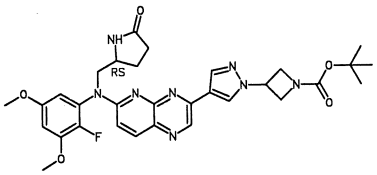
Ví dụ B8a1



Điều chế hợp chất 49

NaH (552 mg; 13,80 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (2 g; 5,52 mmol) trong DMF (35 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của (S)-5-(Hydroxy-metyl)-2-pyrolidinon p-toluensulfonat (CAS 51693-17-5) (3,7 g; 13,80 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong khoảng thời gian 2 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi với nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại

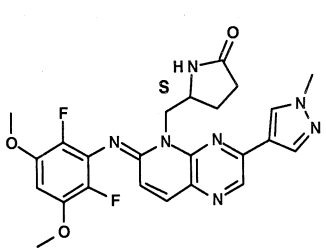
được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: gradien từ 30% Heptan, 15% MeOH, 55% EtOAc đến 30% Heptan, 18% MeOH, 52% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (375 mg; 15%) được kết tinh từ ACN/Et_2O để tạo ra 302 mg (12%) của hợp chất 49. M.P.:182°C (Kofler).

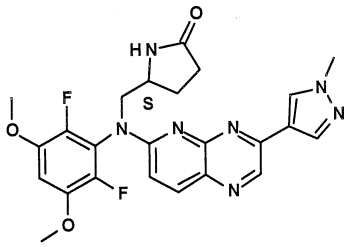


Điều chế tương tự hợp chất 300 bắt đầu từ hợp chất trung gian 140

Ví dụ B8b

Điều chế hợp chất 47 và hợp chất 48





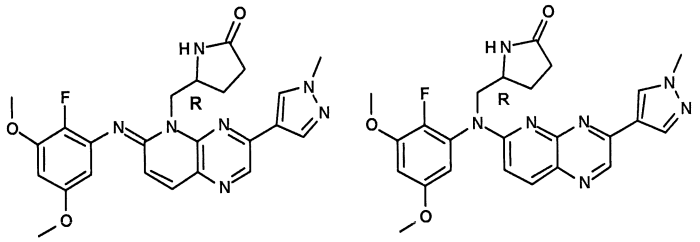
Hợp chất 47 và Hợp chất 48

NaH (502 mg; 12,55 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 12 (2 g; 5,02 mmol) trong DMF (35 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của (S)-5-(Hydroxy-metyl)-2-pyrolidinon p-toluensulfonat (CAS 51693-17-5) (2 g; 7,53 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong thời gian 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi với nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng

sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: 0,3% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 478 mg (19%) của hợp chất 47, M.P.: 169°C (Kofler) và 1 g (40%) của hợp chất 48. M.P.: 134°C (gôm, Kofler).

Ví dụ B8c

Điều chế hợp chất 52 và hợp chất 53

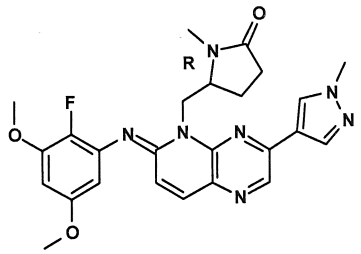


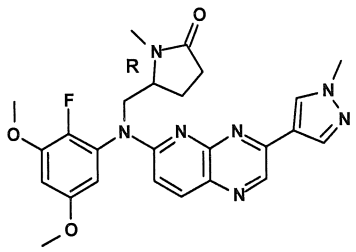
Hợp chất 52 và Hợp chất 53

NaH (79 mg; 1,97 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (500 mg; 1,31 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của hợp chất trung gian 18 (531 mg; 1,97 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong khoảng thời gian 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được tôi với nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 70% Heptan, 2% MeOH (+10% NH_4OH), 28% EtOAc đến 0% Heptan, 20% MeOH (+10% NH_4OH), 80% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 140 mg (22%), mà được kết tinh từ ACN/DiPE, được lọc và được làm khô để tạo ra 96 mg (15%) của hợp chất 53. M.P.: 176°C (Kofler) và 208 mg (33%) của hợp chất 52. M.P.: 190°C (Kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 160 và 161 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất trung gian 57.

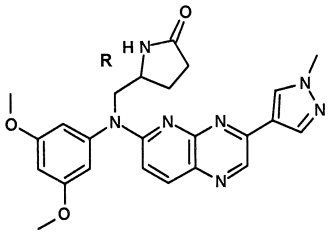




Hợp chất 160 và Hợp chất 161

Ví dụ B8c1

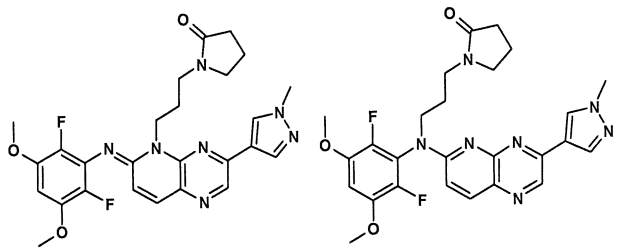
Điều chế hợp chất 54



NaH (83 mg; 2,07 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (500 mg; 1,38 mmol) trong DMF (12 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của hợp chất trung gian 18 (557 mg; 2,07 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong khoảng thời gian 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi với nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,3% NH_4OH, 87% DCM, 13% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 20 mg (3%) của hợp chất 54. M.P.: 125°C (gôm, Kofler).

Ví dụ B8d

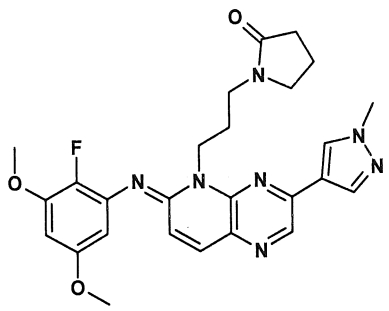
Điều chế hợp chất 55 và 56

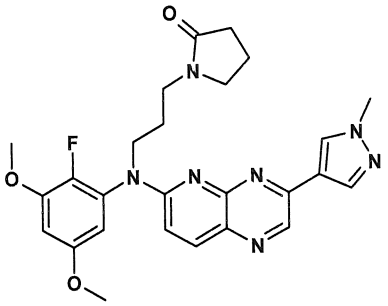


Hợp chất 55 và Hợp chất 56

NaH (113 mg; 2,82 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 12 (750 mg; 1,88 mmol) trong DMF (18 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của 1-[3-[(metylsulfonyl)oxy]propyl]-2-pyrolidinon (625 mg; 2,824 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong khoảng thời gian 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong suốt cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 215 mg (22%) mà được kết tinh từ ACN để tạo ra 169 mg (17%) của hợp chất 55; M.P.: 227°C (Kofler) và 207 mg (21%) của hợp chất 56. M.P.: 99°C (gôm, Kofler).

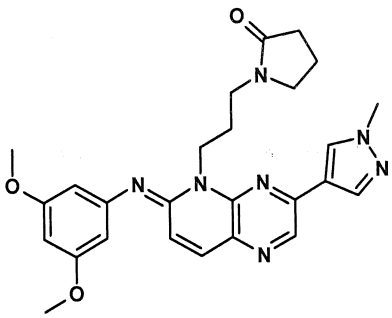
Điều chế tương tự hợp chất 119 và 120 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7.

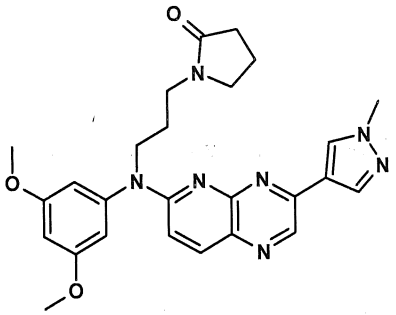




Hợp chất 119 và Hợp chất 120

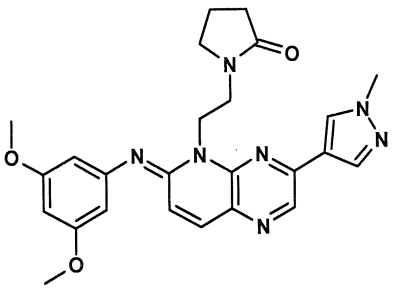
Điều chế tương tự hợp chất 133 và 134 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6

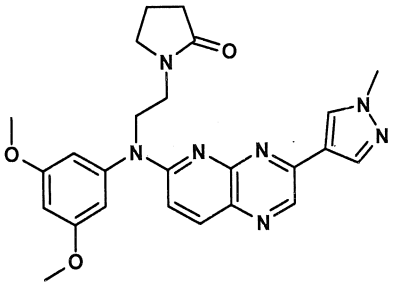




Hợp chất 133 và Hợp chất 134

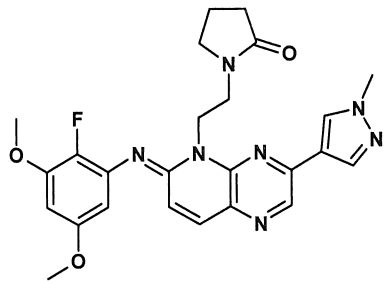
Điều chế tương tự hợp chất 150 và 151 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6.

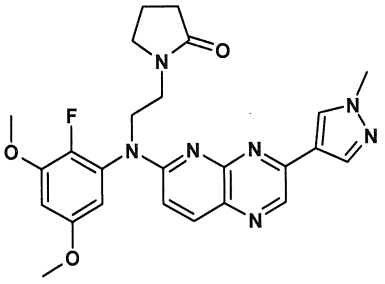




Hợp chất 150 và Hợp chất 151

Điều chế tương tự hợp chất 156 và 157 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

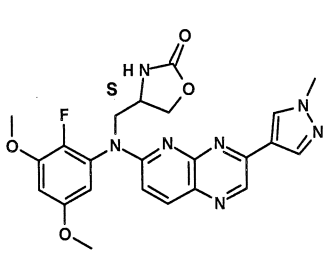


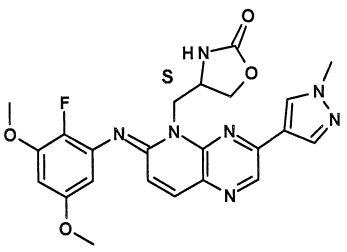


Hợp chất 156 và Hợp chất 157

Ví dụ B8e

Điều chế hợp chất 111 và 112





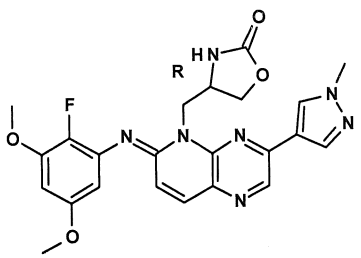
Hợp chất 111 và Hợp chất 112

Dưới N_2, NaH (0,289 g; 7,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (0,915 g; 2,41 mmol) trong DMF (8 mL) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. (S)-(2-oxooxazolidin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (CAS 154669-49-5) (0,784 g; 2,89 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại (1,1 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: 42% Heptan, 8% MeOH, 50% EtOAc). Sản phẩm phân đoạn được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 98 mg của hợp chất mà được hấp thụ bằng Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,093 g (8%) của hợp chất 112. M.P.: 207°C (DSC).

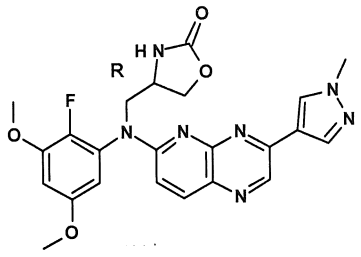
- Phân đoạn 2: 215 mg của hợp chất không tinh khiết mà được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (X-Bridge-C18, 5µm, 30*150mm; pha động: gradien từ 85% NH_4HCO_3 0,5%, 15% ACN đến 0% NH_4HCO_3 0,5%, 100% ACN). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,13 g) được kết tinh từ Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,108 g (9%) của hợp chất 111. M.P.: 202°C (DSC).

Điều chế tương tự hợp chất 123 và 124 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và (R)-(2-oxooxazolidin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



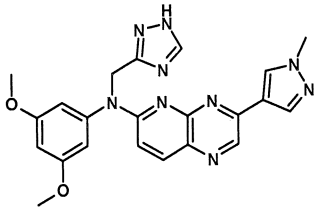
Hợp chất 123

và



Hợp chất 124

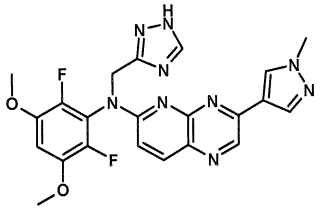
Ví dụ B9

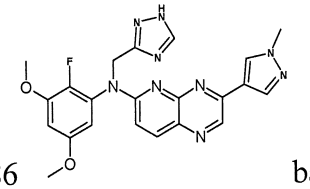


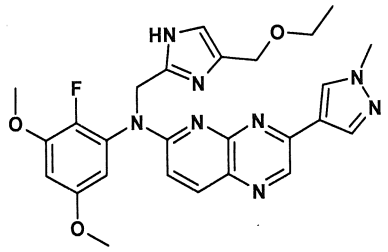
Điều chế hợp chất 71

TFA (3,3 mL; 43,31 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 21 (0,45 g; 0,66 mmol) trong DCM (15 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá, được bazơ hoá bằng dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (185 mg)

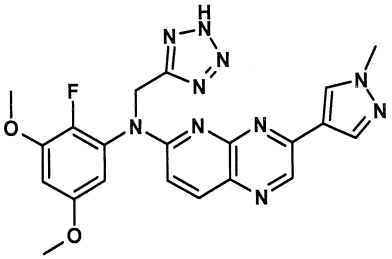
được kết tinh từ ACN và Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,125 g (43%) của hợp chất 71. M.P.:238°C (DSC)

Điều chế tương tự hợp chất 85  bắt đầu từ hợp chất trung gian 23.

Điều chế tương tự hợp chất 86  bắt đầu từ hợp chất trung gian 24.

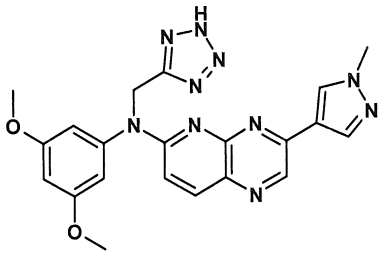
Điều chế tương tự hợp chất 206  bắt đầu từ hợp chất trung gian 78

Ví dụ B9a

Điều chế hợp chất 140 

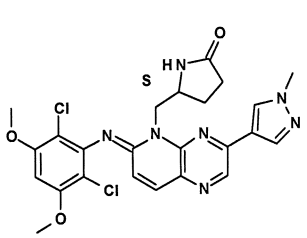
Dung dịch của HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,63 mL; 10,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 43 (740 mg; 1,05 mmol) trong ACN (26 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước bão hòa của K_2CO_3 và được chiết với DCM. Lớp hữu

cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,76 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH đến 1,8% NH_4OH, 82% DCM, 18% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (0,214 g) được kết tinh từ MeOH. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,106 g (22%) của hợp chất 140. M.P.: 149°C (gôm, Kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 197  bắt đầu từ hợp chất trung gian 70

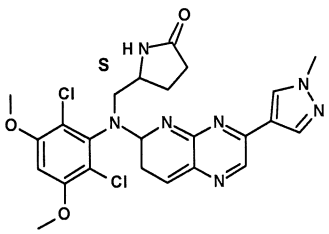
Ví dụ B10

Điều chế hợp chất 87 và 88



Hợp chất 87

và



Hợp chất 88

Dung dịch của KOH (2,4 g; 36 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran khô (40 mL) và nước (4 mL) được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất trung gian 22 (1 g; 2,32 mmol) sau đó là tetrabutyl amoni bromua (309 mg; 0,96 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và (S)-(+)-5-(hydroxymetyl)-2-pyrolidinon p-toluensulfonat (CAS 51693-17-5) (1,3 g; 4,8 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 48 giờ ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào

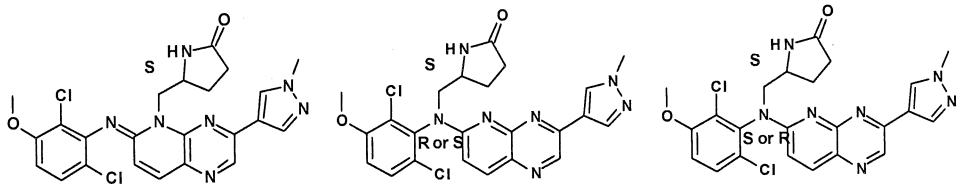
nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,85 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: 0,1% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để thu được 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 86 mg của hợp chất trung gian mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 50 mg của hợp chất 87. M.P.: 160°C (kofler).

- Phân đoạn 2: 95 mg của hợp chất trung gian mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 75 mg của hợp chất không tinh khiết 88. Chất kết tủa và lớp cái được hoà tan trong DCM và dung dịch được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng SFC đối xứng (DIETYLAMINOPROPYL, 5µm, 150x21,2mm; pha động: 80% CO_2, 20% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (31 mg) được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 22 mg (2%) của hợp chất 88. M.P.: 175°C-180°C (Kofler).

Ví dụ B11

Điều chế hợp chất 89, 90 và 91



Hợp chất 89 và Hợp chất 90 và Hợp chất 91

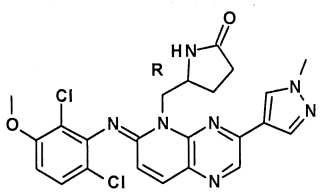
Dung dịch của KOH (1,97 g; 29,91 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran khô (40 mL) và nước (4 mL) được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất trung gian 19 (800 mg; 1,99 mmol) sau đó là tetrabutyl amoni bromua (257 mg; 0,80 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và (S)-(+)-5-(hydroxymetyl)-2-pyrolidinon p-toluensulfonat (CAS 51693-17-5) (1,07 g; 3,99 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình phản ứng kín ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng thiết bị vi sóng khoang nhiều chế độ (hệ thống CEM MARS) với công suất đầu ra nằm trong

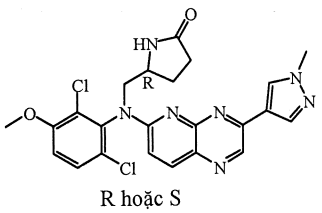
khoảng từ 0 đến 400 W trong thời gian 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại (1,2 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 225 mg của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 168 mg (17%) của hợp chất 89. M.P.:183°C (DSC)

- Phân đoạn 2: 250 mg của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không. Phần còn lại thu được (0,192 g) được tinh chế bằng SFC không đối xứng (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; pha động: 60% CO_2, 40% iPrOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,072 g (7%) của hợp chất 90 (M.P.: 160°C, gôm, Kofler) và 0,075 g (8%) của hợp chất 91 (M.P.: 160°C, gôm, Kofler).

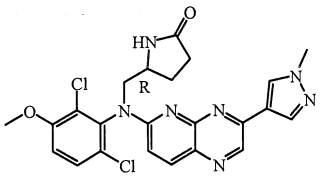
Điều chế tương tự hợp chất 92, 93 và 94 bắt đầu từ hợp chất trung gian 19





R hoặc S

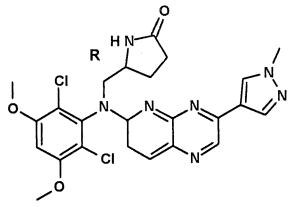
Hợp chất 92 và Hợp chất 93



S hoặc R

Hợp chất 94

Ví dụ B12



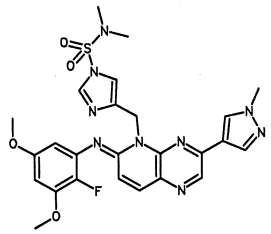
Điều chế hợp chất 97

Dung dịch của KOH (1,84 g; 27,82 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran khô (25 mL) và nước (5 mL) được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất trung gian 22 (800 mg; 1,86 mmol) sau đó là tetrabutyl amoni bromua (239 mg; 0,74 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và (R)-5-oxopyrolidin-2-ylmetyl este của axit toluen-4-sulfonic (CAS 128899-31-0) (1 g; 3,71 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình phản ứng kín ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng thiết bị vi sóng khoang nhiều chế độ (hệ thống CEM MARS) với công suất đầu ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong thời gian 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm.

Phần còn lại (1,2 g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 40g; pha động: 96% DCM, 4% MEOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi đến khô để tạo ra 80 mg (8%) của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra, sau khi lọc, 59 mg (6%) của hợp chất 97. M.P.: 150°C (Kofler).

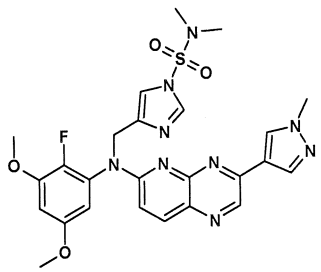
Ví dụ B13

Điều chế hợp chất 35 và 36



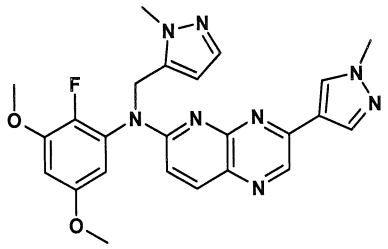
Hợp chất 35

và

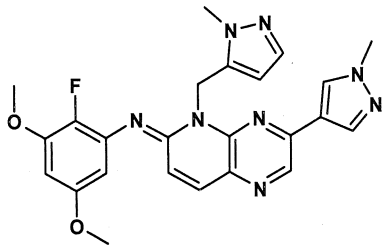


Hợp chất 36

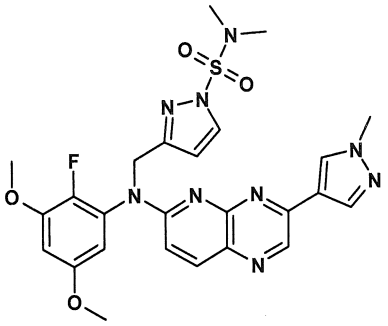
NaH (105 mg; 2,63 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (500 mg; 1,31 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 5°C và dung dịch của 4-(clometyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamit (CAS 161017-64-7) (472 mg; 2,11 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm; pha động: 40% Heptan, 10% MeOH, 50% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được cô để tạo ra 70 mg (9%) của hợp chất 35 và 590 mg (79%) của hợp chất 36. M.P.: 100°C (gôm, Kofler).



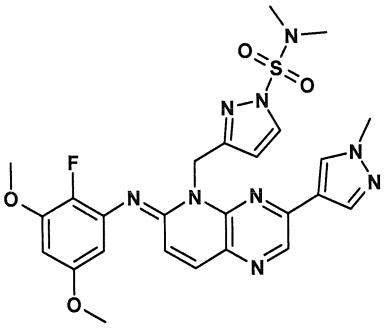
Điều chế tương tự hợp chất 113



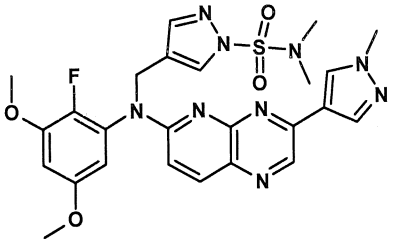
và hợp chất 114



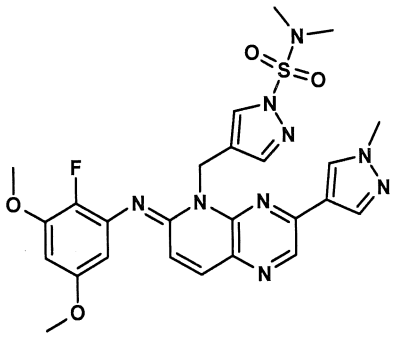
Điều chế tương tự hợp chất 116 và hợp chất 117



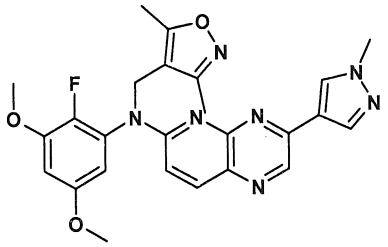
bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36



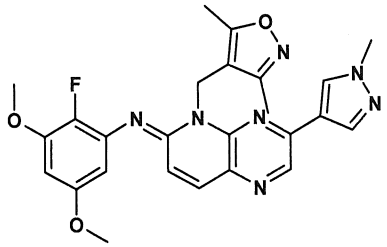
Điều chế tương tự hợp chất 126 và hợp chất 127



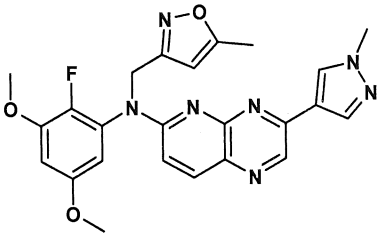
bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất trung gian 39



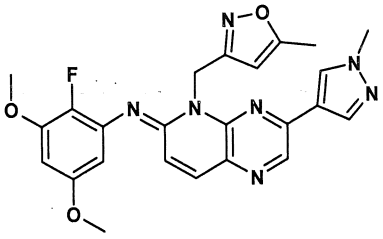
Điều chế tương tự hợp chất 178 và hợp chất 179



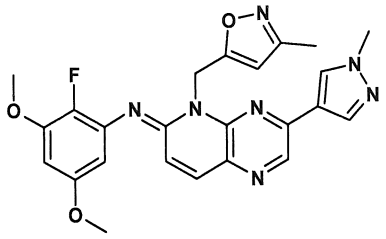
bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



Điều chế tương tự hợp chất 180 và hợp chất 181

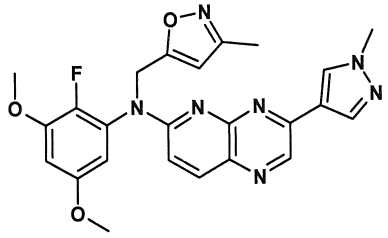


bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

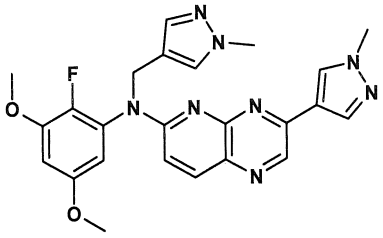


Điều chế tương tự hợp chất 184

và hợp chất 185

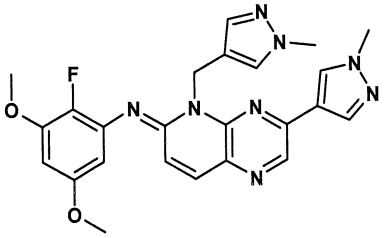


bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



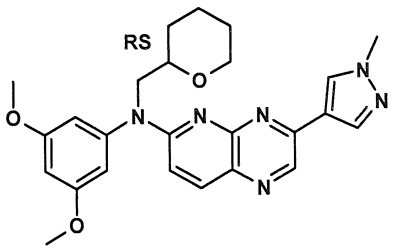
Điều chế tương tự hợp chất 195

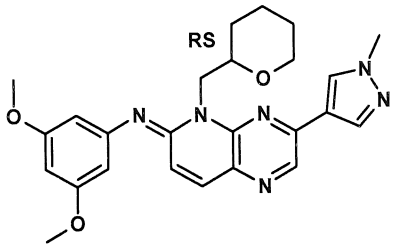
và hợp chất 196



bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

Ví dụ B14

Điều chế hợp chất 129  và



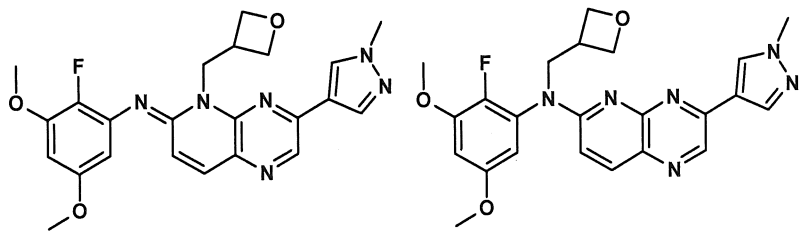
hợp chất 130

NaH (46 mg; 1,15 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (208 mg; 0,57 mmol) trong DMF (5 mL) dưới N_2 ở nhiệt độ 10°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 30 phút và 2H-Pyran-2-metanol tetrahydro-2-(4-metylbenzensulfonat) (CAS 75434-63-8) (241 mg; 0,89 mmol) được bổ sung từng phần. Dung dịch được để cho ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng, qua đêm, được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc ra và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (0,69 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 110 mg của hợp chất mà được kết tinh từ axeton và Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 83 mg (31%) của hợp chất 129. M.P.: 137°C (Kofler).

