



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ C07D 401/14; A61K 31/4439; C07D 403/14; A61K 31/4155; A61P 37/06 (13) B

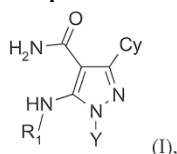


1-0032586

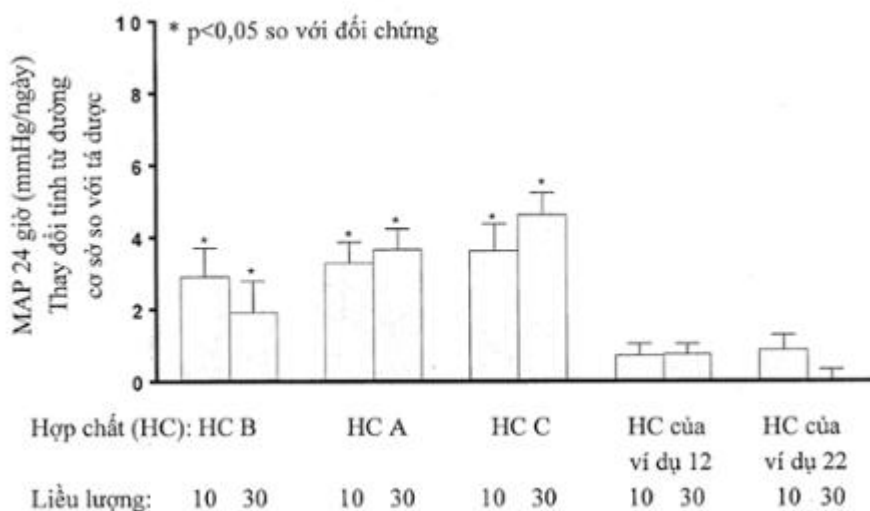
- (21) 1-2018-02669 (22) 15/12/2016
(86) PCT/US2016/066799 15/12/2016 (87) WO2017/106429 22/06/2017
(30) 62/268,278 16/12/2015 US; 62/431,008 07/12/2016 US
(45) 25/07/2022 412 (43) 25/10/2018 367A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
(72) BOSANAC, Todd (US); BENTZIEN, Joerg (DE); BURKE, Michael Jason (US);
FRYER, Ryan Michael (US); LARSON, Eric Thomas (US); MAO, Wang (CN);
MCKIBBEN, Bryan Patrick (US); SHEN, Yue (CN); SOLEYMANZADEH, Fariba
(CA); TSCHANTZ, Matt Aaron (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG THƠM DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ TYROSIN KINAZA BRUTON (BTK), DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



trong đó các nhóm R_1 , Cy và Y được định nghĩa như nêu trong bản mô tả, các hợp chất này thích hợp dùng để điều trị các bệnh liên quan đến tyrosin kinaza Bruton (BTK), quy trình điều chế các hợp chất này, và dược phẩm chứa các hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới có hoạt tính ức chế BTK (Bruton's tyrosine kinase). Các hợp chất này là hữu ích để làm thuốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các enzym thuộc họ enzym protein kinaza ở người đóng vai trò điều tiết quan trọng đối với rất nhiều quá trình truyền tín hiệu khác nhau do sự cải biến protein đặc hiệu sau dịch mã của chúng bằng cách bổ sung nhóm phosphat (Hunter, *Cell* 1987, 50, 823-829). Tyrosin kinaza Bruton (BTK) là enzym thuộc họ tyrosin kinaza Tec và đóng vai trò chủ chốt trong việc tạo kháng thể, hoạt hóa và phát triển tế bào B.

Ví dụ về sự đóng góp của BTK vào quá trình sinh học tế bào B được thể hiện ở chứng suy giảm miễn dịch vô gamma-globulin huyết liên kết nhiễm sắc thể X (XLA - X-linked agammaglobulinemia) ở người (được xem xét trong Lindvall, *Immunol. Rev.* 2005, 203, 200-215), cho thấy tín hiệu canxi giảm khi liên kết thụ thể tế bào B (BCR - B cell receptor), thiếu các tế bào B trưởng thành ở vùng ngoại vi do việc phong bế trong giai đoạn tiền tế bào B và sau tế bào B và có lượng kháng thể tuần hoàn thấp hơn so với những đối tượng khỏe mạnh bình thường. Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng gần đây với các phân tử kháng CD20 làm suy kiệt tế bào B ở những bệnh như chứng viêm đa khớp dạng thấp (RA - rheumatoid arthritis) và bệnh xơ cứng rải rác (MS - multiple sclerosis) đã minh chứng cho giải thiết rằng các tế bào B là cơ sở quan trọng để can thiệp và do đó kiểm soát các rối loạn tự miễn (Townsend, *Immunol. Rev.* 2010, 237, 264-283). Do đó, việc làm giảm quá trình tăng sinh và hoạt hóa tế bào B bằng cách ức chế BTK có thể có tác dụng chữa bệnh tương tự và nhất quán với việc chống lại đã được xác nhận ở chuột khuyết BTK chứng viêm khớp do collagen gây ra (Jansson, *Clin. Exp. Immunol.* 1993, 94, 459-465) và chứng viêm não tự miễn thực nghiệm (Svensson, *Eur. J. Immunol.* 2002, 32, 1939-1946 and Mangla, *Blood* 2004, 104, 1191-1197). Tương tự, hiệu quả lâm sàng thu được từ kháng thể trung hòa kháng yếu tố kích thích tế bào B BlyS cho thấy vai trò đối với các tế bào B trong sinh lý bệnh học của bệnh luput ban đỏ

toàn thân (SLE - systemic lupus erythematosus) (La Cava, *Expert Opin. Biol. Ther.* 2010, 10, 1555-1561). Do BTK là cần thiết cho quá trình sản xuất các tự kháng thể, gồm cả các kháng thể kháng ADN, ở các mẫu chuột mắc SLE (Steinberg, *J. Clin. Invest.* 1982, 70, 587-597; Golding, *J. Immunol.* 1983, 130, 1043-1046; Scribner, *J. Immunol.* 1987, 138, 3611-3617; Seldin, *J. Exp. Med.* 1987, 166, 1585-1590; Takeshita, *Int. Immunol.* 1998, 10, 435-4444; Whyburn, *J. Immunol.* 2003, 171, 1850-1858), các chất ức chế BTK có thể có tác dụng chữa bệnh đối với những bệnh nhân SLE.

Trong các tế bào tủy xương, quá trình truyền tín hiệu BTK là cần thiết cho việc giải phóng có kích thích các xytokin viêm như TNF α từ các bạch cầu đơn nhân to được kích thích (Horwood, *J. Exp. Med.* 2003, 197, 1603-1611) và cho sự tổ chức khung tế bào actin tối ưu và tiêu xương tạo các lỗ ở các tế bào hủy xương được phân lập (Danks, *J. Bone Miner. Res.* 2010, 26, 182-192). Các tế bào mast từ tủy xương khuyết BTK có hiện tượng giải phóng xytokin và thoái hóa do hoạt hóa yếu. Do vai trò của BTK trong các quá trình truyền tín hiệu giữa các loại tế bào có mặt ở nhiều bộ phận trong sinh bệnh học của các rối loạn dị ứng và tự miễn, việc ức chế hoạt tính BTK có thể có lợi về mặt lâm sàng ở các bệnh như RA, MS, SLE, chứng viêm thận liput, bệnh Sjogren, chứng viêm mạch, bệnh hen và các rối loạn dị ứng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Tại thời điểm này, đã biết các hợp chất như các hợp chất A và C (được trình bày dưới đây), và các hợp chất được mô tả trong, ví dụ, Công bố đơn PCT số WO2014/025976 là các chất ức chế BTK. Tuy nhiên, như được nêu dưới đây, các hợp chất này phản ứng chéo với và ức chế các kinaza khác. Do đó, những hợp chất đại diện này không chọn lọc BTK so với các đích khác. Thiếu việc ức chế BTK chọn lọc làm tăng khả năng tạo tác dụng phụ bất lợi trong điều trị lâm sàng.

Ngoài hiệu quả và tính chọn lọc, một hợp chất chữa bệnh cần phải có profin về độ an toàn tốt như độ an toàn cho tim mạch. Một thông số để đánh giá độ an toàn cho tim mạch (CV - cardiovascular) của một hợp chất là áp suất động mạch trung bình (MAP - mean arterial pressure). Sự thay đổi MAP đáng kể về mặt thống kê trong thử nghiệm tiền lâm sàng về độ an toàn CV ở chuột cống là một dấu hiệu cho thấy những biến cố

tim mạch bất lợi ở người. Như được nêu dưới đây, các hợp chất đối chứng A, B, và C có mức tăng MAP đáng kể về mặt thống kê trong thử nghiệm CV trên chuột cống. Dữ liệu này cho thấy rằng các hợp chất này có thể không có profin về độ an toàn tim mạch tốt ở người.

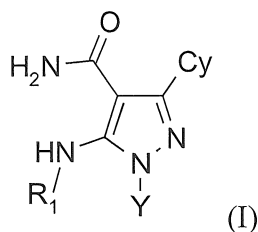
Do những vấn đề về độ an toàn được đề cập trên đây đối với các chất ức chế BTK đã biết khác, nên vẫn có nhu cầu về các chất khác mà có tính chọn lọc cao trong việc ức chế BTK và không gây ảnh hưởng bất lợi đến các thông số tim mạch có liên quan như MAP.

Các hợp chất của sáng chế duy trì được hoạt tính ức chế tiềm tàng cần thiết chống lại BTK để điều trị các bệnh liên quan đến BTK được đề cập trên đây, và giải quyết được các vấn đề về tính chọn lọc và độ an toàn cho tim mạch đi kèm với các chất ức chế BTK đã biết khác như các hợp chất được đại diện bởi các hợp chất đối chứng A, B, và C (được trình bày dưới đây). Tính chọn lọc BTK và profin về độ an toàn cho tim mạch tốt của các hợp chất của sáng chế là những ưu điểm ngạc nhiên và không mong đợi so với các chất ức chế BTK đã biết khác.

Cụ thể là, các hợp chất của sáng chế giải quyết được những vấn đề về hiệu quả và độ an toàn đi kèm với các chất ức chế BTK đã biết khác nhờ duy trì được mức chọn lọc và hoạt tính cao trong việc ức chế hoạt tính BTK mà không ảnh hưởng đáng kể về mặt thống kê đến MAP.

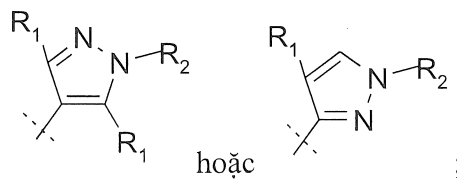
Theo đó, sáng chế đề xuất nhóm hợp chất dị vòng thơm mới và các phương pháp điều chế và sử dụng chúng. Các hợp chất này hữu dụng trong điều trị các rối loạn dị ứng và tự miễn do chúng có tác dụng ức chế BTK rất tốt.

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



trong đó:

Cy được chọn từ:



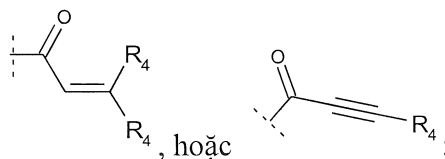
mỗi R_1 độc lập được chọn từ hydro hoặc metyl;

R_2 là L-Ar, trong đó Ar là phenyl hoặc pyridinyl và mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, -CN, halo C_{1-4} alkoxy, hoặc xycloalkyl;

L là $-(CH_2)-$ hoặc $-(CHCH_3)-$;

Y là C_6-C_8 vòng xoắn chứa 1 nguyên tử nitơ vòng, và được thế bằng một R_3 ;

R_3 được chọn từ:



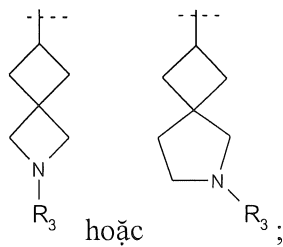
mỗi R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

mỗi nhóm được định nghĩa trên đây cho R_1-R_4 và Y có thể được halogen hóa hoàn toàn hoặc một phần nếu có thể;

hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo phương án trên đây và trong đó:

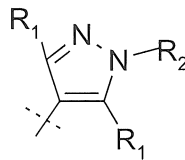
Y được chọn từ:



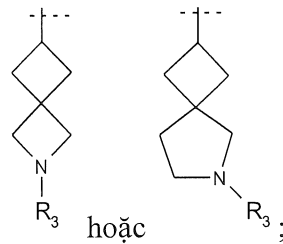
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo các phương án trên đây và trong đó:

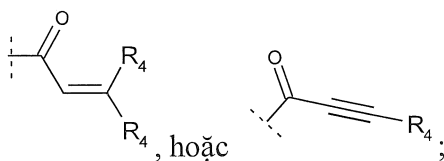
Cy là



Y được chọn từ



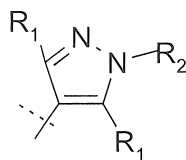
R₃ là



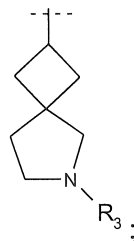
trong đó mỗi R₄ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₄ alkyl, hoặc C₃₋₄ xycloalkyl;

hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

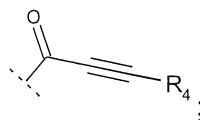
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo phương án trên đây và trong đó:



Y được chọn từ



R₃ là

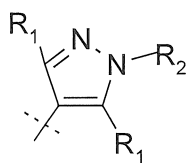


trong đó R₄ được chọn từ hydrogen, C₁₋₄ alkyl, hoặc C₃₋₄ xycloalkyl;

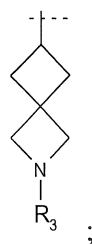
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo phương án trên đây và trong đó:

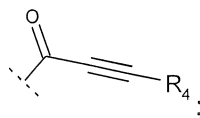
Cy là



Y được chọn từ



R₃ là

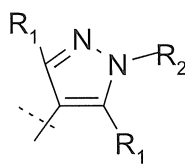


trong đó R₄ được chọn từ hydrogen, C₁₋₄ alkyl, hoặc C₃₋₄ xycloalkyl;

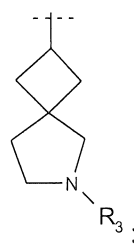
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo phương án trên đây và trong đó:

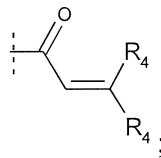
Cy là



Y được chọn từ



R₃ là

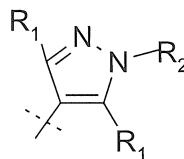


trong đó mỗi R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

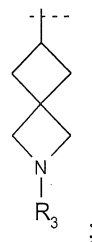
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo phương án trên đây và trong đó:

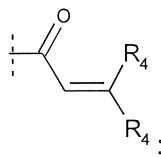
Cy là



Y được chọn từ



R_3 là



trong đó mỗi R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và trong đó:

mỗi R₄ độc lập được chọn từ hydro, methyl, hoặc xyclopropyl;

hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và trong đó:

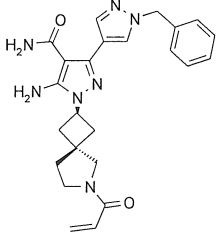
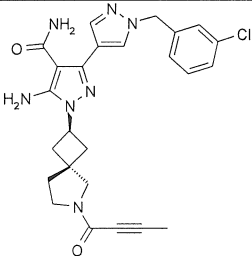
R₂ là L-Ar, trong đó Ar là phenyl hoặc pyridinyl và mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, halometyl, methyl, metoxy, -CN, halometoxy, hoặc xyclopropyl;

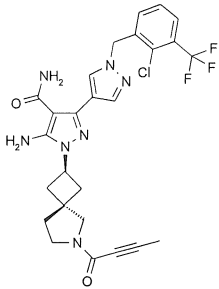
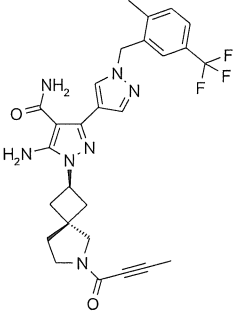
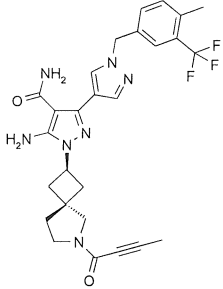
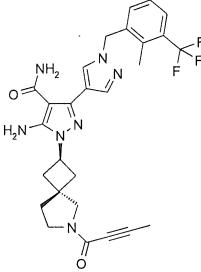
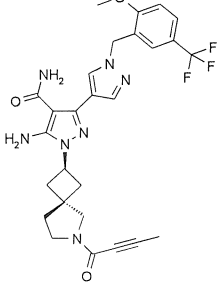
L là -(CH₂)- hoặc -(CHCH₃)-

hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất trong Bảng I, chúng có thể được điều chế theo các sơ đồ chung, các ví dụ và các phương pháp được mô tả ở đây và những quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

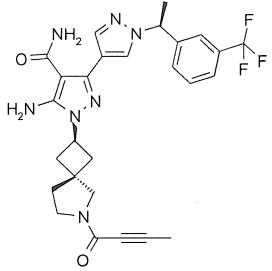
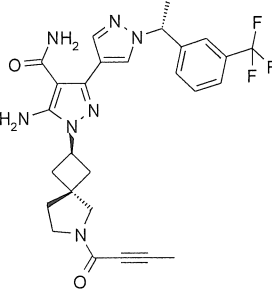
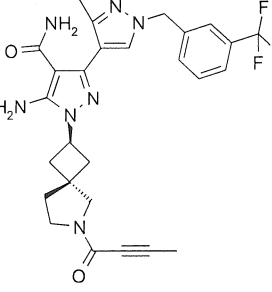
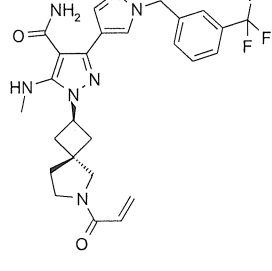
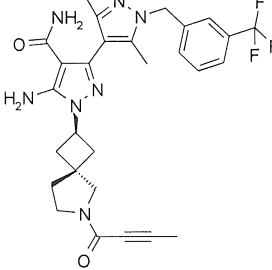
Bảng I: Tính chất vật lý và sinh học của các hợp chất đại diện của sáng chế

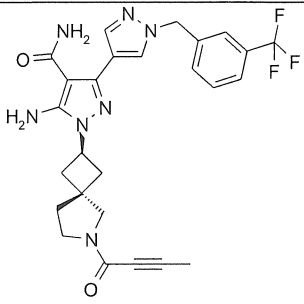
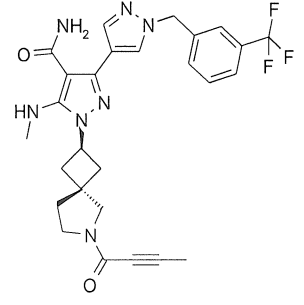
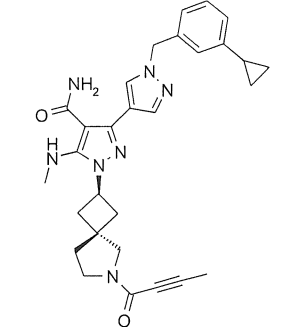
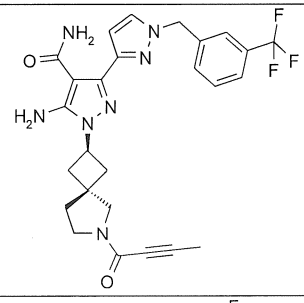
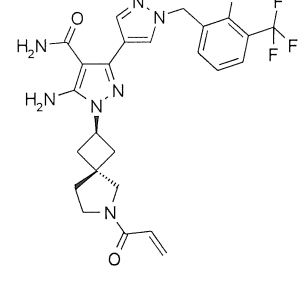
Hợp chất của ví dụ	Cấu trúc	IC ₅₀ (nM) đối với BTK	Phương pháp HPLC	Thời gian giữ (phút)	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
1		36	A	0,65	446,4
2		0,3	B	0,596	491,1

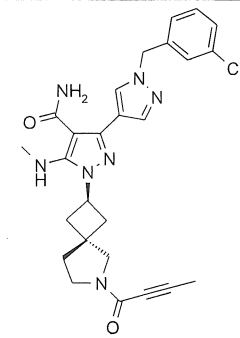
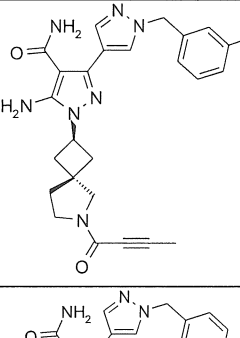
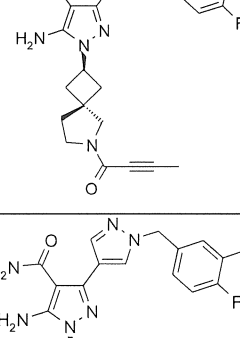
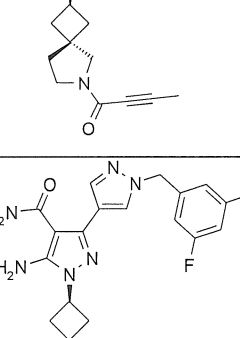
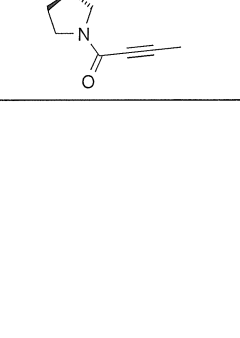
3		0,4	B	0,797	559,1
4		1,8	B	0,795	540,3
5		0,4	B	0,808	540,3
6		0,4	B	0,813	540,3
7		3,3	B	0,778	555,2

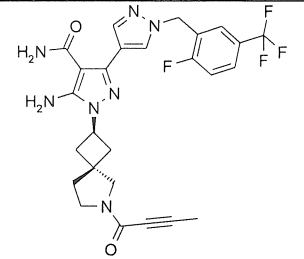
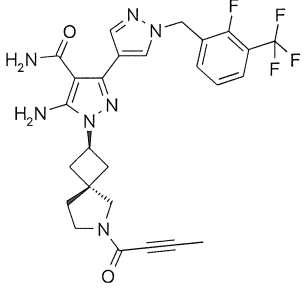
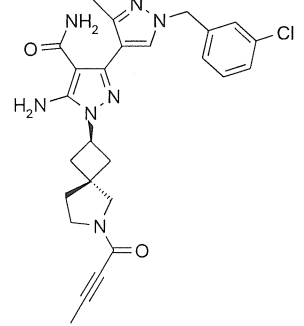
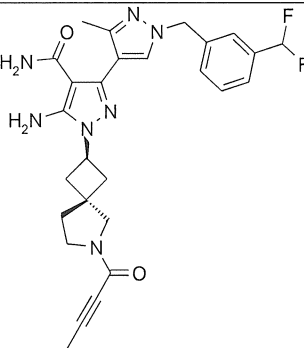
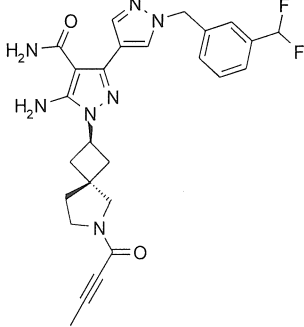
8		0,9	B	0,80	559,1
9		0,6	A	0,80	542,3
10		0,5	B	0,751	551,3
11		0,7	B	0,647	483,3

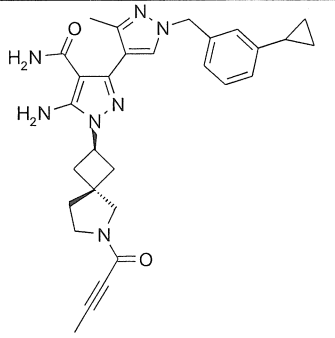
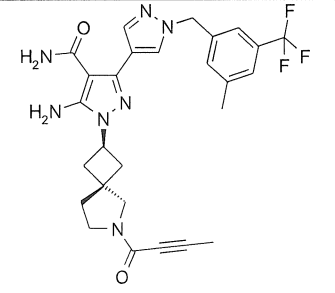
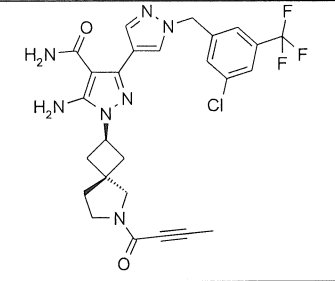
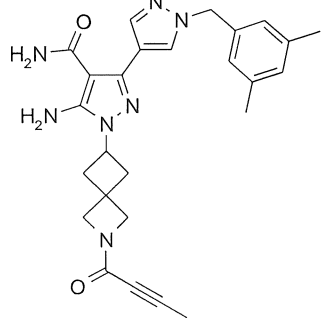
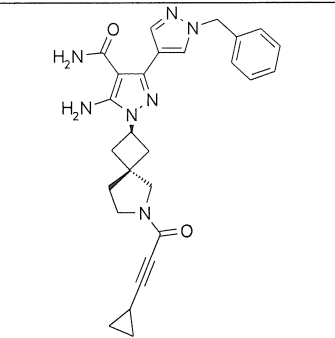
12		0,5	B	0,770	526,4
13		9,1	B	0,665	527,2
14		0,5	B	0,7	527,2
15		1,1	B	0,814	540,3
16		1,5	B	0,595	472,5

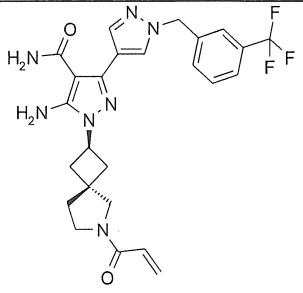
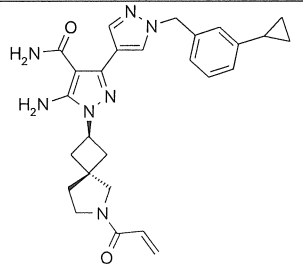
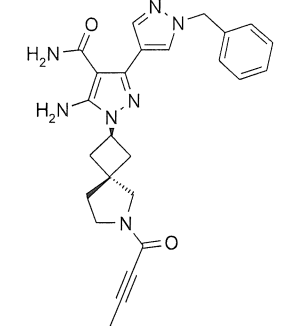
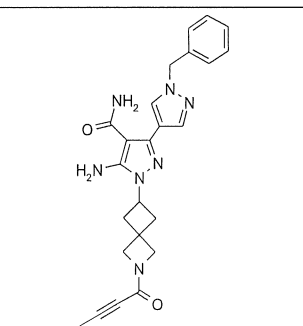
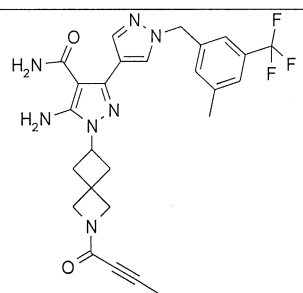
17		1,7	B	0,798	539,2
18		0,6	B	0,798	539,2
19		0,9	B	0,777	540,3
20		22	B	0,741	528,7
21		5,8	B	0,786	554,3

22		0,3	B	0,760	526,3
23		1,3	B	0,796	540,3
24		0,8	B	0,801	512,4
25		2,6	B	0,843	526,3
26		2,6	C	1,78	532,4

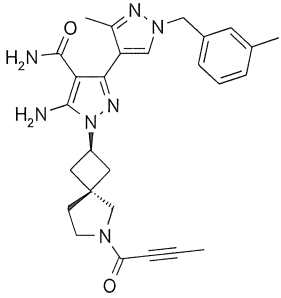
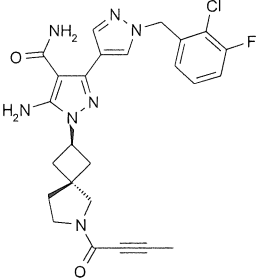
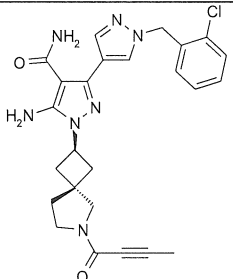
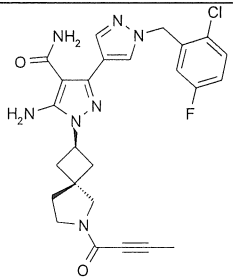
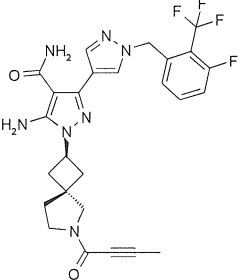
27		1,7	B	0,769	506,3
28		0,3	B	0,692	476,4
29		0,8	B	0,69	476,4
30		0,6	B	0,786	544,4
31		0,8	B	0,779	544,3

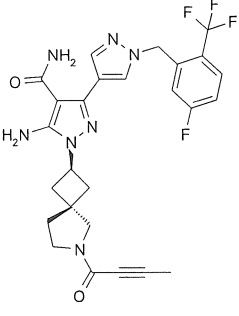
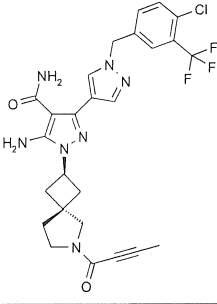
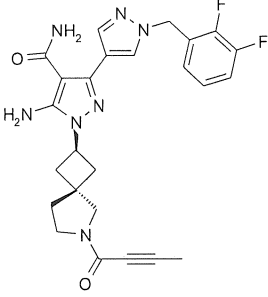
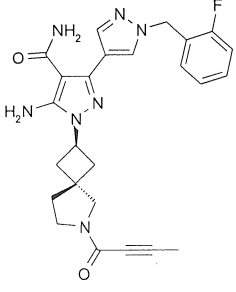
32		0,5	B	0,772	544,4
33		0,4	B	0,78	544,2
34		0,7	B	0,753	506,2
35		0,9	B	0,724	522,3
36		0,2	B	0,716	508,3

37		0,8	B	0,788	512,3
38		3,0	A	0,87	540,2
39		0,9	B	0,758	560,3
40		4,2	B	0,722	472,4
41		0,3	B	0,734	484,3

42		78	B	0,716	514,4
43		3,0	B	0,722	486,4
44		0,3	B	0,672	458,3
45		6,0	A	0,64	444,3
46		7,9	B	0,761	526,3

47		0,5	A	0,78	512,3
48		16	A	0,59	432,3
49		45	B	0,802	580,3
50		63	B	0,728	511,1
51		0,3	B	0,766	498,4

52		1,2	B	0,7345	486,4
53		0,3	B	0,743	510,3
54		0,5	B	0,73	492,2
55		0,7	B	0,84	510,3
56		0,6	B	0,775	544,3

57		0,9	B	0,778	544,3
58		0,4	B	0,809	559,1
59		0,3	B	0,707	494,2
60		0,5	B	0,688	476,3

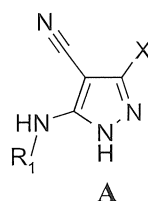
Theo phương án chung thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo phương án thứ nhất hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có liên quan của nó hoặc muối được dung của nó với lượng có tác dụng chữa bệnh.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh được chọn từ chứng viêm đa khớp dạng thấp, bệnh liput ban đỏ toàn thân, chứng viêm thận liput, bệnh Sjogren, chứng viêm mạch, bệnh cứng bì, bệnh hen, chứng viêm mũi dị ứng, eczema dị ứng, u bạch

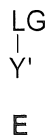
huyết tế bào B, bệnh xơ cứng rải rác, chứng viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi thiếu niên, chứng viêm khớp tự phát ở tuổi thiếu niên, bệnh viêm ruột, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, chứng viêm khớp vảy nến, bệnh viêm cột sống dính khớp và chứng viêm màng mạch nho, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân một lượng có tác dụng chữa bệnh hợp chất theo phương án thứ nhất hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có liên quan của nó hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án chung thứ ba, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo phương án thứ nhất hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có liên quan của nó bao gồm:

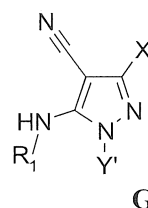
(i) kết hợp hợp chất có công thức A



với hợp chất có công thức E



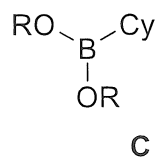
để tạo ra hợp chất có công thức G



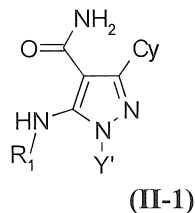
trong đó mỗi R₁ độc lập được chọn từ hydro hoặc metyl; X là halogen (tức là clo, bromo, hoặc iodo); LG là nhóm rời chuyển; và Y' là C₆-C₈ vòng xoắn chứa 1 nitơ vòng được che bởi nhóm bảo vệ;

(ii) kết hợp hợp chất có công thức (I-1) với axit hoặc este của axit boronic di

vòng có công thức C

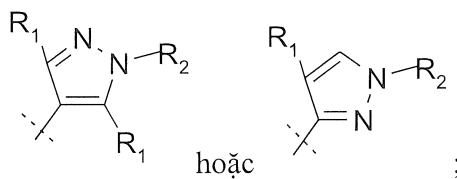


với sự có mặt của bazơ thích hợp và chất xúc tác paladi, sau đó thủy phân nitril thành carboxamit để tạo ra hợp chất có công thức (II-1)



trong đó mỗi nhóm R của hợp chất có công thức C là H, alkyl, hoặc cả hai nhóm R liên kết để tạo thành một vòng;

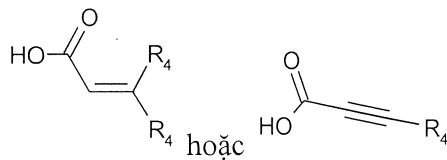
Cy trong hợp chất có công thức (II-1) được chọn từ



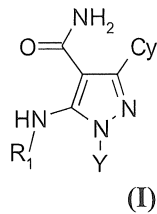
R₂ là L-Ar, trong đó Ar là phenyl hoặc pyridinyl và mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, halo C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, -CN, halo C₁₋₄ alkoxy, hoặc xycloalkyl;

L là -(CH₂)- hoặc -(CHCH₃)-; và

(iii) khử bảo vệ nitrơ được che của hợp chất có công thức (II-1) bằng điều kiện phản ứng axit và kết hợp hợp chất được bảo vệ có công thức (II-1) với hợp chất được chọn từ

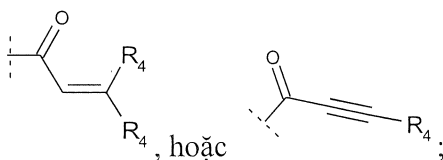


để tạo ra hợp chất có công thức (I)



trong đó Y là C₆-C₈ vòng xoắn chứa 1 nitơ vòng liên kết hoặc liên kết cộng hóa trị với R₃, trong đó

R₃ là



mỗi R₄ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₄ alkyl, hoặc C₃₋₄ xycloalkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình vẽ kèm theo, mà được bao gồm để hiểu rõ hơn về công nghệ theo sáng chế và được kết hợp vào và tạo thành một phần của bản mô tả, minh họa các khía cạnh của công nghệ theo sáng chế và cùng với phần mô tả dùng để giải thích những nguyên tắc của công nghệ này.

Fig.1 thể hiện việc các hợp chất của sáng chế, ví dụ, các hợp chất của ví dụ 12 và 22, không ảnh hưởng đến áp suất động mạch trung bình (MAP) in-vivo so với các hợp chất đối chứng A-C (được mô tả trong phần ví dụ dưới đây).

Mô tả chi tiết sáng chế

Phân định nghĩa

Các thuật ngữ mà không được định nghĩa một cách cụ thể ở đây sẽ có nghĩa rõ ràng đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, dựa trên toàn bộ văn cảnh và phần mô tả nói chung.

Như được sử dụng ở đây, các định nghĩa dưới đây được áp dụng, trừ khi có quy định khác:

Việc sử dụng tiền tố C_{x-y} , trong đó mỗi x và y là số tự nhiên, thể hiện rằng cấu trúc chuỗi hoặc vòng hoặc kết hợp của cấu trúc chuỗi và vòng thống nhất, được quy định và được nêu trong thể liên hợp trực tiếp, có thể bao gồm tối đa y và tối thiểu x nguyên tử cacbon.

Alkyl biểu thị chuỗi hydrocacbon no hóa trị một, nhóm này có thể dưới dạng mạch thẳng (không có nhánh) và mạch nhánh. Nếu alkyl được thế, việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, bằng việc thế một lần hoặc việc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro.

Ví dụ, thuật ngữ " C_{1-5} alkyl" gồm, ví dụ, H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ và $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Các ví dụ thêm về alkyl là methyl (Me; $-CH_3$), ethyl (Et; $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n -propyl; n -Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i -Pr; iso -propyl; $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n -butyl; n -Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (iso -butyl; i -Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (sec -butyl; sec -Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl ($tert$ -butyl; t -Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n -pentyl; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl (iso -pentyl; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-dimetyl-1-propyl (neo -pentyl; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-metyl-1-butyl

($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexyl (*n*-hexyl; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexyl ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,3-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2,2-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,3-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-metyl-1-pentyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-1-pentyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-heptyl (*n*-heptyl), 2-metyl-1-hexyl, 3-metyl-1-hexyl, 2,2-dimetyl-1-pentyl, 2,3-dimetyl-1-pentyl, 2,4-dimetyl-1-pentyl, 3,3-dimetyl-1-pentyl, 2,2,3-trimetyl-1-butyl, 3-etyl-1-pentyl, 1-octyl (*n*-octyl), 1-nonyl (*n*-nonyl); 1-dexyl (*n*-dexyl), v.v..

Các thuật ngữ propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, dexyl v.v., mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là các nhóm hydrocacbon no với số nguyên tử cacbon tương ứng, trong đó gồm tất cả các dạng đồng phân của chúng.

Định nghĩa nêu trên đối với alkyl cũng áp dụng nếu alkyl là một phần của nhóm (được kết hợp) khác như, ví dụ, $\text{C}_{x-y}\text{alkylamino}$ hoặc $\text{C}_{x-y}\text{alkoxy}$.

Không giống như alkyl, alkenyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liên kế được gắn kết với nhau bằng liên kết đôi C-C và nguyên tử cacbon chỉ có thể là phần của một liên kết đôi C-C. Nếu như trong alkyl như được xác định ở trên trong bản mô tả này có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liên kế chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra liên kết thứ hai, alkenyl tương ứng được tạo ra.

Alkenyl có thể tùy ý ở dạng *cis* hoặc *trans* hoặc định hướng *E* hoặc *Z* đối với (các) liên kết đôi.

Không giống như alkyl, alkynyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liên kế được gắn kết với nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkyl như được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro, ở mỗi nguyên tử cacbon, trên các nguyên tử cacbon liên kế được loại bỏ một cách

chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra hai liên kết nữa thì alkynyl tương ứng được tạo ra.

Haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) được dẫn xuất từ alkyl (alkenyl, alkynyl) xác định ở trên bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của mạch hydrocacbon độc lập với nhau bằng các nguyên tử halogen, các nguyên tử này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Nếu haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) được thế tiếp thì các việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro.

Các ví dụ về haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) là $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ v.v.

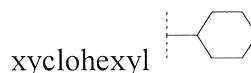
Halogen được dùng để chỉ các nguyên tử flo, clo, brom và/hoặc iot.

Xycloalkyl tạo thành các phân nhóm vòng hydrocacbon một vòng, vòng hydrocacbon hai vòng và vòng hydrocacbon xoắn. Các hệ nhân này là bão hòa. Trong hệ nhân hydrocacbon vòng đôi, hai nguyên tử được gắn với nhau sao cho chúng có ít nhất hai nguyên tử cacbon cùng nhau.

Nếu xycloalkyl cần được thế, thì sự thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang hydro. Bản thân xycloalkyl có thể được liên kết dưới dạng phân tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ vòng.

Các ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl.

Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



Vòng xoắn là vòng hydrocacbon xoắn, trong đó một nguyên tử cacbon (nguyên tử xoắn) thuộc về cả hai vòng.

Aryl để chỉ các vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng với ít nhất một vòng cacbon thơm. Tốt hơn nếu nó dùng để chỉ nhóm đơn vòng có sáu nguyên tử cacbon (phenyl) hoặc nhóm vòng đôi có chín hoặc mười nguyên tử cacbon (hai nhân sáu cạnh hoặc một nhân sáu cạnh với một nhân năm cạnh), trong đó nhân thứ hai có thể là thơm hoặc, tuy nhiên, có thể là bão hòa hoặc bão hòa một phần.

Nếu aryl được thế thì sự thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang hydro. Bản thân aryl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ vòng.

Các ví dụ về aryl là phenyl và naphthyl.

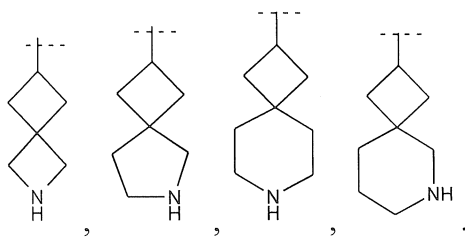
Định nghĩa trên về aryl cũng áp dụng cho trường hợp aryl là một phần của nhóm khác (kết hợp), ví dụ trong arylamino, aryloxy hoặc arylalkyl.

Heteroxyclyl được dùng để chỉ các hệ vòng, mà được tạo ra từ xycloalkyl hoặc vòng xoắn được định nghĩa trên đây bằng cách thay thế một hoặc nhiều trong số các nhóm $-CH_2-$, độc lập với nhau, trong các vòng hydrocacbon bằng các nhóm $-O-$, $-S-$ hoặc $-NH-$, trong đó tổng số không nhiều hơn năm nguyên tử khác loại có thể có mặt, ít nhất một nguyên tử cacbon có thể có mặt giữa hai nguyên tử oxy và giữa hai nguyên tử lưu huỳnh hoặc giữa một nguyên tử oxy và một nguyên tử lưu huỳnh và tổng thể vòng cần phải bền về mặt hóa học. Các nguyên tử khác loại tùy ý có thể có mặt trong tất cả các giai đoạn oxy hóa có thể (lưu huỳnh $\rightarrow$ sulfoxit $-SO-$, sulphon $-SO_2-$; nitơ $\rightarrow$ N-oxit).

Nếu heteroxyclyl được thế thì việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử nitơ liên kết với hydro. Bản thân heteroxyclyl có thể được liên kết như phần tử thế với phân tử thông qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng.

Các ví dụ về heteroxyclyl là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl,

hoặc các dị vòng xoắn dưới đây



Heteroaryl để chỉ các vòng dị vòng thơm một vòng hoặc các vòng đa vòng với ít nhất một vòng dị vòng thơm, mà so với aryl hoặc xycloalkyl tương ứng, thay vì một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau, được lựa chọn độc lập với nhau từ trong số nitơ, lưu huỳnh và oxy, trong đó nhóm tạo ra cần phải ổn định về mặt hóa học. Điều kiện tiên quyết đối với sự có mặt của heteroaryl là nguyên tử khác loại và hệ dị vòng thơm.

Nếu heteroaryl cần được thế, thì sự thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử nitơ mang hydro. Bản thân heteroaryl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng, cả cacbon và nitơ.

Các ví dụ về heteroaryl là pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, và các gốc tương tự.

Các nguyên tử khác loại tùy ý có thể có mặt trong tất cả các giai đoạn oxy hóa có thể (lưu huỳnh $\rightarrow$ sulfoxit $-SO-$, sulphon $-SO_2-$; nitơ $\rightarrow$ N-oxit).

Các vòng cacbon gồm các vòng hydrocacbon chứa từ ba đến mười hai nguyên tử cacbon. Các vòng cacbon này có thể là các hệ vòng thơm hoặc không thơm. Các hệ vòng không thơm có thể không no ở một liên kết hoặc nhiều liên kết. Các vòng cacbon được ưu tiên gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptanyl, xycloheptenyl, phenyl, indanyl, indenyl, benzoxyclobutanyl, dihydronaphtyl, tetrahydronaphtyl, naphtyl, decahydronaphtyl, benzoxycloheptanyl và benzoxycloheptenyl.

Cần hiểu rằng tất cả các hệ vòng hoặc không vòng được định nghĩa ở phần này

trên đây tùy ý sẽ được halogen hóa hoàn toàn hoặc một phần nếu có thể và trừ khi được chỉ ra khác như vậy.

Hóa học lập thể/solvat/hydrat: Trừ khi có quy định cụ thể khác, xuyên suốt phần mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, tên hoặc công thức hóa học nhất định sẽ bao gồm các chất đồng phân hỗn biến và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân *E/Z*, v.v.) và các raxemat của chúng cũng như các hỗn hợp với tỷ phần khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc các hỗn hợp của bất kỳ trong số các dạng nêu trên trong đó các chất đồng phân này và các chất đồng phân đối ảnh tồn tại, cũng như các muối, bao gồm các muối được dụng của chúng. Các hợp chất và các muối của sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat cũng như ở dạng solvat với các dung môi được dụng như nước, etanol và các dung môi tương tự. Nói chung, các dạng được solvat hóa như các hydrat được xem là tương đương với các dạng không được solvat hóa xét theo mục đích của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng được đánh dấu đồng vị của chúng. Dạng được đánh dấu đồng vị của hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế là giống như hoạt chất đó nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử của hoạt chất đó đã được thay thế bằng nguyên tử hoặc các nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối của nguyên tử đã nêu mà thường được thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị mà có bán trên thị trường và có thể được kết hợp vào hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế phù hợp với các quy trình đã có, bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, ví dụ, lần lượt là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế, tiền được chất của nó, hoặc muối được dụng của chúng mà chứa một hoặc nhiều đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Muối: Thuật ngữ "được dụng" được dùng ở đây để chỉ các hợp chất, các chất liệu, các chế phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi của quy định y tế hợp lý, là thích hợp để dùng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại quá mức, không gây kích ứng, không gây phản ứng dị ứng, hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến

chung khác, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Theo sử dụng ở đây, "muối dược dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit carboxylic; và muối tương tự.

Ví dụ, các muối như vậy gồm axetat, ascorbat, benzensulphonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua/hydrobromua, Ca-edetat/edetat, camsylat, cacbonat, clorua/hydroclorua, xitrat, edisylat, etan disulphonat, estolat esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsnilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydroxymaleat, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, metansulphonat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulphat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, pantothenat, phenyl axetat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propionat, salixylat, stearat, subaxetat, succinat, sulphamit, sulphat, tannat, tartrat, teoclat, toluensulphonat, triethiodua, amoni, benzathin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin và procain.

Các muối dược dụng khác có thể được tạo ra với các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và các kim loại tương tự (xem Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

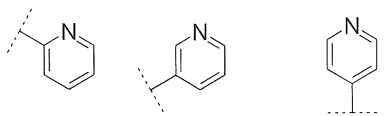
Muối của các axit khác không phải các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng để tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các trifloaxetat), cũng là một phần của sáng chế.

Một số ký hiệu viết tắt và cấu trúc tương ứng của chúng được liệt kê dưới đây:

Khi thể hiện, ví dụ như



đường nét liền nghĩa là hệ vòng có thể gắn vào phân tử qua nguyên tử cacbon 1, 2 hoặc 3, và do đó tương đương với thể hiện sau



Cụm từ "lượng hữu hiệu điều trị" nhằm mục đích của sáng chế có nghĩa là lượng chất mà có khả năng xóa bỏ các triệu chứng của bệnh hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng này, hoặc kéo dài khả năng sống sót của bệnh nhân được điều trị.

Danh sách các chữ viết tắt

Ac	Axetyl
ACN	Axetonitril
aq	trong nước
Ar	Argon
ATP	adenosin triphosphat
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Boc	tert-butyloxycacbonyl
cat	Chất xúc tác
conc	đậm đặc
d	(nhiều) ngày
DCM	Diclometan
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetylaminopyridin
DMA	Dimetylaxetamit
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulphoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit

ESI	ion hóa phun điện tử
Et	Etyl
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	Etanol
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl-uroni hexaflophosphat
Hep	Heptan
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
<i>i</i>	Isoxyanat
IPAc	Isopropyl axetat
LC	sắc ký lỏng
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
sln.	Giải pháp kỹ thuật
mCPBA	axit 3-cloperoxbenzoic
Me	Metyl
MeOH	Metanol
min	Phút
MPLC	sắc ký lỏng áp suất trung bình
MS	phổ khối
<i>m/z</i>	tỷ lệ khối lượng trên điện tích
NBS	<i>N</i> -bromo-succinimit
NIS	<i>N</i> -iodo-succinimit
NMM	<i>N</i> -metylmorpholin
NMP:	<i>N</i> -metylpyrrolidon
NP	Pha thường
n.a.	không có
PBS	nước muối đệm phosphat
pH	Phenyl
Pr	Propyl
Pyr	pyridin
rac	Triệt quang
R _f (R _f)	hệ số lưu giữ
RP	pha đảo
RT	Thời gian giữ (trong HPLC)
rt	nhiệt độ trong phòng
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDMS	tert-butyldimetylsilyl
TBME	tert-butylmetylete
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl-uroni

	tetrafloroborat
tBu	tert-butyl
TEA	Triethylamin
temp.	Nhiệt độ
<i>tert</i>	bậc ba
Tf	Triflat
TFA	axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TRIS	tris(hydroxymetyl)-aminometan
Ts	<i>p</i> -Tosyl
TsOH	axit <i>p</i> -toluensulphonic
UV	Cực tím

Các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế sẽ được thể hiện từ những ví dụ chi tiết dưới đây, chúng nhằm minh họa những cơ sở của sáng chế theo cách ví dụ và không làm thu hẹp phạm vi của sáng chế.

Điều chế hợp chất theo sáng chế

Các phương pháp tổng hợp chung

Các điều kiện và thời gian phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Các quy trình cụ thể được đưa ra trong mục Các ví dụ tổng hợp. Các chất trung gian và các sản phẩm có thể được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, tái kết tinh và/hoặc HPLC pha đảo (RHPLC). Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt có thể thu được bằng cách phân giải các sản phẩm triệt quang bằng cách sử dụng HPLC không đối xứng. Các phương pháp tinh chế RHPLC được sử dụng bất kỳ đâu từ 0 đến 100% axetonitril trong nước chứa 0,1% axit formic, 0,1% TFA, hoặc 2,5mM amoni bicarbonat và sử dụng một trong số các cột dưới đây:

- a) Cột Waters Sunfire OBD C18 5 μ m 30x150 mm
- b) Cột Waters XBridge OBD C18 5 μ m 30x150 mm
- c) Cột Waters ODB C8 5 μ m 19x150 mm

d) Cột Waters Atlantis ODB C18 5 μ m 19x50 mm

e) Cột Waters Atlantis T3 OBD 5 μ m 30x100 mm

f) Cột Phenomenex Gemini Axia C18 5 μ m 30x100 mm

Các phương pháp HPLC:

Bảng 1: Phương pháp HPLC phân tích A

Phương pháp	Pha động A	Pha động B	Gradient			Dòng (mL/phút)	Cột
A	0,05% axit formic trong 95% nước/5% ACN	Axit Formic 0,05% trong ACN	Thời gian (phút)	%A	%B	0,8	CSH C18 2,1x50mm, đường kính hạt 1,7 μ m
			0	90,0	10,0		
			1,19	0	100		
			1,70	0	100		

Bảng 2: Phương pháp HPLC phân tích B

Phương pháp	Pha động A	Pha động B	Gradient			Dòng (mL/phút)	Cột
A	Axit Formic 0,1% trong nước	Axit Formic 0,1% trong ACN	Thời gian (phút)	%A	%B	0,8	BEH 2,5x50mm C18, đường kính hạt 1,7 μ m
			0	95,0	5,0		
			1,0	5,0	95,0		
			1,3	5,0	95,0		
			1,4	95,0	5,0		
			1,7	95,0	5,0		

Bảng 3: Phương pháp HPLC phân tích C

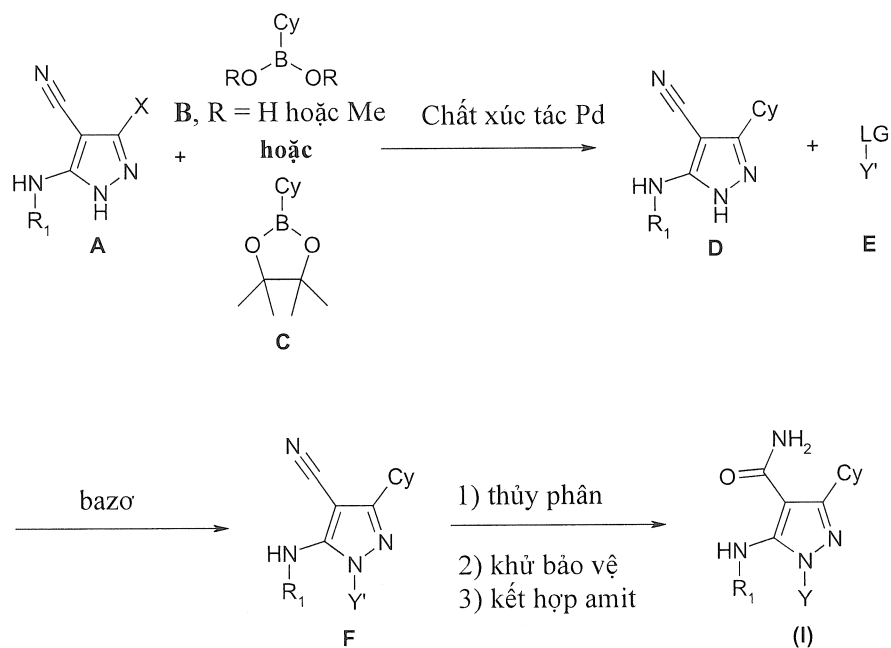
Phương pháp	Pha động A	Pha động B	Gradient			Dòng (mL/phút)	Cột
A	0,05% axit formic trong 95% nước/5% ACN	Axit Formic 0,05% trong ACN	Thời gian (phút)	%A	%B	0,8	CSH C18 2,1x50mm, đường kính hạt 1,7 μ m
			0	90,0	10,0		
			4,45	0	100		
			4,58	0	100		

Hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp được mô tả dưới đây, trong đó phân tử thay thế có công thức chung có nghĩa như được nêu trên đây. Các phương pháp này chỉ nhằm minh họa sáng chế mà không giới hạn các đối tượng của nó và phạm vi của hợp chất yêu cầu bảo hộ bởi các ví dụ này. Nếu việc điều chế các hợp chất ban đầu không được mô tả thì chúng có thể mua được trên thị trường, có thể được điều chế bằng cách tương tự như các hợp chất đã biết hoặc các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Các chất được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành được điều chế theo các phương pháp tổng hợp đã công bố.

Việc tạo liên kết amit có thể được thực hiện theo phản ứng kết hợp thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, Bodanszky, M. *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, 1984, tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn), như cho axit carboxylic phản ứng với amin với sự có mặt của tác nhân kết hợp như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl-uron hexaflorophosphat (HATU). Việc sử dụng các nhóm bảo vệ (tức là việc bảo vệ hoặc khử bảo vệ một nhóm chức) có thể được thực hiện theo các kỹ thuật thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed. New York, Wiley, 1999, tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế như nêu trong Sơ đồ I hoặc II dưới đây.

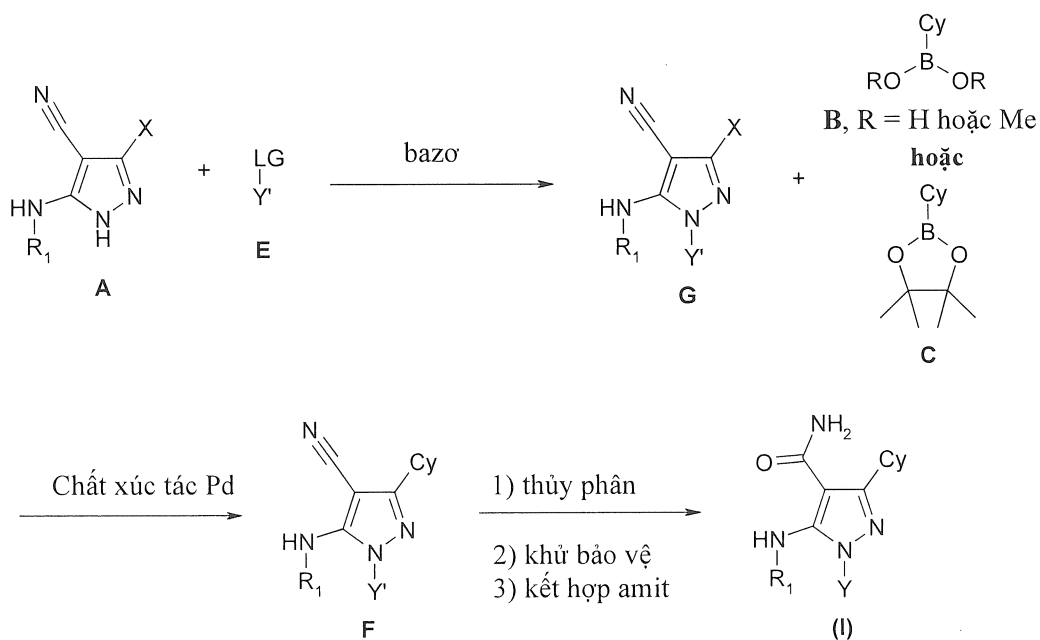
Sơ đồ I



Trong sơ đồ I, cho pyrazol có công thức A, trong đó X có thể là bromo, clo, hoặc iodo, phản ứng với axit boronic thích hợp có công thức B (R = H), este thích hợp của axit boronic có công thức B (R = metyl), hoặc este thích hợp của axit boronic có công thức C trong điều kiện phản ứng kết hợp chéo được xúc tác bằng paladi như có mặt bazơ thích hợp (ví dụ, Cs_2CO_3 trong nước, NaH), chất xúc tác thích hợp [ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)], trong dung môi thích hợp (ví dụ, DME) và ở nhiệt độ thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức D. Cho dị vòng D phản ứng với hợp chất có công thức E, trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp (ví dụ, O-Ts), trong dung môi thích hợp (ví dụ, DMA), với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, NaH) và ở nhiệt độ thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức F. Nitril F được thủy phân thành carboxamit tương ứng trong điều kiện phản ứng thích hợp như trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp các dung môi (ví dụ, hỗn hợp nước và etanol), với sự có mặt của tác nhân phản ứng thích hợp như (hydrido(axit dimetylphosphinic-KP)[hydro bis(dimetylphosphinito-KP)]platin(II) và ở nhiệt độ thích hợp. Sau đó, khử bảo vệ và kết hợp amit theo các điều kiện phản ứng đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này như các điều kiện phản ứng được mô tả trên đây, thu được hợp chất có công thức (I).

Ngoài ra, các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo sơ đồ II.