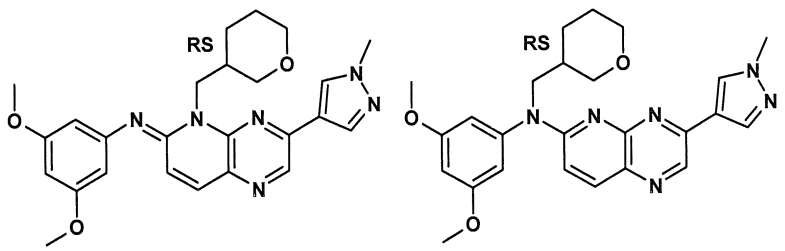
- Phân đoạn 2: 12 mg của hợp chất không tinh khiết mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (amino, 6µm, 150x21,2mm; pha động: gradien từ 0,3% isopropylamin, 82% CO_2, 18% MeOH đến 0,3% isopropylamin, 70% CO_2, 30% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 8 mg (3%) của hợp chất 130 (độ tinh sạch 94% dựa trên LC/MS). MP: 210°C (kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 143 và 144 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất trung gian 49



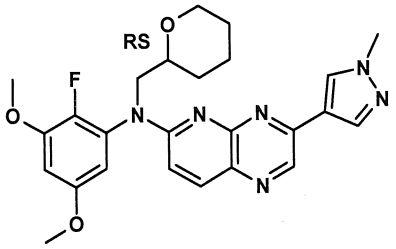
Hợp chất 143 và Hợp chất 144

Điều chế tương tự hợp chất 165 và 166 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6



Hợp chất 165 và Hợp chất 166

Ví dụ B14a

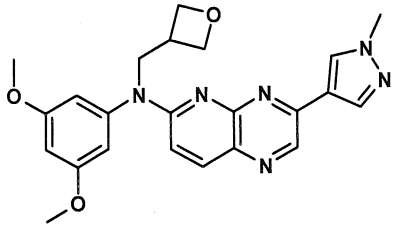


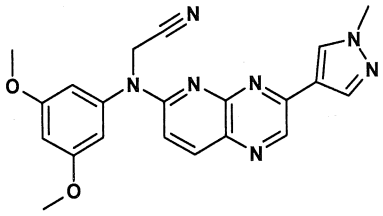
Điều chế hợp chất 139

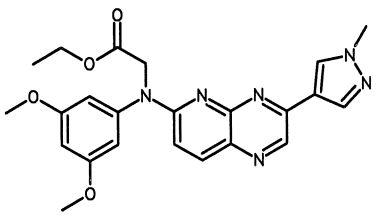
NaH (87 mg; 2,19 mmol) được bổ sung dưới N_2 ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (208 mg; 0,55 mmol) trong DMF (5 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 30 phút. Tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat (CAS 75434-63-8) (443 mg; 1,64 mmol) được bổ sung từng phần và dung dịch được để cho ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy

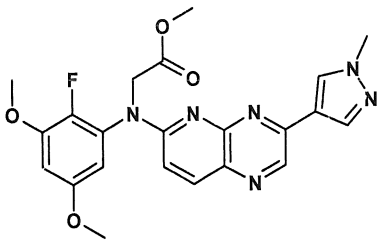
qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,25 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0% NH_4OH, 0% MeOH, 100% DCM đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,024 g (9%) của hợp chất 139. M.P.: 94°C (Kofler).

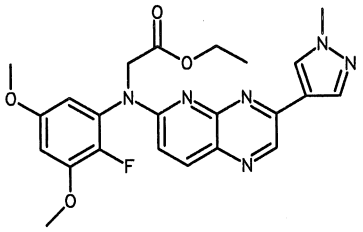
Điều chế tương tự hợp chất 142 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6 và 149



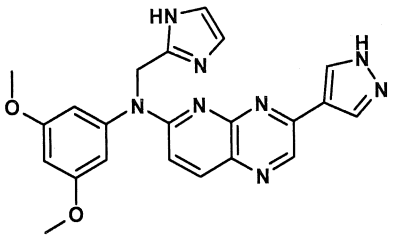
Điều chế tương tự hợp chất 187  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

Điều chế tương tự hợp chất 189  bắt đầu từ hợp chất trung gian 6

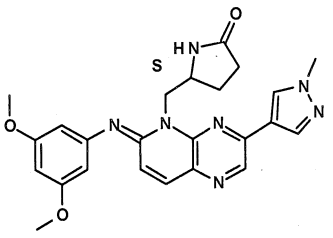
Điều chế tương tự hợp chất 214  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

Điều chế tương tự hợp chất 234  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

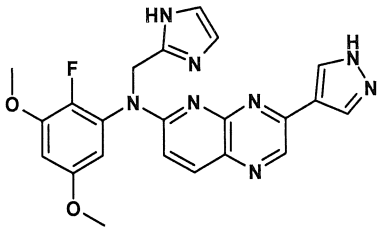
Ví dụ B15

Điều chế hợp chất 141 

Dung dịch của tetrabutylamoni florua 1M trong THF (6,53 mL; 6,53 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 48 (450 mg; 0,65 mmol) trong THF (47 mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 18 giờ, được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hoà của $NaHCO_3$, sau đó với nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (1,13 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: 0,5% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (0,128 g) được hấp thụ bằng ACN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,088 g (31%, chất rắn màu vàng) của hợp chất 141. M.P.: 285°C (DSC).

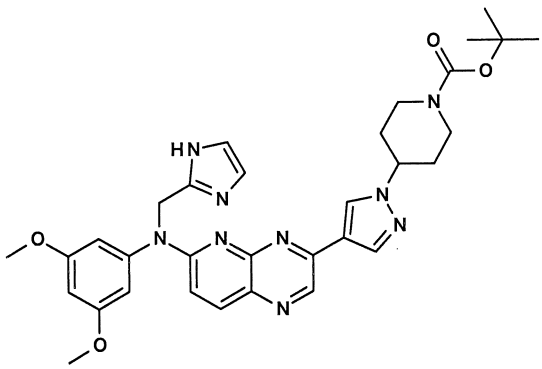


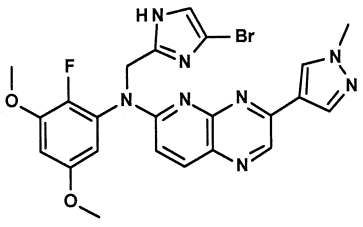
Điều chế tương tự hợp chất 248 bắt đầu từ hợp chất trung gian 67



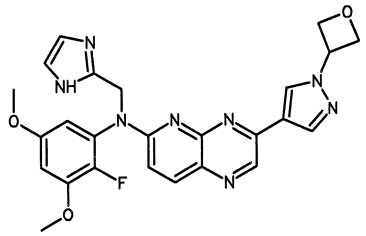
Điều chế tương tự hợp chất 190 bắt đầu từ hợp chất trung gian 66

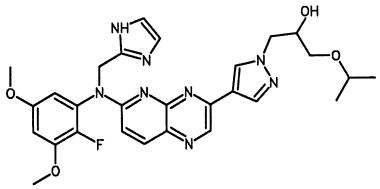
Điều chế tương tự hợp chất 228 bắt đầu từ hợp chất trung gian 94



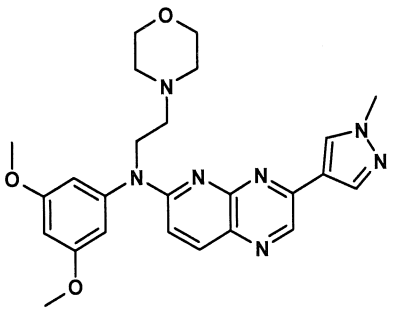


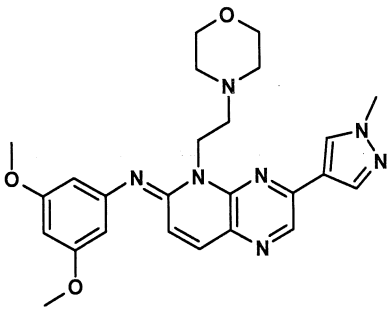
Điều chế tương tự hợp chất 238 bắt đầu từ hợp chất trung gian 107

Điều chế tương tự hợp chất 253  bắt đầu từ hợp chất trung gian 115

Điều chế tương tự hợp chất 302  bắt đầu từ hợp chất trung gian 145 (phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của tetrabutylamoni florua ở nhiệt độ trong phòng)

Ví dụ B16

Điều chế hợp chất 146  1,66HCl và

hợp chất 147  2,76 HCl

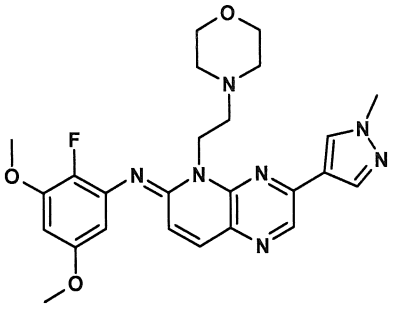
NaH (41 mg; 1,04 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (250 mg; 0,69 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 và hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của 4-(2-cloetyl)morpholin (CAS 3240-94-6) (155 mg; 1,04 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2 trong khoảng thời gian 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (460 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động: 0,5% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 2 phân đoạn:

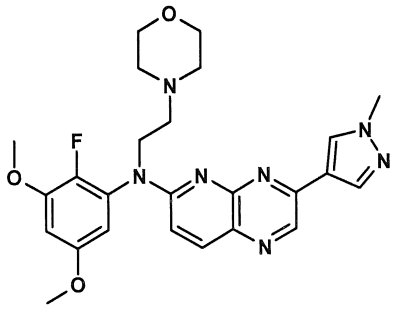
- Phân đoạn 1: 107 mg của hợp chất mà được hoà tan trong ACN. Dung dịch được để nguội trong bể đá và dung dịch 4N của HCl trong 1,4-dioxan được bổ sung. Muối hydroclorua được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 109 mg (28%) của hợp chất 146. M.P.: 143°C (gôm, Kofler). $C_{25}H_{29}N_7O_3.1,66HCl.2,11H_2O$

- Phân đoạn 2: 167 mg của hợp chất không tinh khiết mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (XYANO, 6µm, 150x21,2mm; pha động: 0,3% isopropylamin, 82% CO_2, 18% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hoà tan trong ACN. Dung dịch được để nguội trong bể đá và dung dịch 4N của HCl trong 1,4-dioxan được bổ sung. Muối hydroclorua được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 72 mg (17%) của hợp chất 147. M.P.: 162°C (gôm, Kofler). $C_{25}H_{29}N_7O_3.2,76HCl.2,41H_2O$.

Điều chế tương tự

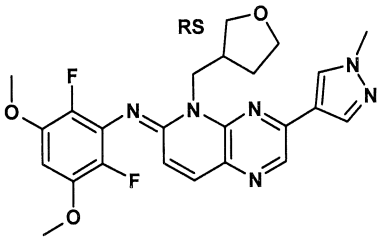


hợp chất 148 2,37HCl và



hợp chất 149 1,71HCl bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

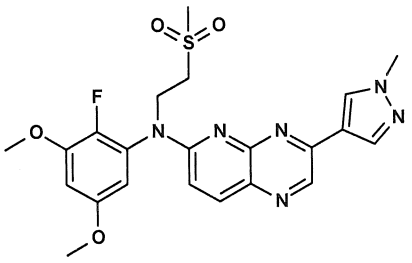
Ví dụ B17



Điều chế hợp chất 154

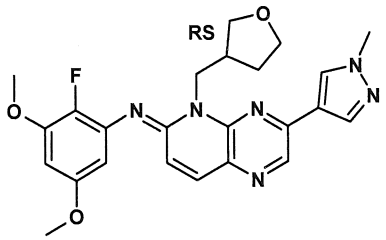
NaH (161 mg; 4,02 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 12 (0,8 g; 2,01 mmol) trong DMF (25 mL) dưới N_2 ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 5°C và dung dịch của 3-bromometyl-tetrahydro-furan (484 mg; 4,02 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (1 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 40g; pha động: 0,1% NH_4OH, 3% MeOH, 97%

DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 0,15 g (15%) của hợp chất trung gian mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 48 mg (5%) của hợp chất 154. M.P.: 226°C (Kofler).

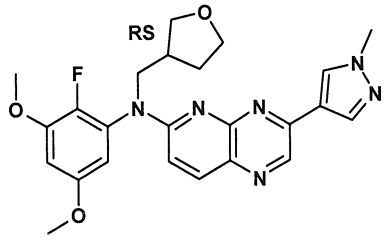
Điều chế tương tự hợp chất 226  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7.

Ví dụ B17a

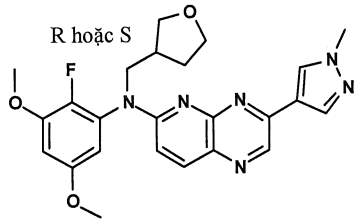
Điều chế hợp chất 169, 170, 171 và 172



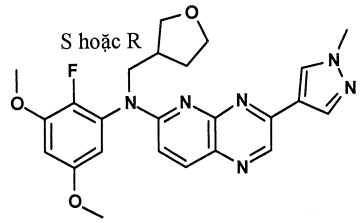
Hợp chất 169



Hợp chất 170



Hợp chất 171



Hợp chất 172

NaH (109 mg; 2,73 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (260 mg; 0,68 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 5°C và dung dịch của 3-bromometyl-tetrahydro-furan (CAS 165253-29-2) (450 mg; 2,73 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,35 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động:

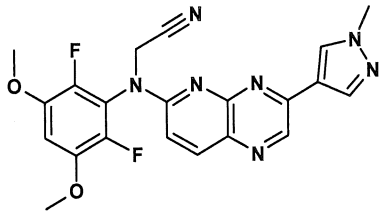
40% Heptan, 8% MeOH, 52% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 56 mg (18%) của hợp chất 169 (M.P.: 80°C, gôm, kofler)
- Phân đoạn 2: 80 mg của hợp chất mà được hấp thụ với Et_2O để tạo ra, sau khi lọc, 70 mg (22%) của hợp chất 170. M.P.: 80°C (gôm, Kofler).

52 mg của hợp chất 170 được tinh chế bằng SFC không đối xứng (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; pha động: 50% CO_2, 50% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn nữa:

- Phân đoạn 3: 26 mg của hợp chất 171. MP: 172°C (kofler)
- Phân đoạn 4: 26 mg của hợp chất 172. MP: 170°C (kofler)

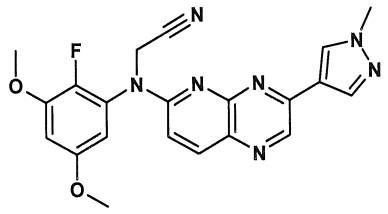
Ví dụ B18



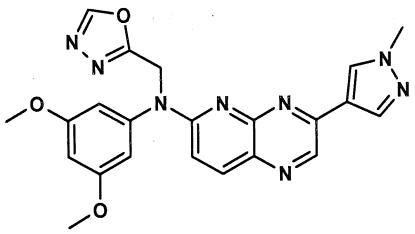
Điều chế hợp chất 173

Dung dịch của KOH (1,74 g; 26,36 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran khô (15 mL) được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nước (2,5 mL), hợp chất trung gian 12 (700 mg; 1,76 mmol) sau đó là tetrabutylamoni bromua (142 mg; 0,44 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và bromoaxetonitril (0,22 mL; 3,16 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 50°C, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô trên MgSO4, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,8 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 50g; pha động: 0,1% NH4OH, 3% MeOH, 97% DCM). Phần còn lại thu được (0,4 g) được tinh chế lại bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,1% NH4OH, 99% DCM, 1% MeOH đến 0,7%

NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi để tạo ra 65 mg của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O thu được 44 mg (6%) của hợp chất 173. M.P.: 250°C (Kofler).

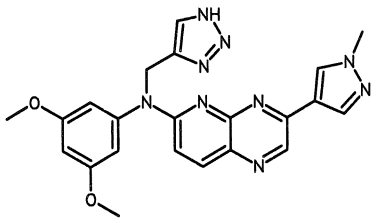
Điều chế tương tự hợp chất 298  bắt đầu từ hợp chất trung gian 7

Ví dụ B19

Điều chế hợp chất 217 

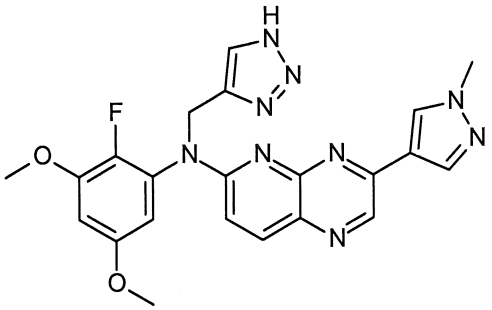
Dung dịch của hợp chất trung gian 91 (350 mg; 0,74 mmol) trong xylen (40 mL) được hồi lưu trong thời gian 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,1% NH_4OH, 1% MeOH, 99% DCM đến 0,8% NH_4OH, 8% MeOH, 92% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (75 mg) được hấp thụ trong ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN sau đó Et_2O và được làm khô thu được 48 mg (15%) của hợp chất 217. M.P.: 240°C (Kofler).

Ví dụ B20



Điều chế hợp chất 251

Dung dịch của HCl 4N trong 1,4-dioxan (0,84 mL; 3,349 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 112 (319 mg; 0,335 mmol) trong ACN (8 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch trong nước lạnh 10% của K_2CO_3 và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO4, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: gradien từ 95%DCM, 5% MeOH, 0,1% NH_4OH đến 95%DCM, 5% MeOH, 0,5% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (120 mg, 81%) được thu lấy với 50 mg đến từ mẻ khác (được thực hiện trên 415 mg của hợp chất trung gian 112). Phần còn lại thu được được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 120 mg (29% dựa trên 2 mẻ) của hợp chất 251 (81%), MP=247°C (Kofler).

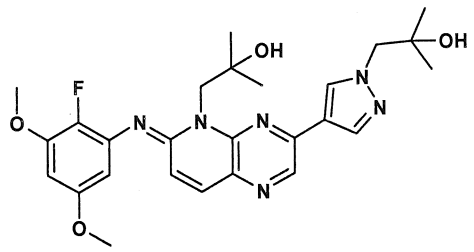


Điều chế tương tự hợp chất 258

bắt đầu từ hợp chất trung gian 116

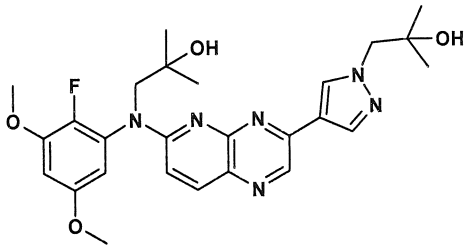
Ví dụ B21

Điều chế hợp chất 207 và 208



Hợp chất 207

và

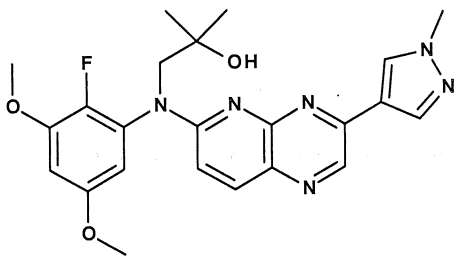


Hợp chất 208

Hợp chất trung gian 26 (300 mg; 0,82 mmol), isobutylen oxit (3 mL; 33,62 mmol) và Cs_2CO_3 (267 mg; 0,82 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong ống được bịt kín trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 2% MeOH, 98% DCM đến 1% NH_4OH, 10% MeOH, 90% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 2 phân đoạn:

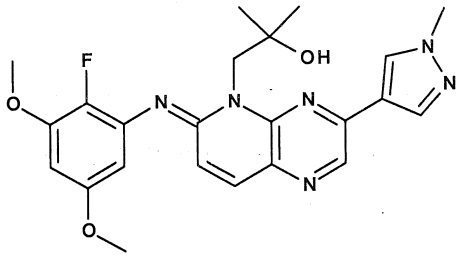
- Phân đoạn 1: 13 mg (3%) của hợp chất 207 (M.P.: 154°C, Kofler)
- Phân đoạn 2: 139 mg của hợp chất mà được kết tinh từ ACN, thu được 98 mg (22%) của hợp chất 208. M.P.: 124°C (gôm, Kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 245 và 246 bắt đầu từ hợp chất trung gian 7



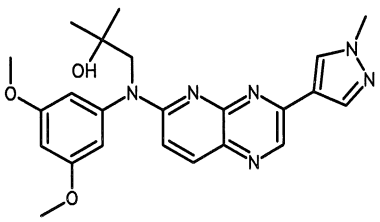
Hợp chất 245

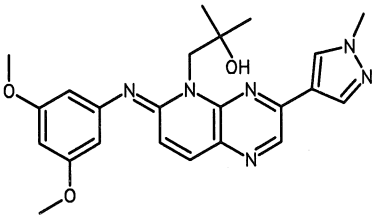
và



Hợp chất 246

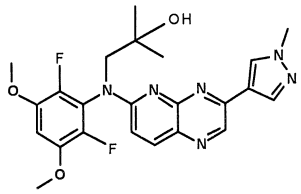
Điều chế tương tự hợp chất 276 và 277 bắt đầu từ hợp chất trung gian 6

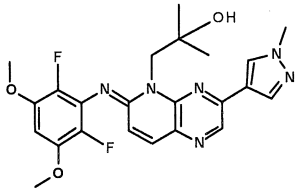




Hợp chất 276 và Hợp chất 277

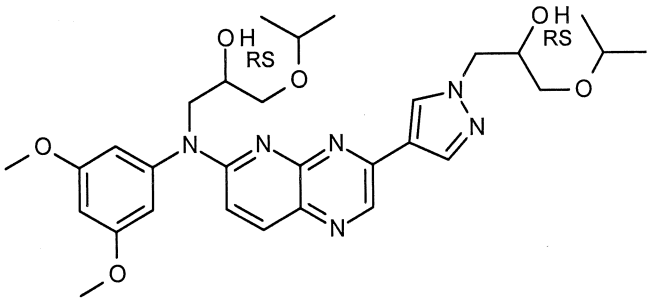
Điều chế tương tự hợp chất 278 và 279 bắt đầu từ hợp chất trung gian 12





Hợp chất 278 và Hợp chất 279

Ví dụ B21a



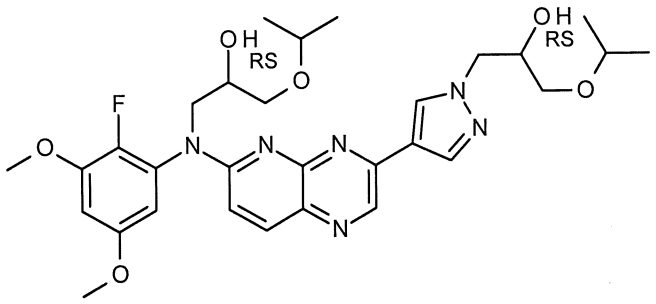
Điều chế hợp chất 250 . 0,98 HCl

Glyxidyl isopropyl ete (87 µL; 0,689 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 47 (200 mg; 0,574 mmol) và xesi cacbonat (299,2 mg; 0,92 mmol) trong ACN (3 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần dịch lọc được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô.

Phần còn lại (0,25g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha cố định: silic oxit ổn định 5µm 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi thu được hợp chất trung gian mà được xử lý bằng dung dịch của HCl 4N trong dioxan. Dung môi được cô để tạo ra 48 mg của hợp chất 250, MP: gôm ở nhiệt độ 96°C (kofler). $C_{30}H_{40}N_6O_6$. 0,98 HCl . 0,9 H_2O . 0,05 $C_4H_8O_2$

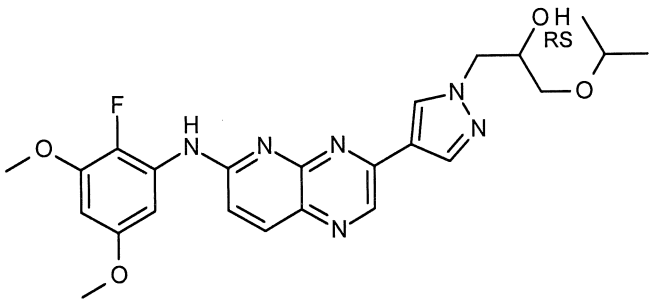
Ví dụ B21b

Điều chế hợp chất 252 và hợp chất trung gian 114



Hợp chất 252

và



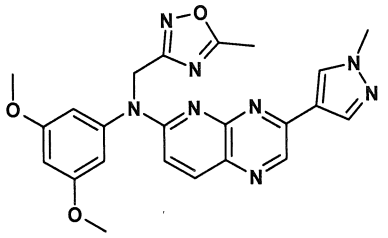
Hợp chất trung gian 114

Glyxidyl isopropyl ete (51 µL; 0,41 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 26 (150 mg; 0,34 mmol) và xesi cacbonat (219,9 mg; 0,68 mmol) trong ACN (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 6 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động: gradien từ 0,1% NH_4OH, 99%

DCM, 1% MeOH đến 0,3% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được:

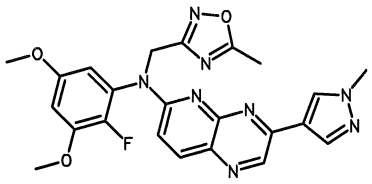
- Phân đoạn A: 38 mg của hợp chất trung gian không tinh khiết mà được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN sau đó Et_2O và được làm khô để thu được 26 mg (16%) của hợp chất trung gian 114, MP: gôm ở nhiệt độ 100°C (kofler)
- Phân đoạn B: 32 mg của hợp chất không tinh khiết 252 mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (Pha cố định: 2 ETYLPYRIDIN 6µm 150x21,2mm; pha động: 80% CO_2, 20% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 22 mg (11%) của hợp chất 252, M.P.: 60°C (kofler), gôm.

Ví dụ B22



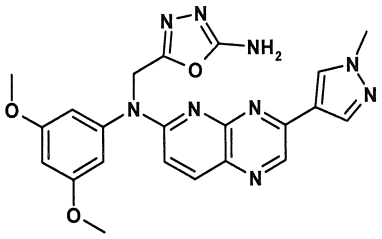
Điều chế hợp chất 186

Dung dịch 21% của natri etoxit trong EtOH (0,971 mL; 2,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 63 và hợp chất trung gian 64 (0,113 g; 0,26 mmol) trong EtOH (10 mL) và EtOAc (0,102 mL). Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm, được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (0,18 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động: 0,3% NH_4OH, 3% MeOH, 97% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được kết tinh từ Et_2O và ACN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,053 g (44%) của hợp chất 186, M.P.: 177°C (Kofler).



Điều chế tương tự hợp chất 297 bắt đầu từ hợp chất trung gian 139

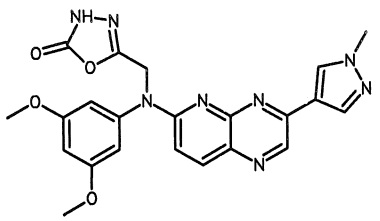
Ví dụ B23



Điều chế hợp chất 188

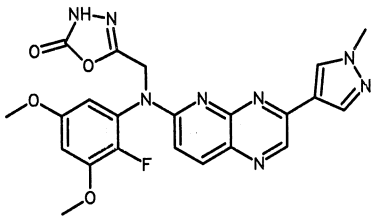
Xyanogen bromua (0,012 g; 0,12 mmol) sau đó là dung dịch của $NaHCO_3$ (0,01 g; 0,12 mmol) trong nước (0,6 mL) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 65 (0,05 g; 0,12 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 5 giờ và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần còn lại được hấp thụ bằng Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô, sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động: 0,5% NH_4OH, 6% MeOH, 94% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,033 g của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O và ACN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,025 g (47%) của hợp chất 188. M.P.: 246°C (Kofler).

Ví dụ B23a



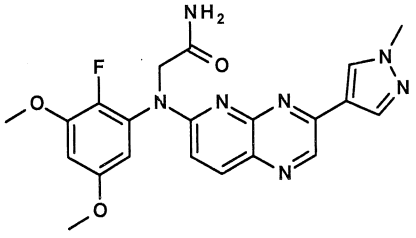
Điều chế hợp chất 229

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 65 (0,55 g; 1,27 mmol) và 1,1'-cacbonyldiimidazol (0,267 g; 1,65 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp được rót vào đá và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô thu được 0,59 g (99%) của hợp chất 229 mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho bước tiếp theo. M.P.: 232°C (kofler)



Điều chế tương tự hợp chất 284 bắt đầu từ hợp chất trung gian 106

Ví dụ B24



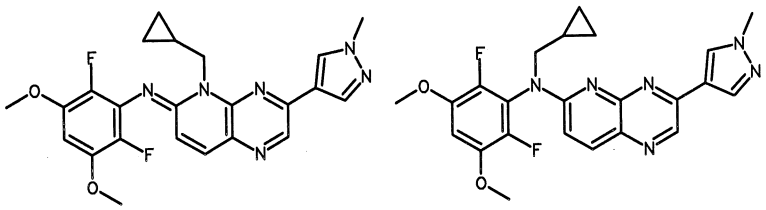
Điều chế hợp chất 239

Kali tert-butoxyt (118 mg; 1,05 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (0,2 g; 0,526 mmol) trong THF (22 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 5°C và 2-bromoaxetamit

(109 mg; 0,789 mmol) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (0,28 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm, pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 2% MeOH, 98% DCM đến 1,2% NH_4OH, 12% MeOH, 88% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được hấp thụ bằng Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,114 g (48%) của hợp chất 239. M.P.: gôm ở nhiệt độ 145°C (kofler).