Sơ đồ II



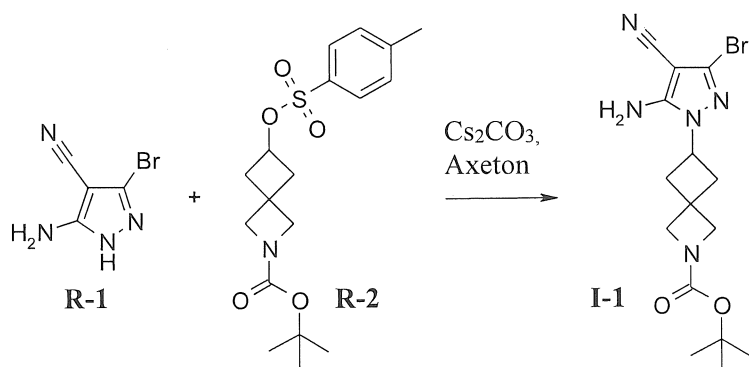
Theo sơ đồ II, có thể cho pyrazol có công thức A, trong đó X có thể là bromo, clo, hoặc iodo, phản ứng với hợp chất có công thức E, trong đó LG là nhóm rời chuyển (ví dụ, O-Ts), trong dung môi thích hợp (ví dụ, axeton), với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, Cs_2CO_3 , NaH) và ở nhiệt độ thích hợp để tạo ra dị vòng có công thức G. Có thể cho amino-pyrazol G phản ứng với axit boronic thích hợp có công thức B (R = H), este thích hợp của axit boronic có công thức B (R = metyl) hoặc este thích hợp của axit boronic có công thức C trong điều kiện phản ứng kết hợp chéo được xúc tác bằng paladi như có mặt bazơ thích hợp (ví dụ, K_2CO_3 trong nước), chất xúc tác thích hợp [ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)], trong dung môi thích hợp (ví dụ, DME) và ở nhiệt độ thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức F. Nitril F có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) theo phương pháp được mô tả trong sơ đồ I.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ tổng hợp:

Phương pháp A

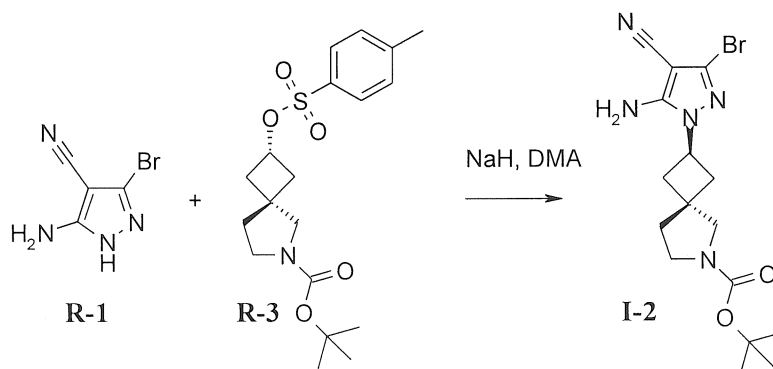
Tổng hợp hợp chất trung gian I-1



Cho Cs_2CO_3 vào dung dịch hợp chất R-1 (22,0 g, 118 mmol) và R-2 (47,6 g, 129 mmol) trong axeton (250 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 80°C trong 2 ngày. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (200 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (100 mL x 2). Sau đó, thu gom các chất hữu cơ và cô đặc, thu được hợp chất I-1 (25 g), $m/z = 382,1$ $[\text{M}+\text{H}]$.

Phương pháp B

Tổng hợp hợp chất trung gian I-2

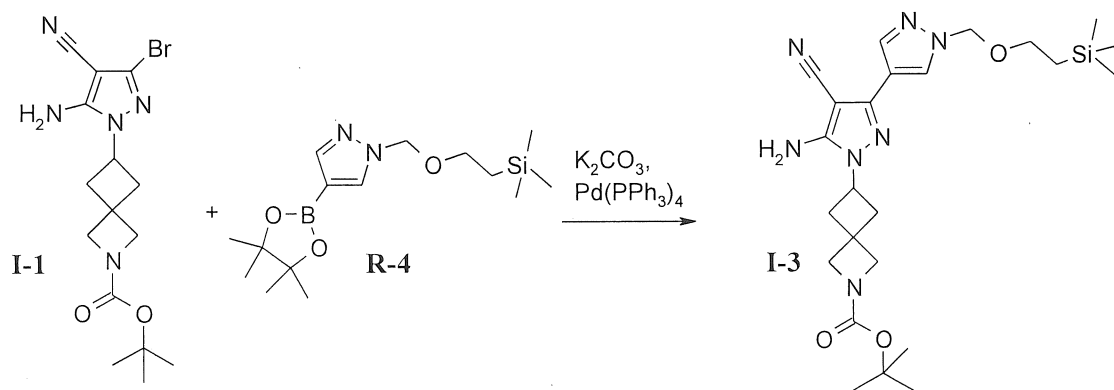


Cho natri hydrua (14,3 g; 372,2 mmol) vào dung dịch hợp chất R-1 (58 g; 310,2 mmol) trong DMA (460 mL). Sau 30 phút, cho R-3 (130,2 g; 341,2 mmol) vào và gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng MeOH (250 mL) và nước (35 mL). Sau đó, khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng qua đêm. Lọc chân không hỗn hợp dị thể này, thu được, sau khi làm khô, 96 g chất rắn ở dạng hỗn hợp 1:1 các chất đồng phân pyrazol. Kết hợp chất rắn này với 240 mL CH_2Cl_2 và khuấy mạnh qua đêm. Lọc chân không hỗn hợp dị thể này, thu được 40 g chất rắn màu trắng nhạt. Kết hợp chất rắn này với 58 mL CH_2Cl_2 và khuấy mạnh. Sau 2

giờ, xử lý bằng siêu âm dung dịch dị thể này trong 5 phút và sau đó làm lạnh xuống 5° C và khuấy trong 1 giờ. Lọc chân không dung dịch dị thể này và rửa chất rắn bằng CH₂Cl₂ (2x) lạnh, thu gom và làm khô, thu được hợp chất I-2 (27,7 g). Pha loãng các dịch lọc thu gom được bằng 180 mL *i*-PrOH và khuấy mạnh trong 3 giờ. Lọc dung dịch dị thể này và rửa chất rắn bằng lượng nhỏ *i*-PrOH (2x). Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được một cặn, kết hợp cặn này với 32 mL CH₂Cl₂ và xử lý bằng siêu âm trong 5 phút. Sau khi khuấy trong 1 giờ, làm lạnh dung dịch xuống 0° C và khuấy trong 1 giờ. Lọc dung dịch dị thể này và thu gom chất rắn và làm khô, thu được thêm một lượng hợp chất I-2 (5,6 g). Tổng lượng hợp chất I-2 tách ra được là 33,3 g, *m/z* 394,0/396,0 [M+H].

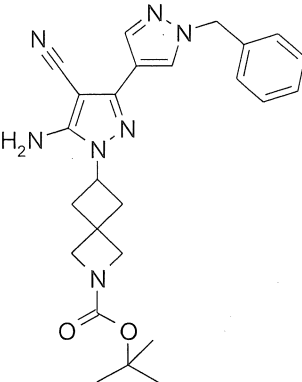
Phương pháp C

Tổng hợp hợp chất trung gian I-3



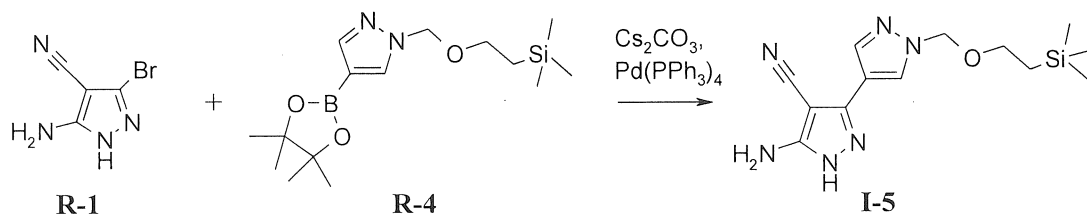
Kết hợp hợp chất I-1 (1,1 g, 2,9 mmol), hợp chất R-4 (1,71g, 3,2 mmol), kali cacbonat 2M trong nước (2,9 ml, 5,8 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (333 mg, 0,3 mmol) và DME (6 mL) và bịt kín trong ống vi sóng và gia nhiệt bằng nhiệt đến 120° C qua đêm. Lọc hỗn hợp, sau đó pha loãng bằng nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (4 x 200 mL). Làm khô các lớp EtOAc thu gom được trên natri sulfat và cô đặc. Tinh chế phân cặn thô bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 0-60% EtOAc/Heptan), thu được 1,2 g hợp chất I-3, *m/z* = 500,5 [M+H].

Hợp chất trung gian được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	<i>m/z</i>
	I-4	460,7 [M+H]

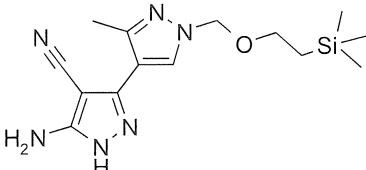
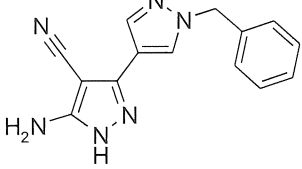
Phương pháp D

Tổng hợp hợp chất trung gian I-5



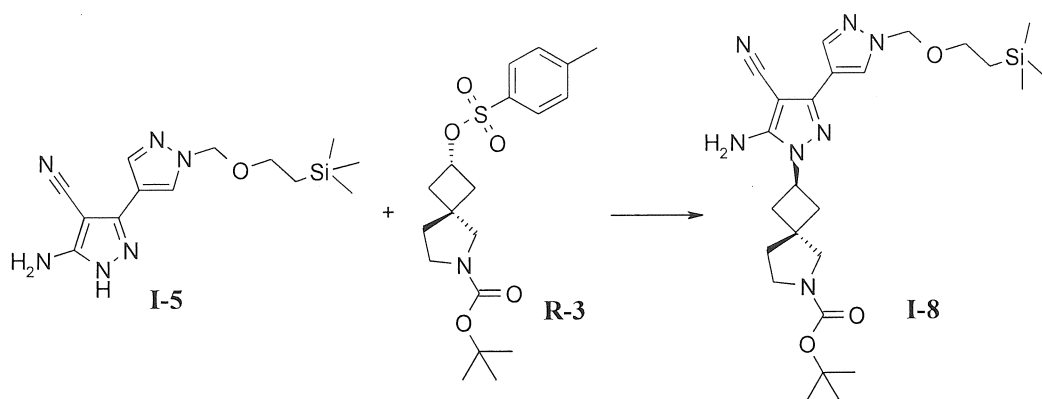
Kết hợp hợp chất R-1 (2,0 g, 10,7 mmol), hợp chất R-4 (6,4 g, 60%, 11,8 mmol), Cs_2CO_3 2M trong nước (10,7 ml; 21 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1,2 g; 1,1 mmol), và DME (6 mL) vào trong ống vi sóng và gia nhiệt đến 135° C trong lò vi sóng trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết thu gom được trên natri sulfat và cô đặc, thu được một phần cặn thô, cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong Heptan), thu được 3,2 g hợp chất I-5, $m/z = 382,1$ [M+H].

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-6	319,1 [M+H]
	I-7	265,2 [M+H]

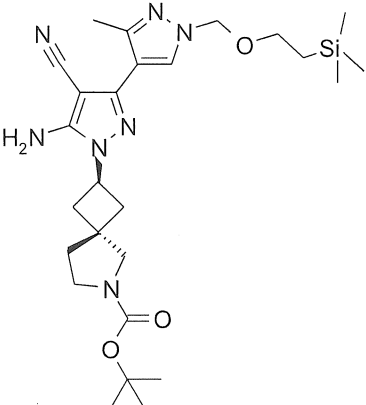
Phương pháp E:

Tổng hợp hợp chất trung gian I-8



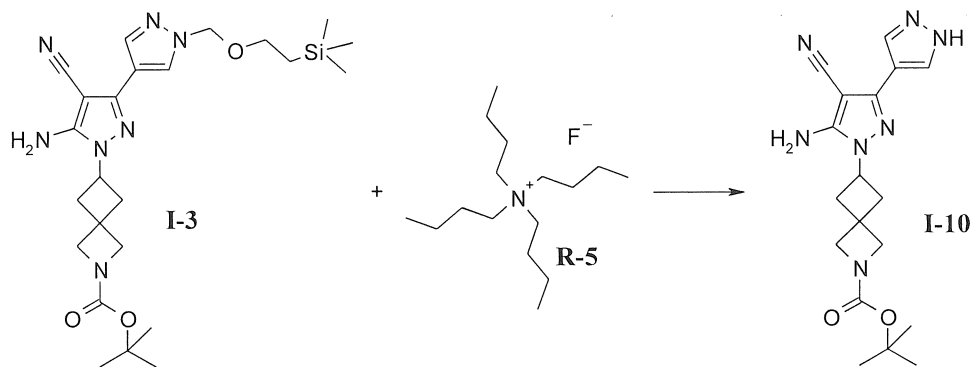
Cho natri hydrua (250 mg, 6,5 mmol) vào dung dịch hợp chất I-5 (1,64 g, 5,4 mmol) trong DMA (10 mL). Sau 5 phút, cho hợp chất R-3 (2,26 g, 5,9 mmol) vào và gia nhiệt ở 70° C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (4 x 10 mL). Làm khô các dịch chiết EtOAc thu gom được trên natri sulfat, lọc và sau đó cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 0-50% EtOAc trong Heptan), thu được 1,1 g hợp chất I-8, $m/z = 514,5$ [M+H].

Hợp chất trung gian được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-9	528,3 [M+H]

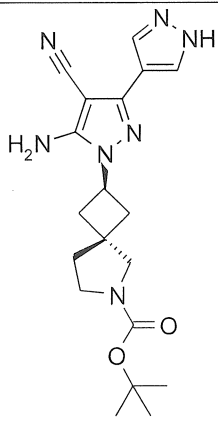
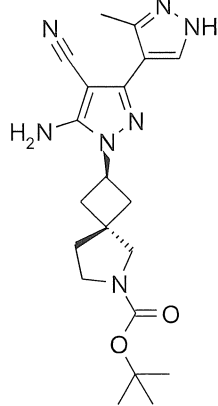
Phương pháp F:

Tổng hợp hợp chất trung gian I-10



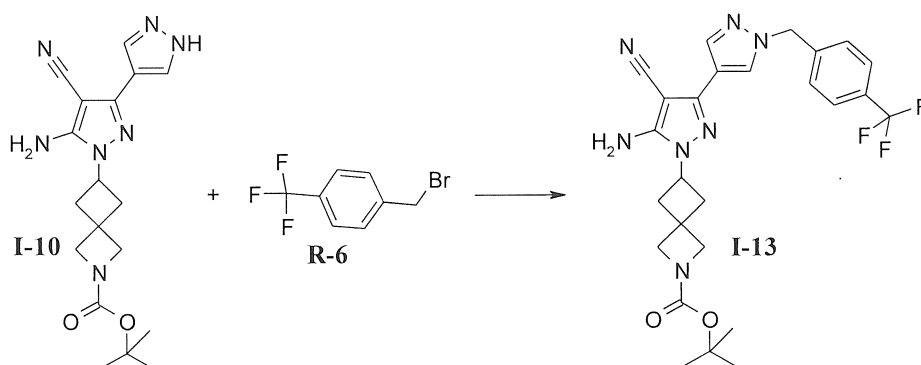
Hòa tan hợp chất I-3 (845 mg, 1,7 mmol) trong THF (15 mL). Cho dung dịch 1M hợp chất R-5 trong THF (5,1 ml, 5,1 mmol) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở 70° C qua đêm. Phân bố dung dịch phản ứng vào giữa NH₄Cl bão hòa (dung dịch trong nước) và EtOAc. Tách các lớp và cô đặc lớp hữu cơ bằng áp suất thấp. Cho một lượng nhỏ CH₂Cl₂ vào phần cặn và lọc chất rắn thu được, thu được 900 mg hợp chất I-10, $m/z = 370,3$ [M+H].

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	<i>m/z</i>
	I-11	384,3 [M+H]
	I-12	398,2 [M+H]

Phương pháp G

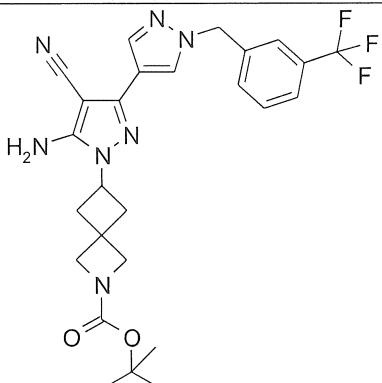
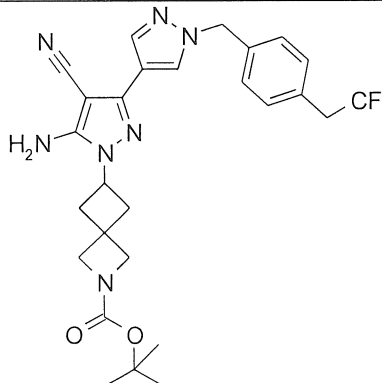
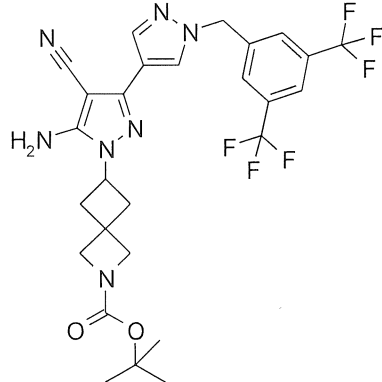
Tổng hợp hợp chất trung gian I-13

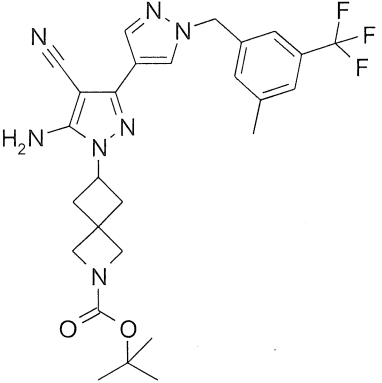
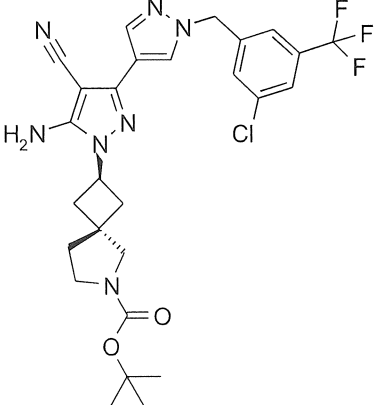
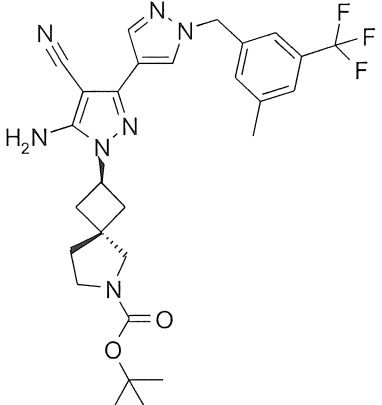
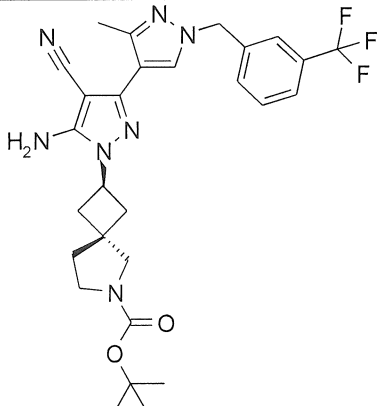


Cho kali cacbonat (270 mg, 1,94 mmol) vào dung dịch hợp chất I-10 (143 mg, 0,39 mmol) trong DMA (5 mL). Sau 5 phút, cho hợp chất R-6 (110 mg, 0,47 mmol) vào và gia nhiệt dung dịch đến 70° C trong 18 giờ. Nạp trực tiếp dung dịch thô vào cột silic

oxit và tinh chế (Gradien: 0-60% EtOAc trong Heptan), thu được 71mg hợp chất I-13, $m/z = 528,4$ [M+H].

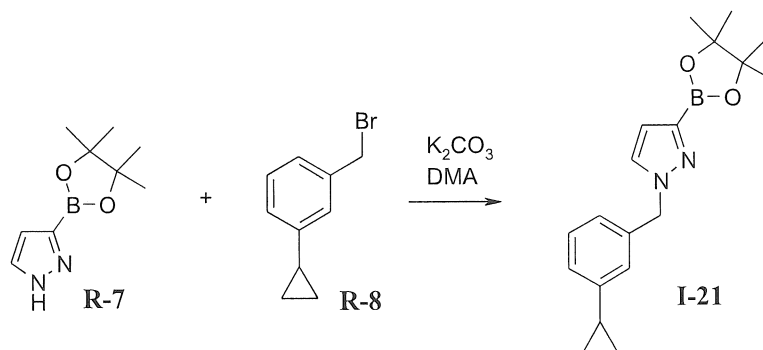
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-14	328,4 [M+H]
	I-15	542,4 [M+H]
	I-16	596,4 [M+H]

	I-17	542,4 [M+H]
	I-18	576,3 [M+H]
	I-19	556,4 [M+H]
	I-20	556,3 [M+H]

Phương pháp H

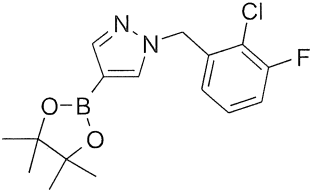
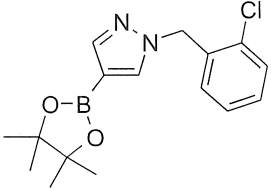
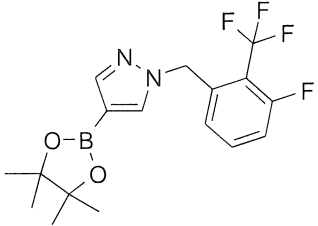
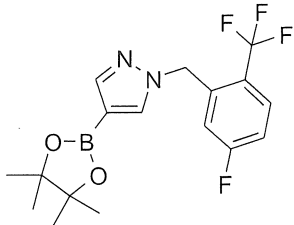
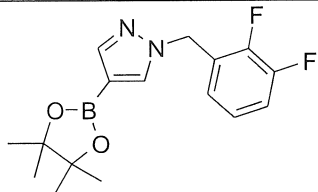
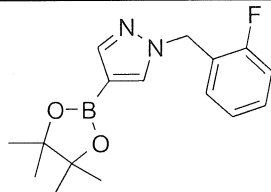
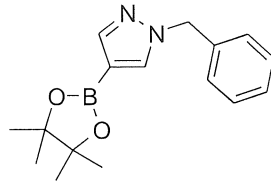
Tổng hợp hợp chất trung gian I-21



Cho kali cacbonat (27,4 g, 198,1 mmol) vào dung dịch được khuấy hợp chất R-7 (19,2 g, 99,1 mmol) trong DMA (54 mL). Sau đó, cho từ từ hợp chất R-8 (23,0g, 109 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. sau đó, tôi dập tắt phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Cô đặc lớp EtOAc bằng áp suất thấp và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10% EtOAc trong hexan), thu được 18 g hợp chất I-21, $m/z = 324,4$ [M+H].

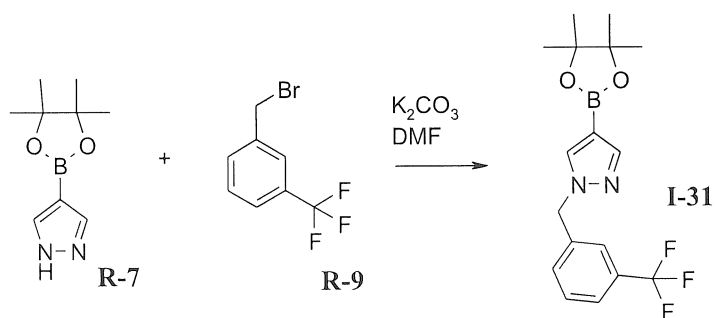
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-22	367,2 [M+H]
	I-23	313,6 [M+H]

	I-24	337,1 / 339,2 [M+H]
	I-25	319,2 / 321,1 [M+H]
	I-26	370,1 / 371,9 [M+H]
	I-27	370,3 [M+H]
	I-28	321,4 [M+H]
	I-29	303,4 [M+H]
	I-30	286,0 [M+H]

Phương pháp I

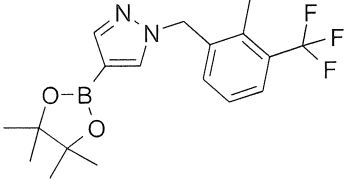
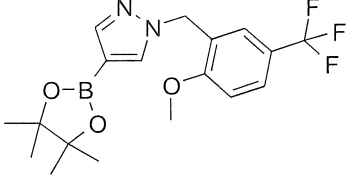
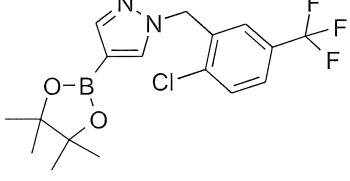
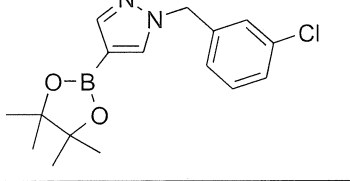
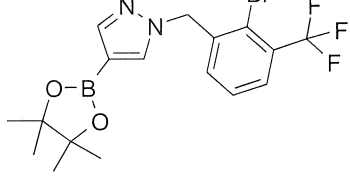
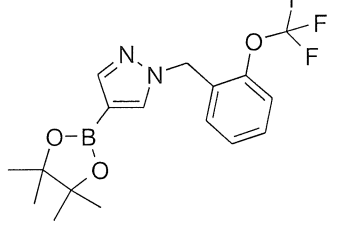
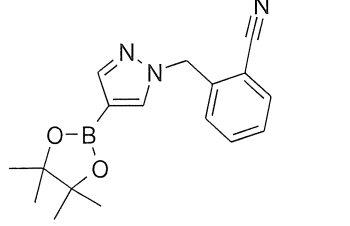
Tổng hợp hợp chất trung gian I-31

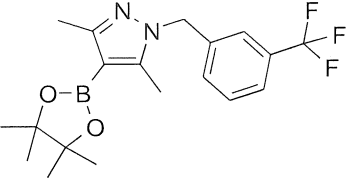
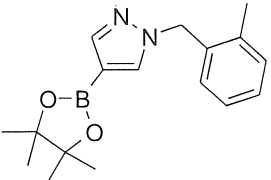
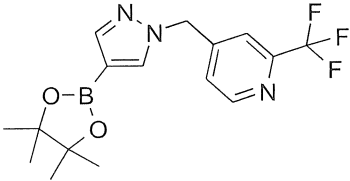
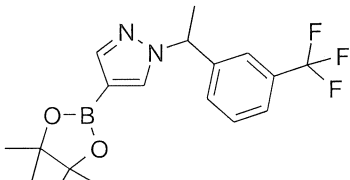
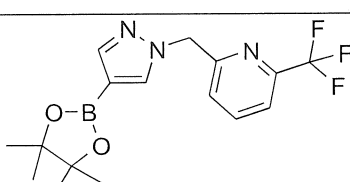
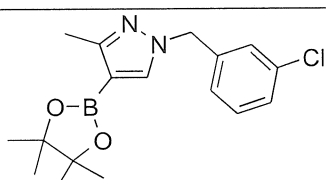
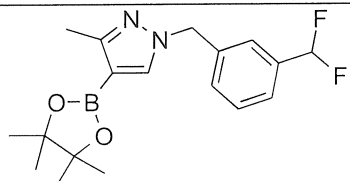
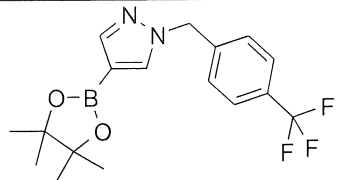


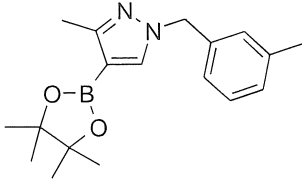
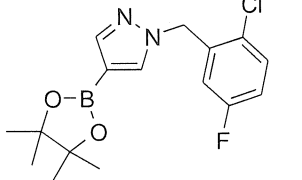
Cho hợp chất R-7 (25 g, 128,8 mmol) và kali cacbonat (35,6 g, 257,7 mmol) trong 100 ml DMF vào một bình 1L. Cho hợp chất R-9 (33,9g, 141,7 mmol) vào hỗn hợp này và để yên hỗn hợp phản ứng qua đêm. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc. Hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2 và lọc qua xelit. Cô đặc dịch lọc, thu được 45,4 g hợp chất I-31, $m/z = 353,4$ $[\text{M}+\text{H}]$. Hợp chất trung gian I-31 được sử dụng ở những bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-32	367,1 $[\text{M}+\text{H}]$
	I-33	
	I-34	

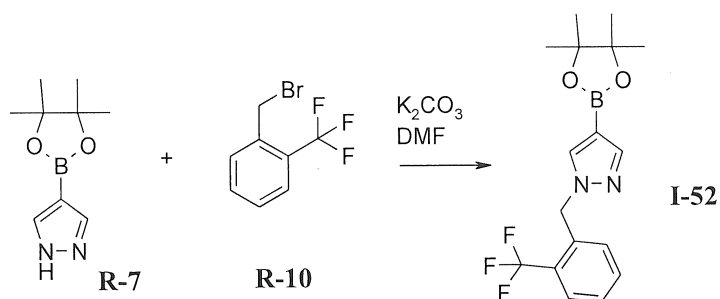
	I-35	367,2 [M+H]
	I-36	383,1 [M+H]
	I-37	387,1 [M+H]
	I-38	319,2 [M+H]
	I-39	431,1 [M+H]
	I-40	369,2 [M+H]
	I-41	310,1 [M+H]

	I-42	377,7 [M+H]
	I-43	300,5 [M+H]
	I-44	353,9 [M+H]
	I-45	367,3 [M+H]
	I-46	354,3 [M+H]
	I-47	330,0 [M+H]
	I-48	349,4 [M+H]
	I-49	353,5 [M+H]

	I-50	313,1 [M+H]
	I-51	336,1 / 338,1 [M+H]

Phương pháp J

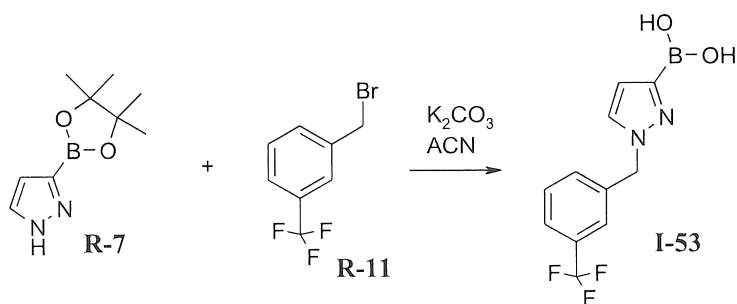
Tổng hợp hợp chất trung gian I-52



Cho hợp chất R-7 (75 g, 386,5 mmol) và K_2CO_3 (106,7 g, 773 mmol) trong 100 mL DMF vào một bình 1L. Cho hợp chất R-10 (101,6 g, 425,2 mmol) vào và để yên hỗn hợp phản ứng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc. Hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2 và lọc qua xelit. Cô đặc dịch lọc, thu được 136 g hợp chất I-52, $m/z = 353,0$ [M+H]. Hợp chất trung gian I-52 được sử dụng ở những bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp K

Tổng hợp hỗn hợp các hợp chất trung gian I-53



Cho hợp chất R-11 (3,9 mL, 25,6 mmol) vào hỗn hợp hợp chất R-7 (5,0 g, 25,8 mmol), axetonitril (29 mL) và kali cacbonat (7,1 g, 51,5 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 18 giờ trong khí quyển Ar. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng và phân bố phần cặn vào giữa EtOAc và nước. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc, thu được 8,75g hợp chất I-53, $m/z = 271,0$ $[\text{M}+\text{H}]$. Hỗn hợp hợp chất trung gian I-53 được sử dụng ở những bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

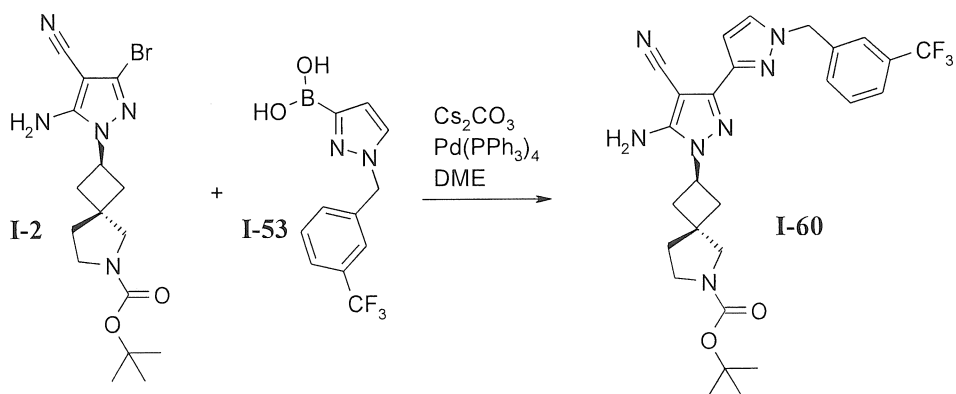
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-54	289 $[\text{M}+\text{H}]$
	I-55	289 $[\text{M}+\text{H}]$
	I-56	289 $[\text{M}+\text{H}]$
	I-57	289 $[\text{M}+\text{H}]$

	I-58	221 [M+H]
	I-59	221 [M+H]

Phương pháp L

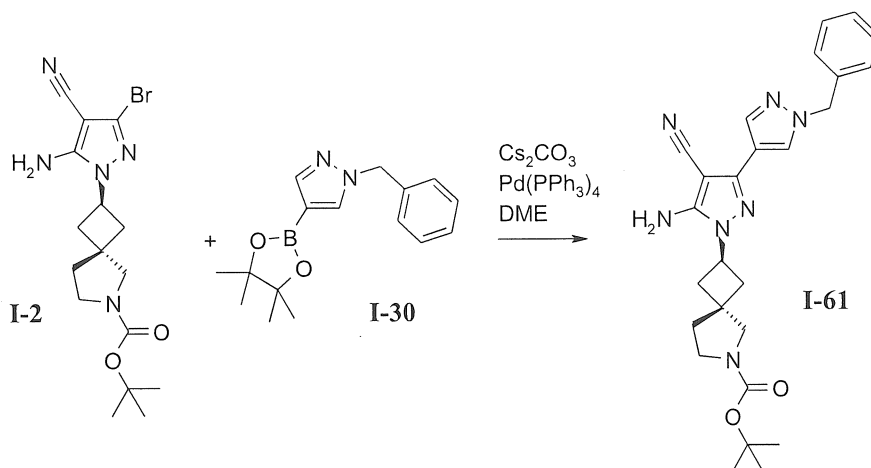
Tổng hợp hợp chất trung gian I-60



Kết hợp hợp chất I-2 (1,1 g, 2,8 mmol), hợp chất I-53 (1,12g, 4,16 mmol), xesi cacbonat (1,81 g, 5,5 mmol) trong ống vi sóng và làm sạch ống bằng Ar. Cho DME (6,6 mL) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (320 mg, 0,28 mmol) vào và đuổi khí trong ống và gia nhiệt bằng nhiệt đến 125°C qua đêm. Lọc hỗn hợp qua xelit và rửa xelit bằng EtOAc và nước. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 10-80% EtOAc trong Heptan), thu được 407 mg hợp chất I-60, $m/z = 542,2$ [M+H].