Ví dụ B25

Điều chế hợp chất 267 và 268



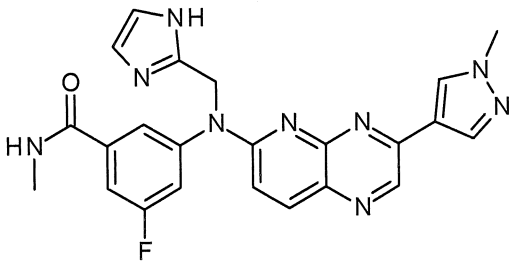
Hợp chất 267 và Hợp chất 268

NaH (60 mg; 1,506 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 12 (300 mg; 0,753 mmol) trong DMF (9 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của bromometylxyclopropan (353 mg; 1,311 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung trong khoảng thời gian 2 giờ và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (410 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40 µm 30 g; pha động: 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 35 mg của hợp chất mà được kết tinh từ ACN/DiPE thu được 29 mg của hợp chất 267 (9%) (M.P.: 195°C, kofler)

- Phân đoạn 2: 162 mg của hợp chất mà được kết tinh từ ACN/DiPE thu được 129 mg của hợp chất 268 (38%) M.P.: 212°C (kofler).

Ví dụ B26

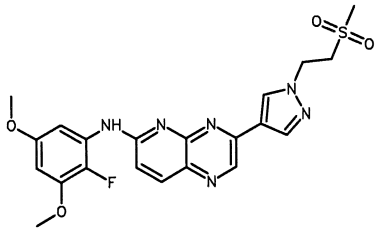


Điều chế hợp chất 261

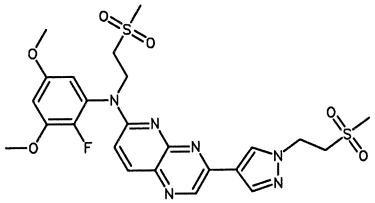
HOBT (29 mg; 0,218 mmol) sau đó EDCIi (41,7 mg; 0,218 mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch của hợp chất trung gian 122 (100 mg; 0,181 mmol) trong DMF (10 mL) và Et_3N (51 µL; 0,363 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch của metylamin 2M trong THF (272 µL; 0,544 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 giờ. HOBT thêm nữa (29 mg; 0,218 mmol), EDCI (41,7 mg; 0,218 mmol), Et_3N (51 µL; 0,363 mmol) và dung dịch của metylamin 2M trong THF (272 µL; 0,544 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 72 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô với $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động: 0,5% NH_4OH, 4% MeOH, 96% DCM) để tạo ra 16 mg (19%) của hợp chất 261. M.P.180°C (kofler).

Ví dụ B27

a) Điều chế hỗn hợp của hợp chất trung gian 123 và hợp chất 266



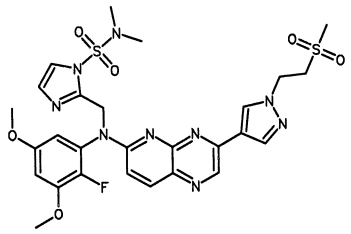
Hợp chất trung gian 123



Hợp chất 266

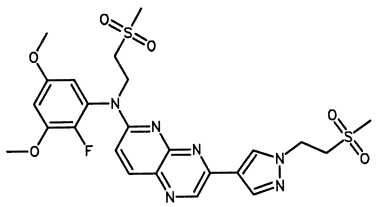
2-bromoetyl-metylsulfon (306 mg; 1,64 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 26 (500 mg; 1,37 mmol) và Cs_2CO_3 (667,02 mg; 2,05 mmol) trong ACN (8 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 24g; pha động: 97% CH_2Cl_2, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô tạo ra hỗn hợp 1/1 của hợp chất trung gian 123 và hợp chất 266 mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

b) Điều chế hợp chất 265 và 266



Hợp chất 265

và

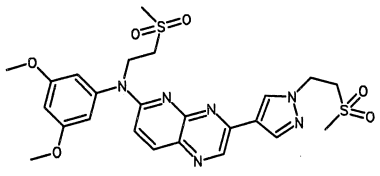


Hợp chất 266

NaH (25,39 mg; 1,06 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hỗn hợp của hợp chất trung gian 123 và hợp chất 266 (500 mg; 0,53 mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ

5°C và dung dịch của 2-(clometyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamit (CAS 935862-81-0) (250 mg; 1,12 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 2% MeOH, 98% DCM đến 1% NH_4OH, 10% MeOH, 90% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 159 mg (46%) của hợp chất 265 và 115 mg của hợp chất trung gian mà được kết tinh từ ACN để thu được 83 mg của hợp chất 266 (27%). M.P.: 180°C (kofler).

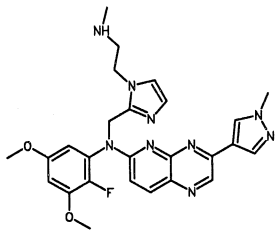
Ví dụ B28



Điều chế hợp chất 275

2-bromoetylmetylsulfon (129 mg; 0,689 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian 47 (200 mg; 0,574 mmol) và xesi cacbonat (374 mg; 1,15 mmol) trong ACN (3 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 2% MeOH, 98% DCM đến 1% NH_4OH, 10% MeOH, 90% DCM. Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi đến khô thu được 46 mg của hợp chất không tinh khiết mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (2-etylpyridin, 6µm, 150x21,2mm; pha động: 82% CO_2, 18% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 0,036 g (11%) của hợp chất 275. M.P.: 172°C (kofler).

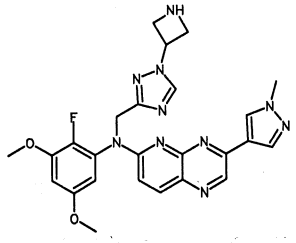
Ví dụ B29



Điều chế hợp chất 289

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 132 (0,317 g; 0,55 mmol) và dung dịch 2M của metylamin trong THF (10,9 mL; 21,76 mmol) được gia nhiệt trong ống được bịt kín ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống, được rót vào nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,242 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: 0,5% NH_4OH, 5% MeOH, 95% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,049 g của hợp chất 289 (17%). M.P.: 92°C (gôm, kofler).

Ví dụ B30



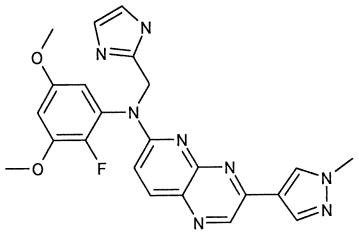
Điều chế hợp chất 301

4M HCl trong 1,4-dioxan (2,27 mL; 9,08 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của hợp chất trung gian 144 (560 mg; 0,908 mmol) trong ACN. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được pha loãng bằng DCM và được rót lên trên dung dịch trong nước lạnh 10% của K_2CO_3. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,62g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 40g; pha động: 0,5% NH_4OH, 5% MeOH, 95% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được (415 mg) được tinh

chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động: 1% NH_4OH, 92% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ bằng Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 137 mg (29%) của hợp chất 301 M.P.: 126°C (kofler)

C. Điều chế hợp chất

Chuyển hoá 1



Điều chế hợp chất 23

Bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C, HCl (4M trong dioxan) (1,54 ml; 6,2 mmol) vào dung dịch của hợp chất 13 (350 mg; 0,62 mmol) trong ACN (13 ml). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được hấp thụ bằng DCM và nước và được bazơ hoá bằng dung dịch trong nước của amoniac. Dung dịch trong nước được chiết và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (5µm, pha động, gradien từ 0,1% NH_4OH, 99% DCM, 1% MeOH đến 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được thu lấy và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được nghiền nhỏ trong Et_2O, được lọc và được làm khô để thu được 170 mg (60%) của hợp chất 23 (MP:228°C (DSC)).

Theo cách khác, hợp chất 23 cũng được điều chế như sau:

Phản ứng được thực hiện ba lần trên cùng lượng của hợp chất 13 (7,34 g; 12,93 mmol)

HCl 4M trong 1,4-dioxan (32,31 mL; 129,25 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C vào dung dịch của hợp chất 13 (7,34 g; 12,93 mmol) trong ACN (250 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ và được

làm nguội xuống. 3 mẻ được trộn; chất kết tủa được lọc ra và được khuấy trong 10% K_2CO_3 trong nước qua đêm. Chất kết tủa được lọc lại ra, được rửa bằng nước, sau đó ACN, được hoà tan trong DCM/MeOH (9/1) và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được (16,28 g) được hoà tan bằng cách hồi lưu trong ACN (950 mL) và được kết tinh để cho nhiệt độ đạt đến nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN, sau đó Et_2O và được làm khô thu được 9,3g (51%) của hợp chất 23. M.P. = 226°C (DSC), $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. 0,13 CH_3CN.

Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (6,7 g) được hoà tan bằng cách hồi lưu trong ACN (300 mL) và được kết tinh để cho nhiệt độ đạt đến nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN, sau đó Et_2O và được làm khô thu được 1,92 g (11%) nữa của hợp chất 23. M.P. = 226°C (DSC), $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. 0,1 CH_3CN.

Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô thu được 4,67g của phân đoạn bổ sung của hợp chất 23 (không tinh khiết), mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: 96% DCM, 4% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 3,35 g của hợp chất 23 (18%) nữa mà được hoà tan bằng cách hồi lưu trong ACN (250 mL) và được kết tinh để cho nhiệt độ đạt đến nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN, sau đó Et_2O và được làm khô thu được 2,33 g (13%) của hợp chất 23 nữa. M.P..:231°C (DSC)

Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô thu được 770 mg của hợp chất không tinh khiết 23.

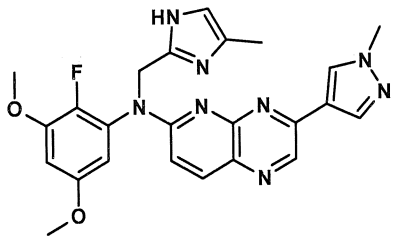
Theo cách khác, hợp chất 23 cũng được điều chế như sau.

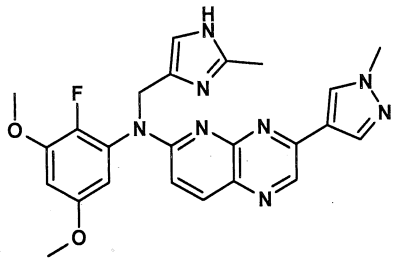
Thí nghiệm được thực hiện từ 2 mẻ của hợp chất 13 (6,69 g; 11,78 mmol):

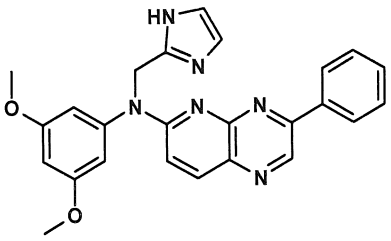
HCl 4M trong 1,4-dioxan (30 mL; 120 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C vào dung dịch của hợp chất 13 (6,69 g; 11,78 mmol) trong ACN (235 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ. 2 mẻ được kết hợp. Sau khi nguội đi, chất kết tủa được lọc và được khuấy trong dung dịch bão hoà của K_2CO_3 10% qua đêm. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, sau đó ACN và được

hoà tan trong DCM/MeOH (9/1). Dung môi được làm bay hơi, và phần còn lại được hấp thụ trong ACN, được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô. Phần còn lại thu được được hoà tan trong DCM/MeOH (8/2) (350 mL) và được rửa hai lần với nước. Lớp hữu cơ được làm bay hơi đến khi kết tinh. Chất rắn được lọc và được rửa bằng ACN, sau đó Et_2O và được làm khô để thu được 8,94 g (76%) của hợp chất 23 (M.P.: 132°C, DSC). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. 2,02H_2O.

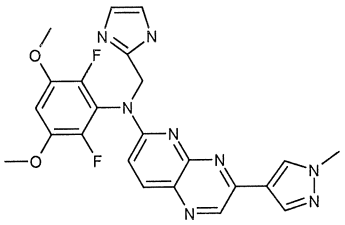
Phần dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động: 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 740 mg (7%) nữa của hợp chất 23.

Điều chế tương tự hợp chất 135  bắt đầu từ hợp chất 136

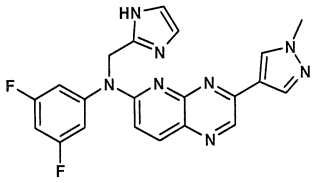
Điều chế tương tự hợp chất 137  bắt đầu từ hợp chất 138



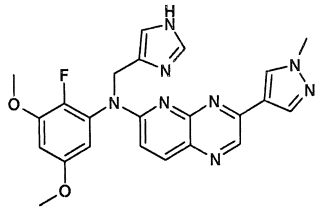
Điều chế tương tự hợp chất 152 bắt đầu từ hợp chất 153

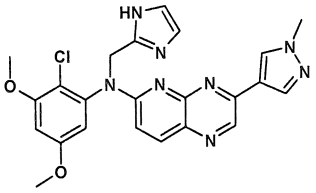


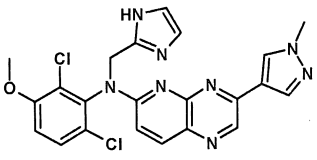
Điều chế tương tự hợp chất 25

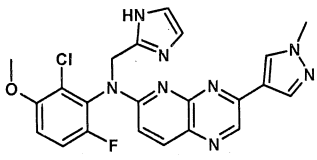


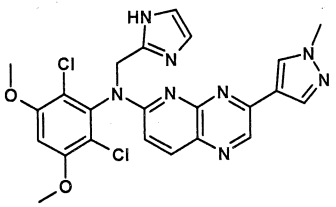
Điều chế tương tự hợp chất 27 bắt đầu từ hợp chất 28.

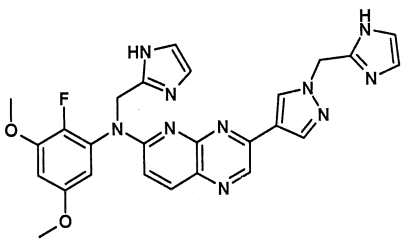
Điều chế tương tự hợp chất 41  bắt đầu từ hợp chất 36.

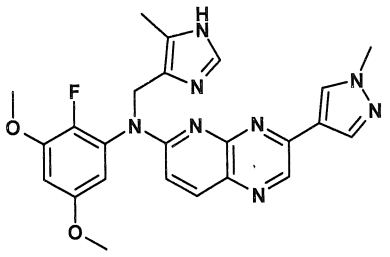
Điều chế tương tự hợp chất 42  bắt đầu từ hợp chất 43.

Điều chế tương tự hợp chất 65  bắt đầu từ hợp chất 66.

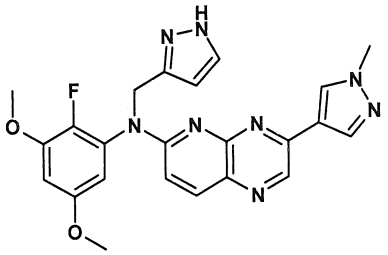
Điều chế tương tự hợp chất 73  bắt đầu từ hợp chất 74.

Điều chế tương tự hợp chất 98  bắt đầu từ hợp chất 99.

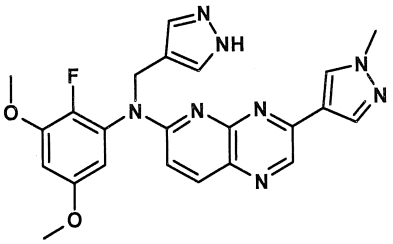
Điều chế tương tự hợp chất 100  bắt đầu từ hợp chất 101.



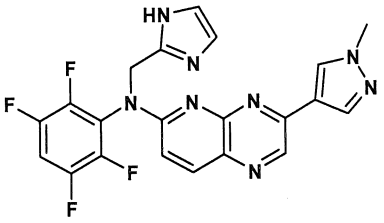
Điều chế tương tự hợp chất 109 bắt đầu từ hợp chất 110.



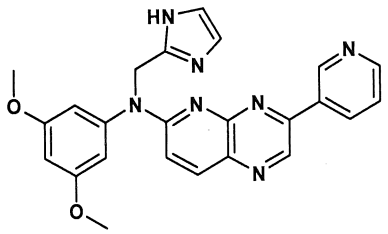
Điều chế tương tự hợp chất 118 bắt đầu từ hợp chất 116



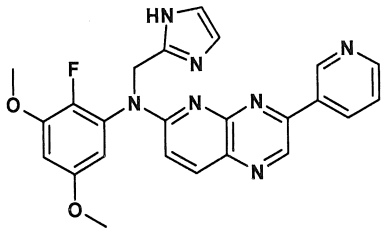
Điều chế tương tự hợp chất 125 bắt đầu từ hợp chất 126



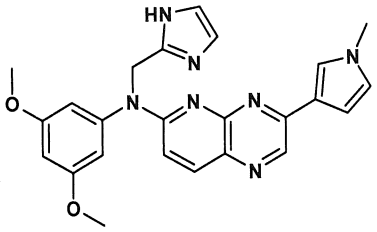
Điều chế tương tự hợp chất 175 bắt đầu từ hợp chất 176.



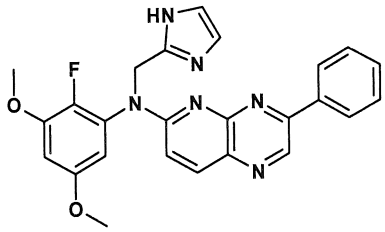
Điều chế tương tự hợp chất 182 bắt đầu từ hợp chất 183



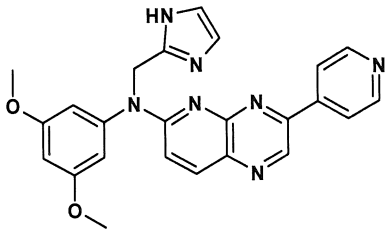
Điều chế tương tự hợp chất 190a bắt đầu từ hợp chất 191



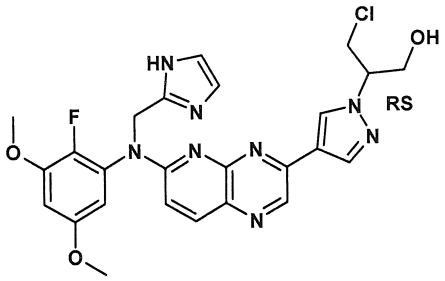
Điều chế tương tự hợp chất 198 bắt đầu từ hợp chất 199



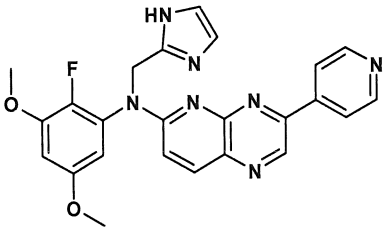
Điều chế tương tự hợp chất 200 bắt đầu từ hợp chất 201



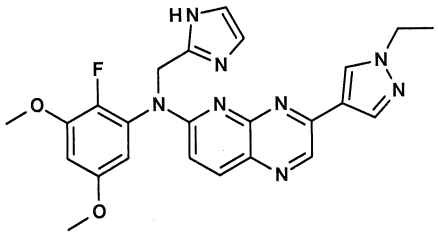
Điều chế tương tự hợp chất 202 bắt đầu từ hợp chất 203



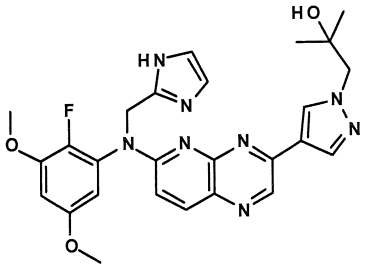
Điều chế tương tự hợp chất 209 bắt đầu từ hợp chất 210



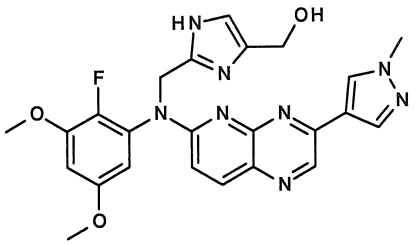
Điều chế tương tự hợp chất 211 bắt đầu từ hợp chất 212



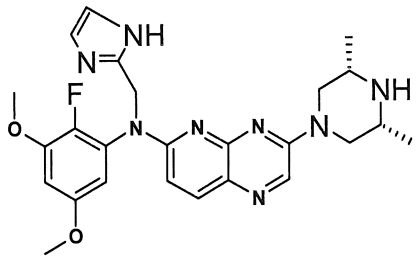
Điều chế tương tự hợp chất 223 bắt đầu từ hợp chất 224



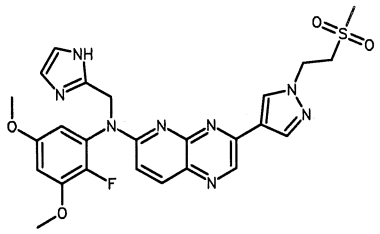
Điều chế tương tự hợp chất 240 bắt đầu từ hợp chất 241



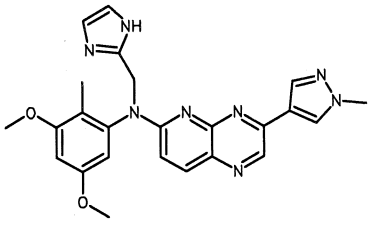
Điều chế tương tự hợp chất 232 bắt đầu từ hợp chất trung gian 97



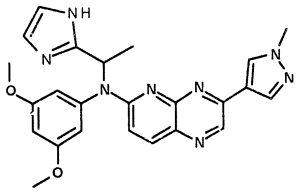
Điều chế tương tự hợp chất 259 (cis) bắt đầu từ hợp chất 260

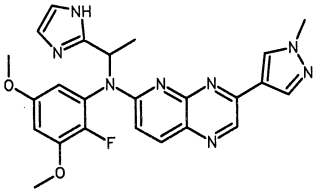


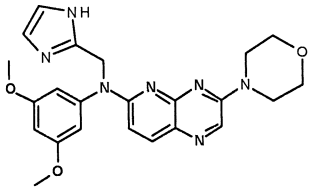
Điều chế tương tự hợp chất 264 bắt đầu từ hợp chất 265

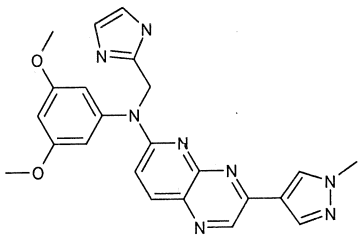


Điều chế tương tự hợp chất 273 bắt đầu từ hợp chất 274

Điều chế tương tự hợp chất 280  bắt đầu từ hợp chất 281

Điều chế tương tự hợp chất 287  bắt đầu từ hợp chất 288

Điều chế tương tự hợp chất 293  bắt đầu từ hợp chất 294

Hợp chất 24  được điều chế như sau:

Bổ sung từng giọt, ở nhiệt độ 5°C, HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,5 ml; 9,9 mmol) vào dung dịch của hợp chất 14 (545 mg; 0,99 mmol) trong ACN (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được hấp thụ bằng DCM, được rửa bằng 10% K_2CO_3 trong nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại (488 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; Pha động: 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và được cô thu được 230 mg của hợp chất trung gian mà được hấp thụ trong Et_2O. Chất kết tủa được lọc, được hoà tan trong DCM và nước. Hỗn hợp được bazơ hoá bằng dung dịch amoniac 30%. Lớp nước được chiết và lớp hữu cơ được rửa

bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được 121 mg của hợp chất trung gian phân đoạn mà được hấp thụ trong Et_2O. Chất kết tủa được lọc để thu được 108 mg (24%) của hợp chất 24. M.P.: 228°C (Kofler).

Theo cách khác, hợp chất 24 được điều chế như sau:

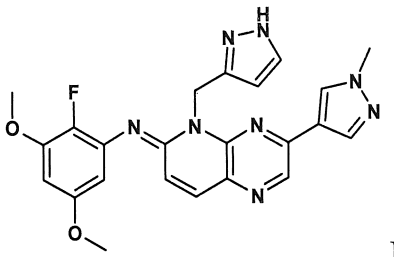
Thí nghiệm được thực hiện từ 2 mẻ của hợp chất 14 (3,55 g; 6,46 mmol):

HCl 4M trong 1,4-dioxan (16,1 mL; 64,6 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C vào dung dịch của hợp chất 14 (3,55 g; 6,46 mmol) trong ACN (140 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và được làm nguội xuống nhiệt độ 40°C, sau đó được rót vào nước đá, được bazơ hoá bằng dung dịch amoniac 30%, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và được để kết tinh qua đêm. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, ACN và Et_2O, sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra 3,8 g (67%) của hợp chất 24. MP: 246°C (DSC). Phần dịch lọc cũng được để kết tinh qua đêm. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, ACN và Et_2O thu được sau khi làm khô 1,35g (24%) nữa của hợp chất 24. MP: 244°C (DSC), $C_{23}H_{22}N_8O_2$.

Theo cách khác, hợp chất 24 cũng được điều chế như sau.

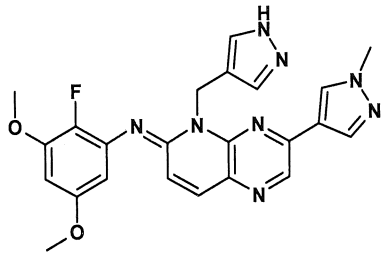
Bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C, HCl 4M trong 1,4-dioxan (3,18 ml; 12,7 mmol) vào dung dịch của hợp chất 14 (700 mg; 1,27 mmol) trong ACN (26 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ và sau đó được pha loãng bằng DCM/MeOH (9/1). Hỗn hợp phản ứng được bazơ hoá ở nhiệt độ 0°C với dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3. Lớp nước được chiết vài lần với hỗn hợp của DCM/MeOH (9/1). Các lớp hữu cơ được trộn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được phần còn lại hợp chất trung gian (0,7g, chất rắn màu vàng) mà được hấp thụ bằng ACN. Chất kết tủa được lọc, được làm khô thu được 0,44g (78%; chất rắn màu vàng) của hợp chất 24. M.P. > 260°C (kofler). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. 0,15H_2O . 0,015 CH_2Cl_2 . 0,056 dioxan.

Chuyển hoá 1a



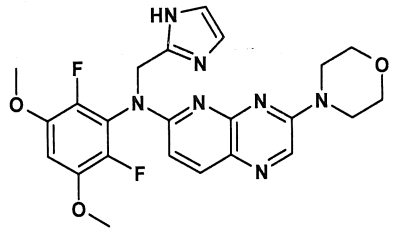
Điều chế hợp chất 115 HCl

Dung dịch của HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,44 mL; 1,74 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C vào dung dịch của hợp chất 117 (0,1 g; 0,18 mmol) trong ACN (4 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 70 mg (72%) của hợp chất 115. M.P.: 130°C (gôm, Kofler). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. $0,65H_2O$. 2,14HCl



Điều chế tương tự hợp chất 155 .1,91HCl

Chuyển hoá 1b

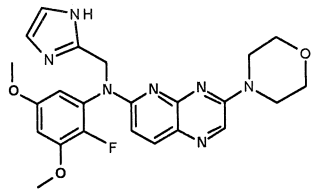


Điều chế hợp chất 215

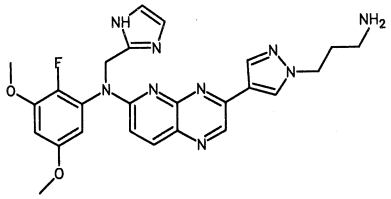
HCl trong nước 6N (2 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 216 (1,1 g; 1,58 mmol) trong dioxan (10 mL) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được bazơ hoá bằng NaOH 3N. Sản phẩm được chiết với EtOAc, được rửa bằng nước

muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại (1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (15-40µm, 40g; pha động: DCM/MeOH/NH_4OH: 97/3/0,1 đến 95/5/0,1) Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,587 g (77%) của hợp chất trung gian mà được kết tinh từ Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,517g (67%) của hợp chất 215. M.P.: gôm ở nhiệt độ 140°C (kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 291 bắt đầu từ hợp chất 292

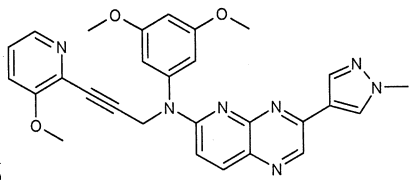


Điều chế tương tự hợp chất 295 bắt đầu từ hợp chất 296



Chuyển hoá 2

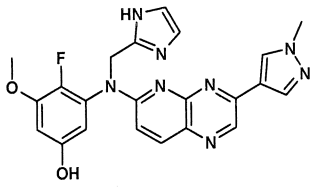
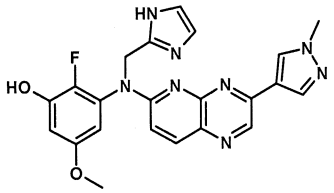
Điều chế hợp chất 26



Dung dịch của hợp chất 22 (422 mg; 1,05 mmol), 2-bromo-3-metoxypyridin (180 mg; 0,95 mmol) và trietylamin (1,6 ml; 11,5 mmol) trong DMSO (10 ml) được khử khí dưới N_2 trong thời gian 10 phút. Sau đó, diclorobi(triphenylphosphin)paladi (II) (135 mg; 0,19 mmol) và đồng (I) iodua (18,3 mg; 0,09 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm

nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót ra lên trên nước đá và EtOAc và được lọc qua miếng đệm xelit®. Lớp nước được chiết với EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (5µm, pha động, gradien 100% DCM đến 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được thu lấy, được cô dưới áp lực giảm để tạo ra 116mg (24%) của hợp chất 26. Hợp chất heptan này được nghiền nhỏ trong Et_2O, chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 52,6 mg của hợp chất 26 (MP:190°C).

Chuyển hoá 3

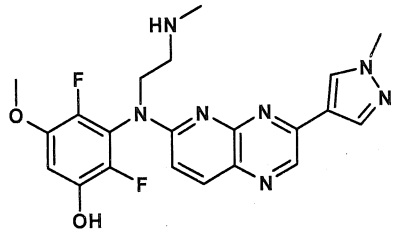
Điều chế hợp chất 95  và hợp chất 96 

Phản ứng được thực hiện hai lần trên cùng lượng của hợp chất 23 (1 g; 2,17 mmol) và mẻ được trộn để tinh chế.

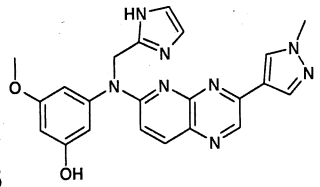
Dung dịch của 1M BBr_3 trong DCM (11,94 mL; 11,94 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của hợp chất 23 (1 g; 2,17 mmol) trong DCM (55 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Dung dịch được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, dung dịch trong nước của NaOH 30% được bổ sung đến khi pH bazơ và hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô đến từ 2 mẻ được trộn và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động: gradien từ 0,5% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH đến 0,5% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: 310 mg của hợp chất mà được hấp thụ trong ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô. Chất rắn thu được (274 mg) được hồi lưu trong 15 mL của ACN và 1,5 mL của MeOH. Dung dịch được làm nguội xuống. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN sau đó Et_2O và được làm khô để thu được 274 mg (13%) của hợp chất 95. M.P.: 218°C (DSC).

- Phân đoạn 2: 105 mg của hợp chất mà được hấp thụ trong ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 86 mg (4%) của hợp chất 96. M.P.: 192°C (gôm, Kofler).

Điều chế tương tự hợp chất 122  bắt đầu từ hợp chất 3

Chuyển hoá 3a

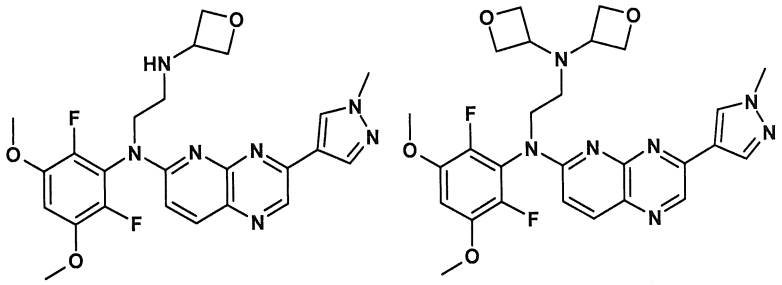
Điều chế hợp chất 103 

Dung dịch của 1M BBr_3 trong DCM (8,70 mL; 8,70 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của hợp chất 24 (700 mg; 1,58 mmol) trong DCM (40 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Dung dịch được để cho ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM. Dung dịch trong nước 30% của NaOH được bổ sung đến khi pH bazơ và hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô (10 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Tải trọng khô (70-200µm, 20g) SiOH không đều, 15-45µm, 70g; pha động: 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần

còn lại không tinh khiết (240 mg) được tinh chế bằng SFC đối xứng (2-ETYLPYRIDIN, 6µm, 150x21,2mm; pha động: 80% CO_2, 20% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (102 mg) được kết tinh từ ACN. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 86 mg (13%) của hợp chất 103. M.P.: 172°C (gôm, Kofler).

Chuyển hoá 4

Điều chế hợp chất 162 và 163

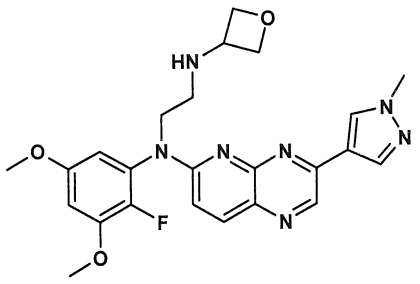


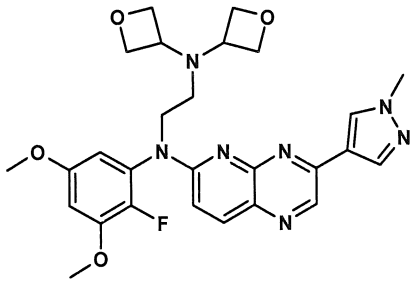
Hợp chất 162 và Hợp chất 163

Natri triaxetoxyborohydrua (0,204 g; 0,96 mmol) và axit axetic (0,015 mL; 0,25 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 67 (0,265 g; 0,6 mmol) và 3-oxetanon (0,036 mL; 0,6 mmol) trong 1,2-dicloroetan (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm, được rót vào nước đá, được bazơ hoá bằng dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (268 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,2% NH_4OH, 88% DCM, 12% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2 phân đoạn:

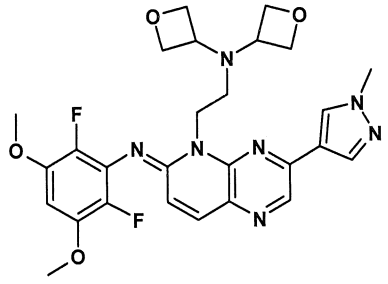
- Phân đoạn 1: 0,033 g của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 51 mg (17%) của hợp chất 162 (M.P.: 183°C, DSC)

- Phân đoạn 2: 0,068 g của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O để tạo ra 20 mg (6%) của hợp chất 163. M.P.: 182°C (DSC).

Điều chế tương tự hợp chất 221  và

hợp chất 222  bắt đầu từ hợp chất 168

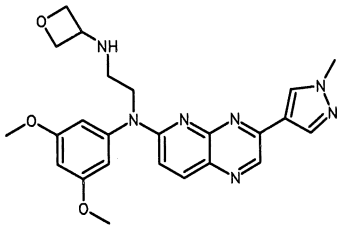
Chuyển hoá 4a

Điều chế hợp chất 164 

Natri triaxetoxyborohydrua (0,144 g; 0,68 mmol) và axit axetic (0,011 mL; 0,18 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 68 (0,187 g; 0,43 mmol) và 3-oxetanon (0,026 mL; 0,43 mmol) trong 1,2-dicloroetan (7 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm, được rót vào nước đá, được bazơ hoá bằng dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,154 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để

tạo ra 0,032 g của hợp chất mà được kết tinh từ Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,016 g (7%) của hợp chất 164. M.P.: 218°C (DSC).

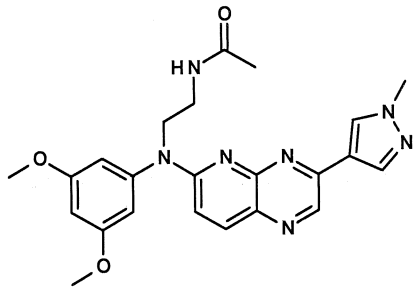
Chuyển hoá 4b



Điều chế hợp chất 290

Dung dịch của hợp chất 236 (280 mg; 0,69 mmol), 3-oxetanon (62 µL; 1,04 mmol) và AcOH (22 µL; 0,38 mmol) trong 1,2-dicloroetan (26 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và natri triaxetoxyborohydrua (220 mg; 1,04 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung dịch trong nước 10% của K_2CO_3 và DCM. Lớp nước được chiết một lần với DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 70% heptan, 2% MeOH (+10% NH_4OH), 28% EtOAc đến 0% 296eptan, 20% MeOH (+10% NH_4OH), 80% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được làm bay hơi đến khô để thu được 34 mg (21%) của hợp chất 290 M.P.: gôm ở nhiệt độ 66°C (kofler).

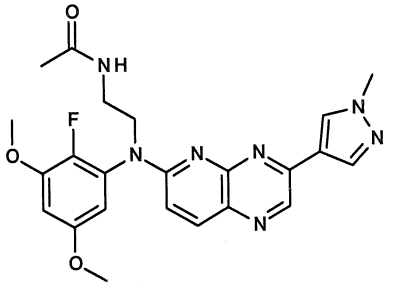
Chuyển hoá 5



Điều chế hợp chất 235

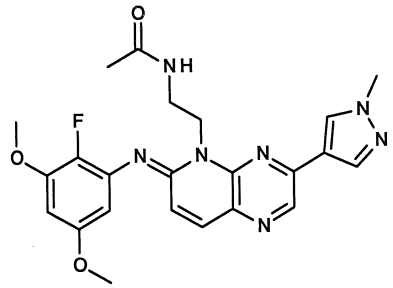
Axetylclorua (24 µL; 0,33 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 236 (122 mg; 0,3 mmol) và Et_3N (64 µL; 0,45 mmol) trong DCM (5 mL) dưới N_2 ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 3 giờ, được rót vào nước nguội và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,13 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 12g; pha động: 97% DCM, 3% MEOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,1 g) được kết tinh từ Et_2O. Chất kết tủa màu vàng được lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra 87 mg (65%) của hợp chất 235. M.P.: 193°C (DSC).

Điều chế tương tự hợp chất 242



bắt đầu từ hợp chất 168

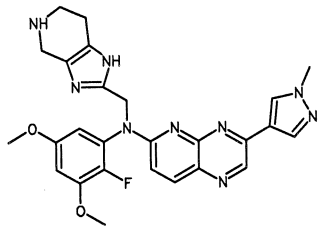
Điều chế tương tự hợp chất 243



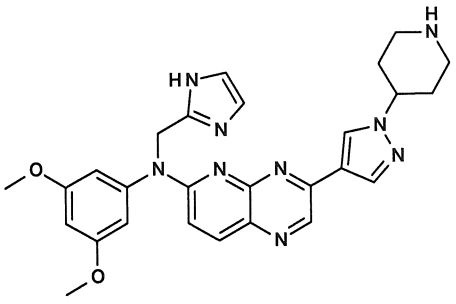
bắt đầu từ hợp chất 167

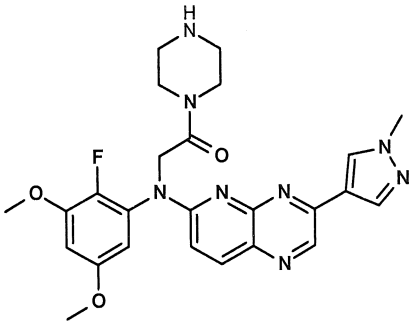
Chuyển hoá 6

Điều chế hợp chất 104

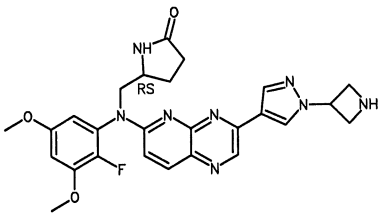


Axit trifloaxetic (0,49 mL; 6,56 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 105 (0,085 g; 0,14 mmol) trong DCM (7 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch được rót vào nước đá, được bazơ hoá bằng NH_4OH và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần còn lại (70 mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (silic oxit ổn định 5µm 150x30,0mm, pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,3% NH_4OH, 87% DCM, 13% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (46 mg) được kết tinh từ Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 0,027 g của hợp chất 104 (36%). M.P.: gôm ở nhiệt độ 60°C (Kofler).

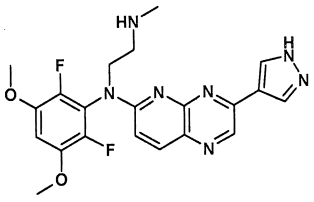
Điều chế tương tự hợp chất 227  bắt đầu từ hợp chất 228

Điều chế tương tự hợp chất 262 

bắt đầu từ hợp chất 263

Điều chế tương tự hợp chất 299  bắt đầu từ hợp chất 300

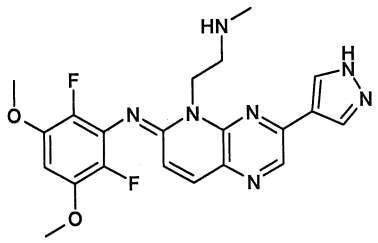
Chuyển hoá 7

Điều chế hợp chất 106  .2HCl

Ở nhiệt độ 5°C, dung dịch của HCl 5/6N trong iPrOH (0,88 mL; 4,36 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 108 (0,38 g; 0,73 mmol) trong MeOH (6 mL).

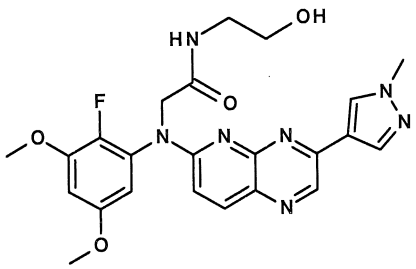
Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, sau đó phần còn lại được hấp thụ với Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra 0,348 g (92%) của hợp chất 106. M.P.: 250°C (DSC). $C_{21}H_{21}F_2N_7O_2$. 2HCl . 0,39H_2O

Điều chế tương tự hợp chất 121 bắt đầu từ hợp chất 107



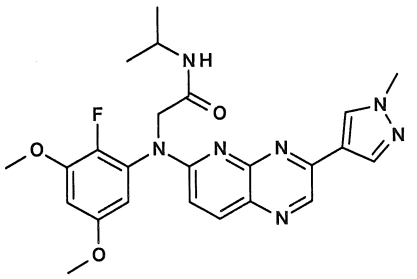
1,89 HCl

Chuyển hoá 8

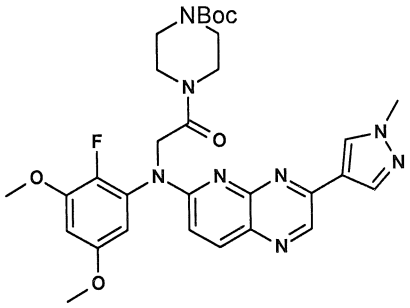


Điều chế hợp chất 230

Hợp chất 231 (0,1g; 0,228 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (0,053 g; 0,342 mmol), DMAP (0,003 g; 0,023 mmol), Et_3N (0,082 mL; 0,57 mmol) và etanolamin (0,028 mL; 0,456 mmol) được trộn trong DCM. Huyền phù màu đỏ thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng dung dịch 3N trong nước của HCl sau đó là, $NaHCO_3$ bão hoà trong nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại (0,06 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-45µm, 12g; pha động: gradien từ 97% DCM, 3% MeOH, 0,3% NH_4OH đến 90% DCM, 10% MeOH, 1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô thu được 6,6 mg (6%) của hợp chất 230 M.P.: 258°C (Kofler).

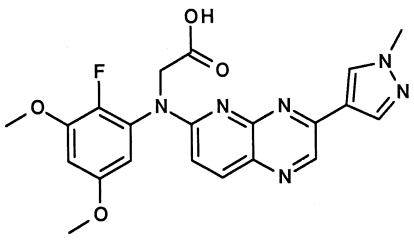


Điều chế tương tự hợp chất 249 bắt đầu từ hợp chất 231



Điều chế tương tự hợp chất 263 bắt đầu từ hợp chất 231

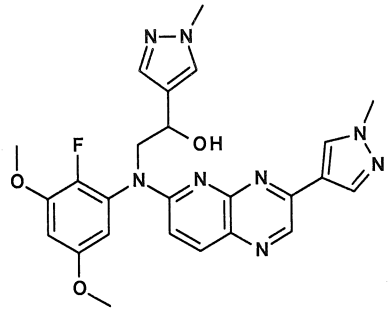
Chuyển hoá 9



Điều chế hợp chất 231

Lithi hydroxyt monohydrat (56 mg; 2,34 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 214 (0,212g; 0,47 mmol) trong hỗn hợp của THF (5 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được trung hoà bằng dung dịch trong nước của HCl 3N. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ bằng ACN để thu được 0,188 g (91%) của hợp chất 231. M.P.: > 260°C (Kofler).

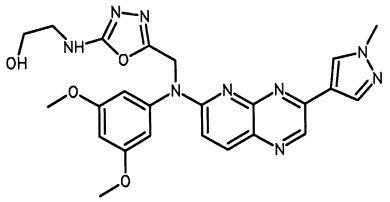
Chuyển hoá 10



Điều chế hợp chất 244

Natri borohydrua (60 mg; 1,577 mmol) được bổ sung vào huyền phù của hợp chất 225 (660 mg; 1,314 mmol) trong MeOH (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ, được tôi với nước đá và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 24g; pha động: gradien từ 100% DCM, 0% MeOH đến 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được (0,1 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,2% NH_4OH, 88% DCM, 12% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ bằng Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 59 mg (9%) của hợp chất 244. M.P.: gôm ở nhiệt độ 101°C (Kofler).

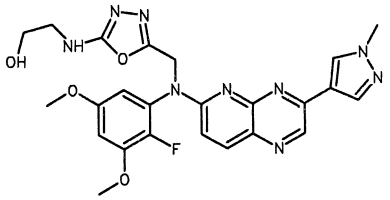
Chuyển hoá 11



Điều chế hợp chất 282

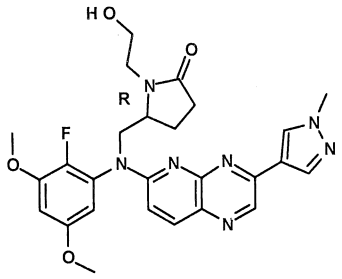
(Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (454 mg; 1,03 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của hợp chất 229 (0,383 g; 0,789 mmol), etanolamin (0,115 mL; 1,58 mmol) và DIPEA (0,261 mL; 1,58 mmol) trong THF (8 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm, được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và

dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (0,36 g) được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Silic oxit hình cầu, 5µm, 150x30,0mm; pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 2% MeOH, 98% DCM đến 1,2% NH_4OH, 12% MeOH, 88% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được trộn và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được hấp thụ bằng Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô thu được 0,111 g (28%) của hợp chất 282 (28%). M.P.: 104°C (gôm, kofler).



Điều chế tương tự hợp chất 283 bắt đầu từ hợp chất 284

Chuyển hoá 12



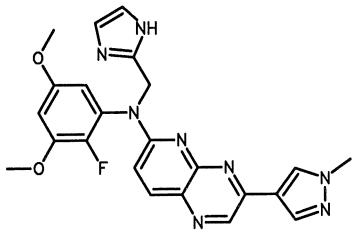
Điều chế hợp chất 194

NaH (59 mg; 1,476 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của hợp chất 53 (470 mg; 0,984 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ 5°C dưới dòng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó (2-bromoetoxy)-tert-butyldimetylsilan (232 µL; 1,08 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được tôi với nước đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô.

Dung dịch 1M của tetrabutylamoni florua trong THF (4,45 mL; 4,45 mmol) được bổ sung vào dung dịch của phần còn lại thu được trước đó trong THF (27 mL). Hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rót vào đá và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động: 0,1% NH_4OH, 4% MeOH, 96% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được thu lấy và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 130 mg (26%) của hợp chất 194. M.P.: 102°C (gôm, Kofler).

Chuyển hoá 13



Điều chế muối của hợp chất 23

a) Điều chế muối sulfat của hợp chất 23

Dung dịch của axit sulfuric đặc (24 µL; 0,434 mmol) trong etanol (3,5 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch của bazơ tự do của hợp chất 23 (100 mg; 0,217 mmol) trong C (6,5 mL) ở nhiệt độ 50°C và dung dịch thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được kết tinh trong bể đá từ ACN (2 mL). Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 69 mg (47%) của hợp chất 23 dưới dạng muối sulfat, M.P.: 198°C (gôm, Kofler). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. $2H_2SO_4$. $1H_2O$. 0,06 Et_2O . 0,03 DMF.

b) Điều chế muối axit clohydric của hợp chất 23

Dung dịch được làm nguội trước của axit clohydric đặc (36 µL; 0,434 mmol) trong EtOH (3,5 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch của bazơ tự do của hợp chất 23 (100 mg; 0,217 mmol) trong ACN (6,5 mL) ở nhiệt độ 50°C và dung dịch thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được hấp thụ bằng ACN (2 mL). Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 92 mg (78%) của hợp chất 23 dưới dạng muối axit clohydric. M.P.: 216°C (DSC). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. 1,76HCl . H_2O

c) Điều chế muối phosphat của hợp chất 23

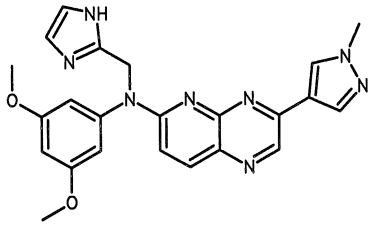
Dung dịch được làm nguội trước của 17M axit phosphoric (26 µL; 0,434 mmol) trong EtOH (3,5 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch của bazơ tự do của hợp chất 23 (100 mg; 0,217 mmol) trong ACN (6,5 mL) ở nhiệt độ 50°C và dung dịch thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN sau đó Et_2O và được làm khô thu được 78 mg (51%) của hợp chất 23 dưới dạng muối phosphat. M.P.: 175°C (gôm, Kofler). $C_{23}H_{21}FN_8O_2 . 2,5H_3PO_4$

d) Điều chế muối lactat của hợp chất 23

Dung dịch được làm nguội trước của 85% axit lactic (CAS 50-21-5) (41 µL; 0,434 mmol) trong EtOH (3,5 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch của bazơ tự do của hợp chất 23 (100 mg; 0,217 mmol) trong ACN (6,5 mL) ở nhiệt độ 50°C và dung dịch thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được hấp thụ bằng ACN (2 mL). Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 74 mg (60%) của hợp chất 23 dưới dạng muối lactat, M.P.: 118°C (DSC). $C_{23}H_{21}FN_8O_2 . C_3H_6O_3 . H_2O$.

e) Điều chế muối fumarat của hợp chất 23

Dung dịch được làm nguội trước của axit fumaric (50 mg; 0,434 mmol) trong EtOH (3,5 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch của bazơ tự do của hợp chất 23 (100 mg; 0,217 mmol) trong ACN (6,5 mL) ở nhiệt độ 50°C và dung dịch thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng ACN sau đó Et_2O và được làm khô thu được 70 mg (60%) của hợp chất 23 dưới dạng muối fumarat. M.P.:186°C (DSC). $C_{23}H_{21}FN_8O_2 . 0,5C_4H_4O_4 . H_2O$.

Điều chế muối của hợp chất 24 

f) Điều chế muối sulphat của hợp chất 24

Bazơ tự do của hợp chất 24 (150 mg; 0,339 mmol) được pha loãng trong hỗn hợp của EtOH (10 mL) và ACN (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu đến khi hoà tan. Dung dịch được làm nguội xuống 10°C, sau đó dung dịch của axit sulfuric đặc (36 µl; 0,68 mmol) trong EtOH (150 µl) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được để yên qua đêm. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô trong chân không và để tạo ra 155 mg (81%) của hợp chất 24 dưới dạng muối sulphat. M.P.: 266°C (DSC). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. 1,03H_2SO_4 . 1,17H_2O

g) Điều chế muối phosphat của hợp chất 24

Bazơ tự do của hợp chất 24 (150 mg; 0,339 mmol) được pha loãng trong EtOH (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu đến khi hoà tan. Dung dịch được làm nguội xuống 10°C, sau đó dung dịch của axit phosphoric 85% (47µl; 0,68 mmol) trong EtOH (0,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được để yên trong thời gian 4 ngày. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô trong chân không để tạo ra 133 mg (71%) của hợp chất 24 dưới dạng muối phosphat. M.P.: 253°C (DSC). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. 1,13H_3PO_4 . 0,06 Et2O

h) Điều chế muối DL-tartrat của hợp chất 24

Bazơ tự do của hợp chất 24 (150 mg; 0,339 mmol) được pha loãng trong EtOH (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu đến khi hoà tan và dung dịch được làm nguội xuống 10°C. Dung dịch của axit DL-tartric (102 mg; 0,678 mmol) trong EtOH (5 mL) ở nhiệt độ 50°C được bổ sung vào dung dịch trước đó và hỗn hợp phản ứng được để yên trong thời gian 4 ngày. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O, được làm khô trong

chân không và để tạo ra 163 mg (70%) của hợp chất 24 dưới dạng muối DL- tartrat M.P.: 176°C (Kofler). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. $1,4C_4H_6O_6$. $1,8H_2O$

i) Điều chế muối fumarat của hợp chất 24

Bazơ tự do của hợp chất 24 (150 mg; 0,339 mmol) được pha loãng trong EtOH (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu đến khi hoà tan và dung dịch được làm nguội xuống 10°C. Dung dịch của axit fumaric (78,7 mg; 0,678 mmol) trong EtOH (5 mL) ở nhiệt độ 50°C được bổ sung vào dung dịch trước đó và hỗn hợp phản ứng được để yên trong thời gian 4 ngày. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O, được làm khô trong chân không và để tạo ra 114 mg (61%) của hợp chất 24 dưới dạng muối fumarat. M.P.: 222°C (DSC). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. $0,9C_4H_4O_4$. $0,25H_2O$

j) Điều chế muối axit clohydric của hợp chất 24

Dung dịch 4M của axit clohydric trong 1,4-dioxan (4,6 mL; 18,195 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch nguội của hợp chất 14 (1 g; 1,819 mmol) trong ACN (36 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô thu được 570 mg (65%) của hợp chất 24 dưới dạng muối hydroclorua 100 mg của phần còn lại được kết tinh lại từ MeOH (4 mL). Chất rắn được lọc và được làm khô trong chân không thu được 68 mg của hợp chất 24 dưới dạng muối hydroclorua. M.P.> 260°C (K) $C_{23}H_{22}N_8O_2$. $1,34HCl$. $0,86H_2O$.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình phản ứng của một trong số các ví dụ nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu bắt đầu thay thế khi thích hợp.

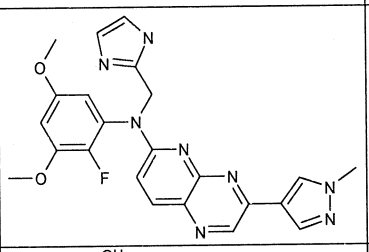
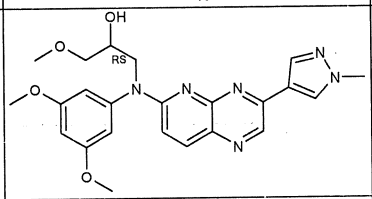
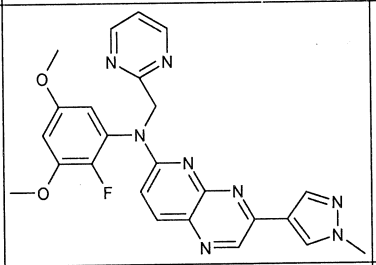
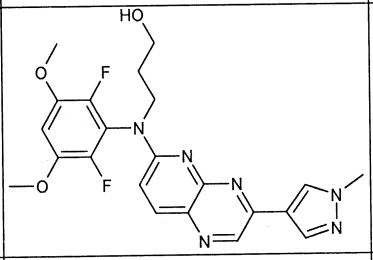
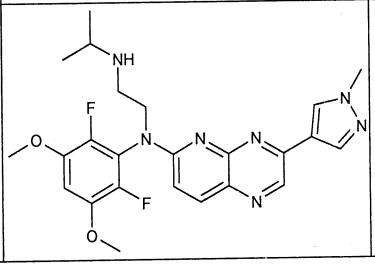
Trong bảng này =CoX (hoặc =BX) là phương pháp điều chế hợp chất được mô tả trong phần Chuyển hoá X (hoặc Phương pháp BX).