Phương pháp M

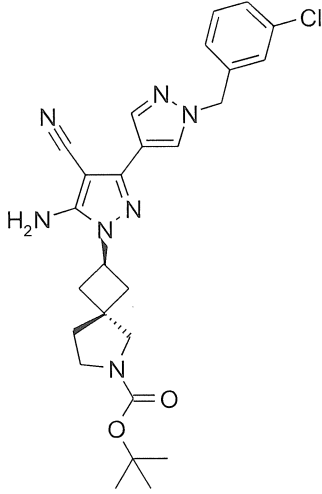
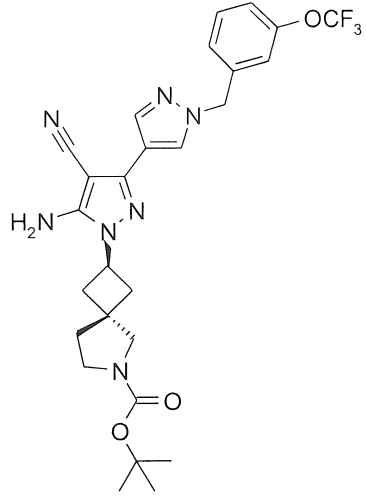
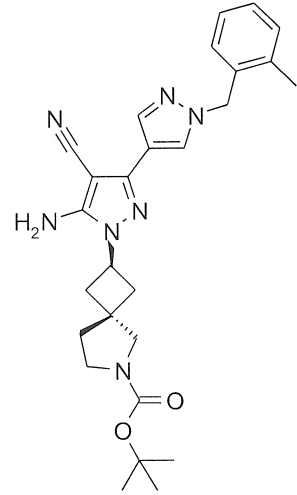
Tổng hợp hợp chất trung gian I-61

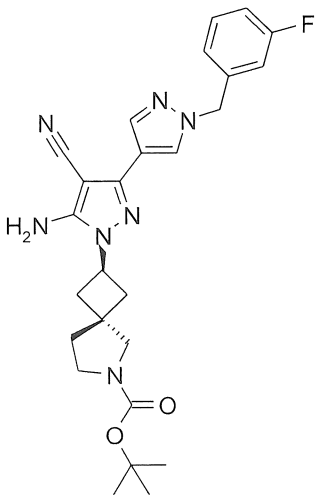
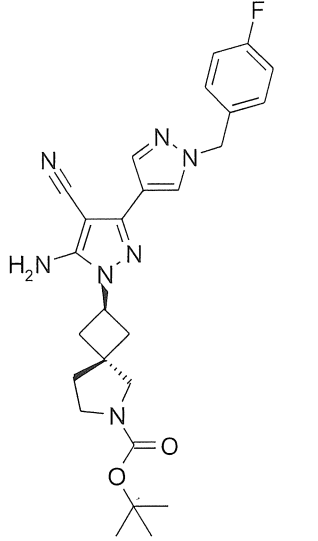
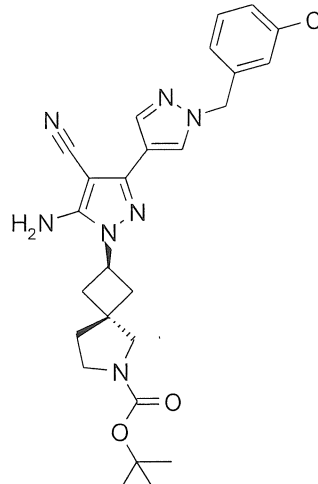


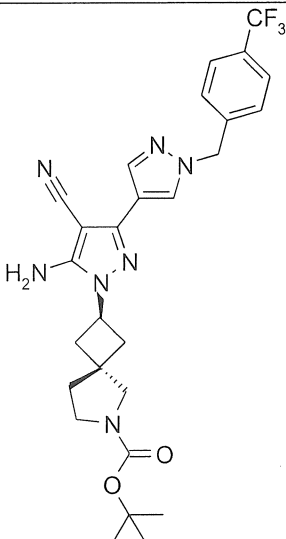
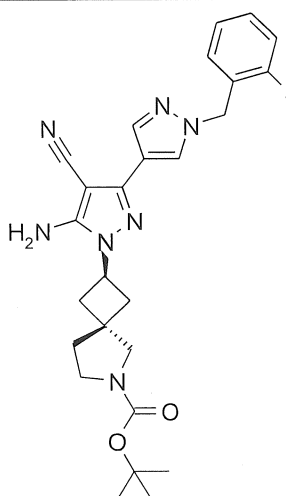
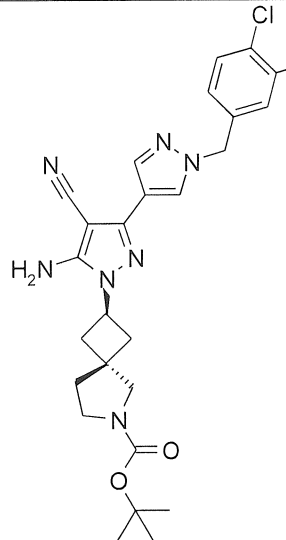
Kết hợp hợp chất I-2 (1,0 g, 1,31 mmol), hợp chất I-30 (790 mg, 2,8 mmol), xesi cacbonat (1,6 g, 5,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,29 g, 0,25 mmol) và DME (6 mL) trong ống vi sóng và gia nhiệt bằng nhiệt đến 125°C qua đêm. Lọc hỗn hợp, sau đó pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc (4 x 30 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc và cô đặc, thu được một phần cặn thô. Tinh chế chất liệu thô này bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 0-100% EtOAc trong Heptan), thu được 1,1 g hợp chất I-61, $m/z = 474,3$ [M+H].

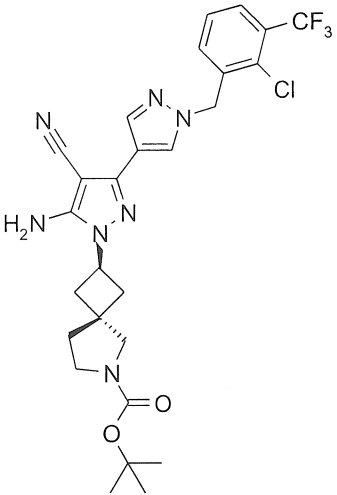
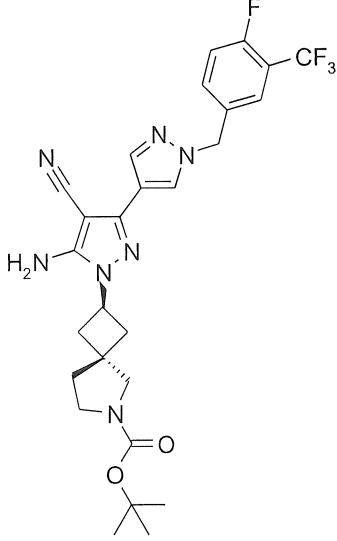
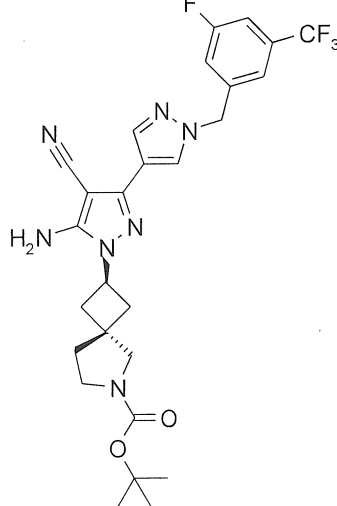
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

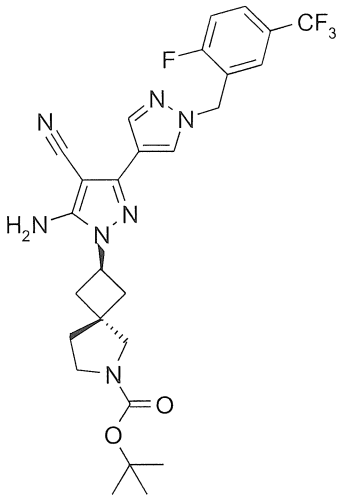
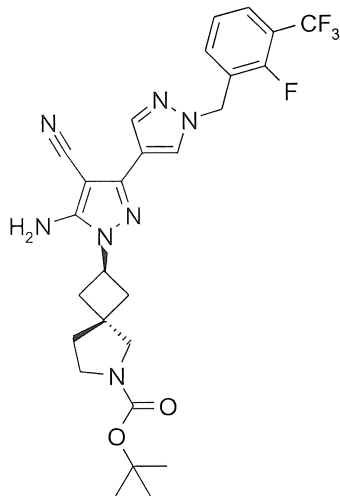
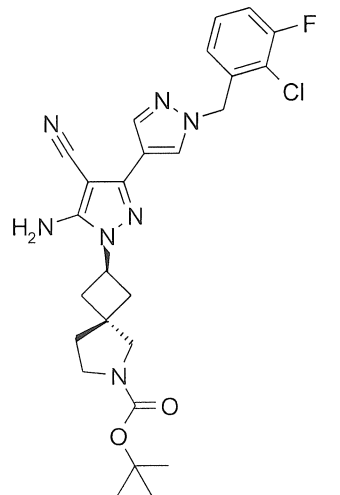
Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-62	488,5 [M+H]

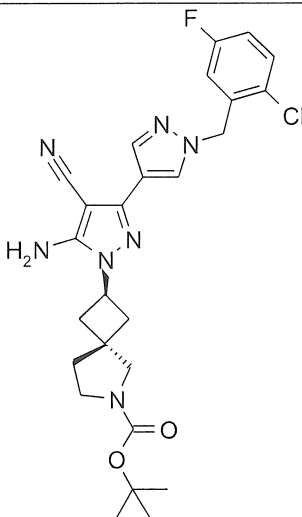
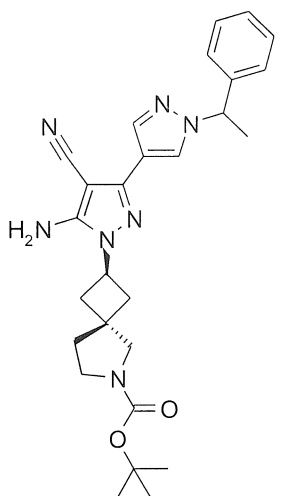
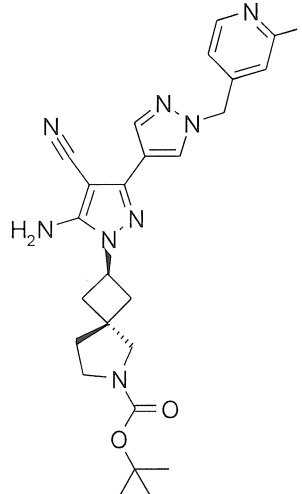
	I-63	508,2 / 510,2 [M+H]
	I-64	558,4 [M+H]
	I-65	488,4 [M+H]

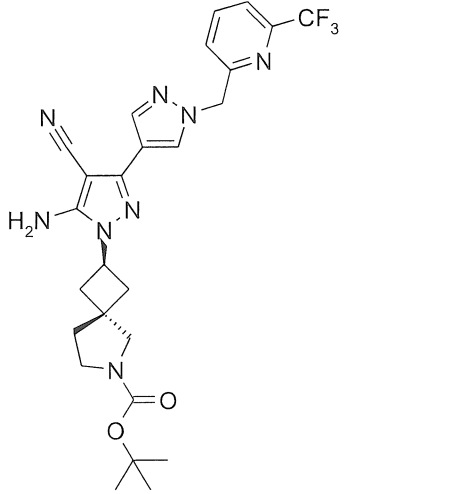
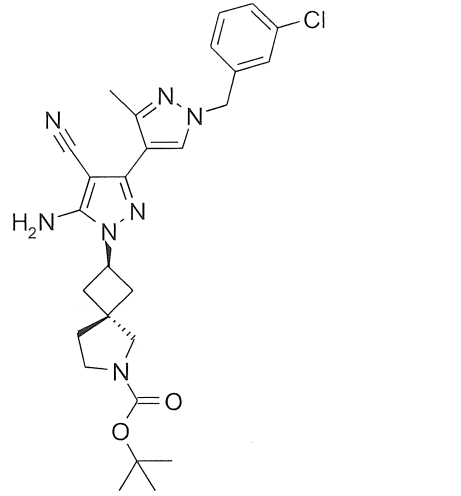
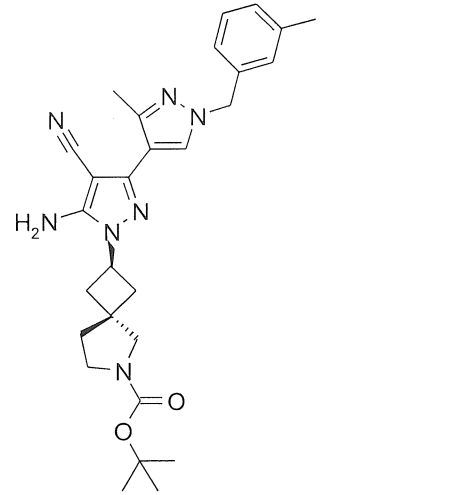
	I-66	492,0 [M+H]
	I-67	492,0 [M+H]
	I-68	524,3 [M+H]

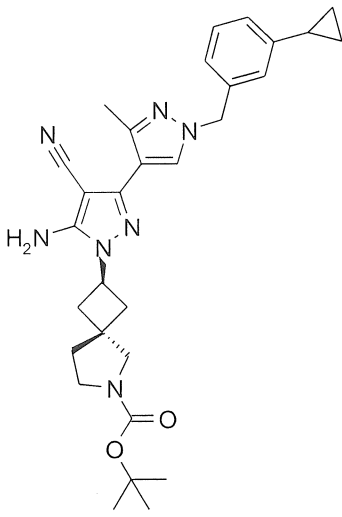
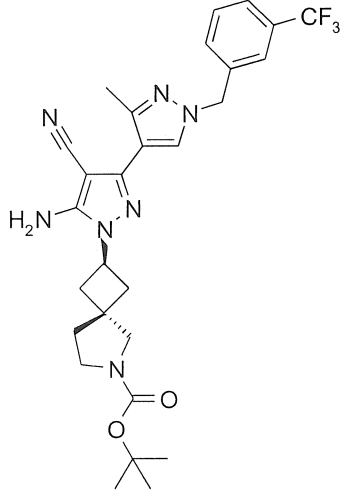
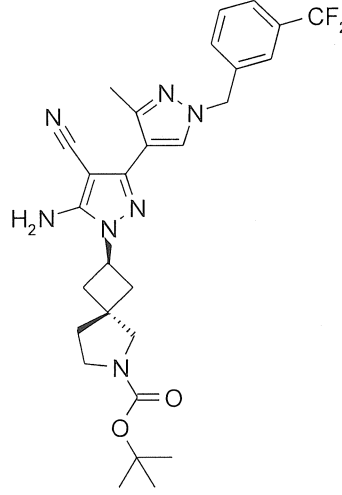
	I-69	542,5 [M+H]
	I-70	508,2 / 510,2 [M+H]
	I-71	576,3 [M+H]

	I-72	576,3 [M+H]
	I-73	560,0 [M+H]
	I-74	560,0 [M+H]

	I-75	560,0 [M+H]
	I-76	560,0 [M+H]
	I-77	526,2/528,2 [M+H]

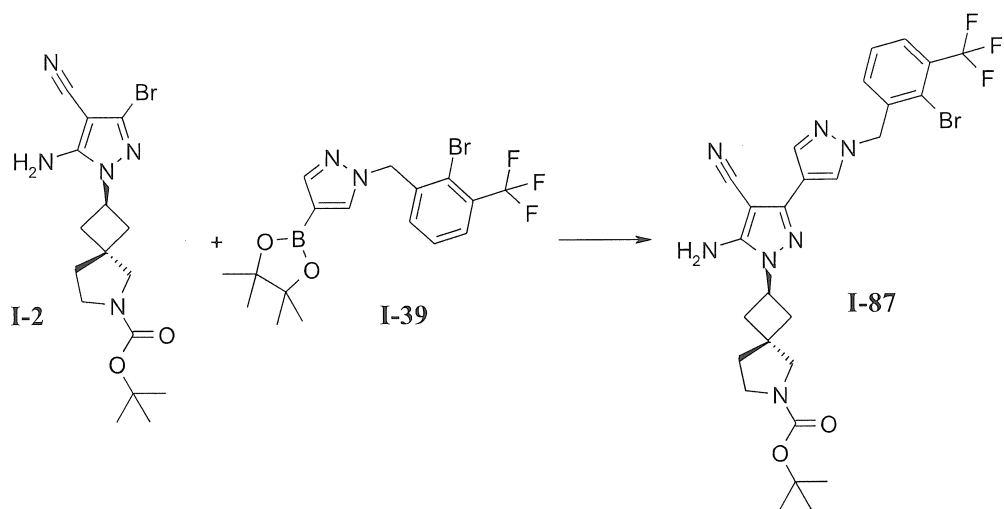
	I-78	526,3/528,2 [M+H]
	I-79	556,4 [M+H]
	I-80	543,3 [M+H]

	I-81	543,3 [M+H]
	I-82	520,2/522,2 [M+H]
	I-83	502,3 [M+H]

	I-84	528,4 [M+H]
	I-85	556,3 [M+H]
	I-86	538,4 [M+H]

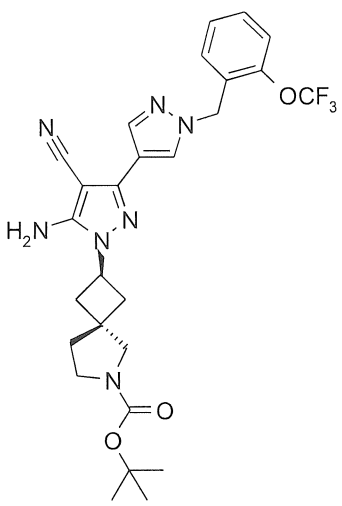
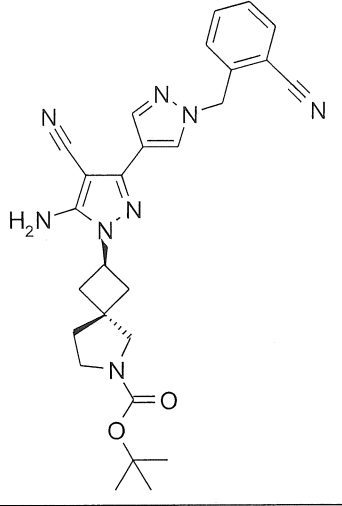
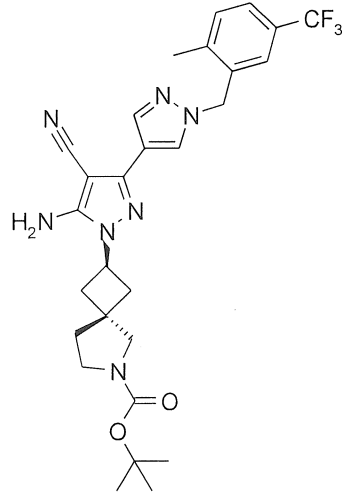
Phương pháp N

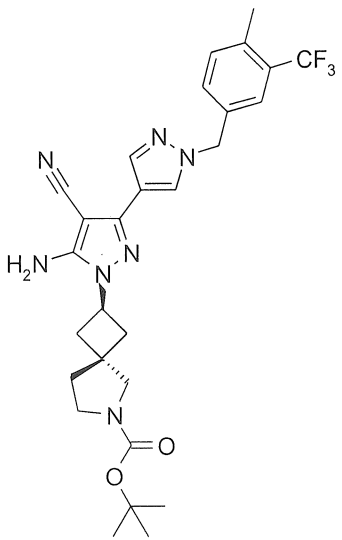
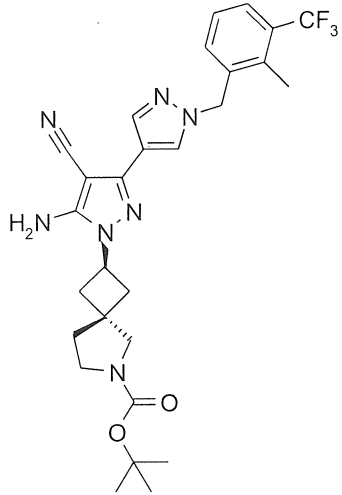
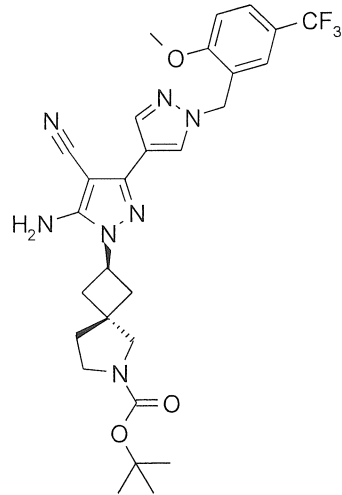
Tổng hợp hợp chất trung gian I-87

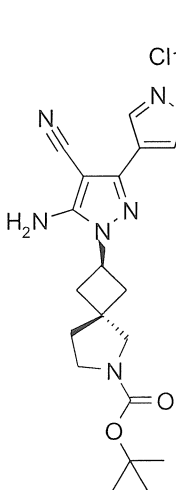


Kết hợp hợp chất I-2 (0,7 g, 1,8 mmol), hợp chất I-39 (1,5 g, 3,5 mmol), xesi cacbonat (1,15 g, 3,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,2 g, 0,21 mmol) trong ống vi sóng. Cho dioxan được đuổi khí (8 mL) và nước (2 mL) vào. Ống phản ứng được bật trong khí quyển Ar và gia nhiệt trong lò vi sóng trong 60 phút ở 125° C. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ, lọc, và làm bay hơi bằng áp suất thấp. Sau đó, tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 0-55%EtOAc/Heptan), thu được 710 mg hợp chất I-87, $m/z = 622,2$ [M+H].

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

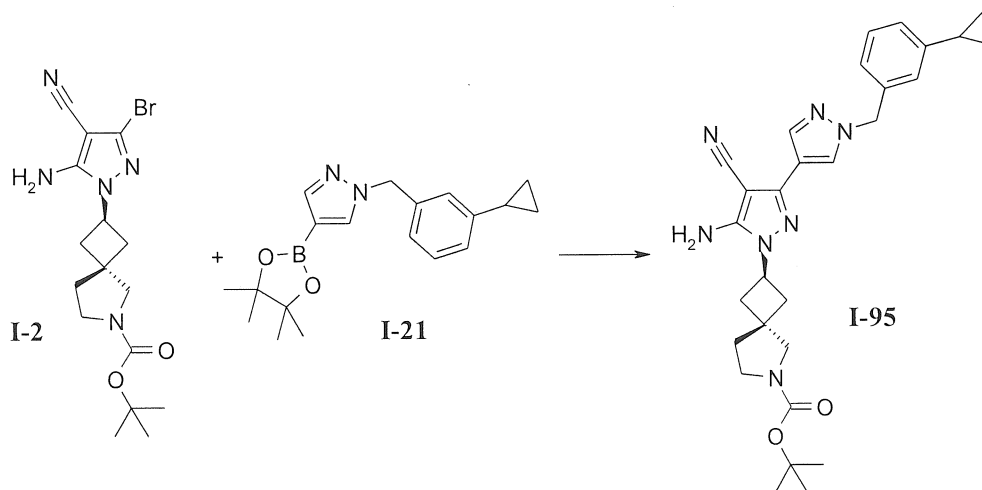
Cấu trúc	Hợp chất trung gian	<i>m/z</i>
	I-88	558,4 [M+H]
	I-89	
	I-90	556,3 [M+H]

	I-91	556,3 [M+H]
	I-92	556,4 [M+H]
	I-93	572,4 [M+H]

	I-94	576,3 [M+H]
---	------	-------------

Phương pháp O

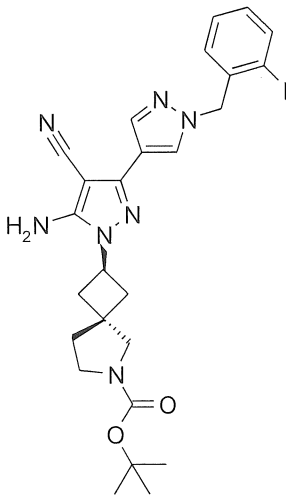
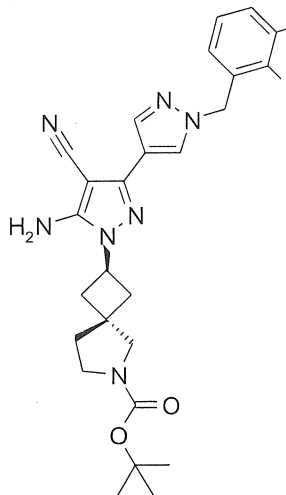
Tổng hợp hợp chất trung gian I-95

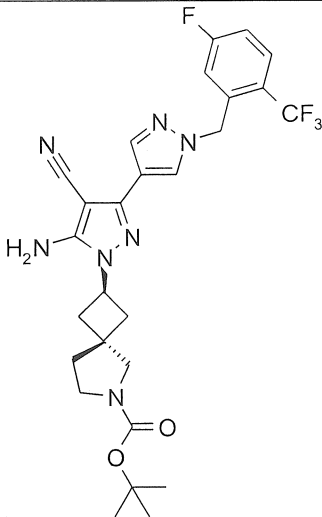
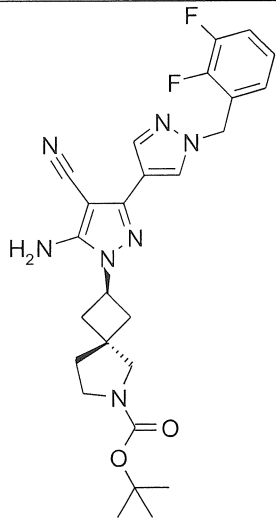
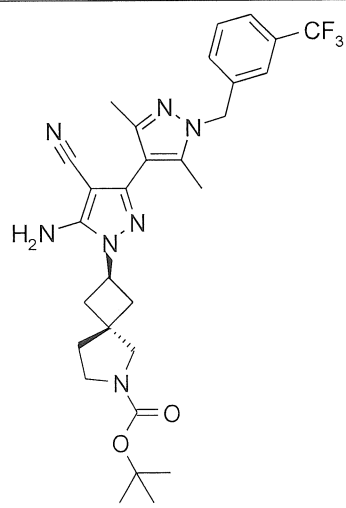


Kết hợp hợp chất I-2 (310 mg, 0,78 mmol), hợp chất I-21 (380 mg, 1,17 mmol), trixyclohexylphosphin (175 mg, 0,63 mmol) và kali phosphat (500 mg, 2,3 mmol) trong lọ vi sóng 20 mL trong 8 ml dioxan và 2 mL nước. Sục khí Ar vào dung dịch hợp trong 10 phút. Sau đó, cho Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) vào và sục khí Ar vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Bật lò phản ứng và gia nhiệt trong lò vi sóng trong 60 phút ở 120° C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên

MgSO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10-90% EtOAc trong Heptan) và thu được 340mg hợp chất I-95, $m/z = 514,3$ [M+H].