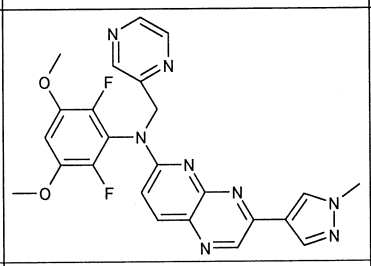
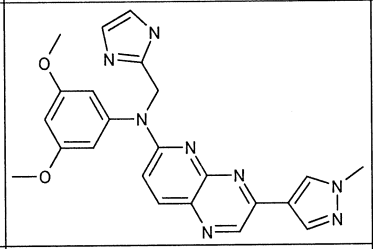
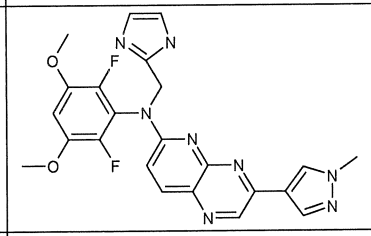
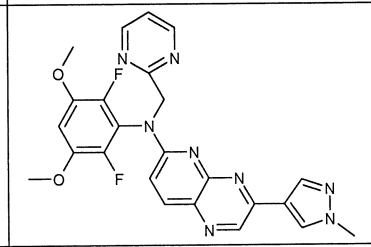
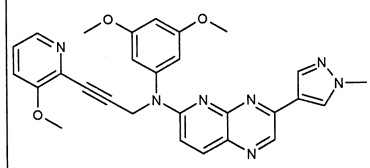
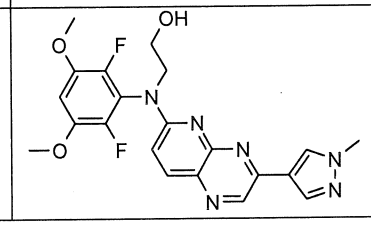
Trong bảng này ~CoX (hoặc ~BX) là hợp chất được điều chế theo phần Chuyển hoá X (hoặc Phương pháp BX).

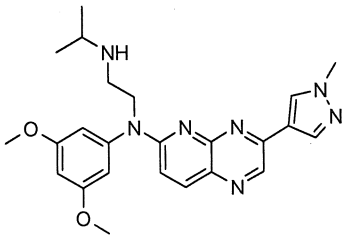
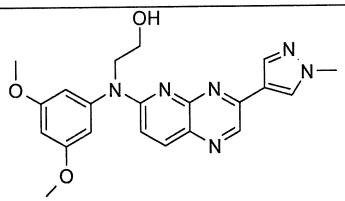
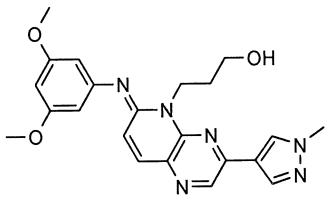
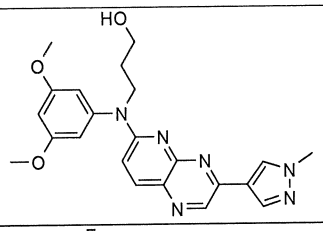
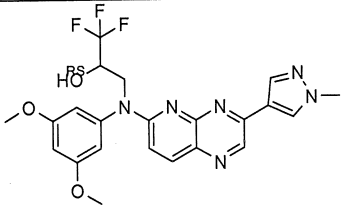
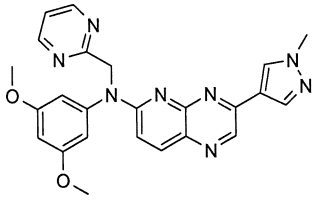
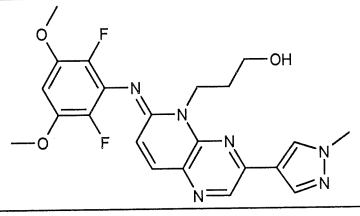
Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, hợp chất được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình như được chỉ ra có thể tồn tại dưới dạng solvat ví dụ

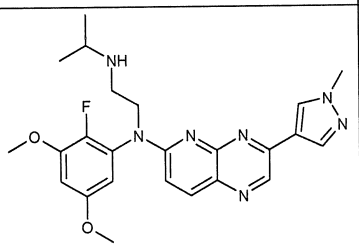
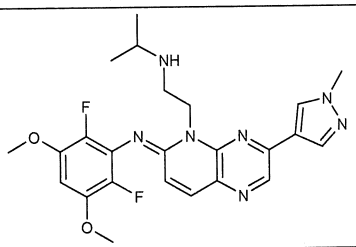
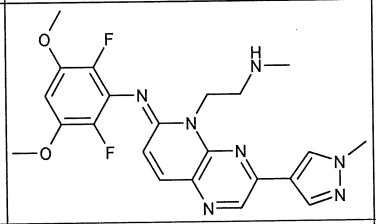
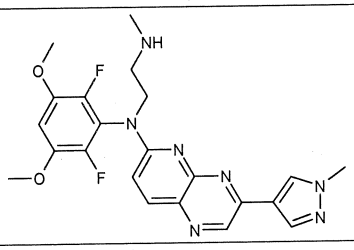
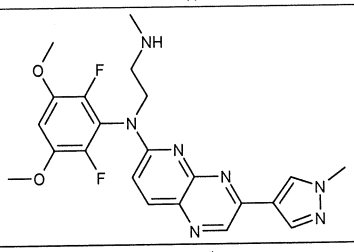
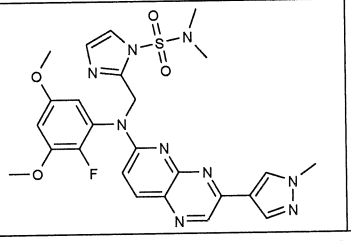
hydrat, và/hoặc có chứa dung môi dư hoặc lượng nhỏ tạp chất. Hợp chất được tách dưới dạng muối, có thể là số nguyên hệ số tỷ lượng, tức là muối mono- hoặc di-, hoặc của hệ số tỷ lượng trung gian.

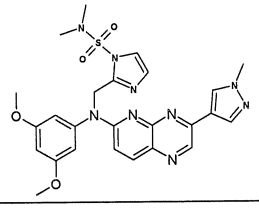
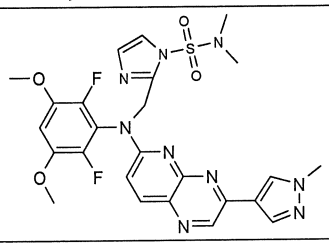
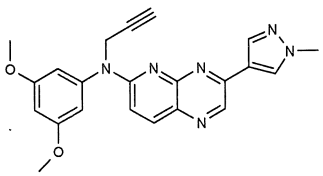
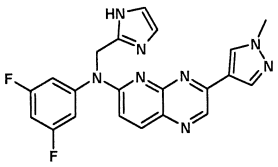
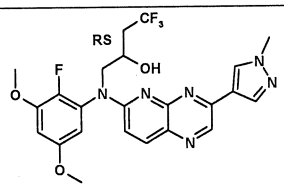
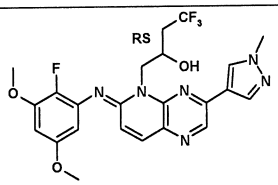
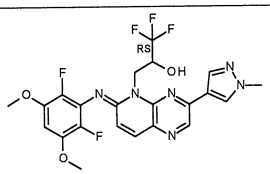
Bảng A1: Hợp chất và dữ liệu vật lý-hoá học

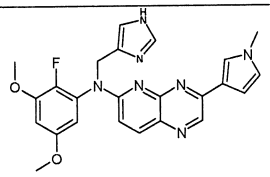
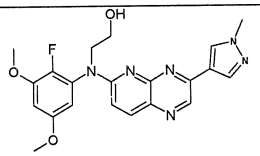
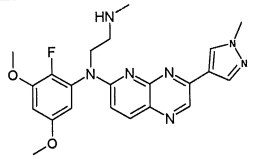
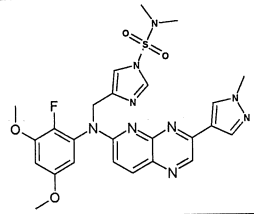
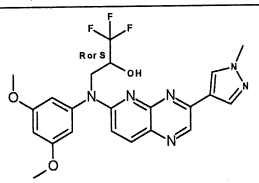
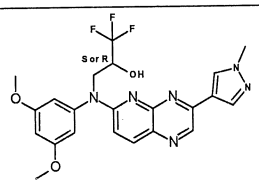
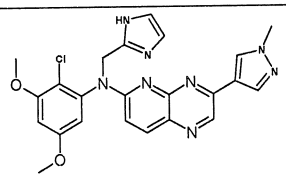
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
23		=C1		228°C	2,3	461	1
7		=B4	65°C		2,5	451	1
9		=B5		227°C	2,5	473	1
16		=B6		208°C	2,4	457	1
5		=B3		183°C	2,3	484	1

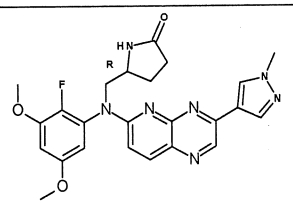
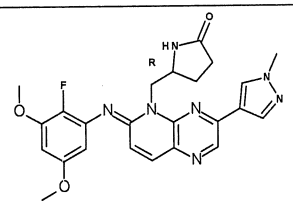
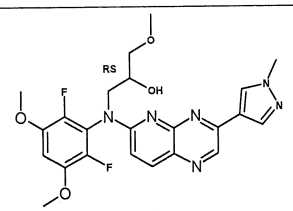
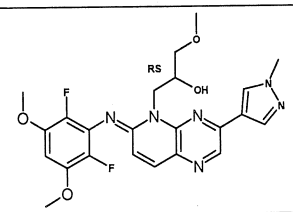
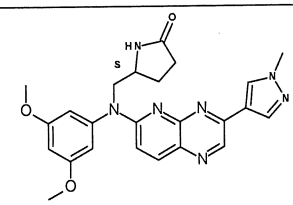
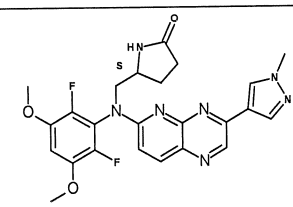
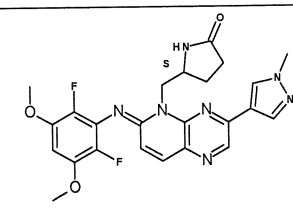
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/ MS
10		~B5	218°C		2,4	91	1
24		~C1	228°C		2,35	443	1
25		~C1		248°C	2,3	479	1
11		~B5		209°C	2,43	491	1
26		=C2	190°C		2,75	508	1
20		~B6		220°C	2,35	443	1

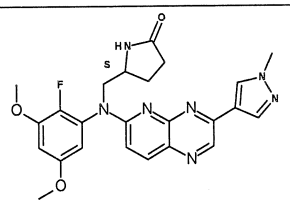
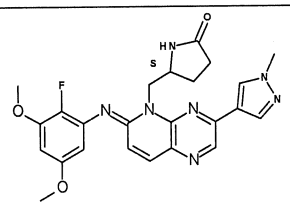
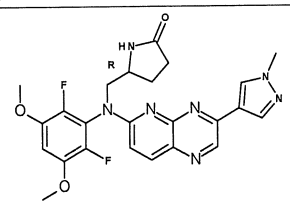
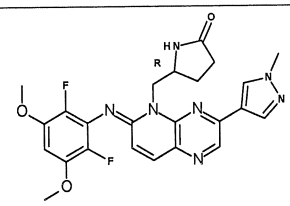
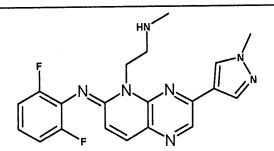
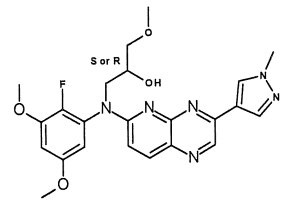
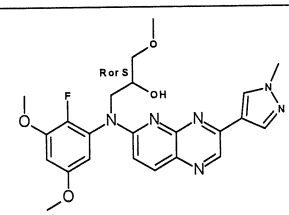
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
1		=B1			2,31	448	1
21		~B6			2,43	407	1
19		~B6		157°C	2,71	421	1
18		~B6		169°C	2,54	421	1
8		~B4		186°C	2,89	475	1
12		~B5		248°C	2,54	455	1
17		=B6		206°C	2,61	457	1

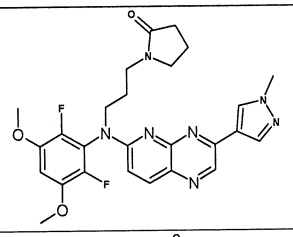
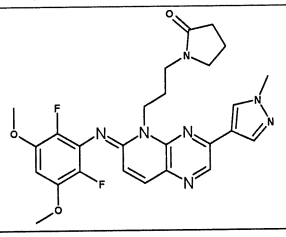
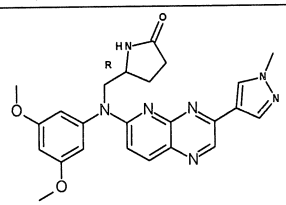
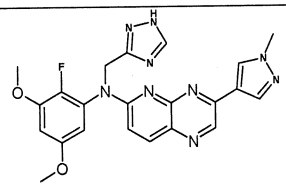
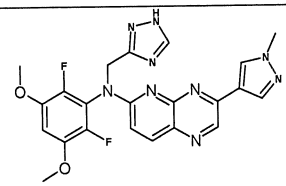
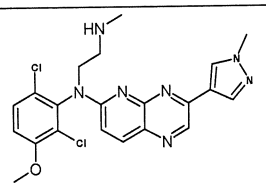
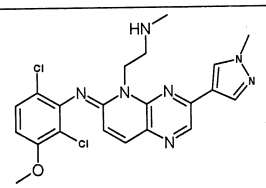
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/ MS
2		~B1	70°C		2,31	466	1
6		=B3	122°C		2,39	484	1
4		=B2		174°C	2,27	456	1
3		=B2		134°C	2,15	456	1
3a		=B2		159°C			
13		~B5					

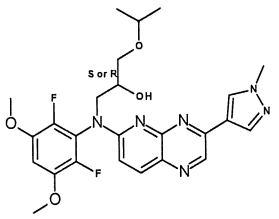
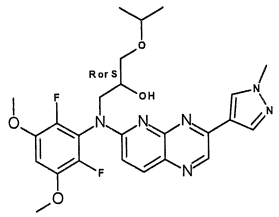
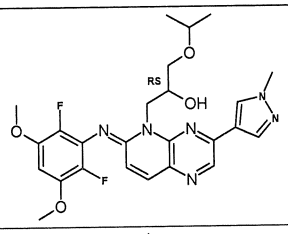
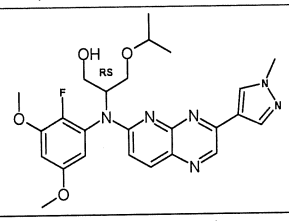
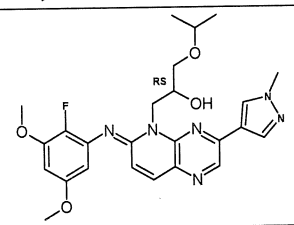
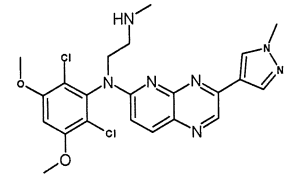
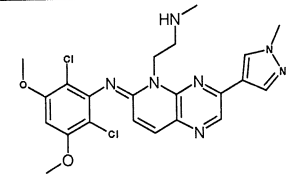
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
14		~B5	215		2,81	550	1
15		~B5					
22		=B7					
27			130		2,38	419	1
30			202		2,81	493	1
29			Gum at 100		3,04	493	1
31			200		3,00	511	1

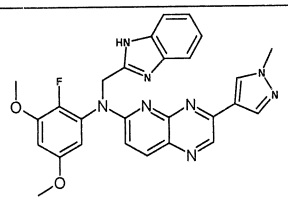
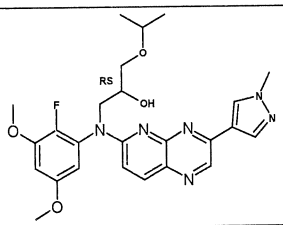
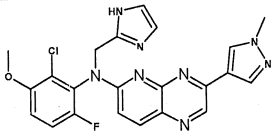
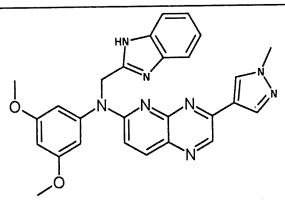
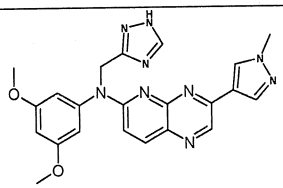
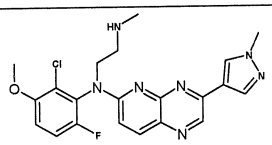
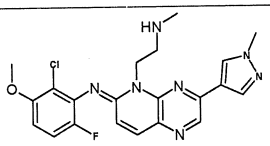
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
41			170		2,28	461	1
40				200	2,36	425	1
39			185		2,16	438	1
36			100		2,63	568	1
33				208	2,87	475	1
34				208	2,87	475	1
42				245	2,37	477	1

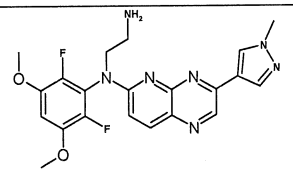
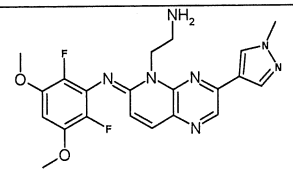
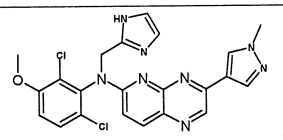
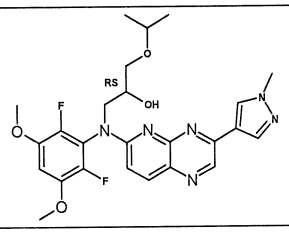
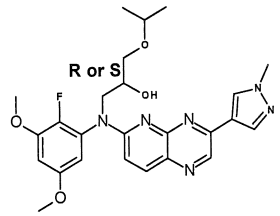
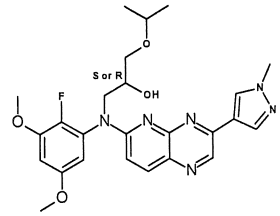
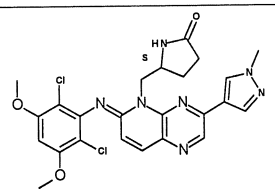
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
52			190		2,32	478	1
53			176		2,53	478	1
50			162-163		2,42	487	1
51			180		2,66	487	1
49			182		2,36	460	1
48			134		2,29	496	1
47			169		2,52	496	1

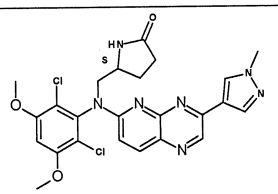
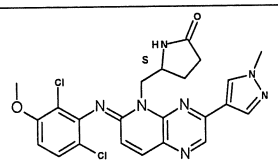
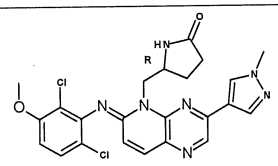
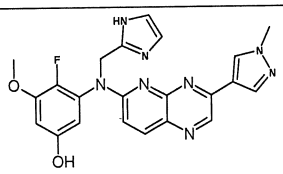
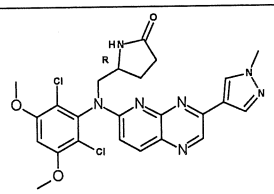
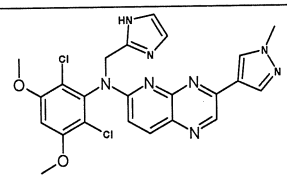
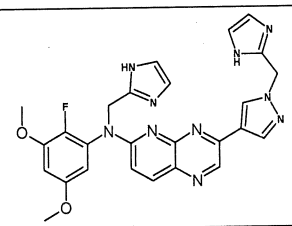
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
46			131		2,32	478	1
45			127		2,53	478	1
192			128		2,29	496	1
193			181		2,52	496	1
44			80		2,23	396	1
59			94-95		2,45	469	1
58			94-95		2,45	469	1

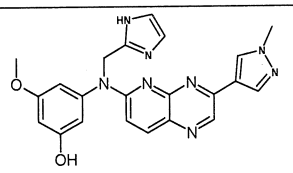
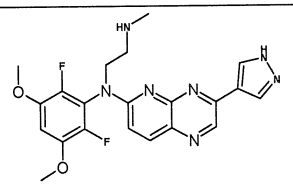
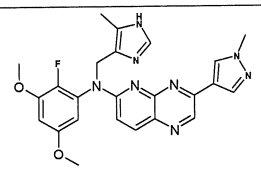
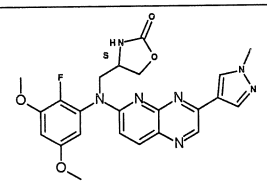
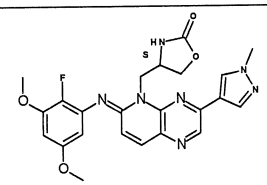
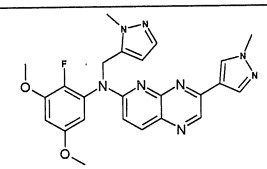
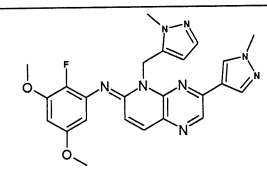
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
56			99 (gôm)		2,43	524	1
55			227		2,67	524	1
54			125 (gôm)		2,36	460	1
86			155		2,24	462	1
85			145		2,22	480	1
83			90		2,21	458	1
84			115		2,41	458	1

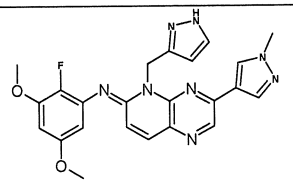
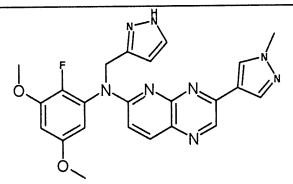
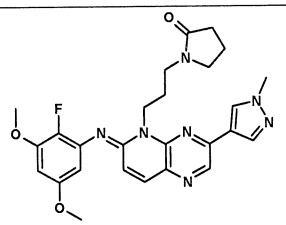
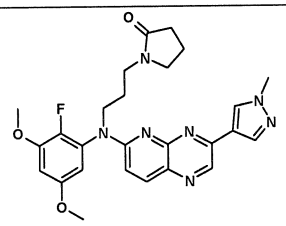
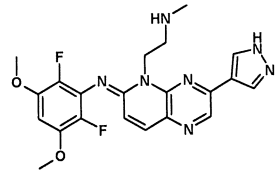
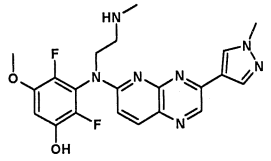
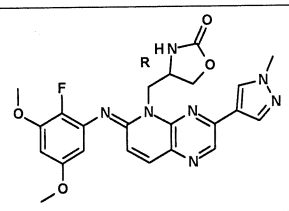
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
62			178		2,67	515	1
63			174		2,66	515	1
64			164		2,93	515	1
76			137-138		2,99	497	1
77			96-97		2,95	497	1
81			80°C (gôm)		2,25	488	1
82			100°C (gôm)		2,38	488	1

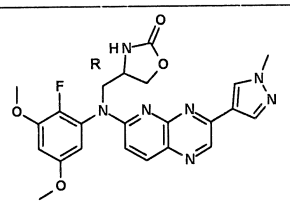
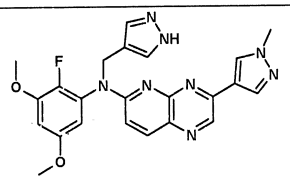
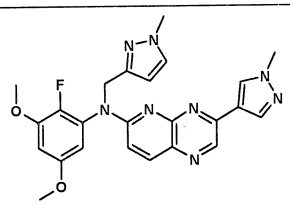
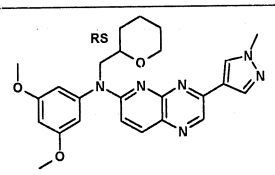
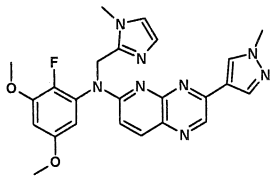
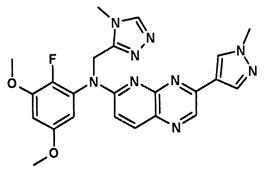
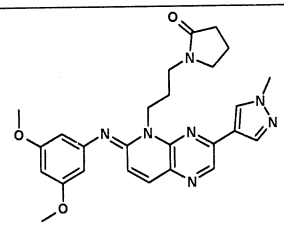
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
80			150°C, >260° C đa hình		2,59	511	1
75			148-149		2,71	497	1
73			174		2,30	465	1
72			>260		2,62	493	1
71			234		2,27	444	1
69			130		2,12	442	1
70				138	2,30	442	1

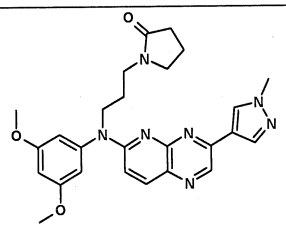
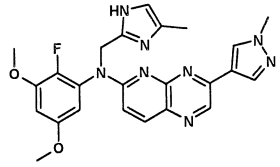
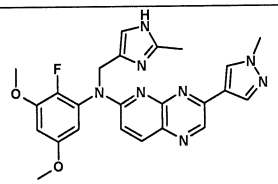
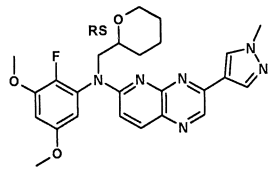
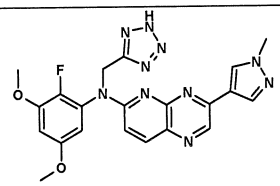
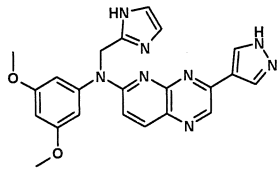
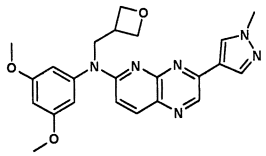
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
67				169	2,06	442	1
68				198	2,17	442	1
65			172		2,37	481	1
61			176		2,67	515	1
78			143-144		2,71	497	1
79			142		2,71	497	1
87			160		2,65	528	1

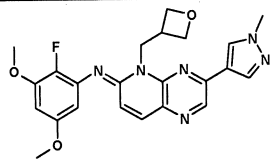
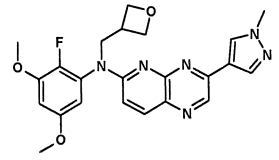
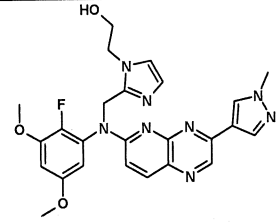
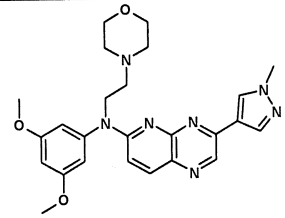
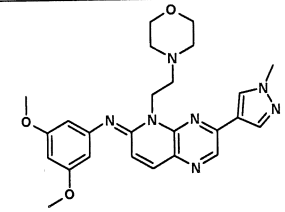
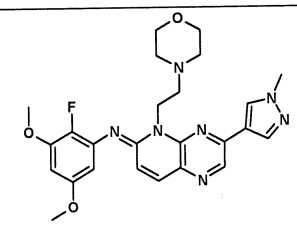
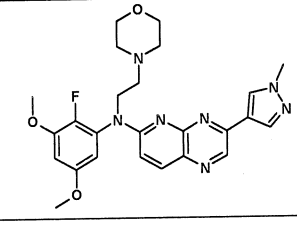
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
88			175-180		2,42	528	1
89				183	2,74	498	1
92					2,74	498	1
95			230		2,07	447	1
97			150		2,42	528	1
98			210		2,40	511	1
100			135 (gôm)		2,19	527	1

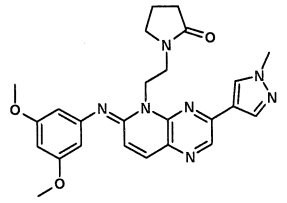
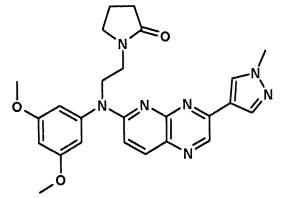
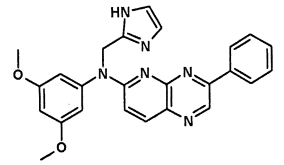
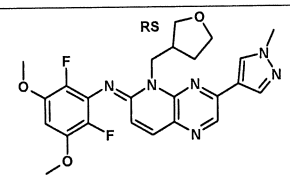
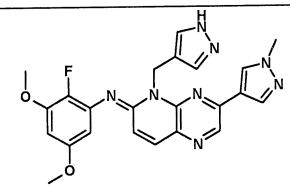
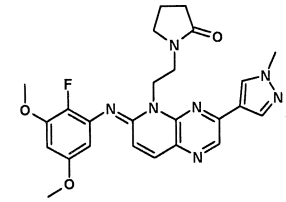
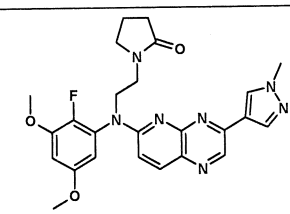
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
103			172 (gôm)		2,04	429	1
106				250	2,00	442	1
109			232		2,30	475	1
111				202	2,33	480	1
112				207	2,54	480	1
113			212		2,48	475	1
114			222		2,73	475	1

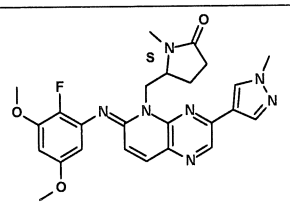
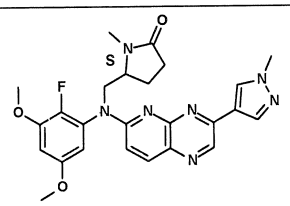
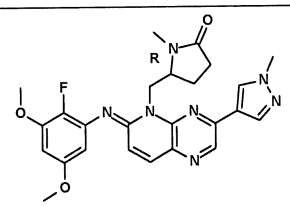
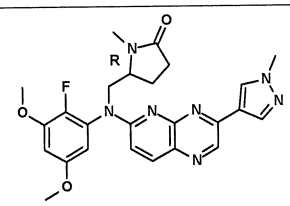
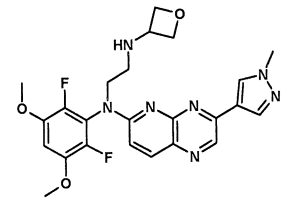
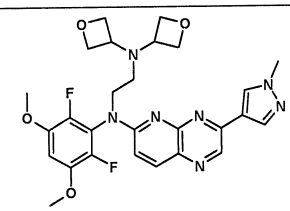
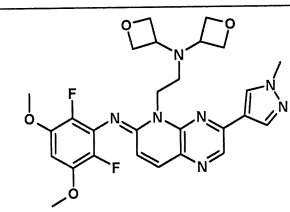
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/ MS
115			130 (gôm)		2,61	461	1
118			220		2,43	461	1
119			226		2,68	506	1
120			80 (gôm)		2,45	506	1
121				239	2,13	442	1
122			80 (gôm)		1,87	442	1
123				215	2,54	480	1

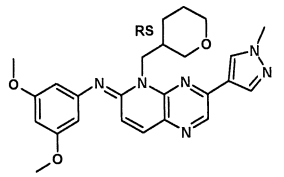
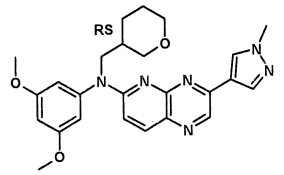
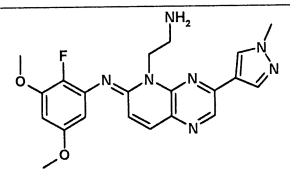
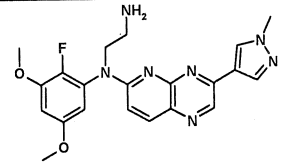
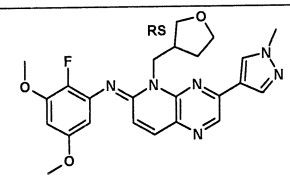
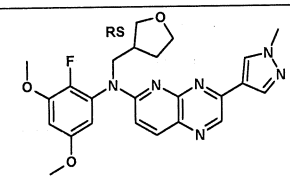
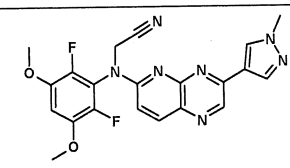
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
124				197	2,33	480	1
125			202		2,33	461	1
128			194		2,50	475	1
129			137		2,95	461	1
131			236		2,33	475	1
132				235	2,14	476	1
133			230		2,71	488	1

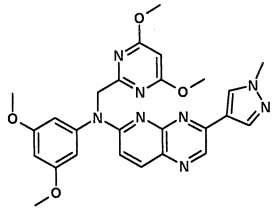
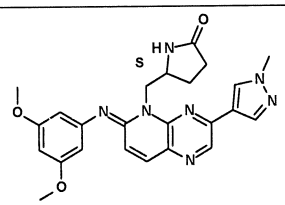
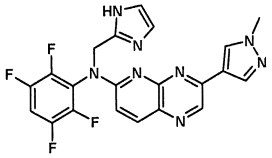
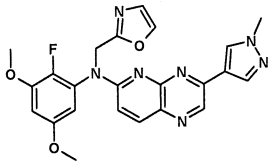
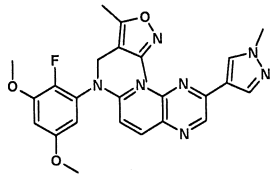
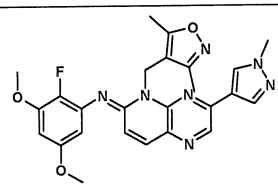
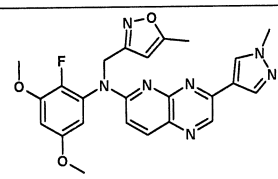
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
134			142		2,50	488	1
135			145	130	2,34	475	1
137			185-186		2,27	475	1
139			94		2,88	479	1
140			149 (gôm)		1,90	463	1
141				285	2,21	429	1
142			150 (gôm)		2,53	433	1

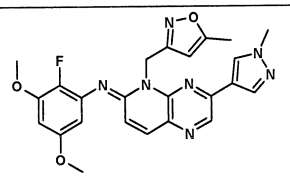
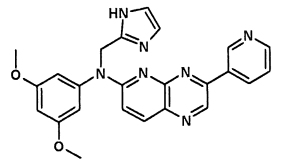
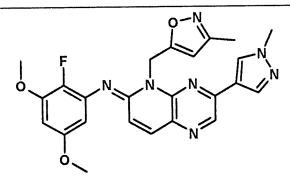
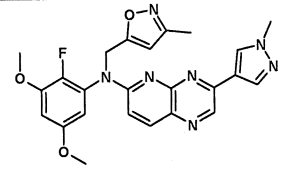
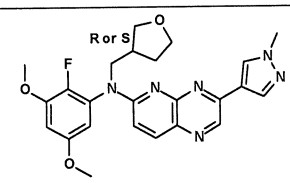
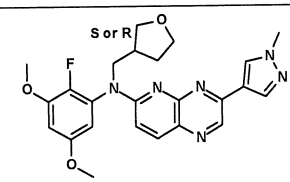
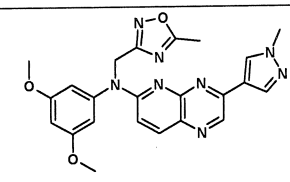
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
143			174		2,75	451	1
144			213		2,48	451	1
145				221	2,20	505	1
146			143 (gôm)		2,53	476	1
147			162 (gôm)		2,78	476	1
148			190 (gôm)		2,76	494	1
149			156 (gôm)		2,48	494	1

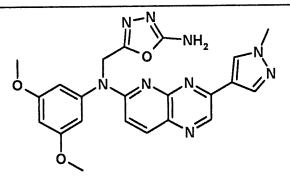
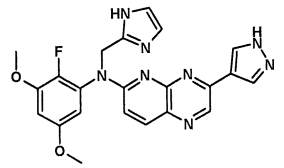
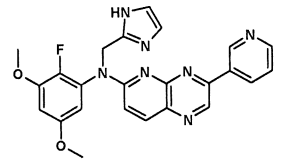
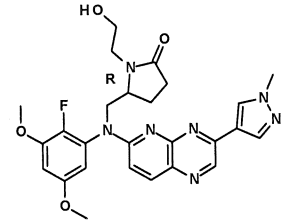
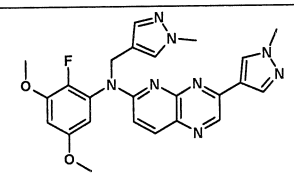
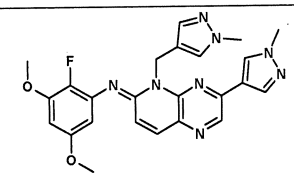
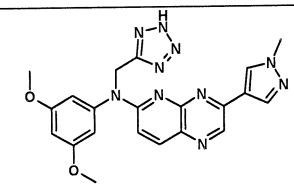
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
150			200	202	2,63	474	1
151			106	113	2,41	474	1
152			252		2,82	439	1
154			226		2,87	483	1
155			160		2,62	461	1
156			211	207	2,61	492	1
157			222	224	2,38	492	1

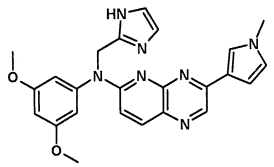
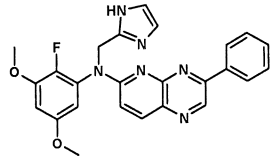
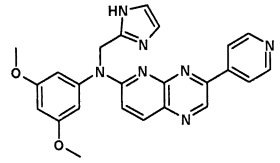
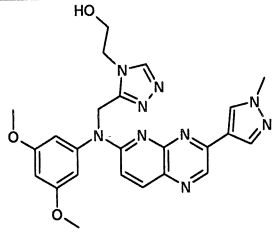
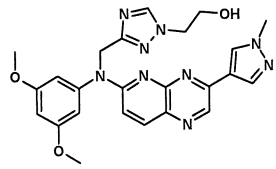
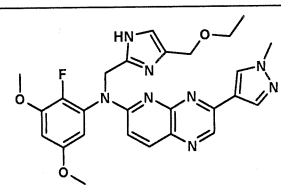
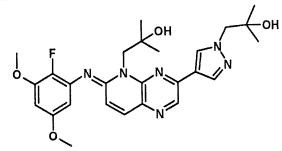
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
158				199	2,62	492	1
159			120		2,32	492	1
160				198	2,62	492	1
161			110		2,32	492	1
162				183	2,26	498	1
163				182	2,39	554	1
164				218	2,66	554	1

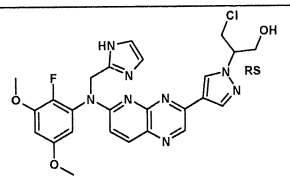
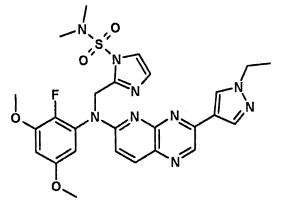
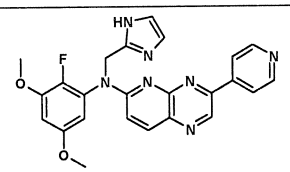
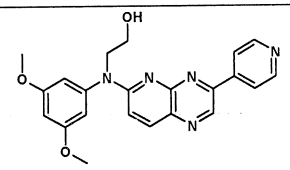
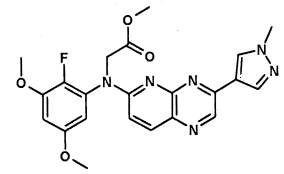
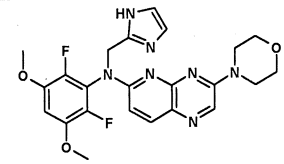
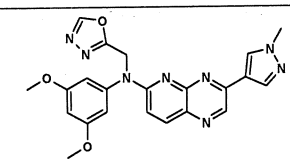
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
165			155		3,11	461	1
166			158		2,79	461	1
167				169	2,19	424	1
168				170	2,08	424	1
169			80 (gôm)		2,91	465	1
170			80 (gôm)		2,61	465	1
173			250		2,47	438	1

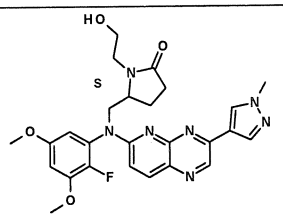
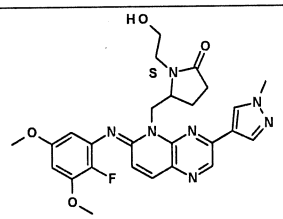
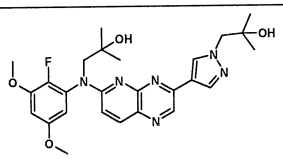
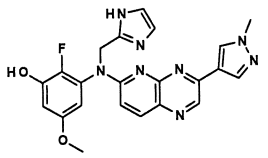
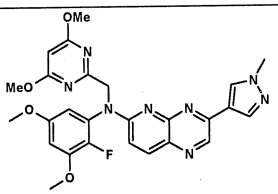
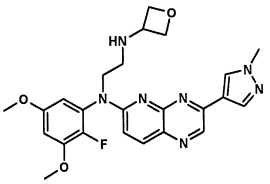
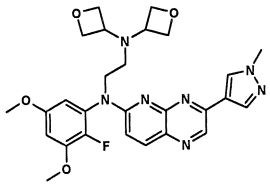
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
174				148	2,93	515	1
248			216		2,53	460	1
175			210-215		2,33	455	1
177				193	2,51	462	1
178				185	2,65	490	1
179			262		2,98	490	1
180				182	2,68	476	1

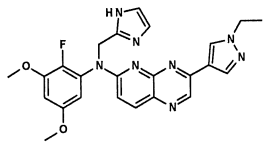
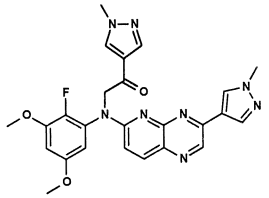
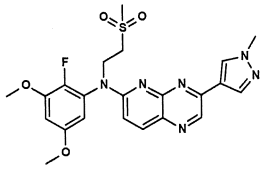
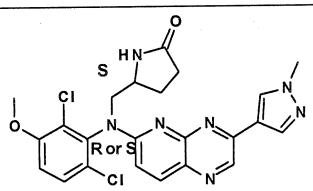
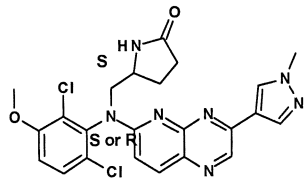
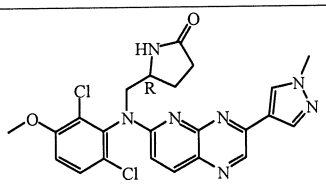
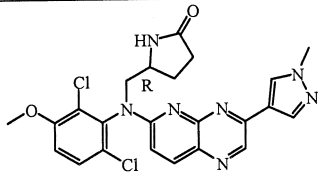
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/ MS
181			190		2,94	476	1
182				250	2,36	440	1
184			180		2,92	476	1
185				207	2,64	476	1
171			172		2,62	465	1
172			170		2,62	465	1
186			177		2,62	459	1

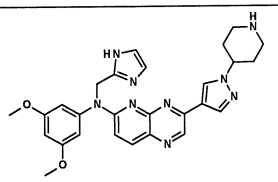
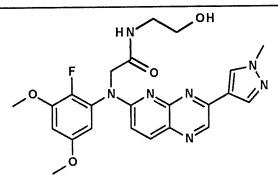
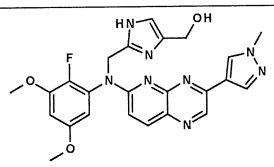
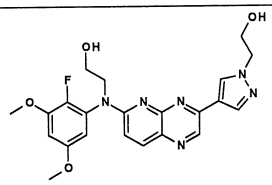
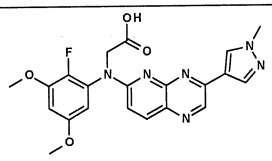
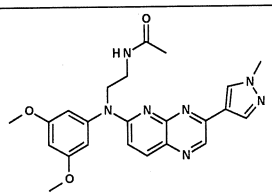
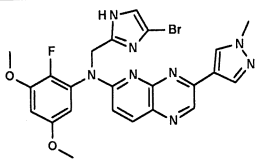
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
188			246		2,23	460	1
190			160 (gôm)		2,19	447	1
190a				245	2,33	458	1
194			102 (gôm)		2,24	522	1
195				197	2,44	475	1
196			162		2,78	475	1
197				249	1,92	445	1

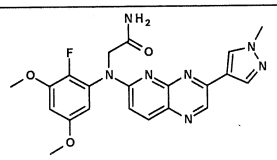
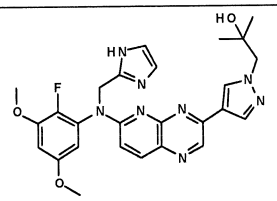
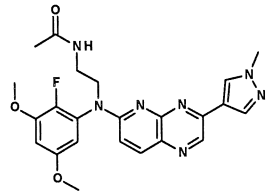
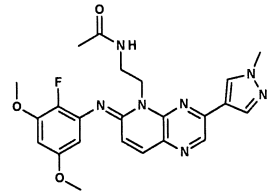
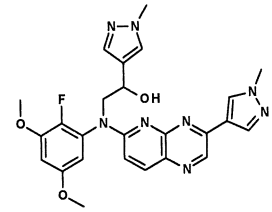
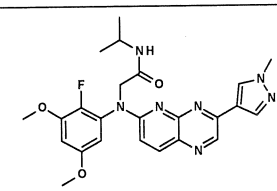
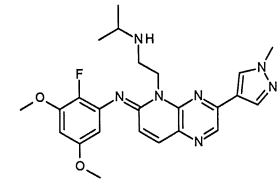
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
198				232	2,60	442	1
200				236	2,81	457	1
202					2,36	440	1
204					2,25	488	1
205					2,22	488	1
206			104 (gôm)		2,42	519	1
207			154		2,77	511	1

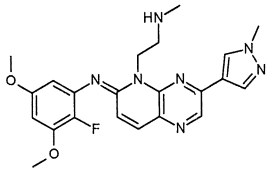
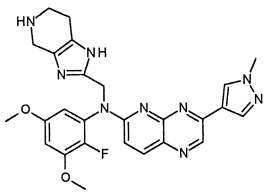
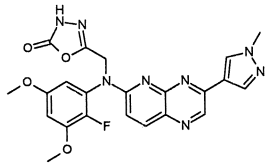
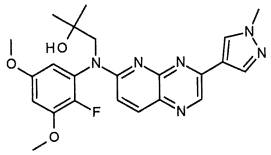
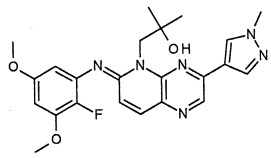
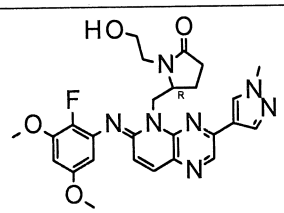
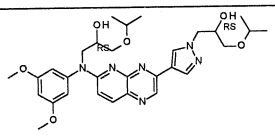
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
209			140 (gôm)		2,38	539	1
224							
211				252	2,34	458	1
213				203	2,46	404	1
214			98 (gôm)		2,60	453	1
215				222	2,31	484	1
217			240		2,4	445	1

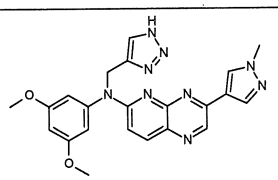
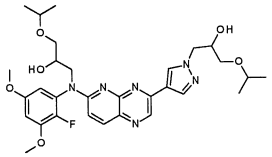
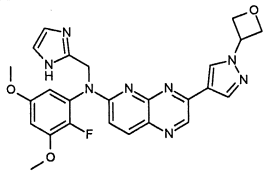
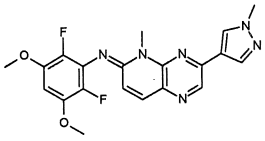
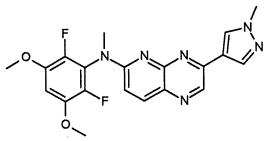
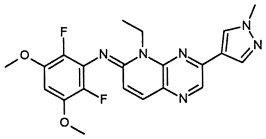
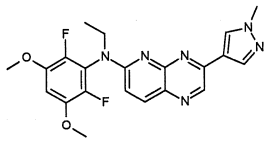
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
218			130		2,24	522	1
219			112		2,47	522	1
208			124	108,123	2,59	511	1
96			192		2,05	447	1
220				153	2,9	533	1
221				151	2,3	480	1
222			-	-	3,01	536	2

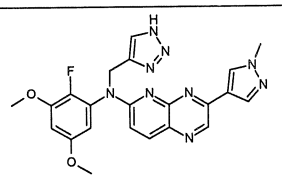
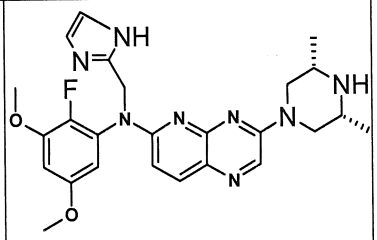
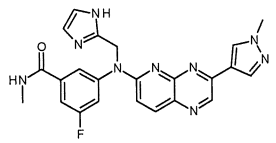
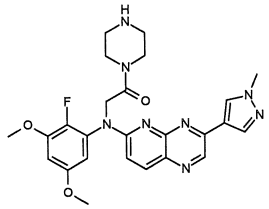
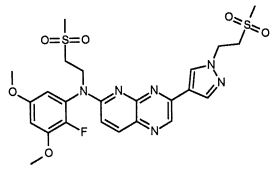
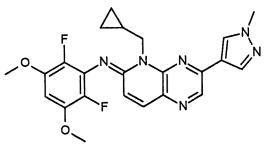
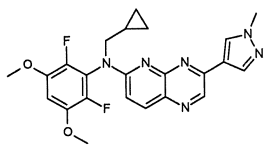
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/ MS
223			124 (gôm)		3,01	475	2
225			220		2,43	503	1
226				245	3,02	487	2
90			160		2,41	498	1
91			176		2,41	498	1
93	 R or S		160		2,41	498	1
94	 S or R		176 (gôm)		2,41	498	1

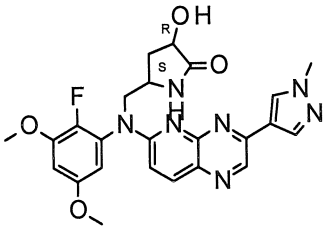
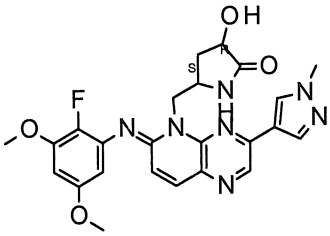
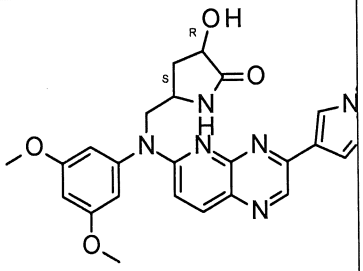
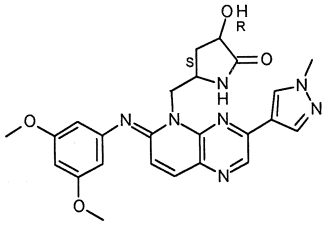
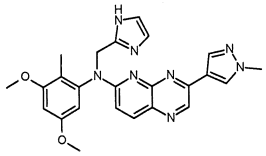
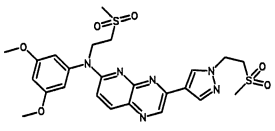
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
227				236	2,74	512	2
230			258		2,77	482	2
232			147 (gôm)		2,11	491	1
233			194		2,17	455	1
231			>260		2,43	439	2
235				193	2,29	448	1
238			128		2,58	539	1

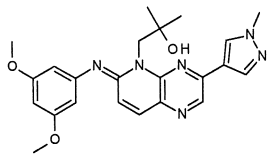
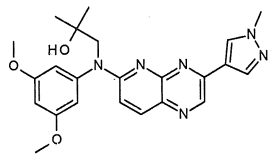
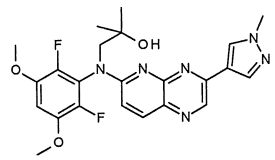
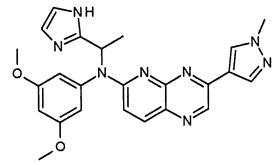
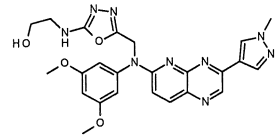
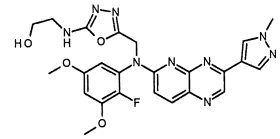
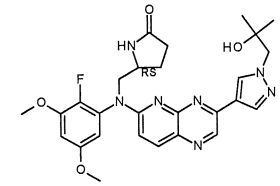
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
239			145		2,15	438	1
240			180		2,27	519	1
242				131	2,26	466	1
243				195	2,47	466	1
244			101 (gôm)		2,26	505	1
249			208		2,46	480	1
37			172		2,43	466	1

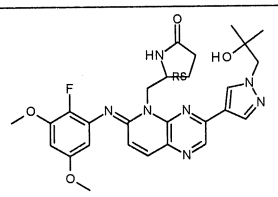
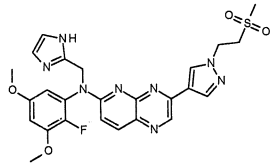
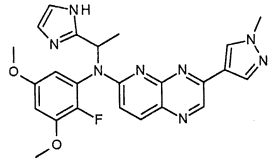
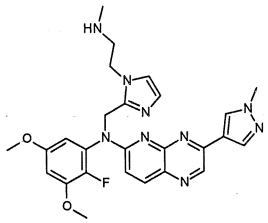
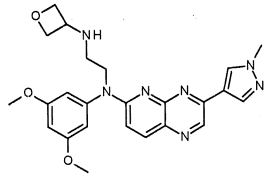
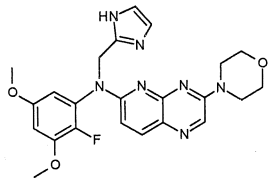
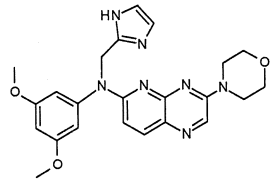
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
38			140		2,27	438	1
104			60 (gôm)		2,01	516	1
284			252		2,29	479	1
245				200	2,57	453	1
246			114-115		2,78	453	1
247			108 (gôm)		2,43	522	1
250			96 (gôm)		2,85	581	1

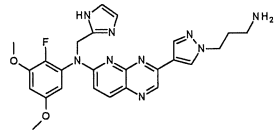
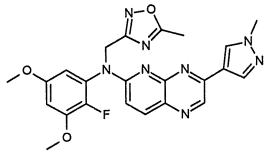
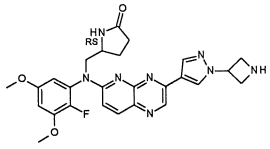
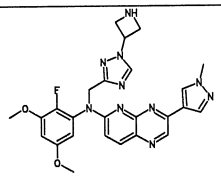
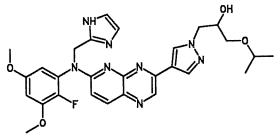
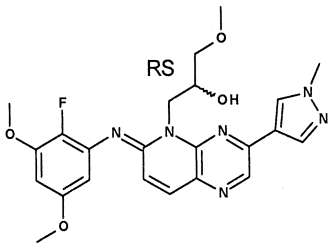
Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
251			247		2,33	444	1
252			60 (gôm)		2,79	599	1
253				235	2,26	503	1
255			199		2,8	413	1
254			210		2,54	413	1
257			205		2,99	427	1
256			207		2,67	427	1

Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
258			>260		2,29	462	1
259			154		2,08	493	1
261			180		1,97	458	1
262			100		2,03	507	1
266			180		2,36	579	1
267			195		3,16	453	1
268			212		2,83	453	1

Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
269			160 (gôm)		2,14	494	1
270				216	2,31	494	1
271			160 (gôm)		2,16	476	1
272			135 (gôm)		2,33	476	1
273				133	2,41	457	1
275			172		2,39	561	1

Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
277			174		2,82	435	1
276				217	2,65	435	1
278				234	2,52	471	1
280				238	2,32	457	1
282			104 (gôm)		2,15	504	1
283			162	145	2,12	522	1
285			114 (gôm)		2,28	536	1

Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
286			110 (gôm)		2,48	536	1
264			126 (gôm)		2,22	553	1
287				213	2,3	475	1
289			92 (gôm)		2,02	518	1
290			66 (gôm)		2,3	462	1
291				190	2,28	466	1
293			162		2,31	448	1

Hợp chất số	Cấu trúc hợp chất	Phương pháp	MP (°C) Kofler	MP (°C) DSC	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
295				171	1,98	504	1
297			170 (gôm)		2,53	477	1
299			133-134 (gôm)		2,05	519	1
301			126				1
302			Gôm ở 92		2,41	563	1
60			114		2,68	469	1

Phần phân tích

LC/GC/NMR

Dữ liệu LC/GC được báo cáo trong bảng A1 được xác định như sau.