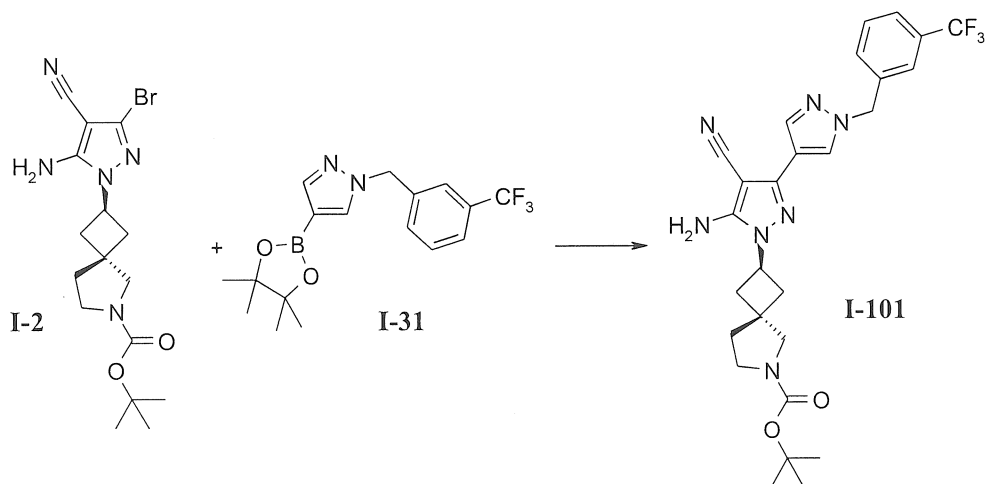
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-96	492,3 [M+H]
	I-97	560,2 [M+H]

	I-98	560,0 [M+H]
	I-99	510,3 [M+H]
	I-100	571,7 [M+H]

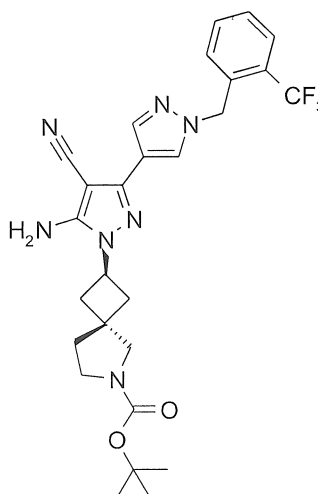
Phương pháp P

Tổng hợp hợp chất trung gian I-101



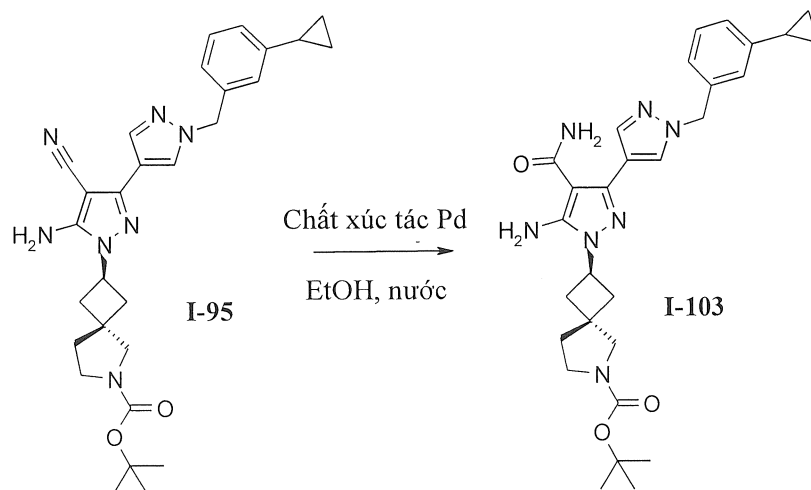
Cho hợp chất I-2 (32,0 g, 80,8 mmol), hợp chất I-31 (56,9 g, 161,5 mmol), xesi cacbonat (52,6 g, 161,5 mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ trong 225 ml DMA được đuổi khí bằng Ar và 75 ml nước vào một bình 1L. Bình này có lắp dụng cụ ngưng tụ trong khí quyển argon và sau đó gia nhiệt đến 140°C trên khối phản ứng đã gia nhiệt sơ bộ. Sau 45 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc. Rửa các chất rắn bằng lượng tối thiểu EtOAc. Chuyển các dịch lọc thu gom được vào phễu tách 2L, pha loãng bằng khoảng 750 mL nước và chiết bằng EtOAc (750 mL). Rửa lớp EtOAc bằng 750 mL nước và sau đó bằng 750 mL nước muối. Sau đó, kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Sắc ký nhanh (SiO_2 , 0-75%EtOAc/Heptan), thu được 25 g hợp chất I-101. Tách các phần chiết không tinh khiết và tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 0-75%EtOAc/Heptan), thu được 7,5g hợp chất I-101. Tổng tất cả 33g hợp chất I-101 (75%), $m/z = 560,4$ $[\text{M}+\text{H}]$.

Hợp chất trung gian được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	<i>m/z</i>
	I-102	542,3 / 543,3 [M+H]

Phương pháp Q

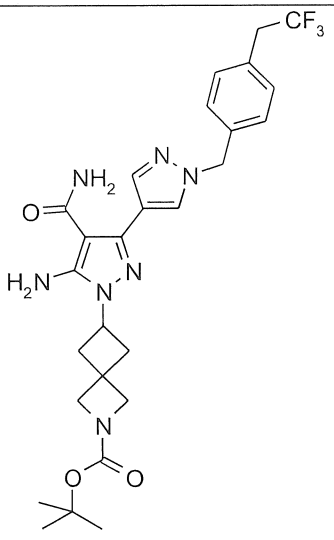
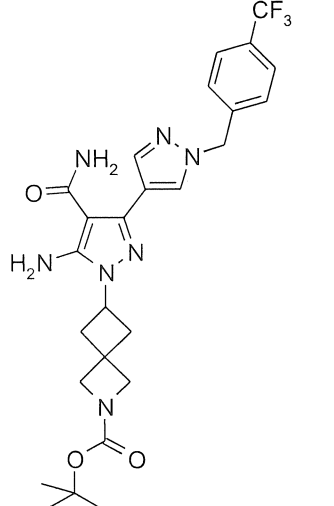
Tổng hợp hợp chất trung gian I-103

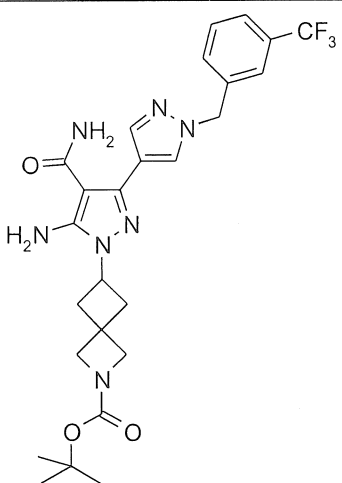
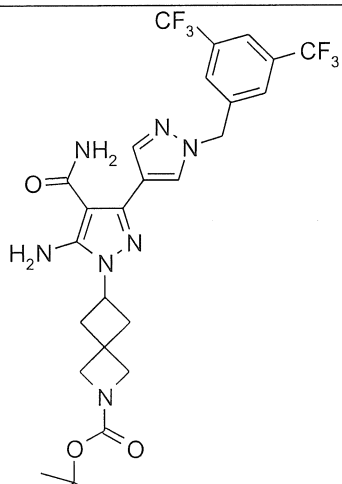
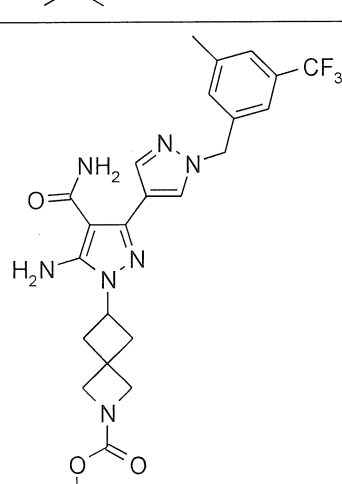


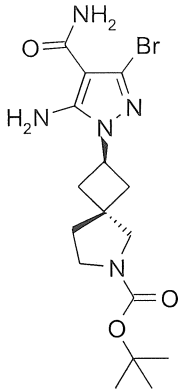
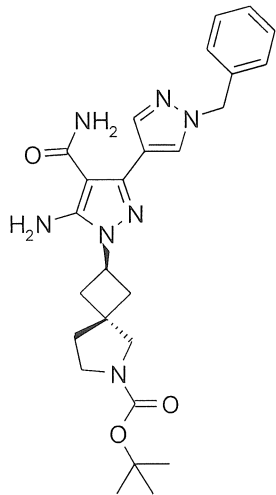
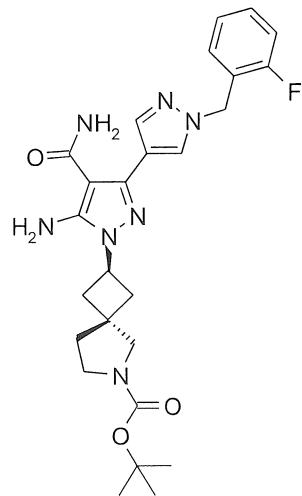
Cho hydrido(axit dimetylphosphinic-KP)[hydro-bis(dimetylphosphinito-KP)]platin(II) (79 mg, 0,19 mmol) vào hợp chất I-95 (1,0 g, 1,9 mmol) trong nước (3,0 mL) và etanol (15 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng dï thể này đến 80° C. Sau 18 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp. Kết hợp phần cặn với EtOAc và lọc. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu

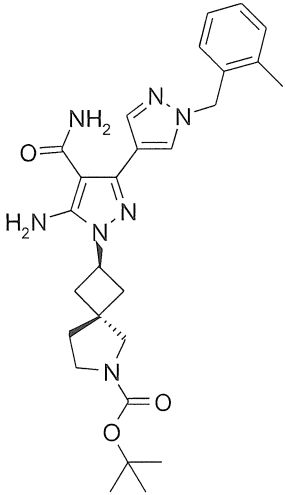
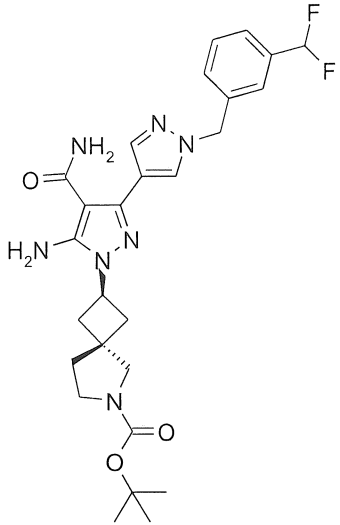
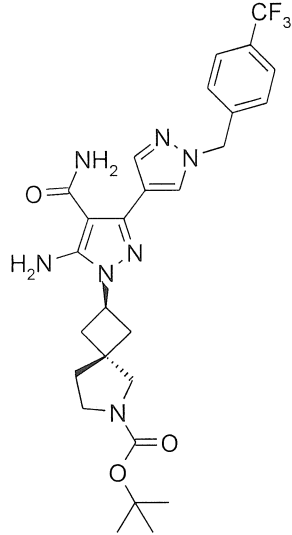
được 500 mg hợp chất I-103, $m/z = 532,3$ [M+H]. Sản phẩm này được sử dụng ở những bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

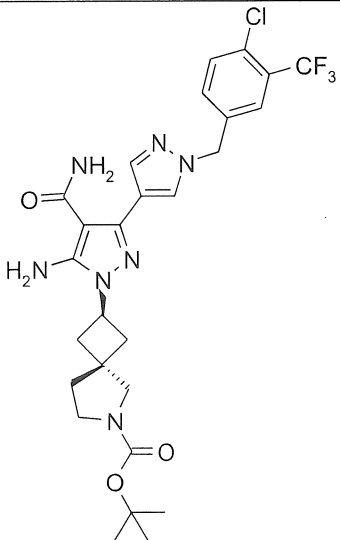
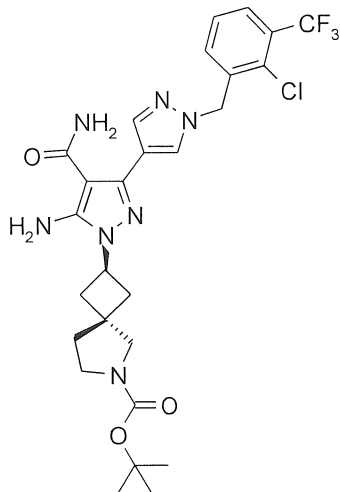
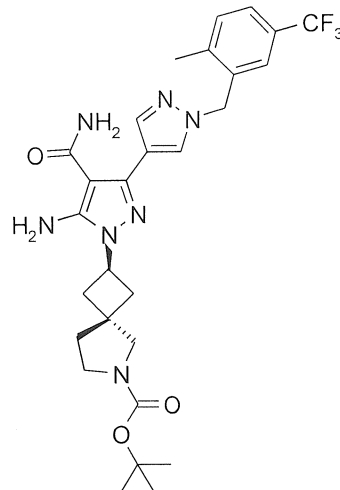
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

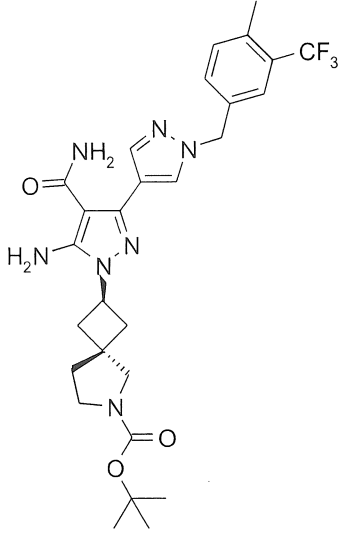
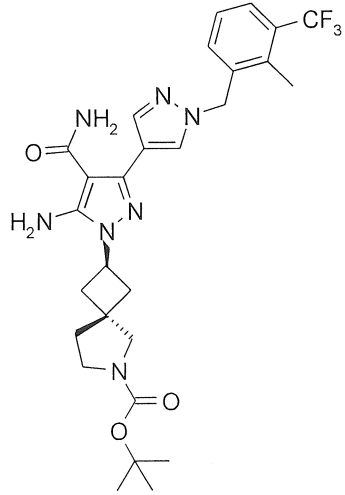
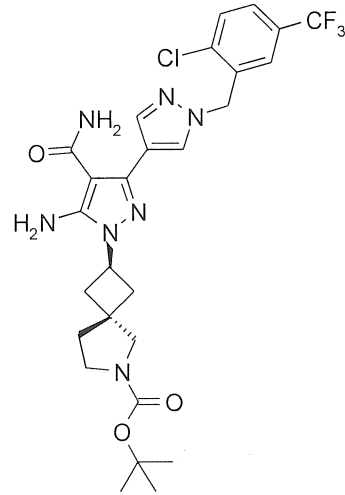
Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-104	560,4 [M+H]
	I-105	546,4 [M+H]

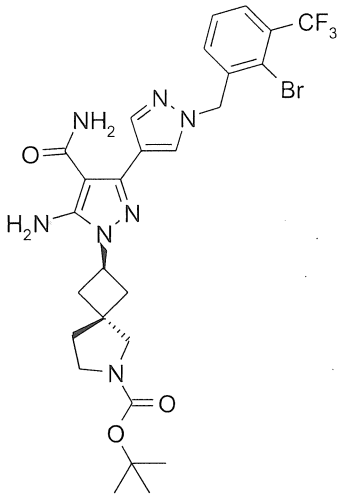
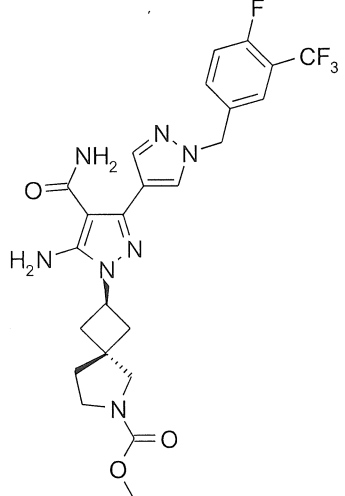
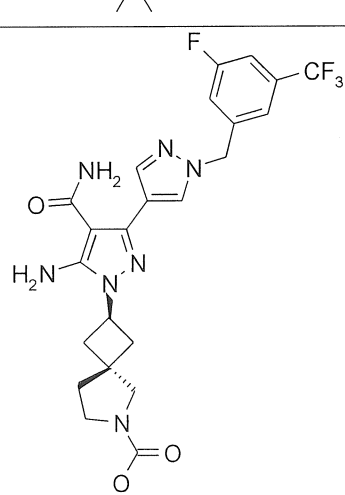
	I-106	614,4 [M+H]
	I-107	614,4 [M+H]
	I-108	560,4 [M+H]

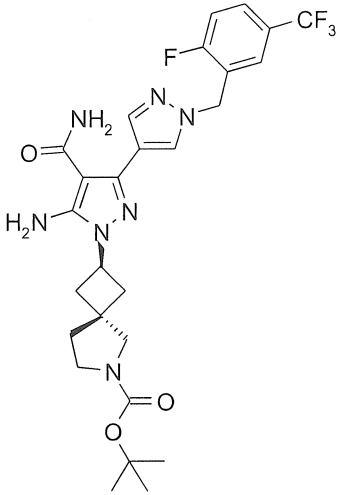
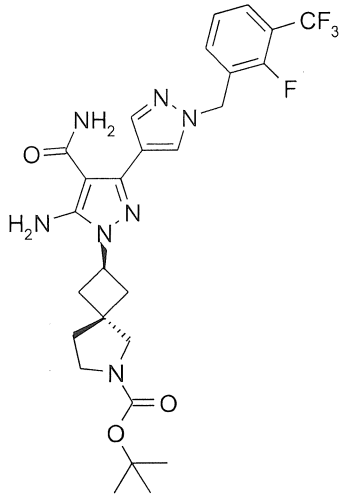
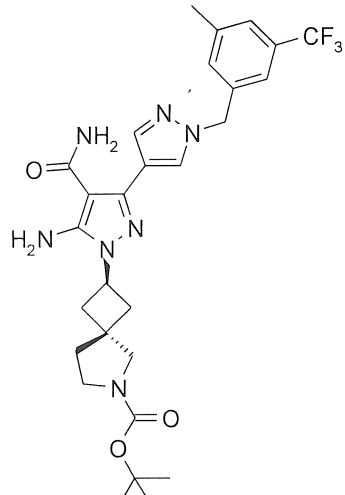
	I-109	
	I-110	492,3 [M+H]
	I-111	

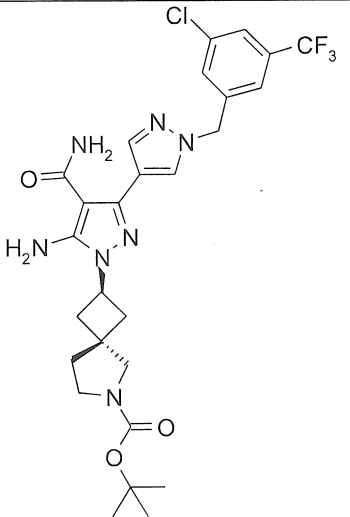
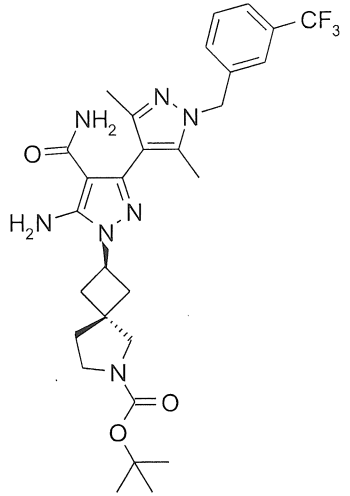
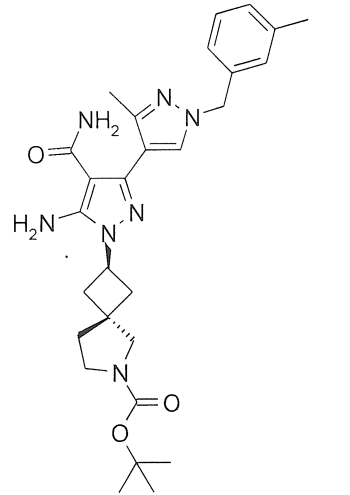
	I-112	506,4 [M+H]
	I-113	542,3 [M+H]
	I-114	560,2 [M+H]

	I-115	594,3 [M+H]
	I-116	594,3 [M+H]
	I-117	574,3 [M+H]

	I-118	574,4 [M+H]
	I-119	574,4 [M+H]
	I-120	594,3 [M+H]

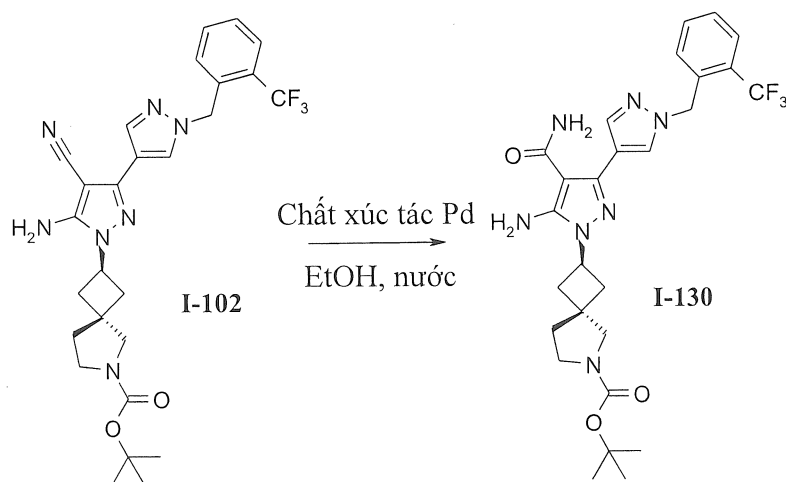
	I-121	638,3/640,3 [M+H]
	I-122	578 [M+H]
	I-123	578 [M+H]

	I-124	578 [M+H]
	I-125	578 [M+H]
	I-126	574,2 [M+H]

	I-127	592,2/594,4 [M+H]
	I-128	588,3 [M+H]
	I-129	520,4 [M+H]

Phương pháp R

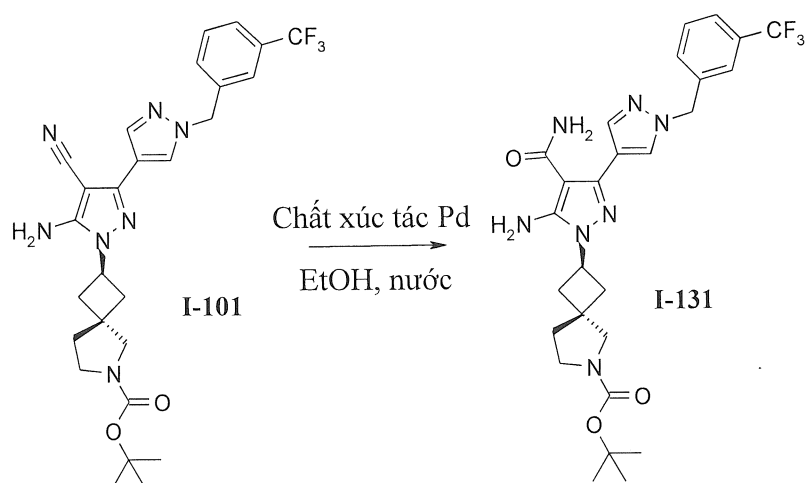
Tổng hợp hợp chất trung gian I-130



Hòa tan hợp chất I-102 (61,5 g; 113,6 mmol) trong etanol (200 mL) và nước (40 mL). Cho hydrido(axit dimetylphosphinic-KP)[hydro bis(dimetylphosphinito-KP)]platin(II) (2,91 g; 6,8 mmol) vào và để yên hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong 16 giờ. Pha loãng dung dịch phản ứng bằng nước, chiết bằng 5% MeOH/CH₂Cl₂ và thu gom lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 0-100% EtOAc trong Hep, sau đó là 0-20% MeOH trong CH₂Cl₂), thu được 57,2 g hợp chất I-130, $m/z = 560,3$ [M+H].

Phương pháp S

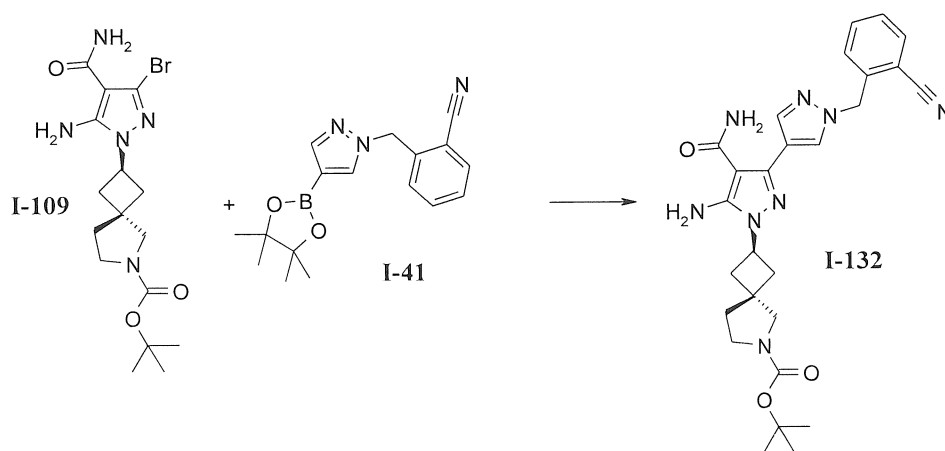
Tổng hợp hợp chất trung gian I-131



Cho hydrido(axit dimethylphosphinic-KP)[hydro-bis(dimethylphosphinito-KP)]platin(II) (2,91 g; 6,8 mmol) (863 mg 2,0 mmol) vào dung dịch hợp chất **I-101** (11,4 g, 20,2 mmol) trong nước (30 mL) và etanol (100 mL) trong một bình có thể bịt kín. Bịt bình này lại và gia nhiệt đến 95° C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp, pha loãng bằng EtOAc và lọc qua xelit. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được 12g hợp chất **I-131**, $m/z = 560,4$ [M+H]. Chất liệu này (hợp chất **I-131**) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp T

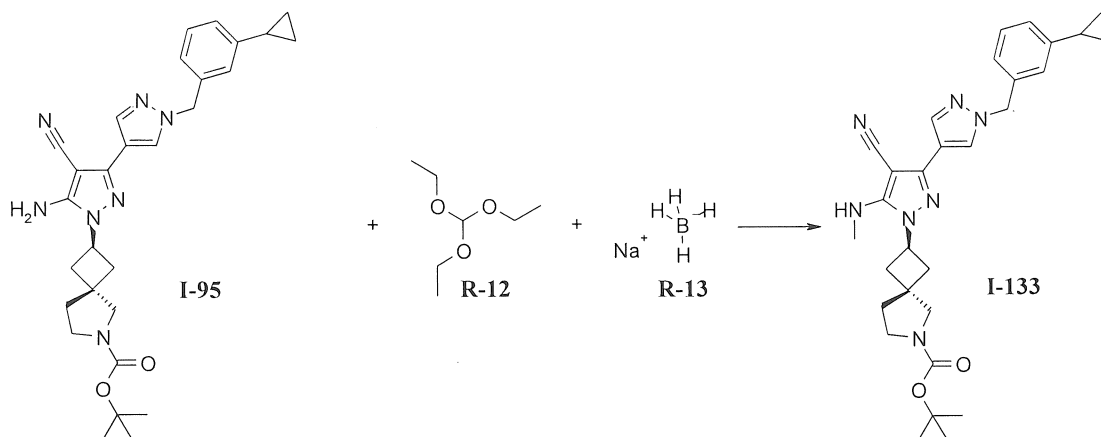
Tổng hợp hợp chất trung gian **I-132**



Kết hợp hợp chất **I-109** (1,04 g, 2,5 mmol), hợp chất **I-41** (1,5 g, 5,0 mmol), xesi cacbonat (1,64 g, 5,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,29 g, 0,25 mmol) trong ống vi sóng. Cho dioxan được đuổi khí (8 mL) và nước (2 mL) vào. Ống phản ứng được bịt trong khí quyển Ar và gia nhiệt trong lò vi sóng trong 60 phút ở 125° C. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Sau đó, tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 0-20% MeOH trong DCM), thu được 1000 mg hợp chất **I-132**, $m/z = 517,4$ [M+H].

Phương pháp U

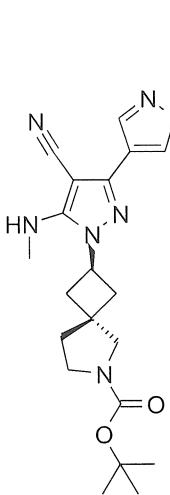
Tổng hợp hợp chất trung gian **I-133**



Gia nhiệt hợp chất I-95 (1,34g, 2,6 mmol) đến 140° C trong trimethylorthoformat (R-12) (17,4 mL). Sau 18 giờ, loại bỏ trimethylorthoformat dư bằng áp suất thấp. Pha loãng phần cặn màu vàng này bằng etanol nguyên chất (15 mL), cho natri borohydrua (R-13) (118 mg, 3,1 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, loại bỏ dung môi bằng áp suất thấp. pha loãng phần cặn bằng nước, chiết bằng EtOAc, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10-80% EtOAc trong Heptan), thu được 920 mg hợp chất I-133, $m/z = 528,3$ [M+H].

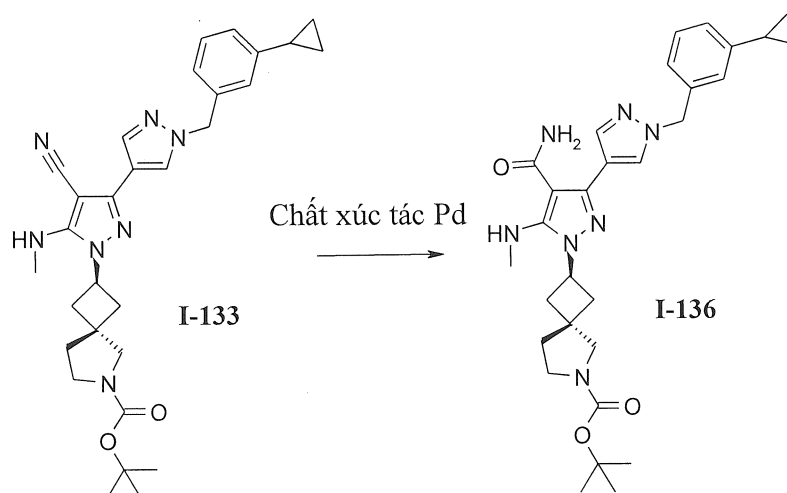
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-134	

	I-135	556,5 [M+H]
---	-------	-------------

Phương pháp V

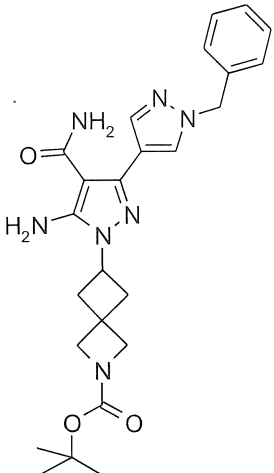
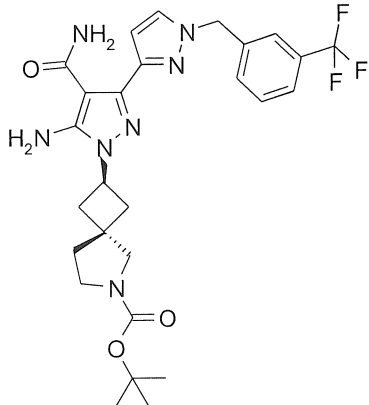
Tổng hợp hợp chất trung gian I-136

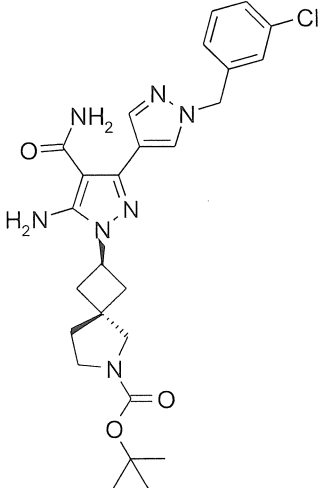
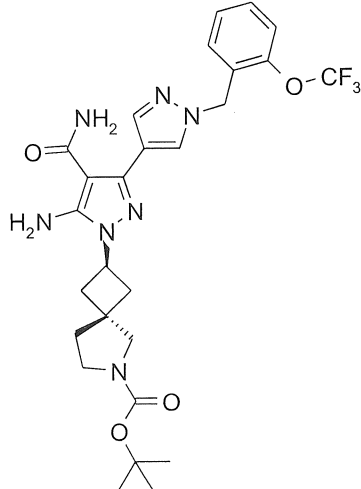
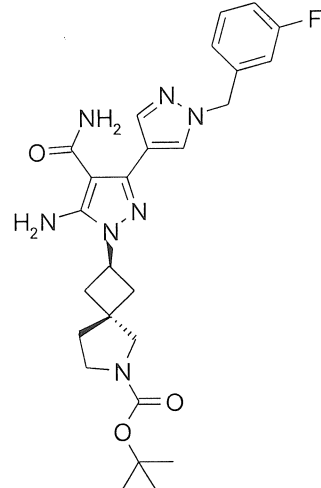


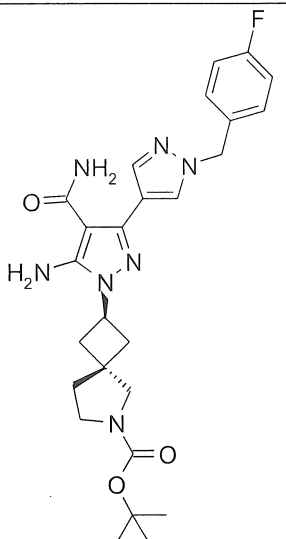
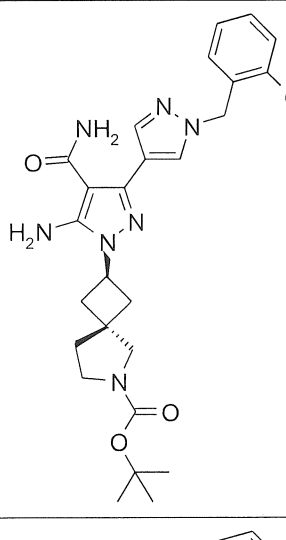
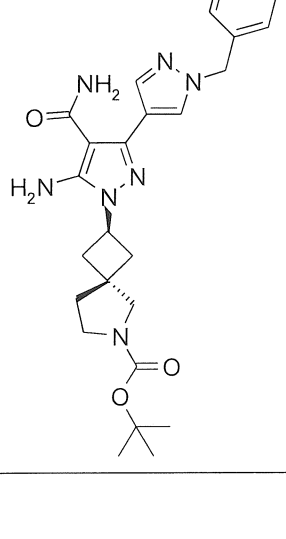
Cho hydrido(axit dimetylphosphinic-KP)[hydro bis(dimetylphosphinito-KP)]platin(II) (70 mg, 0,16 mmol) vào hợp chất I-133 (890 mg, 1,7 mmol) trong nước (0,8 mL) và etanol (2,4 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng dị thể này đến 80° C. Sau 18 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Cho tiếp hydrido(axit dimetylphosphinic-KP)[hydro bis(dimetylphosphinito-KP)]platin(II) (80 mg, 0,19 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80° C trong 96 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp và phân bố vào giữa EtOAc và nước. Tách các lớp và chiết lớp

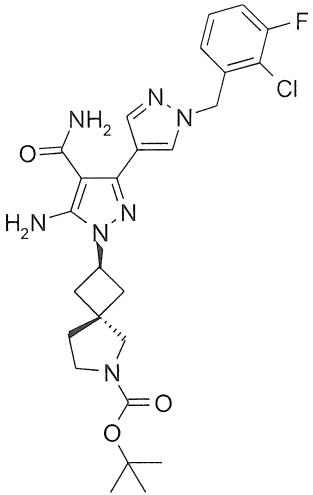
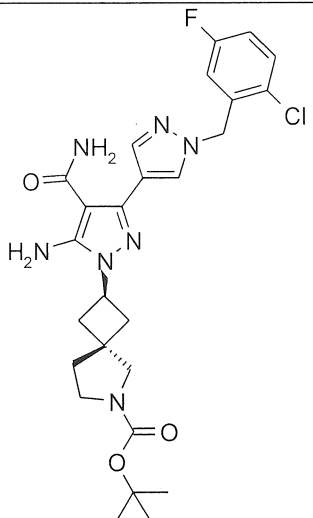
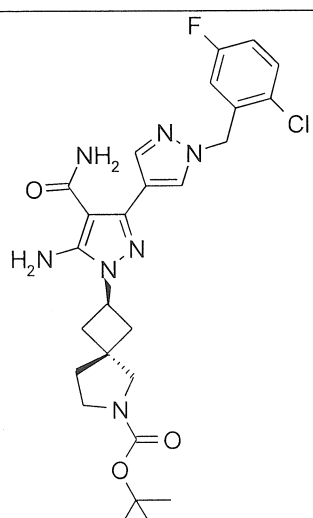
nước bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc, thu được một cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 30-100% EtOAc trong Heptan), thu được 500 mg hợp chất I-136, $m/z = 546,4$ $[\text{M}+\text{H}]$.

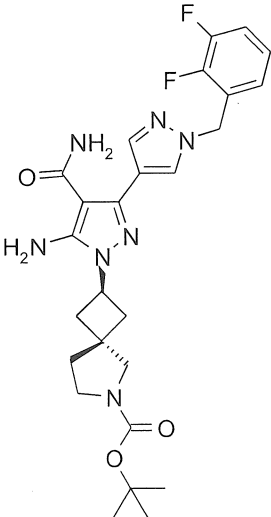
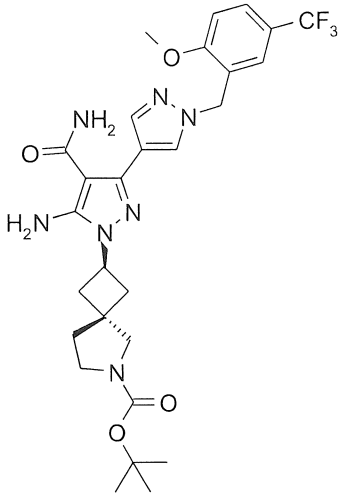
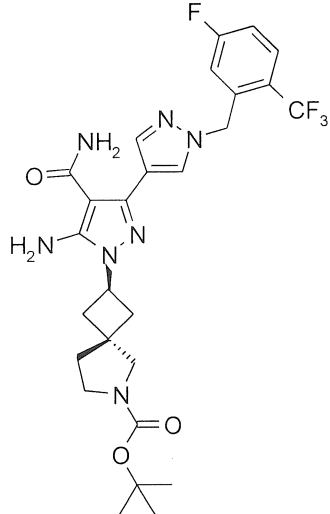
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách tương tự:

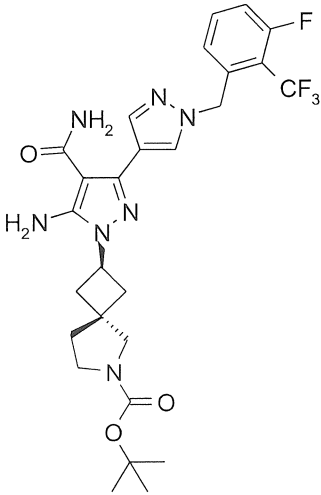
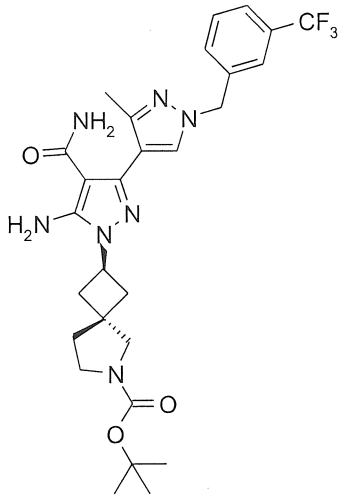
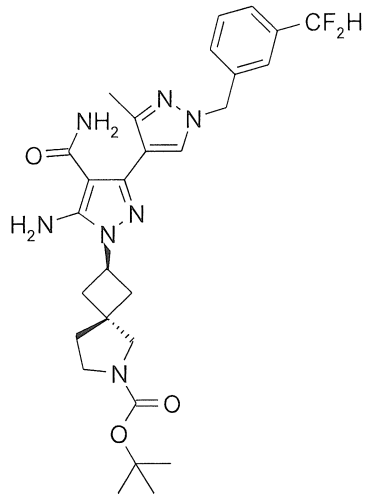
Cấu trúc	Hợp chất trung gian	m/z
	I-137	478,7 $[\text{M}+\text{H}]$
	I-138	560,3 $[\text{M}+\text{H}]$

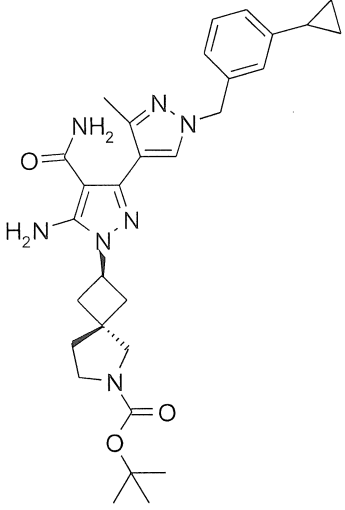
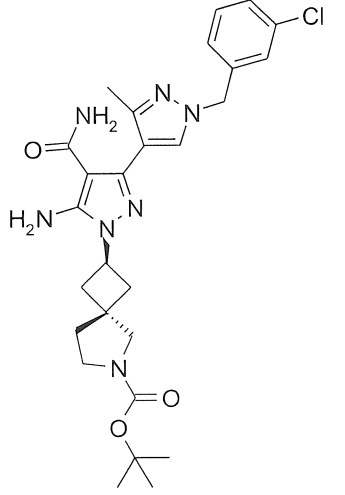
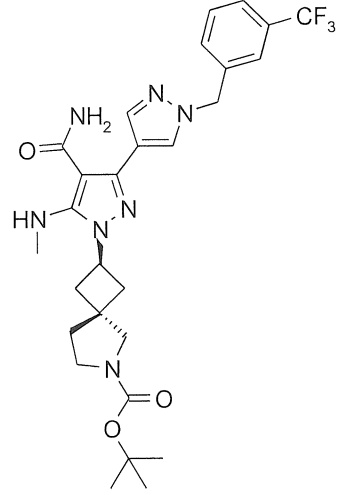
	I-139	526,2 [M+H]
	I-140	576,4 [M+H]
	I-141	510 [M+H]

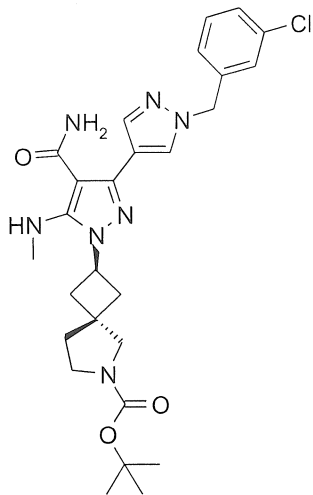
	I-142	510 [M+H]
	I-143	526,2 [M+H]
	I-144	576,4 [M+H]

	I-145	544,2 / 546,2 [M+H]
	I-146	544,2 / 546,2 [M+H]
	I-147	544,2 / 546,1 [M+H]

	I-148	528,3 [M+H]
	I-149	590,4 [M+H]
	I-150	578,2 [M+H]

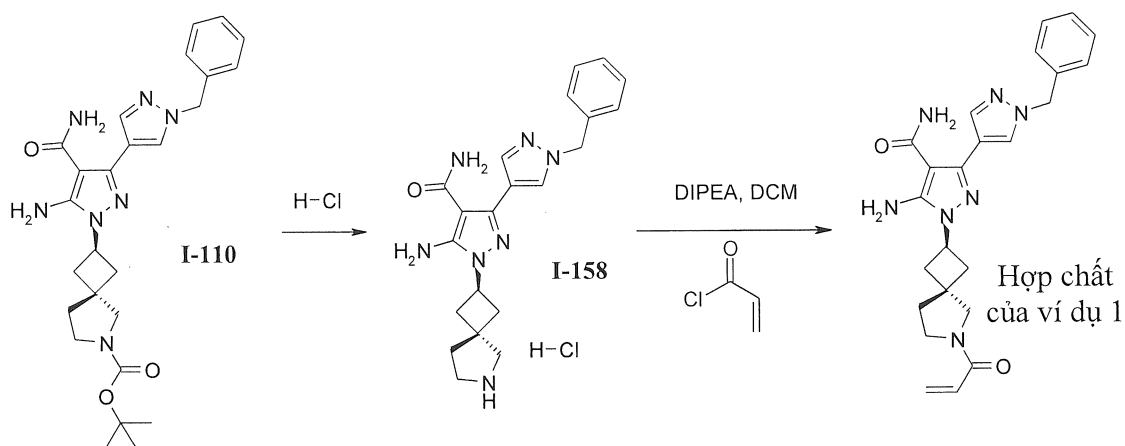
	I-151	578,3 [M+H]
	I-152	574,3 [M+H]
	I-153	556,3 [M+H]

	I-154	546,4 [M+H]
	I-155	538,3/540,3 [M+H]
	I-156	574,2 [M+H]

	I-157	540 [M+H]
---	-------	-----------

Phương pháp W

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 1



Xử lý hợp chất I-110 (84 mg, 0,17 mmol) bằng dung dịch HCl 4,0M trong dioxan (0,427 ml, 1,7 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp, thu được 120 mg hợp chất I-158.

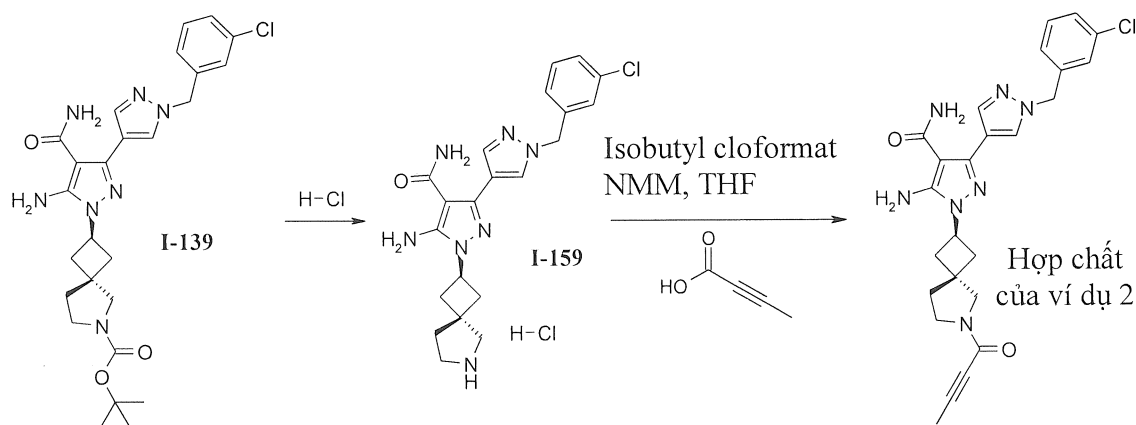
Cho hợp chất I-158 và DIEA (0,15 mL, 0,84 mmol) vào dung dịch acryloyl clorua (0,03 ml 0,37 mmol) trong CH₂Cl₂ (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cho amoni clorua bão hòa trong nước (4 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (4 x 20 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc và cô đặc

bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cặn bằng RHPLC (Cột: Luna PFP(2) Prep; Gradient: 25% đến 30% ACN trong nước (0,1%TFA)), thu được 5mg hợp chất của ví dụ 1.

Hợp chất dưới đây được điều chế theo cách tương tự: Hợp chất của ví dụ 2.

Phương pháp X

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 2



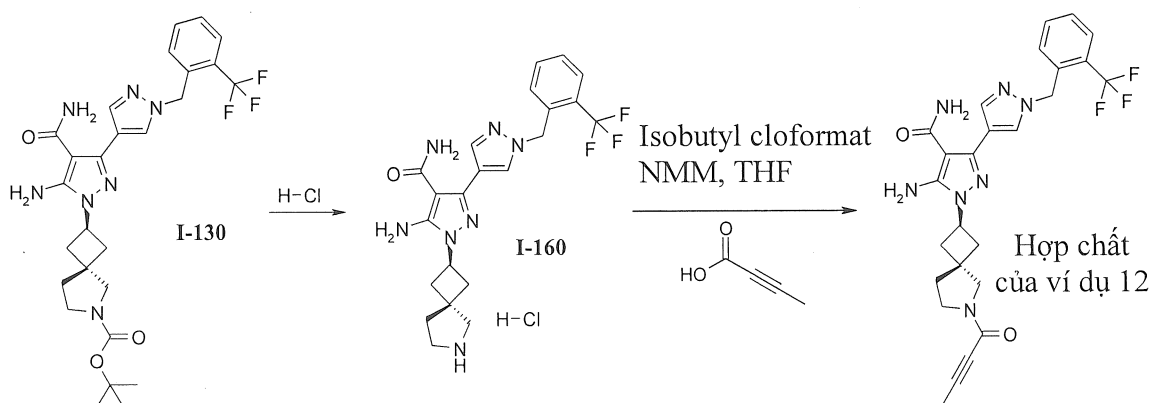
Cho dung dịch HCl 4,0M trong dioxan (2,0 ml; 8,0 mmol) vào dung dịch hợp chất I-139 (220 mg, 0,42 mmol) trong CH₂Cl₂ (5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch bằng áp suất thấp, thu được 175 mg hợp chất I-159.

Cho isobutyl cloformat (62 mg; 0,45 mmol) và *N*-metylmorpholin (166 mg; 1,6 mmol) vào dung dịch axit 2-butynoic (35 mg; 0,41 mmol) trong THF (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó chuyển vào dung dịch hợp chất I-159 (175 mg; 0,41 mmol) trong THF (10 mL) và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, phân bố hỗn hợp vào giữa MeOH 10% trong CH₂Cl₂ và nước và lọc qua thiết bị tách pha và cô đặc dịch lọc. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký nhanh (SiO₂, etyl axetat trong Heptan 0-100%, sau đó là MeOH trong CH₂Cl₂ 0-20%), thu được, sau khi cô đặc bằng áp suất thấp, 127 mg hợp chất của ví dụ 2.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách tương tự: Các hợp chất của ví dụ 3-9, 13, 14, 19, 24, 27-29, 34-37, 44, 52-60.

Phương pháp Y

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 12

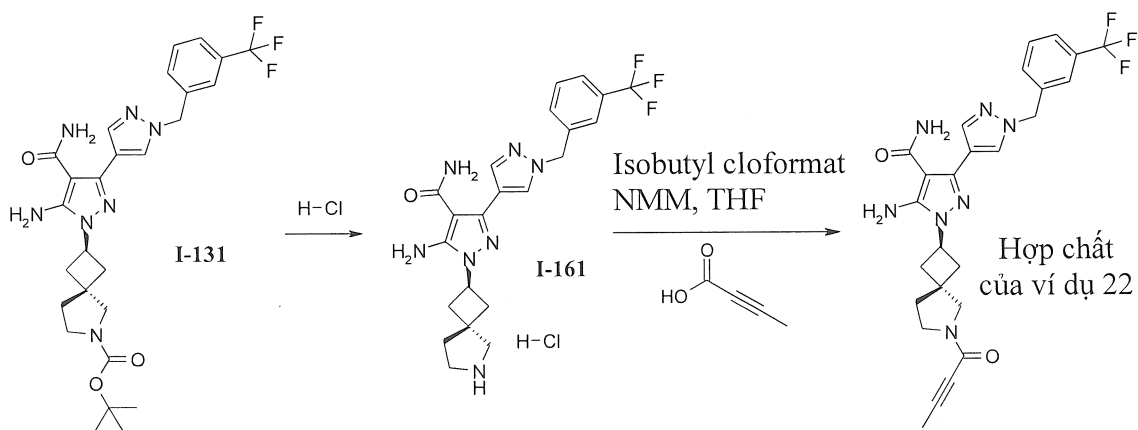


Cho dung dịch HCl 4,0M trong dioxan (101,9 mL, 407,4 mmol) vào dung dịch hợp chất I-130 (57 g, 102 mmol) trong CH_2Cl_2 (250 mL). Để yên hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó cô đặc bằng áp suất thấp, thu được 57,5g hợp chất I-160, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Làm lạnh dung dịch axit 2-butynoic (11,6 g, 138 mmol) trong IPAc (228mL) xuống 0°C và lần lượt cho nhỏ giọt isobutyl cloformat (18 mL, 138 mmol), sau đó là N-metylmorpholin (50,5 mL, 460 mmol), vào. Để yên dung dịch ở 0°C trong 15 phút, sau đó chuyển vào dung dịch hợp chất I-160 (57 g, 115 mmol) trong IPAc (200 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng 300 mL nước và làm ấm đến 50°C trong 3 giờ, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc chân không hỗn hợp dị thể này và rửa chất rắn bằng nước, thu gom và làm khô, thu được 39 g hợp chất của ví dụ 12. Thu gom dịch lọc và tách các lớp. Cô đặc lớp IPAc và tạo huyền phù phần cặn trong EtOAc và gia nhiệt cho đến khi thấy dung dịch trở nên đồng thể. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng và lọc chất kết tủa được tạo ra, thu gom và làm khô, thu được thêm 8,2 g hợp chất của ví dụ 12.

Phương pháp Z

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 22

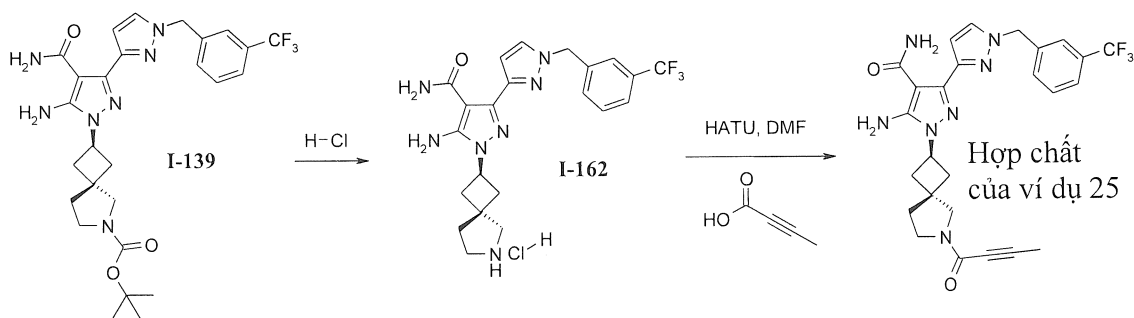


Cho MeOH (50 mL), sau đó là dung dịch HCl 4M trong dioxan (138,3 mL, 553,3 mmol) vào dung dịch hợp chất I-131 (77,4 g, 138,3 mmol) trong CH₂Cl₂ (250 mL). Để yên hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó cô đặc bằng áp suất thấp, thu được 69,6 g hợp chất I-161, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Làm lạnh dung dịch axit 2-butynoic (14,3 g, 168,4 mmol) trong IPAc (350 mL) xuống 0° C và cho nhỏ giọt lần lượt isobutyl cloformat (25,4 g, 182,4 mmol), sau đó là N-metylmorpholin (57,3g, 561 mmol), vào. Để yên dung dịch ở 0° C trong 30 phút, sau đó chuyển vào dung dịch hợp chất I-161 (69,6 g, 140,3 mmol) trong IPAc (350 mL). Làm ấm dung dịch đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng 800 ml nước và làm ấm đến 50°C trong 45 phút. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút và sau đó lọc. Thu gom chất rắn và làm khô, thu được 55g hợp chất của ví dụ 22.

Phương pháp AA

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 25



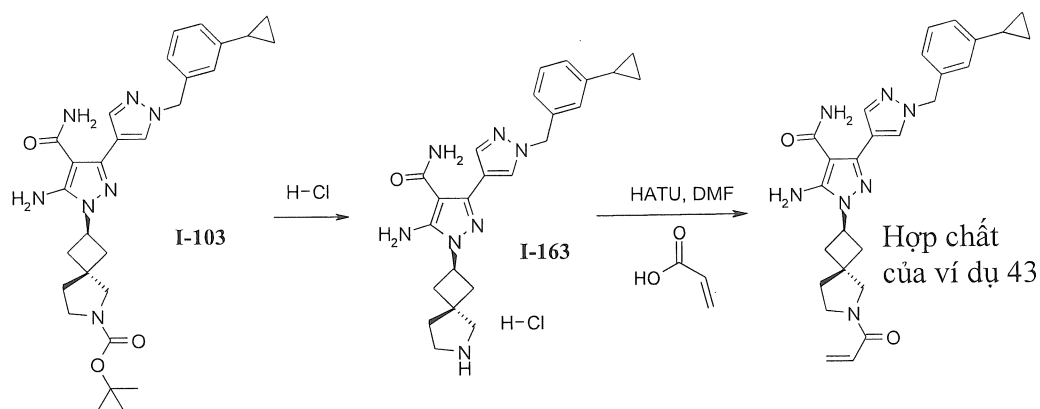
Cho nhỏ giọt dung dịch HCl trong dioxan (4M, 2,8 mL, 11,5 mmol) vào dung dịch hợp chất I-139 (624 mg, 1,15 mmol) trong CH₂Cl₂ (10 mL). Lắc gạn dung dịch và làm khô phần cạn bằng áp suất thấp, thu được 571mg hợp chất I-162. Chất liệu thô này (hợp chất I-162) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Khuấy dung dịch hợp chất I-162 (571 mg, 1,51 mmol) trong DMF (10 mL) và DIEA (0,60 mL, 3,4 mmol) trong 15 phút, sau đó cho axit 2-butynoic (97 mg, 1,51 mmol) và HATU (440 mg, 1,1 mmol) vào. Sau 30 phút, cho NH₄Cl (50 mL) bão hòa trong nước vào, và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được một phần cạn thô, cạn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 0-10% MeOH trong EtOAc), thu được 55 mg hợp chất của ví dụ 25.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách tương tự: Các hợp chất của ví dụ 15-18, 21, 23, 30-33, 38, 39, 40, 41, 51.

Phương pháp AB

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 43



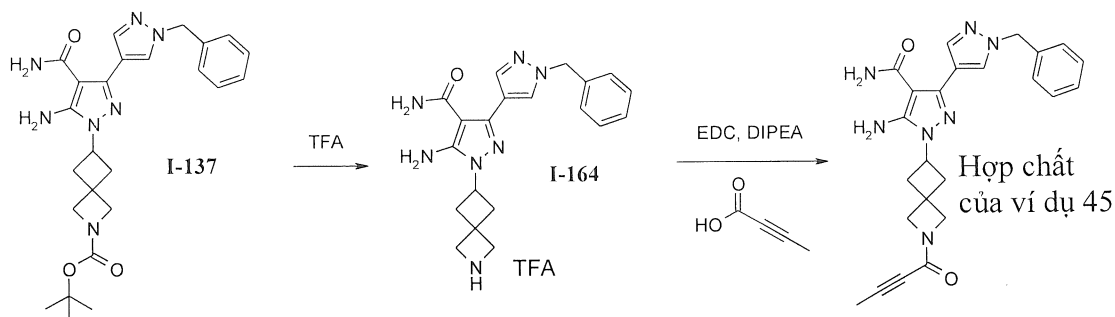
Cho dung dịch HCl trong dioxan (4M, 5mL, 20 mmol) vào dung dịch hợp chất I-103 (1,2g, 2,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó cô đặc bằng áp suất thấp và nghiền phân cận với CH_2Cl_2 . Lọc chất rắn, thu gom và làm khô, thu được 1,09 g hợp chất I-163, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Cho hợp chất I-163 (250 mg, 0,53 mmol) và DIEA (0,47 mL, 2,7 mmol) vào dung dịch axit acrylic (50 mg, 0,69 mmol) và HATU (264 mg, 0,69 mmol) trong DMA (2,5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp, thu được một cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 0-10% MeOH trong CH_2Cl_2), thu được 106 mg hợp chất của ví dụ 43.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách tương tự: Các hợp chất của ví dụ 20, 42, 48.