Quy trình chung A

Phép đo LC được thực hiện bằng cách sử dụng Hệ thống Acquity UPLC (Sắc ký lỏng siêu cao áp) (Waters) có chứa bơm hai thành phần với bộ khử khí, bộ lấy mẫu tự động, bộ phát hiện dãy điot (DAD) và cột như được xác định trong các phương án tương ứng dưới đây, cột được giữ ở nhiệt độ 40°C. Dòng từ cột được đưa vào bộ phát hiện MS. Bộ phát hiện MS được tạo cấu hình với nguồn ion hoá phun điện tử. Điện áp kim mao dẫn là 3 kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở nhiệt độ 130°C trên Quattro (máy đo khối phổ bốn cực ba lần của hãng Waters). Nitơ được sử dụng làm khí ống phun. Việc thu dữ liệu được thực hiện bằng hệ dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Phương pháp 1

Ngoài quy trình chung A: UPLC pha đảo được thực hiện trên cột C18 Waters Acquity BEH (thể lai etylsiloxan/silic oxit bắc cầu) (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) với tốc độ dòng chảy là 0,343 ml/phút. Hai pha động (pha động A: 95% 7 mM amoni axetat / 5% axetonitril; pha động B: 100% axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 84,2% A và 15,8% B (được giữ trong thời gian 0,49 phút) đến 10,5% A và 89,5% B trong 2,18 phút, được giữ trong thời gian 1,94 phút và trở lại điều kiện ban đầu trong 0,73 phút, được giữ trong thời gian 0,73 phút. Thể tích truyền 2 µl được sử dụng. Điện áp hình nón là 20V đối với phương thức ion hoá dương và âm. Phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,2 giây bằng cách sử dụng độ trễ giữa các lần quét là 0,1 giây.

Quy trình chung B

Phép đo LC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống H-Class (Waters) UPLC (Sắc ký lỏng siêu cao áp) có chứa bơm bốn thành phần với bộ khử khí, bộ lấy mẫu tự động, bộ phát hiện dãy điot (DAD) và cột như được xác định trong các phương pháp tương ứng dưới đây, cột được giữ ở nhiệt độ 40°C. Dòng chảy từ cột được đưa vào bộ phát hiện MS. Bộ phát hiện MS được tạo cấu hình với nguồn ion hoá phun điện tử. Điện áp kim mao dẫn là 3 kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở 130°C trên SQD2 (máy đo phổ khối bốn cực đơn giản của hãng Waters). Nitơ được sử dụng làm khí ống phun. Việc thu dữ liệu được thực hiện bằng hệ dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Phương pháp 2

Ngoài quy trình chung B: UPLC pha đảo được thực hiện trên cột C18 Waters Acquity BEH (thể lai etylsiloxan/silic oxit bắc cầu) (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) với tốc độ dòng chảy là 0,343 ml/phút. Hai pha động (pha động A: 95% 7 mM amoni axetat / 5% axetonitril; pha động B: 100% axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 84,2% A và 15,8% B (được giữ trong thời gian 0,49 phút) đến 10,5% A và 89,5% B trong 2,18 phút, được giữ trong thời gian 1,94 phút và trở lại điều kiện ban đầu trong 0,73 phút, được giữ trong thời gian 0,73 phút. Thể tích truyền là 2 µl được sử dụng. Điện áp hình nón là 20V đối với phương thức ion hoá dương và âm. Phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,15 giây bằng cách sử dụng độ trễ giữa các lần quét là 0,05 giây.

DSC:

Đối với một số hợp chất được báo cáo trong bảng A1, điểm nóng chảy (m.p.) được xác định bằng hệ thống DSC1 Star^{e} (Mettler-Toledo). Điểm nóng chảy được đo với gradien nhiệt độ là 10°C/phút. Nhiệt độ lớn nhất là 350°C. Các giá trị là các giá trị đỉnh."

OR:

Sự quay quang học (optical rotation - OR) được đo bằng máy đo phân cực 341 Perkin Elmer.

Ánh sáng phân cực được cho đi qua mẫu với độ dài đường đi là 1 deximet và nồng độ mẫu là từ 0,250 đến 0,500 gam đối với mỗi 100 mililit.

$[\alpha]\ d^{T}$: (độ quay ánh sáng đỏ x 100) / (1,000 dm x nồng độ).

^{d} là dòng natri D (589 nanomet).

T là nhiệt độ (°C)

- Hợp chất số 33: $[\alpha]_{d}$: -10,78 ° (c 0,306 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 34: $[\alpha]_{d}$: +8,86 ° (c 0,271 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)

- Hợp chất số 52 $[\alpha]_d$: +48,03 ° (589 nm, c 0,279 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 53: $[\alpha]_d$: -18,15 ° (589 nm, c 0,336 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 49: $[\alpha]_d$: -117,78 ° (589 nm, c 0,343 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 48: $[\alpha]_d$: -27,31 ° (589 nm, c 0,3735 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 47: $[\alpha]_d$: +82,72 ° (589 nm, c 0,272 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 46: $[\alpha]_d$: -46,92 ° (589 nm, c 0,3325 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số45: $[\alpha]_d$: +16,12 ° (589 nm, c 0,3785 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 192: $[\alpha]_d$: +26,85 ° (589 nm, c 0,406 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 193: $[\alpha]_d$: -84,89 ° (589 nm, c 0,2945 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 59: $[\alpha]_d$: độ chính xác đến thấp
- Hợp chất số 58: $[\alpha]_d$: độ chính xác đến thấp
- Hợp chất số 54: $[\alpha]_d$: +108,08 ° (589 nm, c 0,198 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 62: $[\alpha]_d$: -31,87 ° (589 nm, c 0,251 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 63: $[\alpha]_d$: +31 ° (589 nm, c 0,2645 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 78: $[\alpha]_d$: độ chính xác đến thấp
- Hợp chất số 79: $[\alpha]_d$: độ chính xác đến thấp

- Hợp chất số 87: $[\alpha]_d$: +67,18 ° (589 nm, c 0,262 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 88: $[\alpha]_d$: -23,68 ° (589 nm, c 0,228 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 89: $[\alpha]_d$: +67,88 ° (589 nm, c 0,33 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 92: $[\alpha]_d$: -68,09 ° (589 nm, c 0,3525 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 97: $[\alpha]_d$: +18,15 ° (589 nm, c 0,303 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 123: $[\alpha]_d$: -30,89 ° (589 nm, c 0,3075 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 124 $[\alpha]_d$: +23,82 ° (589 nm, c 0,319 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 158: $[\alpha]_d$: +23,58 ° (589 nm, c 0,335 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 159 $[\alpha]_d$: -158,03 ° (589 nm, c 0,274 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 160: $[\alpha]_d$: -24,04 ° (589 nm, c 0,312 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 161: $[\alpha]_d$: +147,79 ° (589 nm, c 0,272 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 218: $[\alpha]_d$: -137,19 ° (589 nm, c 0,199 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C
- Hợp chất số 90: $[\alpha]_d$: -20,09 ° (589 nm, c 0,3185 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 91: $[\alpha]_d$: -34,93 ° (589 nm, c 0,292 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)

- Hợp chất số 93: $[\alpha]_d$: +20,07 ° (589 nm, c 0,294 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
- Hợp chất số 94: $[\alpha]_d$: +36,67 ° (589 nm, c 0,3 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)

Dữ liệu NMR

Các thí nghiệm NMR dưới đây được thực hiện bằng cách sử dụng máy đo phổ Bruker Avance 500 và Bruker Avance DRX 400 ở nhiệt độ môi trường, bằng cách sử dụng khoá đơteri bên trong và được lắp với đầu dò cộng hưởng ba lần ngược (^{1}H, ^{13}C,^{15}N TXI) đối với 500MHz và với đầu dò cộng hưởng hai lần ngược (^{1}H, ^{13}C, SEI) đối với 400MHz. Độ dịch chuyển hoá học (δ) được báo cáo theo phần triệu (ppm).

Hợp chất 3

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (br.s, 1H), 7,14 (t, J = 8,0Hz, 1H), 6,68 (br.s, 1H), 3,94-4,13 (m, 11H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).

Hợp chất 1

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,82 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,69 (spt, J = 6,2 Hz, 1H), 1,77 (br.s, 1H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Hợp chất 2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,53-6,92 (m, 3H), 4,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,69 (spt, J = 6,1 Hz, 1H), 1,62 (br.s, 1H), 0,94 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Hợp chất 23

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,82 (br.s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,80 – 7,16 (m, 3H), 6,77 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 1H), 5,27 (br.s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Hợp chất 24

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,72 (br.s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 6,52 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 6H).

Hợp chất 52

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,82 (br. s., 2H), 6,65 - 6,78 (m, 1H), 3,72 - 4,12 (m, 12H), 2,05 - 2,27 (m, 3H), 1,80 (br. s., 1H)

Hợp chất 53

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 1,58, 10,09 Hz, 1H), 6,37 - 6,43 (m, 1H), 6,06 - 6,13 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 6,9, 12,6 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 6,9, 12,6 Hz, 1H), 4,14 - 4,23 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,28 - 2,40 (m, 1H), 1,95 - 2,15 (m, 3H)

Hợp chất 47

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,77 (m, 2H), 4,13 - 4,24 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 2,27 - 2,40 (m, 1H), 1,97 - 2,14 (m, 3H)

Hợp chất 46

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,79 - 6,91 (m, 2H), 6,66 - 6,78 (m, 1H), 3,74 - 4,16 (m, 12H), 2,05 - 2,26 (m, 3H), 1,80 (br. s., 1H)

Hợp chất 55

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,61 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,34 - 3,42 (m, 4H), 2,18 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 2H)

Hợp chất 86

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (br. s., 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,82 - 7,03 (m, 1H), 6,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,70 (br. s., 1H), 5,36 (br. s., 2H), 3,82 - 3,97 (m, 6H), 3,72 (s, 3H)

Hợp chất 95

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (br. s., 1H), 9,67 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,71 - 6,90 (m, 2H), 6,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,22 - 6,00 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H)

Hợp chất 111

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,89 (br. s., 1H), 6,59 - 6,93 (m, 3H), 4,03 - 4,57 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)

Hợp chất 221

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,8, 6,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 2H), 4,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,06 (br. s., 2H), 3,94 (s, 3H), 3,86 - 3,91 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,76 (br. s., 2H), 2,54 - 2,67 (m, 1H)

Hợp chất 242

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,14 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 3,0, 6,8 Hz, 1H), 6,73 – 6,80 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 3,0, 5,2 Hz, 1H), 3,98 - 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,37 - 3,47 (m, 2H), 1,74 (s, 3H)

Phần dược lý

Thử nghiệm sinh học A

FGFR1 (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30 µL, FGFR1 (h) (25 ng/ml) được ủ với 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-

100, 500 nM Btn-Flt3 và 5 µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối cùng). Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng phản ứng được dừng lại với 2,27 nM P-Tyr kháng EU, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang theo thời gian (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer - TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

FGFR2 (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30 µL, FGFR2 (h) (150 ng/ml) được ủ với 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btn-Flt3 và 0,4 µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối cùng). Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng phản ứng được dừng lại với 2,27 nM P-Tyr kháng EU, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang theo thời gian (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

FGFR3 (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30 µL, FGFR3 (h) (40 ng/ml) được ủ với 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btn-Flt3 và 25 µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối cùng). Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng phản ứng được dừng lại với 2,27 nM P-Tyr kháng EU, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang theo thời gian (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối).

Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

FGFR4 (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30 µL, FGFR4 (h) (60 ng/ml) được ủ với 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btn-Flt3 và 5 µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối cùng). Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng phản ứng được dừng lại với 2,27 nM P-Tyr kháng EU, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang theo thời gian (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

KDR (VEGFR2) (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30 µL, KDR (h) (150 ng/ml) được ủ với 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btn-Flt3 và 3 µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối cùng). Sau khi ủ trong thời gian 120 phút ở nhiệt độ trong phòng phản ứng được dừng lại với 2,27 nM P-Tyr kháng EU, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang theo thời gian (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

Ba/F3-FGFR1 (trừ IL3 hoặc cộng IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100 nl của dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50 µl môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phẩm đỏ phenol, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 µg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào mỗi giếng của tế bào được biến nạp Ba/F3-FGFR1. Các tế bào được đặt trong thiết bị ủ ở 37°C và 5% CO_2. Sau 24 giờ, 10 µl dung dịch Alamar Blue (0,5 mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5 mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm phosphat) được bổ sung vào giếng, ủ trong thời gian 4 giờ ở 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đọc đĩa huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) wdưới dạng xác định được và được dùng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

Dưới dạng sàng lọc ngược, thí nghiệm giống như vậy được thực hiện trong sự có mặt của 10 ng/ml IL3 chuột.

Ba/F3-FGFR3 (trừ IL3 hoặc cộng IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100 nl của dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50 µl môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phẩm đỏ phenol, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 µg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào mỗi giếng của tế bào được biến nạp Ba/F3-FGFR3. Các tế bào được đặt trong thiết bị ủ ở 37°C và 5% CO_2. Sau 24 giờ, 10 µl dung dịch Alamar Blue (0,5 mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5 mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm phosphat) được bổ sung vào giếng, được ủ trong thời gian 4 giờ ở 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đọc đĩa huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được dùng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

Dưới dạng sàng lọc ngược, thí nghiệm giống như vậy được thực hiện trong sự có mặt của 10 ng/ml IL3 chuột.

Ba/F3-KDR (trừ IL3 hoặc cộng IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100 nl của dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50 µl môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phẩm đỏ phenol, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 µg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào mỗi giếng của tế bào được biến nạp Ba/F3-KDR. Tế bào được đặt trong thiết bị ủ ở 37°C và 5% CO_2. Sau khi 24 giờ, 10 µl dung dịch Alamar Blue (0,5 mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5 mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm Phosphat) được bổ sung vào giếng, được ủ trong thời gian 4 giờ ở 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đọc đĩa huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được dùng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

Dưới dạng sàng lọc ngược, thí nghiệm giống như vậy được thực hiện trong sự có mặt của 10 ng/ml IL3 chuột.

Ba/F3-Flt3 (trừ IL3 hoặc cộng IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100 nl của dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50 µl môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phẩm đỏ phenol, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 µg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào mỗi giếng của tế bào được biến nạp Ba/F3-Flt3. Các tế bào được đặt trong thiết bị ủ ở 37°C và 5% CO_2. Sau 24 giờ, 10 µl dung dịch Alamar Blue (0,5 mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5 mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm phosphat) được bổ sung vào giếng, được ủ trong thời gian 4 giờ ở 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đo đĩa huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được dùng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

Dưới dạng sàng lọc ngược, thí nghiệm giống như vậy được thực hiện trong sự có mặt của 10 ng/ml IL3 chuột.

Ba/F3-FGFR4 (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100 nl của dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50 µl môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phẩm đỏ phenol, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 µg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào mỗi giếng của tế bào được biến nạp Ba/F3-FGFR4. Các tế bào được đặt trong thiết bị ủ ở 37°C và 5% CO_2. Sau 24 giờ, 10 µl dung dịch Alamar Blue (0,5 mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5 mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm phosphat) được bổ sung vào giếng, được ủ trong thời gian 4 giờ ở 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đọc đĩa huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, tác dụng ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (trong khoảng từ 10 µM đến 0,1 nM) được xác định và được dùng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

Dữ liệu đối với các hợp chất theo sáng chế trong các thử nghiệm ở trên được nêu trong bảng A2.

Bảng A2 (nếu dữ liệu được tạo ra nhiều lần đối với hợp chất hoặc các mẻ khác nhau được thử nghiệm, giá trị trung bình được báo cáo)

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
7	8,5	8,4	8,8	8,2	6,7	7,0	<5	7,1	<5	5,1	<5	<5	<5	6,53
9	8,25	7,9	7,8	7,6	7,3	7,4	<5	~7,2	<5	5,95	<5	<5	<5	6,79
16	8,0	7,8	7,6	7,6	7,0	8,0	<5	7,8	<5	6,2	<5	5,18	<5	7,7
5	8,8	8,4	8,8	8,2	7,1	8,7	5,2	8,3	<5	6,35	<5	5,66	<5	~8,21
10	7,8	7,45	7,2	7,0	7,5	8,1	<5	7,85	<5	6,2	<5	5,12	<5	7,57
25	8,1	7,85	8,6	8,45	7,1	8,8	5,2	8,5	<5	6,7				~8,23
11	7,3	7,3	8,15	7,7	6,4	7,4	<5	7,2	<5	6,3				~7,02
26	7,3	7,2	7,4	7,2	6,3	6,8	<5	~5,55	<5	<5	<5	<5	<5	<5
20	7,6	6,9	8,8	8,4	6,5	8,35	<5	8,15	<5	6,53	<5	5,23	<5	7,63
17	9,6	8,9	9,4	9,3	8,4	8,7	<5	8,6	<5	6,8				
6	9,0	8,3	8,5	8,3	7,3	8,0	<5	7,6	<5	5,7				
12	8,8	8,4	8,6	7,9	7,4	7,3	<5	7,1	<5	5,5				6,26
8	8,9	8,2	8,7	8,5	6,9	7,6	<5	7,6	<5	5,3				6,66
18	8,7	8,4	9,0	8,5	7,3	7,4	<5	7,3	<5	5,5				~6,64
21	8,7	8,4	9,1	8,3	7,2	7,3	<5	7,3	<5	5,6				6,69
1	8,3	7,6	8,3	7,6	6,6	8,5	<5	8,1	<5	5,6				~7,06

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
2	8,7	8,3	8,5	8,1	7,1	8,3	<5	8,0	<5	6,2				7,64
19	9,4	8,9	9,5	9,4	8,3	8,0	<5	8,0	<5	6,4				
4	8,9	8,4	8,5	8,1	7,2	7,3	<5	6,9	<5	5,4				
3	8,87	8,51	8,59	8,19	7,66	8,38	<5	~8,04	<5	6,48	<5			7,37
24	9,26	8,95	9,22	9,13	7,97	8,46	<5	8,20	<5	6,22	<5			7,77
24- muối axit clohydric	9,11	8,85	8,99	8,92	8,14	8,16	<5	7,96	<5	5,92	<5			7,77
24- muối phosphat	9,15	8,91	9,08	8,99	7,84	8,42	<5	7,74	<5	6,05	<5			7,47
24- muối sulphat	9,26	8,89	~9,04	9,12	7,88	8,29	<5	~8,15	<5	6,15	<5			7,57
24- muối DL-tartrat	9,45	8,88	9,13	8,95	7,93	8,47	<5	8,21	<5	6,30	<5			7,62
24- muối fumarat	9,20	8,90	9,07	8,92	7,93	8,46	<5	~8,61	<5	6,38	<5			7,85
23	9,13	8,84	8,97	9,00	8,15	8,85	<5	~8,40	<5	6,74	<5			8,02
23- muối axit clohydric	9,36	8,85	9,11	9,07	8,17	8,81	<5	~8,58	<5	6,68	<5			7,98

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
23- muối phosphat	9,33	8,72	8,96	9,01	8,10	8,83	<5	~8,64	<5	7,03	<5			8,15
23- muối sulfat	9,23	8,68	8,95	8,90	8,10	8,94	<5	~8,64	<5	6,51	<5			7,88
23- muối fumarat	9,32	8,82	~9,05	9,10	8,29	8,85	<5	~8,67	<5	6,67	<5			7,94
23- muối lactat	9,30	8,86	9,02	8,96	8,18	8,29	<5	~8,14	<5	6,83	<5			8,13
27	7,72	8,18	8,41	7,95	6,30	6,14	<5	~6,54	<5	<5	<5	<5	<5	6,09
29	9,17	8,68	9,04	8,82	7,77	7,71	<5	~7,57	<5	5,77	<5	<5	<5	7,18
30	8,82	8,33	8,66	8,58	7,19	7,88	<5	7,80	<5	5,69	<5	<5	<5	7,35
31	9,35	8,67	9,05	9,03	7,93	8,10	<5	8,05	<5	6,05	<5	<5	<5	7,55
33	9,06	8,69	9,15	8,85	7,12	7,60	<5	~7,64	<5	5,26	<5			~7,03
34	8,45	8,34	8,87	8,15	6,48	7,18	<5	6,97	<5	<5	<5			6,64
36	8,81	8,40	8,77	8,83	7,56	7,72	<5	~7,57	<5	5,67	<5	<5	<5	7,30
37	8,79	8,35	8,06	7,81	7,34	7,78	<5	~7,65	<5	6,11	<5	<5	<5	6,78
38	8,61	8,34	8,31	7,75	7,13	6,92	<5	6,27	<5	5,13	<5	<5	<5	5,74
39	8,66	8,27	8,40	7,96	7,33	7,97	<5	~7,61	<5	~6,19	<5	<5	<5	6,73
40	9,14	8,83	9,19	8,74	7,76	7,80	<5	7,84	<5	6,00	<5			7,04
41	9,44	8,88	9,23	9,12	8,27	7,99	<5	8,08	<5	6,70	<5			7,47

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
42	8,86	8,69	8,67	8,52	8,05	8,57	<5	~8,3	<5	6,89	<5			7,35
44	6,31	6,66	~6,1	5,55	<6	5,12	<5	<5	<5	<5	<5			<5
193	9,26	9,10	9,38	9,02	8,14	8,01	<5	~8,06	<5	6,28	<5			7,00
192	8,94	8,60	8,81	8,68	7,86	7,73	<5	7,78	<5	6,11	<5			7,01
45	8,83	8,72	8,87	8,40	7,87	7,14	<5	7,07	<5	~5,96	<5			6,59
46	8,74	8,61	8,82	8,41	7,38	7,33	<5	7,42	<5	5,35	<5			6,76
47	9,18	8,85	~9,03	8,84	7,90	7,86	<5	~7,76	<5	6,28	<5			6,70
48	8,90	8,49	8,77	8,66	7,61	8,00	<5	~7,94	<5	6,03	<5			6,89
49	8,49	8,71	8,79	8,20	7,22	6,78	<5	~6,85	<5	5,16	<5			6,24
51	9,23	8,89	9,30	9,28	8,11	8,48	<5	~8,03	<5	5,93	<5			7,77
50	8,76	8,41	8,44	8,49	7,66	8,10	<5	~8,11	<5	6,23	<5			7,66
53	8,92	8,79	8,96	8,48	7,91	7,47	<5	7,54	<5	5,99	<5			6,85
52	8,59	8,57	8,71	8,32	7,60	7,10	<5	7,10	<5	5,56	<5			6,55
54	8,17	8,31	8,52	7,76	7,18	6,64	<5	6,83	<5	5,39	<5			6,05
55	9,22	8,90	9,31	9,35	8,55	8,12	5,11	8,19	<5	7,13	<5			7,71
56	9,05	8,55	8,56	8,64	8,11	7,53	<5	7,87	<5	6,60	<5			7,41
58	8,87	8,71	8,90	8,67	7,46	7,51	<5	7,43	<5	5,97	<5			7,09
59	~8,75	8,74	8,91	8,66	7,60	7,60	<5	7,71	<5	5,73	<5			7,19

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
61	8,65	8,38	8,40	8,39	7,78	7,56	<5	7,87	<5	6,29	<5			7,56
65	7,41	~7,95	7,46	~6,45	6,72	5,97	<5	6,04	<5	5,06	<5			5,21
68	9,24	8,80	8,79	8,70	7,80	7,86	<5	7,70	<5	6,07	<5			7,14
67	9,09	8,75	8,92	8,56	7,84	8,20	<5	7,83	<5	6,59	<5			7,37
69	8,52	8,37	8,19	7,41	6,38	7,06	<5	6,76	<5	5,13	<5			6,11
70	7,40	7,63	7,41	7,03	6,27	5,75	<5	6,31	<5	<5	<5			5,69
71	8,97	8,81	9,11	8,79	7,72	7,49	<5	7,71	<5	6,03	<5			7,14
72	8,73	8,70	8,92	8,90	7,88	7,21	<5	~7,64	<5	5,83	<5			7,06
73	8,62	8,55	8,55	7,82	7,20	7,59	<5	7,46	<5	5,55	<5			6,50
75	8,67	8,58	8,71	8,65	7,63	7,76	<5	7,75	<5	6,16	<5			7,33
77	8,57	8,50	8,75	8,52	7,54	7,37	<5	7,38	<5	5,33	<5			6,46
64	9,11	8,79	9,08	9,00	8,13	8,40	<5	8,12	<5	6,31	<5			7,52
80	8,87	8,58	8,74	8,81	7,99	7,76	<5	8,08	<5	5,79	<5			7,36
82	7,93	7,97	7,85	6,74	6,31	6,67	<5	~6,61	<5	<5	<5			5,43
81	8,23	8,04	8,09	7,15	6,71	7,04	<5	6,67	<5	5,36	<5			5,76
76	6,52	6,33	6,98	6,67	<6	5,55	<5	5,64	<5	<5	<5			5,20
63	8,43	8,21	8,20	8,22	7,80	7,90	<5	7,97	<5	6,58	<5			7,49
62	8,39	8,11	8,26	8,48	7,49	8,06	<5	8,10	<5	6,21	<5			7,92

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
84	6,65	6,90	6,44	5,45	<6	5,15	<5	~5,11	<5	<5	<5			<5
83	7,12	7,31	6,98	6,03	<6	5,36	<5	~5,66	<5	<5	<5			<5
85	8,99	8,69	8,67	8,65	8,17	8,28	<5	8,14	<5	6,43	<5			7,66
86	8,90	8,85	9,00	8,95	8,12	7,74	<5	~7,90	<5	6,24	<5			7,33
78	8,62	8,56	8,63	8,60	7,82	7,59	<5	7,70	<5	6,13	<5			7,03
79	8,63	8,53	8,78	8,70	7,59	7,58	<5	7,63	<5	5,73	<5			7,28
87	8,39	8,22	8,34	7,41	6,93	6,84	<5,04	~6,93	<5	5,45	<5			5,89
89	7,03	7,15	7,01	~5,95	6,47	5,18	<5	5,14	<5	<5	<5			<5
92	7,21	7,52	7,33	6,25	6,51	<5	<5	~5,61	<5	<5	<5			<5
95	9,38	9,02	9,35	9,27	8,56	8,83	5,13	~8,46	<5,03	6,85	<5			8,03
88	7,89	8,04	8,17	7,37	6,99	6,68	<5	6,57	<5	5,14	<5			5,65
97	8,28	8,18	8,33	7,58	7,02	6,80	<5	~6,83	<5	5,35	<5			5,95
98	~8,41	8,36	8,57	8,11	7,78	7,72	<5	7,65	<5	6,19	<5			6,56
100	8,89	8,67	8,89	8,89	8,09	8,02	<5	7,56	<5	5,41	<5			6,99
103	9,47	9,13	9,38	9,13	8,27	8,31	<5,07	~8,00	<5	6,40	<5			~7,43
104	8,59	8,49	8,51	8,46	7,58	6,70	<5	~6,01	<5	5,10	<5			5,74
106	8,73	8,67	8,83	8,33	7,60	7,86	<5	~7,12	<5	5,59	<5			~6,65
109	8,94	8,64	8,84	8,57	7,70	7,85	<5	~7,65	<5	~6,01	<5			~7,05

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
111	8,94	8,70	9,00	8,80	7,51	7,79	<5	7,58	<5	5,61	<5			7,27
112	8,90	8,78	9,11	8,69	7,77	7,23	<5	~7,27	<5	5,65	<5			6,67
113	8,70	8,66	8,86	8,48	7,29	7,19	<5	6,72	<5	5,33	<5			6,63
114	9,03	8,79	9,14	9,05	8,31	7,63	<5	~7,66	<5	~7,05	<5			7,14
115	9,15	8,80	9,07	9,03	8,23	~8,17	<5	7,82	<5	6,58	<5			~7,59
118	9,12	8,88	9,23	9,11	8,19	8,00	<5	~8,04	<5	6,60	<5			~7,56
119	8,85	8,73	9,15	9,00	8,21	~7,92	<5,4	~8,07	<5,4	~6,52	<5,4			7,28
120	8,38	8,52	8,73	8,49	7,72	7,27	<5	7,16	<5	6,10	<5			6,84
121	8,79	8,59	9,00	8,53	7,57	7,38	<5	6,88	<5	5,25	<5			6,08
122	8,55	8,48	8,60	8,02	7,30	6,74	<5	6,09	<5	<5	<5			5,67
123	8,87	8,90	9,13	8,56	7,66	7,21	<5	7,16	<5	5,53	<5			6,62
124	8,51	8,56	8,81	8,37	7,22	~7,16	<5	~7,16	<5	5,49	<5			~6,64
125	9,07	9,10	9,14	8,80	8,06	7,61	<5	~7,57	<5	6,21	<5			~7,15
128	8,88	8,81	8,98	8,89	8,10	8,10	<5	8,03	<5	6,34	<5			7,12
129	8,46	8,62	8,57	8,11	7,23	~7,15	<5	~7,15	<5	5,33	<5			6,36
131	8,67	8,58	8,53	8,13	7,72	7,62	<5	7,25	<5	5,50	<5			6,62
132	8,25	8,52	8,37	7,76	7,37	6,62	<5	~6,64	<5	5,38	<5			~6,13
133	9,00	8,91	9,14	8,80	8,23	7,30	<5	~7,58	<5	6,39	<5			6,73