Phương pháp AC

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 45

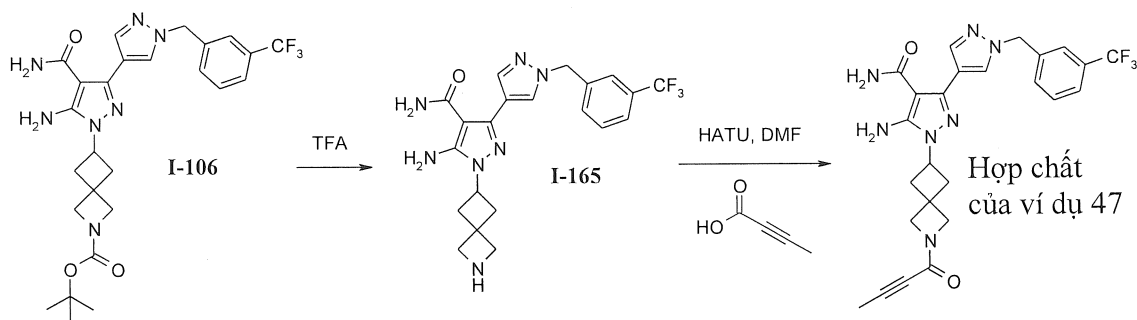


Cho TFA (1,5 mL) vào dung dịch hợp chất I-137 (100 mg, 0,21 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp, thu được hợp chất I-164, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Cho DIEA (0,12 mL, 0,80 mmol) vào dung dịch axit 2-butynoic (20 mg, 0,24 mmol) và EDC (78 mg, 0,41 mmol) trong DMF (1 mL). Sau 15 phút, cho hợp chất I-164 (100 mg, 0,27 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp. Tinh chế bằng RHPLC (10~90%:ACN/ H_2O với 0,1% TFA), thu được 9 mg hợp chất của ví dụ 45.

Phương pháp AD

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 47



Hòa tan hợp chất I-106 (87 mg, 0,159 mmol) trong 5 mL CH_2Cl_2 . Cho TFA (1 mL) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc dung dịch bằng áp suất thấp và hòa tan phần cặn trong MeOH và lọc qua cột 500mg Agilent StratoSpheres SPE (MP PL- HCO_3). Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được hợp chất I-165, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

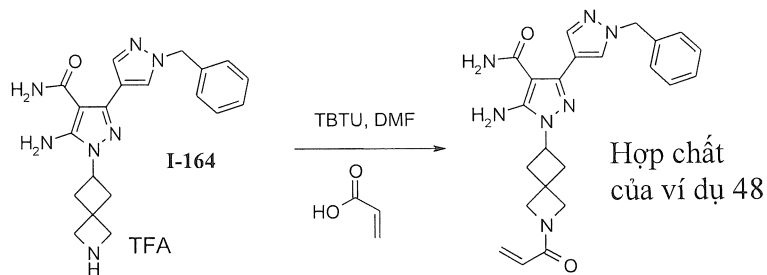
Cho hợp chất I-165 (71 mg, 0,159 mmol) và DIEA (0,083 mL, 0,48 mmol) vào dung dịch axit 2-butynoic (17 mg, 0,207 mmol) và HATU (79 mg 0,21 mmol) trong DMA (1 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cho NH_4Cl (4 mL) bão hòa trong nước vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (4 x 20 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được một

cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 1-6% MeOH trong CH_2Cl_2), thu được 21 mg hợp chất của ví dụ 47.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách tương tự: Các hợp chất của ví dụ 46, 49, 50.

Phương pháp AE

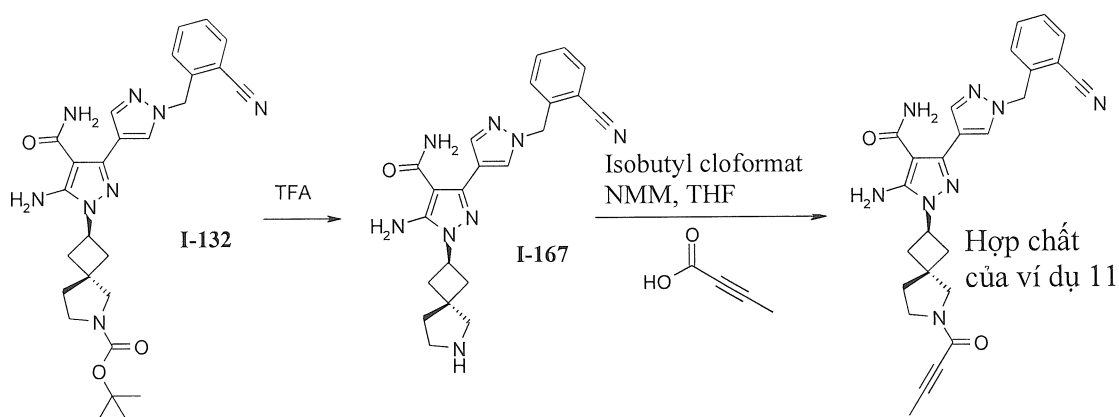
Tổng hợp hợp chất của ví dụ 48



Cho hợp chất I-164 (100 mg, 0,27 mmol), axit acrylic (28 mg, 0,4 mmol), TBTU (127 mg, 0,4 mmol) và triethylamin (40 mg, 0,4 mmol) trong 1 mL DMF vào một lọ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, loại bỏ dung môi bằng áp suất thấp, thu được một cặn, cặn này được tinh chế bằng RHPLC (10-80% MeCN/nước +0,1% TFA), thu được 20 mg hợp chất của ví dụ 48.

Phương pháp AF

Tổng hợp hợp chất của ví dụ 11



Cho nhỏ giọt TFA (3 mL) vào dung dịch hợp chất I-132 (1,0 g, 1,94 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, loại bỏ dung môi, thu được một cặn, hòa tan cặn này trong MeOH và cho qua các cột 500mg Agilent StratoSpheres SPE (MP PL- HCO_3). Rửa các cột bằng MeOH. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được 806 mg hợp chất I-167, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Cho isobutyl cloformat (350 mg, 2,5 mmol), sau đó là *N*-metylmorpholin (0,79 g, 7,7 mmol), vào dung dịch axit 2-butynoic (197 mg, 2,3 mmol) trong EtOAc (10 mL). Khuấy hỗn hợp trong 10 phút, sau đó cho vào dung dịch hợp chất I-167 (806 mg, 1,9 mmol) trong THF (10 mL) và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh chế phân cặn thô bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 0-10%MeOH trong CH_2Cl_2), thu được 370 mg hợp chất của ví dụ 11.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách tương tự: Hợp chất theo ví dụ 10

Ứng dụng chữa bệnh

Trên cơ sở các đặc tính sinh học của chúng, các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc các chất đồng phân đồng phân, các raxemat, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất theo sáng chế, các hỗn hợp của chúng và các muối của tất cả các dạng này là thích hợp để điều trị rối loạn tự miễn và rối loạn dị ứng trong đó chúng thể hiện tác dụng ức chế tốt đối với BTK.

Các bệnh như vậy gồm, ví dụ: chứng viêm đa khớp dạng thấp, bệnh liput ban đỏ toàn thân, chứng viêm thận liput, bệnh Sjorgen, chứng viêm mạch, bệnh cứng bì, bệnh hen, chứng viêm mũi dị ứng, eczema dị ứng, u bạch huyết tế bào B, bệnh xơ cứng rải rác, chứng viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi thiếu niên, chứng viêm khớp tự phát ở tuổi thiếu niên, bệnh viêm ruột, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, chứng viêm khớp vảy nến, bệnh viêm cột sống dính khớp và chứng viêm màng mạch nhỏ.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với ít nhất một hoạt chất khác theo sáng chế, và/hoặc tùy ý cũng có thể kết hợp với ít nhất một hoạt chất dược lý khác. Hoạt chất dược lý khác có thể là tác nhân điều biến miễn dịch,

tác nhân chống viêm, hoặc tác nhân hóa trị liệu. Các ví dụ về các tác nhân như vậy gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclophosphamit, mycophenolat (MMF - mycophenolate), hydroxycloquin, glucocorticoit, corticosteroit, chất ức chế miễn dịch, NSAID, các chất ức chế enzym xyclooxygenaza đặc hiệu COX-2 và không đặc hiệu, chất đối kháng thụ thể yếu tố hoại tử khối u (TNF - tumour necrosis factor receptor) và metotrexat.

Các dược phẩm thích hợp bao gồm, ví dụ, viên nén, viên nang, thuốc đạn, dung dịch – đặc biệt là dung dịch tiêm (dưới da, trong tĩnh mạch, trong bắp) và truyền – cồn ngọt, hỗn dịch hoặc bột phân tán được. Hàm lượng của (các) hợp chất có hiệu quả được lý cần phải nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% khối lượng, tốt hơn từ 0,5 đến 50% khối lượng của tổng thành phần chế phẩm, tức là với các lượng đủ để đạt được phạm vi liều lượng được xác định dưới đây. Nếu cần, liều lượng đã định có thể được dùng vài lần trong một ngày.

Viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn kết hợp (các) hoạt chất với các tá dược đã biết, ví dụ các chất pha loãng trợ như canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc lactoza, chất phân hủy như tinh bột ngô hoặc axit alginic, chất kết dính như tinh bột hoặc gelatin, chất làm trơn như magie stearat hoặc bột talc và/hoặc các chất làm trì hoãn sự giải phóng, như cacboxymetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, hoặc polyvinyl axetat. Viên nén cũng có thể bao gồm nhiều lớp.

Do đó, viên nén bọc có thể được điều chế bằng cách bọc các lõi được tạo ra theo cách tương tự như viên nén bằng các chất thông thường được sử dụng để bọc viên nén, ví dụ colidon hoặc senlac, gôm arabic, bột talc, titan dioxit hoặc đường. Để đạt được sự giải phóng chậm hoặc ngăn chặn khả năng không tương hợp, lõi cũng có thể bao gồm nhiều lớp. Tương tự, lớp bọc viên nén có thể bao gồm nhiều lớp để đạt được sự giải phóng chậm, có thể sử dụng các tá dược nêu trên đối với viên nén.

Xi-rô hoặc cồn ngọt chứa hoạt chất hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế có thể chứa thêm chất tạo ngọt như sacarin, xyclamat, glyxerol hoặc đường và chất điều vị, ví dụ, chất điều vị như vanillin hoặc chiết xuất cam. Chúng cũng có thể chứa các chất phụ gia hoặc chất làm đặc huyền phù như natri cacboxymetyl xenluloza, chất tạo ẩm ví dụ như sản phẩm ngưng của các rượu béo với etylen oxit, hoặc chất bảo quản như

p-hydroxybenzoat.

Dung dịch tiêm và truyền được bào chế theo cách thông thường, ví dụ, bằng cách bổ sung chất đăg trưng, chất bảo quản như p-hydroxybenzoat, hoặc chất ổn định như muối kim loại kiềm của axit etylendiamin tetraaxetic, tùy ý sử dụng chất nhũ hóa và/hoặc chất phân tán, trong khi nếu nước được sử dụng làm chất pha loãng, ví dụ, dung môi hữu cơ có thể tùy ý được sử dụng làm chất solvat hóa hoặc chất trợ giúp hòa tan, và được chuyển vào lọ thuốc tiêm hoặc ống thuốc tiêm hoặc chai dịch truyền.

Viên nang chứa một hoặc nhiều hoạt chất hoặc hỗn hợp của các hoạt chất có thể, ví dụ được điều chế bằng cách trộn kết hợp hoạt chất với các chất mang trợ như lactoza hoặc sorbitol và đóng gói chúng thành viên nang gelatin.

Viên đạn đặt thích hợp có thể được tạo ra, ví dụ bằng cách trộn kết hợp với các chất mang được tạo ra cho mục đích này như các loại mỡ trung tính hoặc polyetylglycol hoặc dẫn xuất của chúng.

Tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, nước, dung môi hữu cơ được dụng như parafin (ví dụ, các phần cắt dầu mỡ), dầu thực vật (ví dụ, dầu lạc hoặc dầu vừng), các rượu đơn hoặc đa chức (ví dụ, etanol hoặc glyxerol), các chất mang ví dụ như bột khoáng tự nhiên (ví dụ, kaolin, đất sét, bột talc, đá phấn), bột khoáng tổng hợp (ví dụ, axit silixic và các silicat độ phân tán cao), các đường (ví dụ, đường mía, lactoza và glucoza), các chất nhũ hóa (ví dụ, lignin, nước thải sulphit, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và các chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Các chế phẩm được dùng bằng các phương pháp thông thường, tốt hơn là qua đường miệng hoặc qua da, tốt nhất là qua đường miệng. Để dùng theo đường uống, viên nén dĩ nhiên có thể chứa, ngoài các chất mang trên, các chất phụ gia như natri xitrat, canxi cacbonat và dicanxi phosphat cùng với các chất phụ gia khác như tinh bột, tốt hơn là tinh bột khoai tây, gelatin và tương tự. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulphat và bột talc có thể được sử dụng đồng thời trong quá trình tạo viên nén. Trong trường hợp huyền phù nước, các hoạt chất có thể được kết hợp với các chất điều vị hoặc chất tạo màu khác nhau ngoài các tá dược nêu trên.

Để dùng qua đường ngoài tiêu hóa, có thể sử dụng dung dịch chứa hoạt chất với chất mang lỏng thích hợp.

Liều lượng khi sử dụng đường tĩnh mạch nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg/giờ, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 đến 500 mg/giờ.

Tuy nhiên, đôi khi có thể cần phải vượt ra ngoài lượng đã định, tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng riêng biệt với thuốc, bản chất của chế phẩm của nó và thời gian hoặc khoảng cách mà thuốc được dùng. Do đó, trong một số trường hợp, có thể là đầy đủ khi sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải vượt trên giới hạn trên. Khi được dùng với lượng lớn nên chia chúng thành nhiều liều nhỏ để dùng trong ngày.

Mô tả tính chất sinh học

Thử nghiệm ức chế BTK so với EGFR

Thử nghiệm liên kết kinaza BTK Lanthscreen® Eu:

Thử nghiệm liên kết kinaza Lanthscreen® Eu (Life Technologies) được thực hiện để định lượng khả năng liên kết BTK của các hợp chất thử nghiệm. Thử nghiệm này dựa trên sự dịch chuyển và liên kết của chất đánh dấu kinaza có nhãn Alexa Fluor647 # 236 với vị trí liên kết ATP của BTK gắn thẻ His có chiều dài đầy đủ của người (Life Technologies cat #PV3587) có nhận biết TR-FRET bằng cách sử dụng kháng thể kháng His có nhãn europi. Thử nghiệm này được thực hiện trong các đĩa đen NBS thể tích nhỏ 384 lỗ (Corning), trong đó 2 nM BTK và hợp chất thử nghiệm trong DMSO ở các nồng độ khác nhau được ủ sơ bộ trong 30 phút ở 28°C trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa 50 mM HEPES, độ pH=7,4, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 100 µM Na₃VO₄ và 0,01% Brij 35. Sau đó, cho 2 nM kháng thể kháng His Eu và 30 nM chất đánh dấu kinaza vào và ủ trong 60 phút ở 28°C. Sau khi ủ, đọc tín hiệu TR-FRET bằng thiết bị đọc đĩa Envision (Kích thích: 340 nm; Phát xạ: 615 và 665 nm). Tỷ lệ phát xạ 665:615 nm được tính toán và chuyển thành POC so với các lỗ trống và đối chứng.

Ức chế sự sản xuất IL-6 ở các tế bào B có đồng kích thích bằng ODN 2006 và kháng hIgD

Các tế bào B nguyên thủy CD19⁺ (AllCells # PB010F) được làm tan băng và đưa vào trong RPMI chứa 10% HI FBS trong đĩa nuôi cấy mô 384 lỗ với lượng 20,000 tế bào/lỗ. Các tế bào này được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm (nồng độ cuối 0,5% DMSO) và ủ trong 1 giờ ở 37 °C, 5% CO₂. Sau đó, các tế bào được kích thích bằng 5 ug/mL IgD kháng người F(ab')₂ của dê (SouthernBiotech # 2032) và 2 uM ODN 2006 (InvivoGen # tlr1-2006) và ủ trong khoảng thời gian từ 18 đến 24 giờ ở 37 °C, 5% CO₂. IL-6 trong phần nổi bên trên được xác định bằng cách sử dụng kit Meso Scale Discovery # K211AKB-6.

Ức chế quá trình tự phosphoryl hóa EGFR ở các tế bào biểu mô người A431 được kích thích bằng yếu tố sinh trưởng biểu mô

Các tế bào A431(ATCC # CRL-1555 FZ) được làm tan băng và đưa vào trong DMEM chứa 10% FBS trong đĩa được xử lý nuôi cấy mô 384 lỗ với lượng 15,000 tế bào/lỗ. Sau khi ủ trong 24 giờ ở 37 °C, 5 % CO₂, các tế bào này được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm (nồng độ cuối 1% DMSO) và ủ trong 16 giờ ở 37 °C, 5 % CO₂. Cho EGF (Millipore, 01-107) vào ở nồng độ cuối 60 ng/mL và ủ trong 10 phút. Loại bỏ môi trường, làm tan các tế bào này, và xác định phospho EGFR (Meso Scale Diagnostics, N31CB-1).

Các hợp chất đại diện của sáng chế được thử nghiệm và cho thấy có sự ức chế BTK (Bảng I). Do đó, chúng có khả năng có hiệu quả lâm sàng trong điều trị các rối loạn tự miễn. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế, như được đại diện bởi các hợp chất của ví dụ trong Bảng II, có tính ức chế chọn lọc BTK so với các kinaza có liên quan khác. Ví dụ, dữ liệu nêu trong Bảng II cho thấy các hợp chất của sáng chế có mức chọn lọc BTK cao so với EGFR. Trong bảng này, hoạt tính BTK được xác định bởi sự sản xuất IL-6 ở các tế bào B nguyên thủy CD19⁺, và hoạt tính EGFR được xác định bằng sự phosphoryl hóa EGFR ở các tế bào A431.

Bảng II. Dữ liệu về tính chọn lọc EGFR đối với các hợp chất đại diện của sáng chế

Hợp chất của ví dụ	IC ₅₀ (nM) đối với IL-6 tế bào B	IC ₅₀ (nM) đối với p-EGFR tế bào A431
2	0,3	>10000
3	1,2	>10000
6	1,0	>10000
7	72	>10000
8	2,5	>10000
10	1,1	>10000
12	0,5	>10000
14	1,1	>10000
16	2,0	>10000
18	8,0	>10000
19	2,3	>10000
21	9,2	>10000
22	0,8	>10000
23	4,5	>10000
25	6,1	>10000
26	4,0	>10000
27	3,4	>10000
30	2,4	>10000
32	1,3	>10000
33	1,2	>10000
36	0,5	>10000
44	0,7	>10000
47	1,1	>10000
51	1,9	>10000
52	0,5	>10000
53	0,4	>10000
54	0,4	>10000
55	1,5	>10000
56	0,7	>10000
58	3,4	>10000
59	0,4	>10000
60	0,6	>10000

Do đó, như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thấy, các hợp chất của sáng chế có khả năng thấp trong việc gây ra các tác dụng phụ bất lợi do hoạt tính hướng đích của chúng, như được chứng minh bởi hoạt tính chọn lọc cao của chúng so với EGFR trong các thử nghiệm tế bào.

Các thử nghiệm ức chế BTK so với BMX, TEC và TXK

Các hợp chất được ưu tiên của sáng chế thể hiện một khoảng mức ức chế chọn lọc BTK so với các kinaza có liên quan khác BMX, TEC, và TXK so với các chất ức chế BTK đã biết. Các hợp chất dưới đây được sử dụng làm các hợp chất thử nghiệm: các hợp chất của sáng chế và 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on (hợp chất đối chứng A, ibrutinib), 5-amino-1-(7-but-2-ynoyl-7-azaspiro[3,4]octan-2-yl)-3-(4-isopropoxyphenyl) pyrazol-4-carboxamit (hợp chất đối chứng B, Ví dụ 168 trong WO2014/025976), *N*-(3-(5-flo-2-(4-(2-metoxetoxo)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino) phenyl)acrylamit (hợp chất đối chứng C, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2013**, 346:219-228), chúng là các chất ức chế BTK đã biết.

Các thử nghiệm BTK, BMX, và TXK

Thử nghiệm Z'-LYTE™ (Life Technologies):

Thử nghiệm Z'-Lyte sử dụng định dạng enzym kết hợp, trên cơ sở FRET, và dựa trên tính chất nhạy phân biệt được của các peptit được phosphoryl hóa và không được phosphoryl hóa để cắt theo cách thủy phân protein. Hoạt tính của BTK tái tổ hợp của người (chiều dài đầy đủ, được gắn thẻ His), BMX (chiều dài đầy đủ, được gắn thẻ His) hoặc Txk (chiều dài đầy đủ, được gắn thẻ GST) được ước lượng bằng cách xác định sự phosphoryl hóa chất nền peptit FRET tổng hợp được dán nhãn Coumarin và Floresxein. Hỗn hợp thử nghiệm 10 µL chứa 50 mM HEPES (độ pH=7,5), 0,01% Brij-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 µM chất nền peptit FRET (peptit Z'-LYTE™ Tyr 1 cho BTK và BMX, và peptit Tyr 06 cho TXK), và kinaza (1,3-9,3 ng BTK; 2,8-45,0 ng BMX; 2,3-93,6 ng TXK). Việc ủ được thực hiện ở 22°C trong các đĩa polypropylen đen 384 lỗ (Corning). Trước thử nghiệm, kinaza, chất nền peptit FRET và các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo loạt được ủ sơ bộ với nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm (7,5 µL) trong 10 phút, và thử nghiệm được khởi tạo bằng cách bổ sung 2,5 µL dung dịch đệm thử nghiệm chứa 4×ATP (25 µM cho BTK; 100 µM cho cả BMX và TXK) vào. Sau khi ủ trong 60 phút, các hỗn hợp thử nghiệm được tiêu diệt phản ứng bằng cách bổ sung µL tác nhân phản ứng phát triển Z'-LYTE™, và 1 giờ sau, xác định sự phát xạ Coumarin (445 nm) và Floresxein (520 nm) sau khi kích thích ở 400 nm bằng thiết bị

đọc đĩa Envision. Tỷ lệ phát xạ (445 nm/520 nm) được xác định để định lượng mức phosphoryl hóa chất nền.

Thử nghiệm TEC

Thử nghiệm liên kết kinaza Lanthscreen® Eu (Life Technologies):

Thử nghiệm liên kết kinaza Lanthscreen® Eu cho BMX được thực hiện như được mô tả trên đây cho BTK, ngoại trừ là, thay vào đó, 1 nM kinaza TEC tái tổ hợp chiều dài đầy đủ của người (được gắn thẻ His) và 1 nM chất đánh dấu kinaza có nhãn Alexa Fluor647 #178 được sử dụng.

Các hợp chất đại diện của sáng chế được đánh giá về sự ức chế BTK, BMX, và TXK bằng cách xác định sự phosphoryl hóa chất nền (thử nghiệm Z'-LYTE™, Life Technologies) và TEC bằng cách xác định sự dịch chuyển “chất đánh dấu” (thử nghiệm liên kết kinaza Lanthscreen® Eu, Life Technologies).

Bảng III, tính chọn lọc BMX, TEC và TXK của các hợp chất của sáng chế

Hợp chất	IC ₅₀ (nM) đối với BTK	IC ₅₀ (nM) đối với BMX	IC ₅₀ (nM) đối với TEC	IC ₅₀ (nM) đối với TXK
Hợp chất A	1,4	0,8	12	2,3
Hợp chất B	0,9	2,2	44	2,3
Hợp chất C	6,1	3,2	6,8	22
Hợp chất của ví dụ 2	0,8	16	14	25
Hợp chất của ví dụ 3	1,2	17	45	27
Hợp chất của ví dụ 6	1,5	33	65	43
Hợp chất của ví dụ 7	29	870	1200	630
Hợp chất của ví dụ 8	4,4	85	130	120
Hợp chất của ví dụ 10	1,4	50	120	100
Hợp chất của ví dụ 11	1,8	37	73	150
Hợp chất của ví dụ 12	1,7	21	92	130
Hợp chất của ví dụ 14	1,7	150	92	180
Hợp chất của ví dụ 16	13	160	220	430
Hợp chất của ví dụ 18	3,1	120	110	270
Hợp chất của ví dụ 19	5,0	290	160	220
Hợp chất của ví dụ 21	40	3000	1100	1900
Hợp chất của ví dụ 22	0,7	29	21	46
Hợp chất của ví dụ 23	8,3	280	130	600
Hợp chất của ví dụ 25	19	300	160	850
Hợp chất của ví dụ 26	18	1200	430	3000

Hợp chất	IC ₅₀ (nM) đối với BTK	IC ₅₀ (nM) đối với BMX	IC ₅₀ (nM) đối với TEC	IC ₅₀ (nM) đối với TXK
Hợp chất của ví dụ 27	6,6	120	66	120
Hợp chất của ví dụ 28	1,2	56	39	95
Hợp chất của ví dụ 29	3,6	78	79	92
Hợp chất của ví dụ 30	3,0	120	64	160
Hợp chất của ví dụ 32	1,9	64	49	55
Hợp chất của ví dụ 33	1,3	25	48	59
Hợp chất của ví dụ 36	1,0	37	22	50
Hợp chất của ví dụ 44	1,4	24	20	78
Hợp chất của ví dụ 47	2,7	500	34	310
Hợp chất của ví dụ 51	0,8	8,0	18	12
Hợp chất của ví dụ 52	7,0	160	100	260
Hợp chất của ví dụ 53	1,3	34	47	84
Hợp chất của ví dụ 54	1,5	27	35	110
Hợp chất của ví dụ 55	2,5	35	67	79
Hợp chất của ví dụ 56	2,2	54	120	150
Hợp chất của ví dụ 58	2,6	46	38	67
Hợp chất của ví dụ 59	0,8	38	36	68
Hợp chất của ví dụ 60	1,7	27	35	100

Các kết quả này cho thấy các hợp chất của sáng chế có tính ức chế chọn lọc BTK so với các kinaza khác gấp ít nhất khoảng 10 lần. Xin xem Bảng III

Thử nghiệm In-Vivo - So sánh các hợp chất của sáng chế và các hợp chất đối chứng A, B và C

Trong thử nghiệm in-vivo song song, các hợp chất được chọn của sáng chế và các hợp chất đối chứng A-C được đánh giá trên những con chuột cống tỉnh táo có gắn thiết bị đo từ xa để xác định tác động của chúng đến áp suất động mạch trung bình (MAP) tại liều lượng ứng với nồng độ liên quan đến việc chữa bệnh hoặc cao hơn. Các hợp chất dưới đây được đánh giá tại 10 mg/kg đường miệng hàng ngày và 30 mg/kg đường miệng hàng ngày trong giai đoạn thử nghiệm năm ngày: Các hợp chất của ví dụ 12 và 22 của sáng chế và các hợp chất đối chứng A-C, tức là 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on (hợp chất đối chứng A, ibrutinib), 5-amino-1-(7-but-2-ynoyl-7-azaspiro[3,4]octan-2-yl)-3-(4-isopropoxyphenyl) pyrazol-4-carboxamit (hợp chất đối chứng B, Ví dụ 168 trong WO2014/025976) và *N*-(3-(5-flo-2-(4-(2-metoxyetoxy)phenylamino)pyrimidin-4-

ylamino) phenyl)acrylamit (hợp chất đối chứng C, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2013**, 346:219-228).

Phương thức thử nghiệm

Tất cả những con vật (có gắn thiết bị đo từ xa) được nhốt riêng trong các lồng chuyển hóa. Những con chuột cống được cho thích nghi với lồng chuyển hóa trong ít nhất là 3 ngày và sau đó cho dùng tá dược đến 4 ngày. Áp suất máu, nhịp tim, và trọng lượng cơ thể được ghi nhận trong giai đoạn đường cơ sở và những con vật được nhóm ngẫu nhiên thành 3 nhóm dựa trên các thông số này ($n=8-9/\text{nhóm}$). Các nhóm điều trị là: môi trường và hợp chất thử nghiệm (10 mg/kg đường miệng và 30 mg/kg đường miệng hàng ngày); những con vật được xử lý bằng hợp chất trong 5 ngày. Hôm sau, các con chuột cống được cho dùng hợp chất thử nghiệm và các mẫu huyết tương được thu gom bằng cách lấy máu ở đuôi để xác định tác dụng của hợp chất vào các thời điểm khác nhau sau khi dùng để thu được $T_{\max}$ ($n=3-9/\text{nhóm}$). Áp suất động mạch trung bình (MAP) và nhịp tim (HR) được ghi nhận liên tục trong suốt thử nghiệm. Các phân tích thống kê được thực hiện bằng GraphPad Prism dựa trên trị số trung bình 24 giờ trong năm ngày dùng hợp chất (ANOVA một chiều có thử nghiệm hậu kiểm Dunnett so với môi trường; $p<0,05$ được xem là đáng kể về mặt thống kê).