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
134	8,06	8,51	8,42	7,93	7,45	6,43	<5	~6,64	<5	5,20	<5			5,99
135	8,93	8,75	8,83	8,90	8,06	8,82	<5	8,25	<5	6,64	<5			8,05
137	8,83	8,69	8,80	8,77	7,95	~8,11	<5	7,64	<5	6,19	<5			7,23
139	8,50	8,48	8,56	8,38	7,54	7,40	<5	7,38	<5	5,33	<5			6,61
140	7,93	8,35	8,25	7,93	7,25	<5	<5	<5	<5	<5	<5			<5
141	9,22	9,03	9,34	9,22	7,92	8,27	<5	~8,13	<5	5,87	<5			7,40
142	7,79	8,10	8,24	7,52	7,13	5,49	<5	5,30	<5	<5	<5			5,10
143	8,90	8,82	9,12	8,99	8,30	5,48	<5	5,42	<5	<5	<5			5,29
144	8,41	8,55	8,76	8,28	7,64	6,44	<5	6,33	<5	5,19	<5			6,13
145	8,49	8,42	8,33	7,98	7,59	7,26	<5	7,04	<5	5,63	<5			6,61
146	8,17	8,33	8,31	7,75	7,38	6,87	<5	~7,14	<5	5,28	<5			~6,58
147	8,82	8,69	8,79	8,49	8,25	7,28	<5	7,23	<5	6,17	<5			6,85
148	8,77	8,72	8,90	8,79	8,30	7,58	<5	7,21	<5	6,26	<5			7,21
149	8,61	8,51	8,58	8,29	7,81	7,45	<5	~7,66	<5	5,89	<5			7,12
150	8,42	8,60	8,45	7,83	7,51	6,80	<5	~7,06	<5	5,34	<5			6,18
151	7,41	7,82	7,97	7,04	6,90	5,56	<5	5,72	<5	<5	<5			5,49
152	8,97	8,83	8,94	8,85	7,82	7,96	<5	8,08	<5	5,56	<5			7,46
154	9,18	8,98	9,17	9,11	8,79	7,71	<5	7,59	<5	6,43	<5			~7,6

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
155	9,26	8,92	9,39	9,49	8,61	8,13	<5	8,07	<5	6,88	<5			8,09
156	8,53	8,57	8,72	8,16	7,53	7,17	<5	7,27	<5	5,52	<5			6,68
157	7,98	8,20	8,25	7,58	7,33	6,17	<5	~6,66	<5	5,30	<5			6,08
158	8,76	8,73	8,89	8,60	8,18	7,18	<5	7,20	<5	6,16	<5			6,78
159	8,07	8,18	8,23	7,69	7,08	6,65	<5	6,30	<5	5,17	<5			6,20
160	8,93	8,74	8,97	~8,47	8,14	7,58	<5	7,20	<5	5,89	<5			6,99
161	7,70	8,00	8,16	7,43	6,90	6,26	<5	6,08	<5	<5	<5			5,78
162	8,93	8,66	8,85	8,59	8,05	7,88	<5	7,95	<5	6,61	<5			~7,56
163	9,01	8,72	8,58	8,49	8,07	7,82	<5	7,34	<5	6,21	<5			7,32
164	8,99	8,74	9,03	9,01	8,47	8,01	<5	7,89	<5	6,86	<5			~7,66
165	8,94	8,62	8,95	8,69	8,20	7,38	<5	7,32	<5	6,30	<5			7,13
166	8,25	8,50	8,58	8,03	7,26	6,72	<5	6,65	<5	5,07	<5			6,24
167	8,73	8,66	8,68	8,38	7,79	6,74	<5	6,72	<5	5,63	<5			6,31
168	8,77	8,69	8,50	8,34	7,80	7,48	<5	6,76	<5	5,57	<5			6,72
169	~9,03	8,79	8,99	9,01	8,37	7,68	<5	7,44	<5	6,40	<5			7,20
170	8,63	8,67	8,66	8,31	7,87	6,92	<5	6,78	<5	5,56	<5			6,49
173	~9,01	8,96	9,36	9,14	8,05	8,00	<5	~8,04	<5	5,78	<5			7,61
174	~7,4	8,16	7,44	7,11	7,05	5,68	<5	5,57	<5	<5	<5			5,45

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
248	8,29	8,44	8,74	8,09	7,70	6,70	<5	6,67	<5	5,76	<5			6,25
175	8,39	8,72	8,70	8,32	6,66	6,87	<5	6,86	<5	<5	<5			6,75
177	8,75	8,79	8,97	8,61	7,98	7,22	<5	7,10	<5	5,67	<5			6,79
178	7,95	8,13	8,45	7,71	7,21	6,20	<5	6,29	<5	<5	<5			5,83
179	8,53	8,59	8,90	8,46	7,91	<5,52	<5,52	<5,52	<5,52	<5,52	<5,52			<5,52
180	8,96	8,79	8,97	8,78	8,02	7,43	<5	7,36	<5	5,58	<5			7,10
181	8,82	8,66	8,81	8,98	8,17	7,76	<5	8,05	<5	5,97	<5			7,55
182	8,77	8,69	8,94	8,63	7,19	7,60	<5	~7,76	<5	5,48	<5			7,17
184	9,01	8,66	8,87	8,93	8,32	~8,34	<5	~8,15	<5	6,71	<5			8,03
185	9,07	8,82	9,04	9,01	7,75	7,59	<5	7,64	<5	5,51	<5			7,39
171	8,45	8,59	8,81	8,43	~7,84	7,10	<5	7,28	<5	5,63	<5			6,55
172	8,43	8,35	8,52	~7,8	7,34	6,54	<5	~7,06	<5	5,35	<5			6,33
186	8,61	8,59	8,57	7,92	7,34	7,03	<5	~7,11	<5	5,20	<5			6,36
188	8,78	8,87	9,03	8,79	7,47	6,78	<5	~7,15	<5	5,63	<5			6,62
190	9,21	8,89	8,91	8,95	8,10	8,19	<5	~8,15	<5	6,46	<5			8,08
190a	8,99	8,69	8,70	8,53	7,54	7,94	<5	7,72	<5	5,82	<5			7,11
194	7,95	7,92	8,07	7,35	6,90	6,30	<5	6,16	<5	5,18	<5			5,50
195	9,23	8,69	9,06	9,06	7,94	8,08	<5	8,09	<5	5,79	<5			7,33

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
196	9,39	8,67	9,04	~9,05	8,40	8,95	<5	~8,66	<5	7,41	<5			~8,62
197	7,65	7,95	7,84	7,46	6,84	<5	<5	<5	<5	<5	<5			<5
198	9,51	8,97	9,19	9,18	8,34	8,48	<5	~8,15	<5	6,68	<5			8,05
200	9,27	8,77	8,84	8,83	~8,02	8,37	<5	~8,13	<5	5,99	<5			7,33
202	8,95	8,76	8,79	8,55	7,21	7,47	<5	~7,67	<5	5,24	<5			6,81
204	7,95	7,96	7,82	7,22	6,52	6,15	<5	6,09	<5	<5	<5			5,49
205	8,41	8,29	7,84	7,32	7,41	6,31	<5	6,20	<5	5,45	<5			5,62
206	8,86	8,38	8,60	8,53	7,56	7,89	<5	~8,12	<5	5,84	<5			7,34
207	9,09	8,60	8,93	8,50	8,08	7,45	<5	~7,57	<5	6,11	<5			6,69
209	9,11	8,62	8,88	8,95	8,12	8,71	<5	8,25	<5	6,57	<5			7,92
211	9,00	~8,63	8,82	8,64	7,44	8,08	<5	~8,11	<5	5,82	<5			7,29
213	8,37	8,25	8,42	7,60	6,61	6,57	<5	~6,7	<5	5,01	<5			6,15
214	8,62	8,59	8,62	7,95	6,84	7,08	<5	~7,18	<5	5,31	<5			6,52
215	9,13	8,68	~8,90	8,67	7,28	8,25	<5	8,18	<5	5,91	<5			7,54
217	8,10	8,23	8,41	7,63	6,79	6,59	<5	~6,68	<5	5,18	<5			6,03
218	8,49	8,26	8,38	8,41	7,37	7,51	<5	~7,64	<5	5,64	<5			6,99
219	9,09	8,65	8,89	8,72	8,10	7,77	<5	7,66	<5	6,38	<5			6,78
208	8,44	8,28	8,43	7,73	7,11	6,84	<5	~7,15	<5	5,57	<5			6,16

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
96	9,13	8,80	8,97	8,75	7,94	8,08	<5	~8,09	<5	5,89	<5			7,16
220	8,38	8,16	8,03	7,53	7,30	6,32	<5	5,91	<5	5,22	<5			5,83
221	8,82	8,51	9,05	8,18	~7,53	7,53	<5	~7,67	<5	6,11	<5			6,98
222	8,65	8,28	8,41	7,81	7,39	7,12	<5	~7,19	<5	5,68	<5			6,55
223	9,26	8,80	8,91	8,89	8,15	8,85	<5	~8,58	<5	6,81	<5			7,95
225	8,18	~8,15	8,11	7,44	6,70	6,41	<5	6,29	<5	5,17	<5			5,96
226	9,04	8,66	8,95	8,52	7,58	7,32	<5	~7,54	<5	5,92	<5			6,60
90	6,78	6,89	6,90	~6,04	<6	5,04	<5	5,19	<5	<5	<5			<5
91	6,66	6,84	6,86	<6	6,13	5,13	<5	5,17	<5	<5	<5			<5
93	7,18	7,22	7,11	6,10	<6	5,59	<5	~5,59	<5	<5	<5			5,02
94	7,01	7,31	7,09	6,17	<6	5,52	<5	~5,56	<5	<5	<5			<5
227	9,25	8,84	9,05	8,74	7,92	7,73	<5	7,63	<5	5,79	<5			6,91
229	8,31	8,25	8,39	7,65	6,74	5,97	<5	6,05	<5	<5	<5			5,45
230	8,12	8,13	8,10	7,37	6,44	6,09	<5	6,18	<5	5,04	<5			5,73
232	9,09	~8,56	8,89	8,73	7,65	7,45	<5	7,81	<5	5,83	<5			6,96
233	9,12	8,77	9,11	8,54	7,59	7,49	<5	7,40	<5	5,90	<5			6,91
231	8,32	8,20	8,40	7,75	6,70	5,27	<5	5,75	<5	<5	<5			5,02
284	8,80	8,67	8,98	8,26	7,20	6,37	<5	6,42	<5	<5	<5			6,01

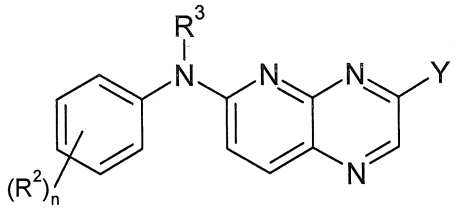
Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
235	8,78	8,59	8,92	8,69	7,10	6,93	<5	~7,63	<5	5,62	<5			6,84
238	9,32	8,67	8,93	8,95	7,95	~8,32	<5	~8,45	<5	6,46	<5			8,06
239	8,27	8,10	8,28	7,45	6,83	6,44	<5	6,51	<5	5,27	<5			5,87
240	9,04	8,59	8,74	8,72	7,81	8,57	<5	~8,52	<5	6,89	<5			7,87
242	8,93	8,53	8,73	8,65	7,55	7,35	<5	~8,11	<5	5,49	<5			7,22
243	9,01	8,79	8,88	8,71	7,82	7,85	<5	~8,13	<5	6,00	<5			7,14
244	8,23	8,30	8,39	7,79	6,89	6,76	<5	6,73	<5	5,03	<5			6,11
245	8,44	8,35	8,48	7,80	7,22	6,86	<5	7,07	<5	5,33	<5			6,34
246	9,22	8,82	9,10	8,68	8,12	7,25	<5	7,53	<5	5,83	<5			6,71
247	9,22	8,63	8,88	8,74	7,92	7,51	<5	~7,7	<5	5,63	<5			6,87
249	8,41	8,32	8,12	7,48	6,65	6,70	<5	6,83	<5	5,09	<5			6,00
250	8,38	8,22	8,32	8,06	6,92	6,45	<5	~7,09	<5	5,16	<5			6,37
251	8,88	8,85	9,18	8,57	7,58	6,99	<5	~7,6	<5	5,53	<5			6,57
252	8,71	8,27	8,39	8,29	7,31	7,14	<5	7,42	<5	5,67	<5			6,95
253	9,22	8,74	8,87	8,72	7,92	8,61	<5	~8,63	<5	6,32	<5			7,90
255	9,67	9,11	9,44	9,29	8,51	7,93	<5	8,38	<5	6,22	<5			7,34
254	9,33	8,98	9,36	9,00	7,85	7,67	<5	8,08	<5	5,98	<5			7,15
257	9,48	8,87	9,16	9,34	8,50	8,58	<5	~8,66	<5	6,80	<5			7,98

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
256	9,31	8,78	9,15	8,99	8,06	8,05	<5	8,16	<5	6,16	<5			7,36
258	9,26	8,84	9,17	8,88	7,91	7,38	<5	7,91	<5	6,02	<5			7,03
259	8,68	8,54	8,34	7,55	6,51	7,33	<5	7,18	<5	5,13	<5			6,19
261	8,83	~8,55	8,72	8,22	7,99	7,61	<5	~7,74	<5	6,01	<5			6,77
262	8,14	8,14	7,76	7,26	6,62	6,51	<5	~6,17	<5	5,06	<5			5,63
266	8,84	8,65	8,77	8,37	7,46	6,29	<5	6,35	<5	<5	<5			5,78
267	9,01	8,37	8,62	8,83	7,90	7,98	<5	8,16	<5	6,37	<5			7,55
268	9,04	8,55	8,73	8,59	7,92	7,44	<5	7,74	<5	5,55	<5			6,90
269	8,79	8,49	8,67	8,51	7,13	6,72	<5	~7,1	<5	5,12	<5			6,29
270	9,11	8,68	8,96	8,64	8,19	7,12	<5	7,00	<5	5,56	<5			6,40
271	8,34	8,40	8,61	8,11	6,76	6,02	<5	6,27	<5	<5	<5			5,80
272	9,01	8,59	8,84	8,28	8,00	6,54	<5	6,73	<5	5,68	<5			5,97
273	8,94	8,42	8,50	8,55	7,69	8,44	<5	~8,60	<5	6,44	<5			7,60
275	8,23	8,46	8,47	7,92	6,85	5,64	<5	5,80	<5	<5	<5			5,13
277	9,06	8,68	8,97	8,33	7,82	6,91	<5	7,16	<5	5,49	<5			6,37
276	7,84	8,04	8,08	7,16	6,85	6,28	<5	6,41	<5	5,02	<5			5,82
278	8,79	8,38	8,53	8,31	7,80	7,45	<5	7,73	<5	5,92	<5			7,11
280	9,07	8,69	8,73	8,63	7,50	8,64	<5	~8,63	<5	6,03	<5			7,97

Hợp chất số	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR4
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
282	7,48	7,72	7,59	6,98	6,18	<5	<5	<5	<5	<5	<5			<5
283	~8,15	8,29	8,29	7,67	6,98	5,18	<5	5,26	<5	<5	<5			<5
285	8,63	8,39	8,56	8,14	7,45	6,38	<5	6,84	<5	5,36	<5			6,12
286	~8,81	8,69	8,87	8,41	7,96	7,07	<5	7,66	<5	6,23	<5			6,69
264	9,26	8,73	8,85	8,86	8,03	7,66	<5	8,09	<5	5,58	<5			7,18
287	9,07	8,51	8,67	8,67	7,76	8,87	<5	~8,54	<5	6,62	<5			8,08
289	8,36	8,07	7,89	7,24	7,01	6,66	<5	6,92	<5	5,28	<5			6,07
290	8,45	8,35	8,35	7,89	7,26	7,09	<5	7,06	<5	5,81	<5			6,32
291	9,06	8,81	8,92	8,47	7,05	8,03	<5	7,73	<5	5,68	<5			7,08
293	8,79	8,74	8,80	8,32	6,63	7,59	<5	7,59	<5	5,31	<5			6,82
295	9,25	8,76	8,89	8,62	8,03	8,47	<5	8,17	<5	6,45	<5			7,61
297	9,10	8,75	8,77	8,52	7,79	7,70	<5	7,69	<5	6,08	<5			6,99
299	8,75	8,33	8,45	8,05	6,92	6,05	<5	5,94	<5	<5	<5			5,32
60	9,13	9,00	9,28	9,14	8,05	8,43	<5	8,15	<5	6,58	<5			7,76

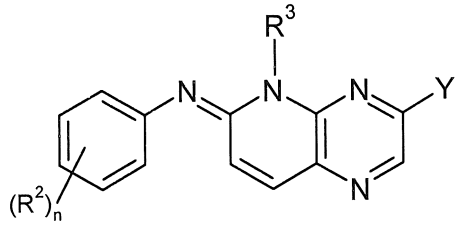
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I-A) hoặc (I-B):



(I-A)

hoặc



(I-B)

dạng hỗ biến, dạng đồng phân hoá học lập thể, và dạng đồng vị của chúng, trong đó:

mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy, hydroxyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -C(=O)-R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkyl được thế bằng –C(=O)-NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng –C(=O)-NR^7R^8, -NR^7R^8 và -C(=O)-NR^7R^8; hoặc khi hai nhóm R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề chúng có thể cùng nhau tạo thành gốc có công thức:

-O-(C(R^{17})$_2$)$_p$-O-;

-X-CH=CH-; hoặc

-X-CH=N-; trong đó R^{17} là hydro hoặc flo, p là 1 hoặc 2 và X là O hoặc S;

Y là -CR^{18}=N-OR^{19} hoặc –E-D;

D là carboxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi carboxyclyl và heteroxyclyl này có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2 hoặc 3) nhóm R^1;

E là liên kết, -$(CR^{22}R^{23})_n$-, C_{2-4}alkendiyl tùy ý được thế bằng R^{22}, C_{2-4}alkyndiyl tùy ý được thế bằng R^{22}, -CO-$(CR^{22}R^{23})_s$-, -$(CR^{22}R^{23})_s$-CO-, -NR^{22}-$(CR^{22}R^{23})_s$-, -$(CR^{22}R^{23})_s$-NR^{22}-, -O-$(CR^{22}R^{23})_s$-, -$(CR^{22}R^{23})_s$-O-, -$S(O)_m$-$(CR^{22}R^{23})_s$-, -$(CR^{22}R^{23})_s$-$S(O)_m$-, –$(CR^{22}R^{23})_s$-CO-NR^{22}-$(CR^{22}R^{23})_s$- hoặc –$(CR^{22}R^{23})_s$-NR^{22}-CO-$(CR^{22}R^{23})_s$-;

R^1 là hydro, halo, xyano, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, -NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^4R^5, –C(=O)-NR^4R^5, –C(=O)-C_{1-6}alkyl-NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-NR^4R^5, –$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, –C(=O)-R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^6, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

R^3 là hydroxyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxy được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, haloC_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{2-6}alkynyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-O-C(=O)–, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)–, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl được thế bằng

C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkynyl được thế bằng C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và tùy ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkenyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkynyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai halogen và -$NR^{10}R^{11}$, -C_{1-6}alkyl-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, C_{1-6}alkyl được thế bằng -P(=O)(OH)$_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -P(=O)(OC_{1-6}alkyl)$_2$;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, –C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-O- C_{1-6}alkyl, -C(=O)-R^{13}, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng R^{13};

R^6 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh nêu trên, tuỳ ý và mỗi nhóm độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, hydroxyl, carboxyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, halogen, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –

$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

mỗi R^7 và R^8 độc lập là hydro, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl;

R^9 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc heteroxyclyl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh tuỳ ý nêu trên và mỗi nhóm độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-4}alkyl, hydroxyl, carboxyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl được thế bằng C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl-C(=O)-, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, halogen, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkyl, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkoxy, $-S(=O)_2-C_{1-4}$alkyl, $-S(=O)_2$-haloC_{1-4}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2$-haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, phenyl tùy ý được thế bằng R^{16}, phenylC_{1-6}alkyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng R^{16}, heteroxyclyl đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S trong đó heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{16};

hoặc khi hai trong số các phần tử thế của R^9 được gắn vào cùng nguyên tử, chúng có thể cùng nhau tạo thành heteroxyclyl đơn vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

mỗi R^{10} và R^{11} độc lập là hydro, carboxyl, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, $-C(=O)$-hydroxyC_{1-6}alkyl, $-C(=O)$-haloC_{1-}

$_6$alkyl,-C(=O)-hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –Si$(CH_3)_3$, –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkoxy;

R^{13} là C_{3-8}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl đơn vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó C_{3-8}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl đơn vòng nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, =O, xyano, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc -$NR^{14}R^{15}$;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là hydro, hoặc haloC_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ hydroxyl, C_{1-4}alkoxy, amino hoặc mono hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino;

R^{16} là hydroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, -$NR^{14}R^{15}$ hoặc –C(=O)$NR^{14}R^{15}$;

R^{18} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng C_{3-8} xycloalkyl;

R^{19} là hydro; C_{1-6} alkyl; C_{3-8} xycloalkyl; C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-R^{20}; -$(CH_2)_r$-CN; -$(CH_2)_r$-CO$NR^{20}R^{21}$; -$(CH_2)_{r1}$-$NR^{20}R^{21}$; -$(CH_2)_{r1}$-NR^{20}COR^{21}; -$(CH_2)_{r1}$-NR^{20}-$(CH_2)_s$-SO_2-R^{21}; -$(CH_2)_{r1}$-NH-SO_2-$NR^{20}R^{21}$; -$(CH_2)_{r1}$-$NR^{20}CO_2R^{21}$; -$(CH_2)_r$-$SO_2NR^{20}R^{21}$; phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, xyano và amino; dị vòng đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, dị vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, xyano và amino; trong đó C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl, có thể được thế tuỳ ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{20};

R^{20} và R^{21} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanol -$(CH_2)_n$-O-C_{1-6}alkyl, hoặc khi được gắn với nguyên tử nitơ R^{20} và R^{21} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn

vào tạo thành vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng no mà tuỳ ý có chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S hoặc N;

R^{22} và R^{23} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc hydroxyC_{1-6}alkyl;

m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

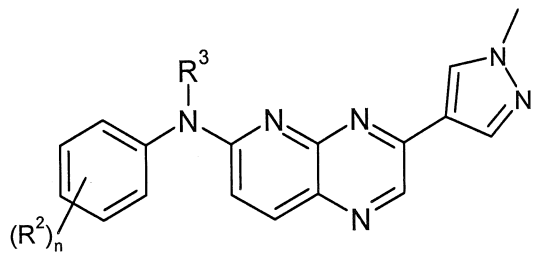
s độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

r độc lập là 1, 2, 3, hoặc 4;

r1 độc lập là 2, 3 hoặc 4;

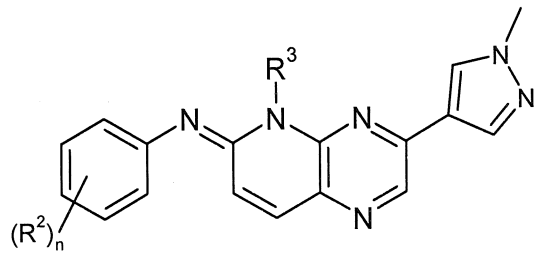
hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I-C) hoặc (I-D):



(I-C)

hoặc



(I-D)

dạng hỗ biến, dạng đồng phân hoá học lập thể, và dạng đồng vị của chúng;

hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^2 là C_{1-4}alkoxy hoặc halogen hoặc hydroxyl; R^3 là C_{1-4}alkyl được thế bằng R^9 hoặc R^3 là C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$ trong đó một

trong số R^{10} và R^{11} là hydro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl hoặc –C(=O)-C_{1-6}alkyl hoặc R^6; n là 2, 3, hoặc 4,

hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là –E-D, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó E là liên kết, C_{2-4}alkendiyl, -CO-$(CR^{22}R^{23})_s$-, -$(CR^{22}R^{23})_s$-CO-, -NR^{22}-$(CR^{22}R^{23})_s$-, -$(CR^{22}R^{23})_s$-NR^{22}-, –$(CR^{22}R^{23})_s$-CO-NR^{22}-$(CR^{22}R^{23})_s$- hoặc –$(CR^{22}R^{23})_s$-NR^{22}-CO-$(CR^{22}R^{23})_s$-, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 4, trong đó D là pyrazolyl tùy ý được thế, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (I-A), hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (I-B), hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là -CR^{18}=N-OR^{19}, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, -NR^7R^8 hoặc -C(=O)-NR^7R^8, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai halogen và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, $-C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–C(=O)-R^9$, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl hoặc R^{13}, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

(i) n là 2, 3 hoặc 4; và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy hoặc halogen; R^3 là hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng $–O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl; Y là –E-D trong đó E là liên kết và D là pyrazolyl được thế bằng C_{1-6}alkyl; R^{10} và R^{11} là hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^9 là dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, hoặc dị vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý; hoặc

(ii) trong đó n là 2, 3 hoặc 4; và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy, halogen, hydroxyl, C_{1-4}alkyl, hoặc $–C(=O)-NR^7R^8$; R^3 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–C(=O)-R^9$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng $–O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl; Y là –E-D trong đó E là liên kết và D là carboxyclyl đơn vòng có 6 cạnh được thế tuỳ ý, hoặc heteroxyclyl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tuỳ ý, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

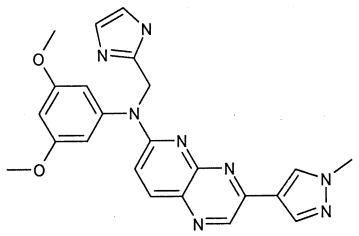
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n là 2, 3 hoặc 4; và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy, halogen, hydroxyl, C_{1-4}alkyl, hoặc $–C(=O)-NR^7R^8$; R^3 là C_{1-6}alkyl, hydroxy C_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–C(=O)-R^9$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxyl và R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $–NR^{10}R^{11}$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl; Y là –E-D trong đó E là liên kết và D là carboxyclyl đơn vòng có 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroxyclyl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, và R^1 là C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6; R^9 là dị vòng no có 4 cạnh được thế tuỳ ý, dị vòng no có 5 cạnh được thế tuỳ ý, dị vòng thơm có 5 cạnh được thế tuỳ ý, dị vòng no có 6 cạnh được thế tuỳ ý, dị vòng thơm có 6 cạnh được thế tuỳ ý, dị vòng hai vòng được thế tuỳ ý, hoặc C_{3-6}xycloalkyl; R^{10} và R^{11} là hydro, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, hoặc R^6; R^6 là dị vòng no đơn vòng có 4 cạnh, hoặc heteroxyclyl no đơn vòng có 6 cạnh, hoặc dị vòng thơm đơn vòng có 5 cạnh; R^4 và R^5 là hydro; mỗi R^7 và R^8 độc lập là hydro hoặc C_{1-6}alkyl, mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl,

hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

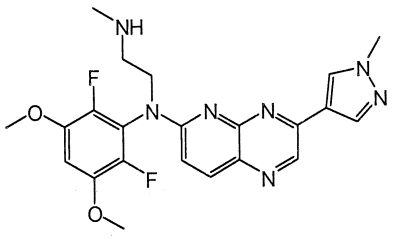
14. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



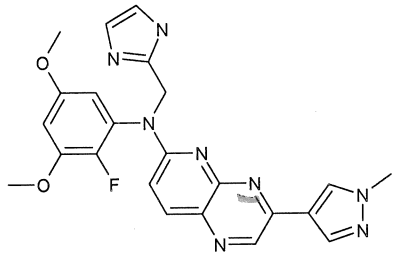
hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



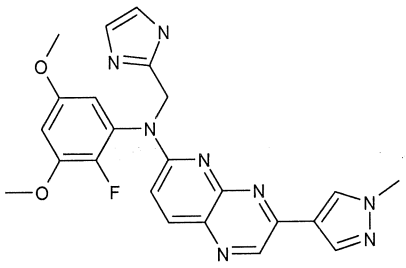
hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là:



19. Dược phẩm chứa chất mang và/hoặc tá dược dược dụng và hợp chất theo điểm 1, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

20. Dược phẩm chứa chất mang và/hoặc tá dược dược dụng, và hợp chất theo điểm 17, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

21. Chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng, với một hoặc nhiều chất chống ung thư.

22. Chế phẩm kết hợp theo điểm 21, trong đó một hoặc nhiều chất chống ung thư bao gồm chất ức chế kinaza.

23. Sản phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng dưới dạng hoạt chất thứ nhất và một hoặc nhiều chất chống ung thư dưới dạng hoạt chất khác.

24. Sản phẩm theo điểm 23, trong đó một hoặc nhiều chất chống ung thư bao gồm chất ức chế kinaza.