Bảng IV

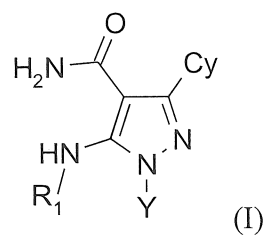
Hợp chất	Liều dùng (mg/kg)	$C_{\max}$ (nM) Ngày 6	MAP 25 giờ 5 ngày (mmHg - 1mmHg = 0,133 kPa) Thay đổi so với Đối chứng
Hợp chất của ví dụ 12	10	111±37	<i>Tác động không đáng kể về mặt thống kê đến MAP</i>
Hợp chất của ví dụ 12	30	344±106	<i>Tác động không đáng kể về mặt thống kê đến MAP</i>
Hợp chất A	10	319±36	3±1 mmHg
Hợp chất A	30	561±183	4±1 mmHg
Hợp chất B	10	182±17	3±1 mmHg
Hợp chất B	30	480±53	2±1 mmHg
Hợp chất C	10	644±96	4±1 mmHg
Hợp chất C	30	1731±434	5±1 mmHg
Hợp chất của ví dụ 22	10	170±29	<i>Tác động không đáng kể về mặt thống kê đến MAP</i>
Hợp chất của ví dụ 22	30	720±262	<i>Tác động không đáng kể về mặt thống kê đến MAP</i>

Những kết quả này cho thấy các hợp chất của sáng chế, ví dụ các hợp chất của ví dụ 12 và 22, không ảnh hưởng đến MAP ở chuột cống so với các hợp chất đối chứng A, B và C. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thấy, những thay đổi đáng kể về áp suất động mạch trung bình ở chuột cống có thể là một chỉ báo cho thấy nguy cơ cao hơn về những biến cố tim mạch bất lợi trong điều trị lâm sàng. Do đó, việc các hợp chất của sáng chế không cho thấy gây ra tác động đáng kể về mặt thống kê đến MAP là đáng ngạc nhiên và không mong đợi. Xin xem Bảng IV và Fig.1.

Tất cả các tài liệu patent và tài liệu không phải patent hoặc các tài liệu được nêu trong đơn sáng chế được đính kèm ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng.

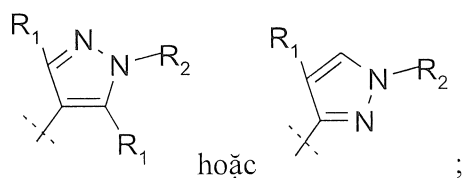
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

Cy được chọn từ:



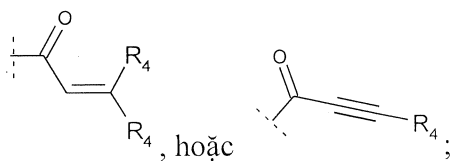
mỗi R_1 độc lập được chọn từ hydro hoặc metyl;

R_2 là L-Ar, trong đó Ar là phenyl hoặc pyridinyl và mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, -CN, halo C_{1-4} alkoxy, hoặc xycloalkyl;

L là $-(CH_2)-$ hoặc $-(CHCH_3)-$;

Y là C_6-C_8 vòng xoắn chứa 1 nguyên tử nitơ vòng, và được thế bằng một R_3 ;

R_3 được chọn từ:



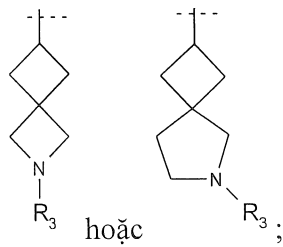
mỗi R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

mỗi nhóm được định nghĩa trên đây cho R_1-R_4 và Y có thể được halogen hóa hoàn toàn hoặc một phần nếu có thể;

hoặc hydrat hoặc muối được dựng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

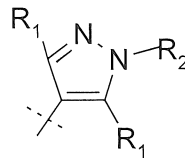
Y được chọn từ:



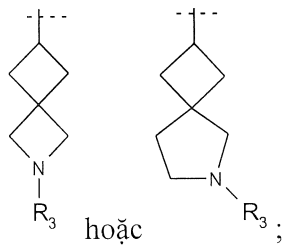
hoặc hydrat hoặc muối được dựng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

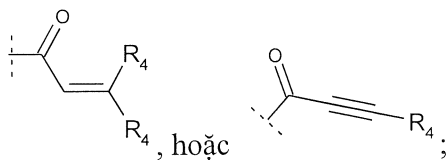
Cy là



Y được chọn từ:



trong đó R₃ là

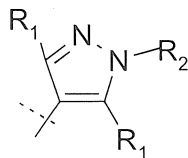


mỗi R₄ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₄ alkyl, hoặc C₃₋₄ xycloalkyl;

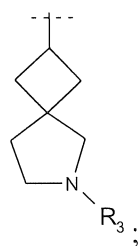
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

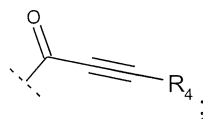
Cy là



Y được chọn từ



trong đó R₃ là

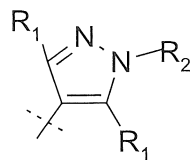


R₄ được chọn từ hydro, C₁₋₄ alkyl, hoặc C₃₋₄ xycloalkyl;

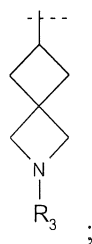
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

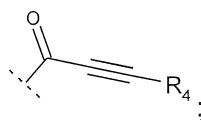
Cy là



Y được chọn từ:



trong đó R_3 là

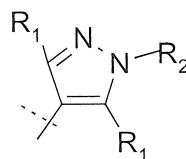


R_4 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

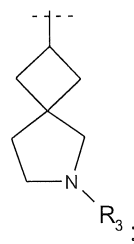
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

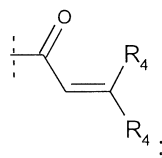
Cy là



Y được chọn từ



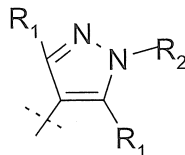
trong đó R_3 là



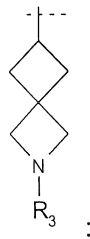
mỗi R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

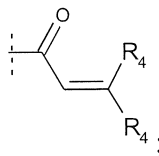
Cy là



Y được chọn từ:



trong đó R_3 là



mỗi R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:

mỗi R_4 độc lập được chọn từ hydro, metyl, hoặc xyclopropyl;
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó:

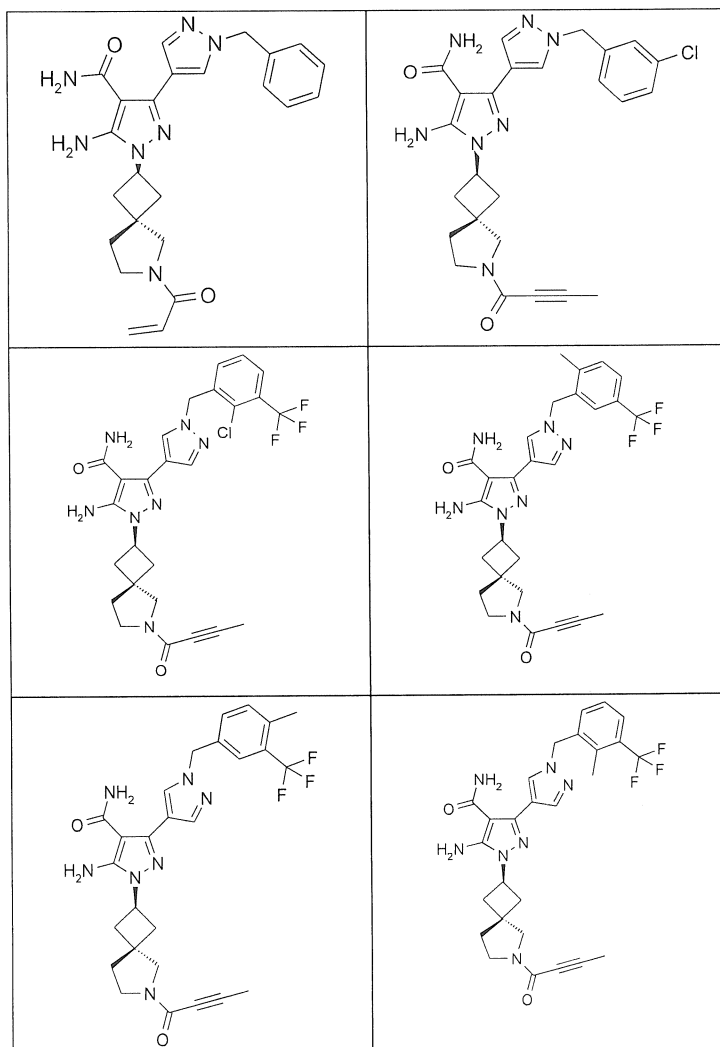
R_2 là L-Ar, trong đó Ar là phenyl hoặc pyridinyl và mỗi nhóm tùy ý được thế

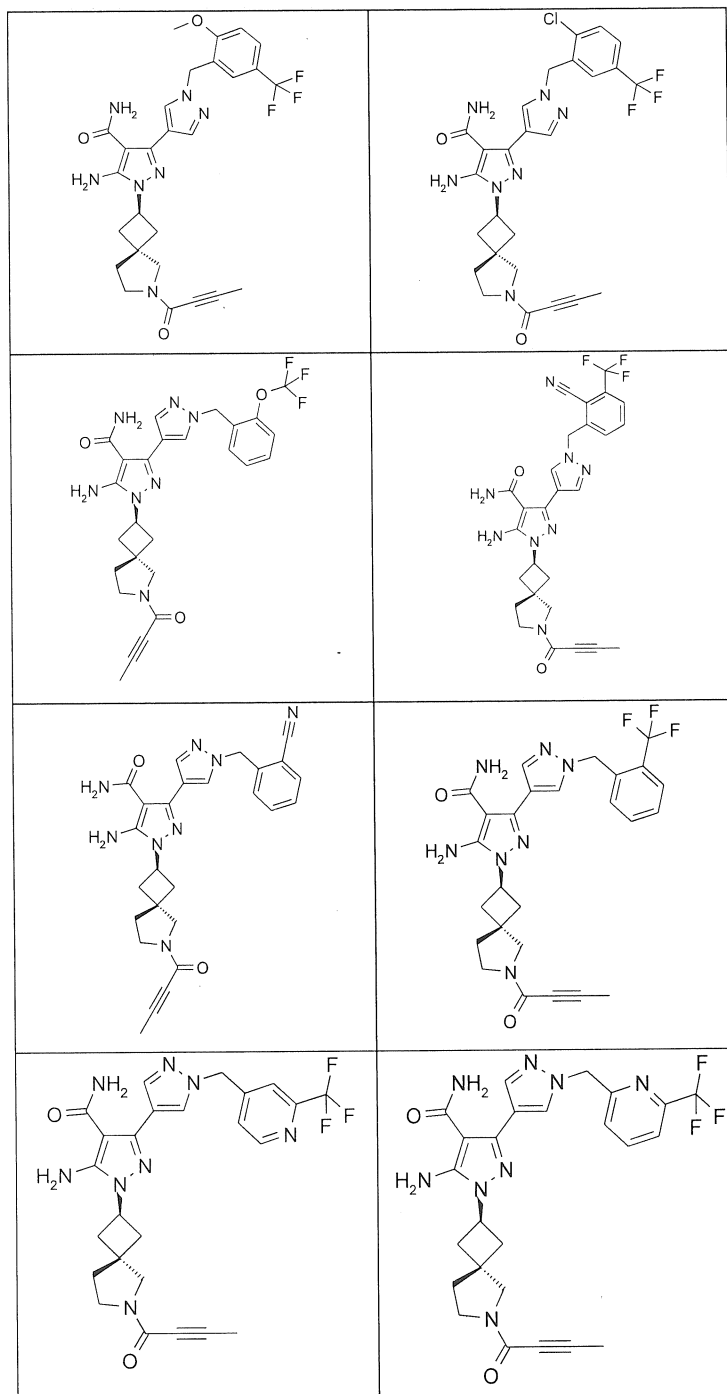
bằng một hoặc nhiều trong số halogen, halometyl, metyl, metoxy, -CN, halometoxy, hoặc xyclopropyl;

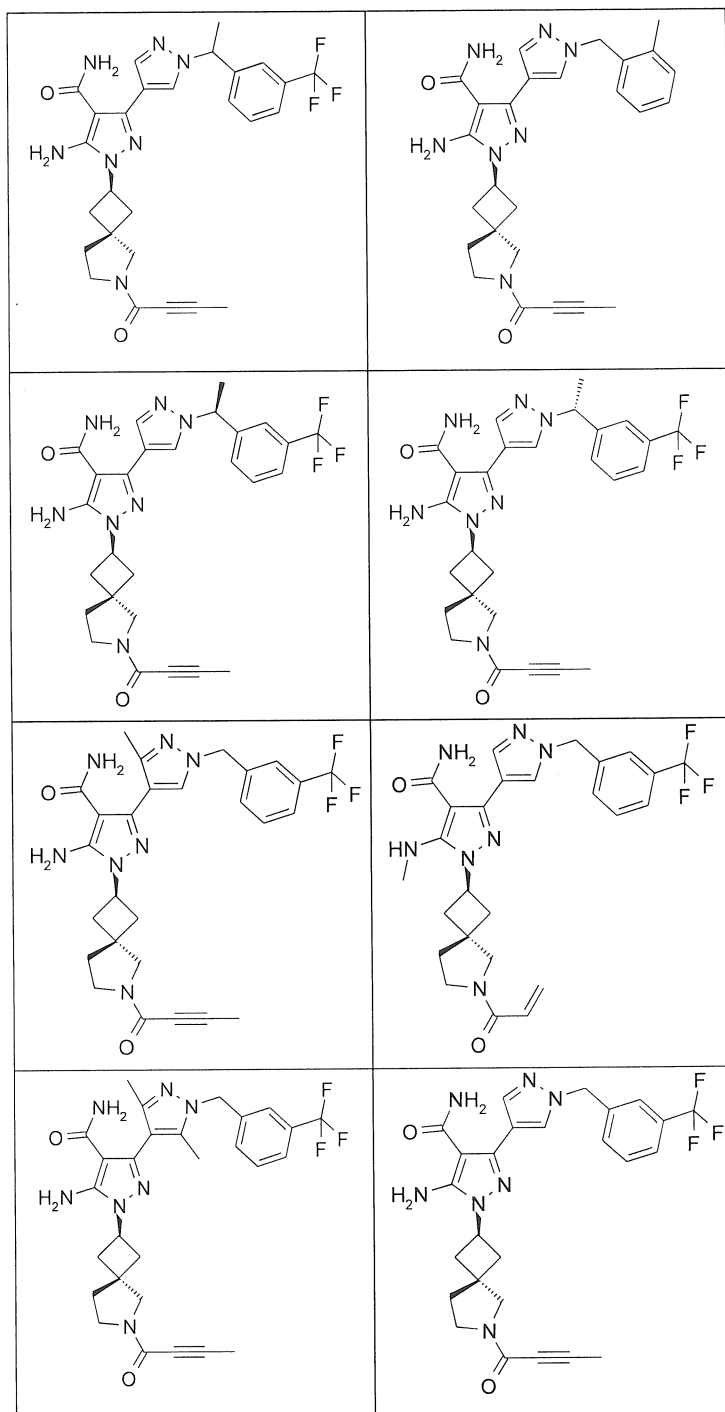
L là $-(CH_2)-$ hoặc $-(CHCH_3)-$;

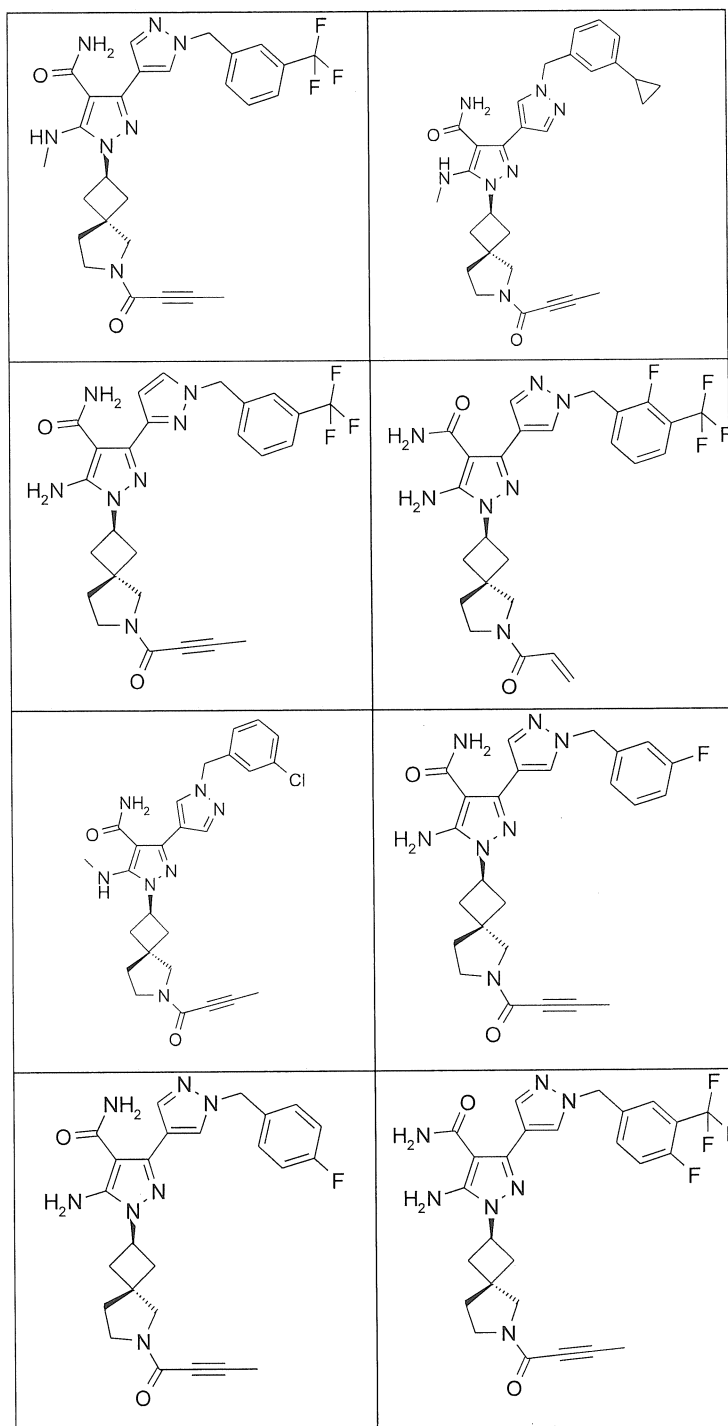
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

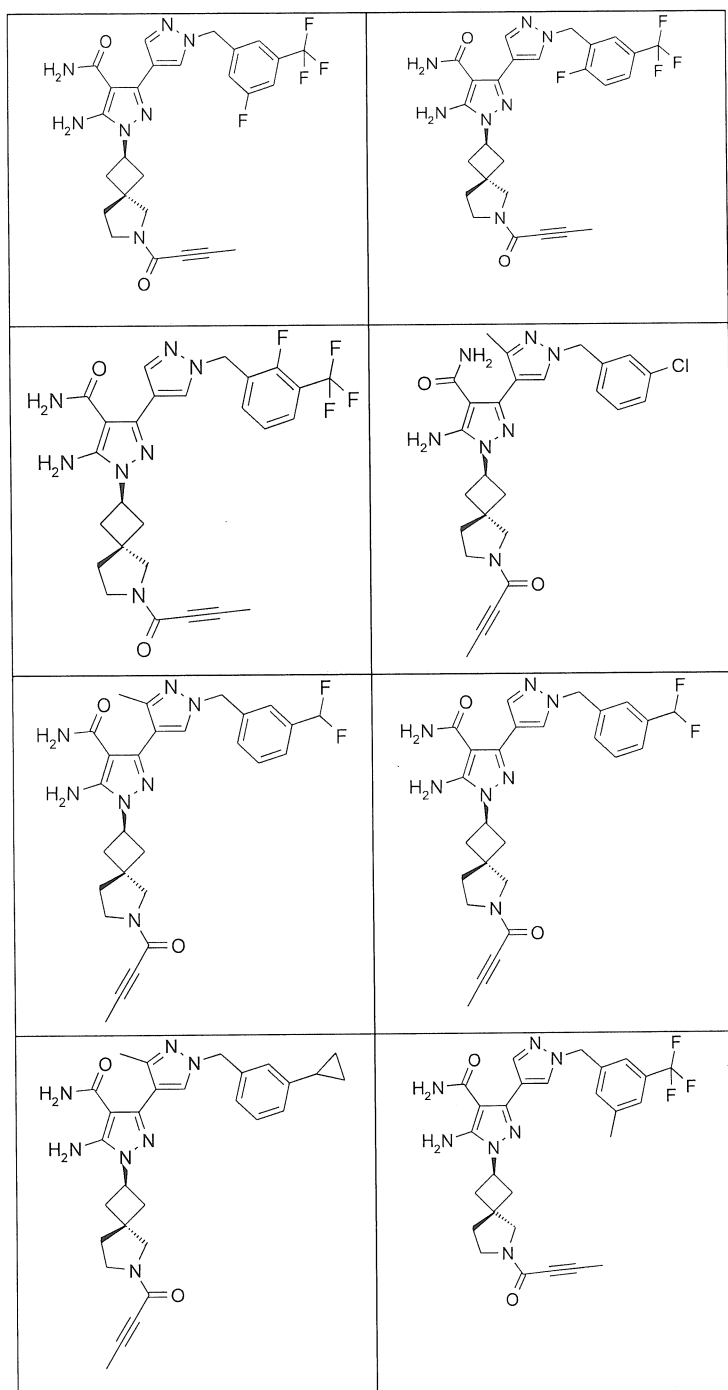
10. Hợp chất được chọn từ:

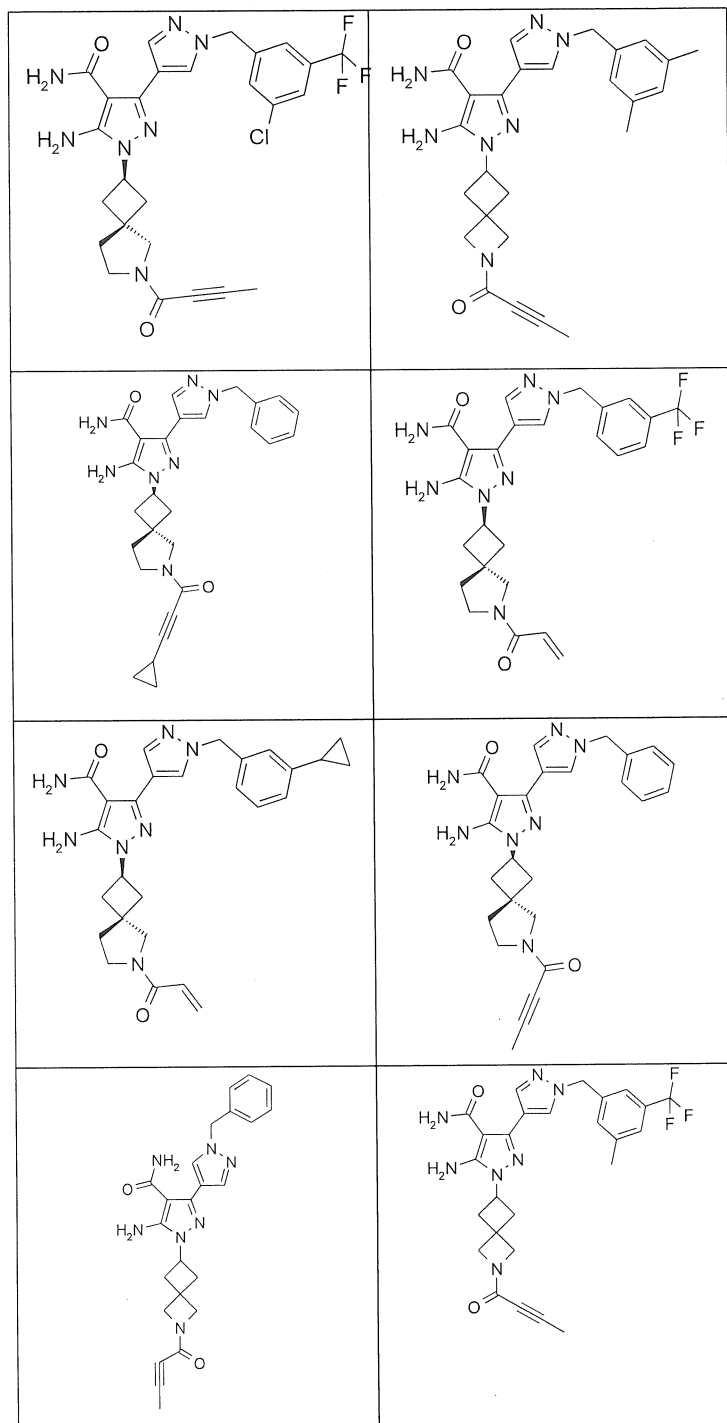


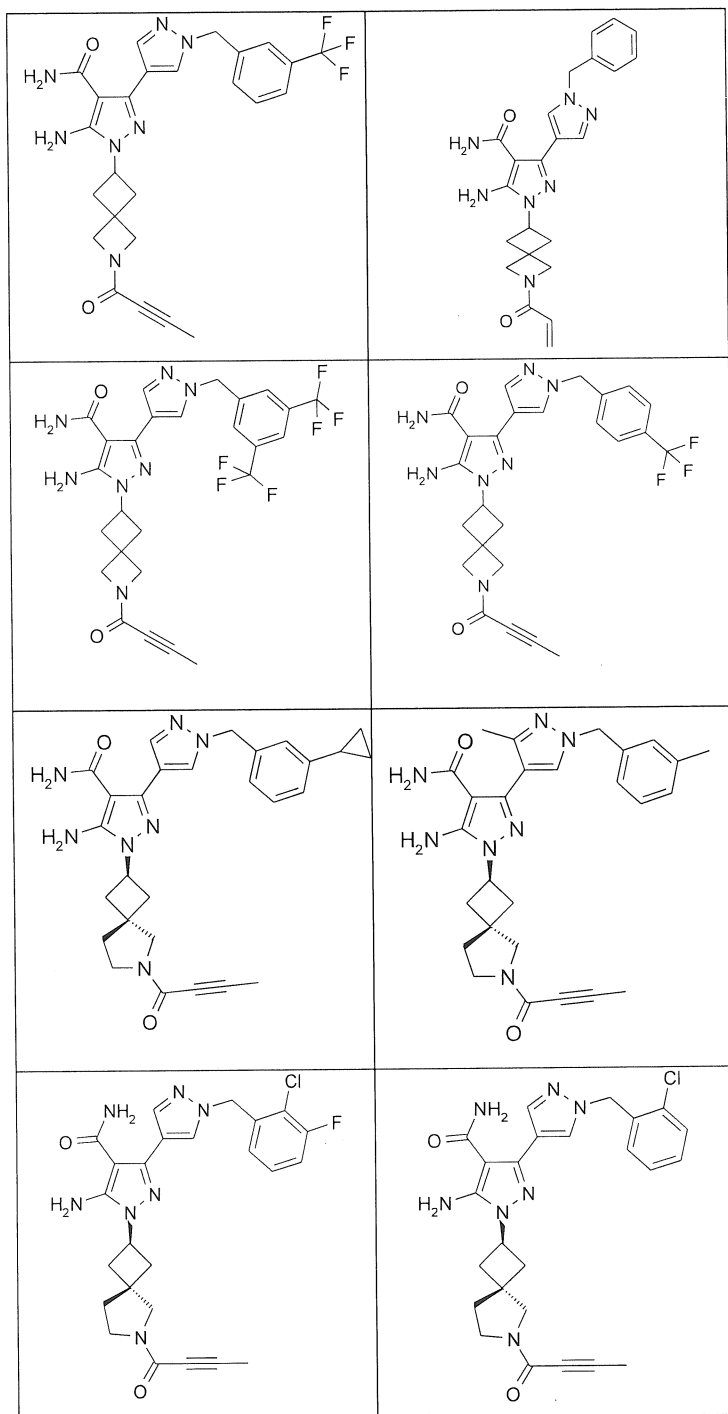


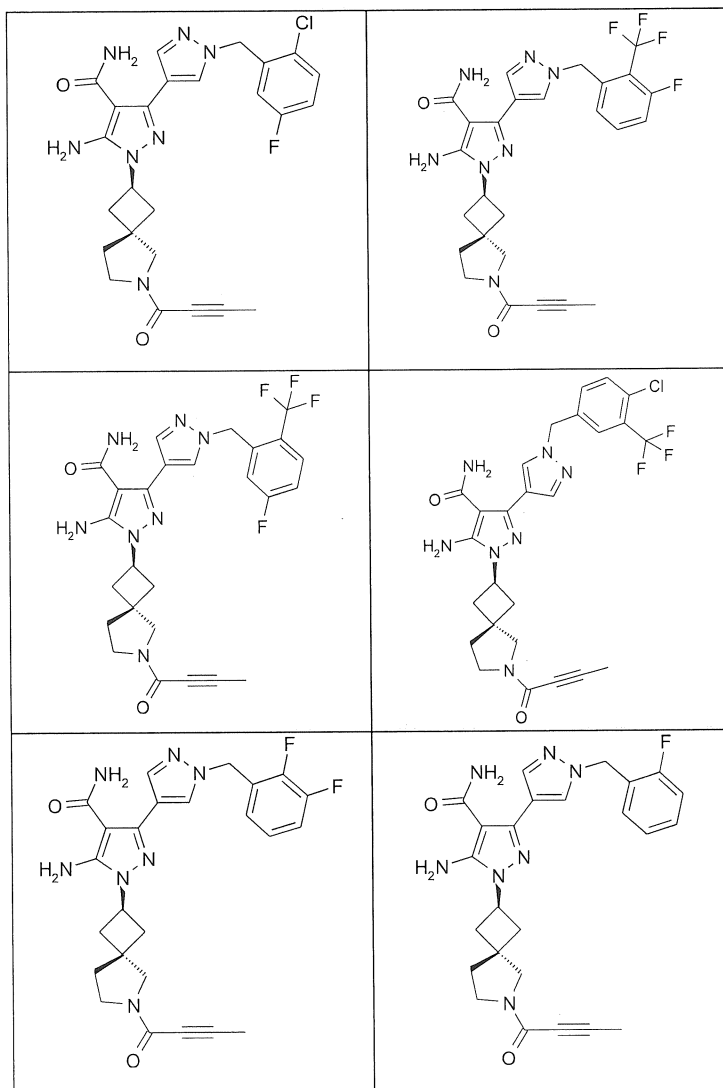










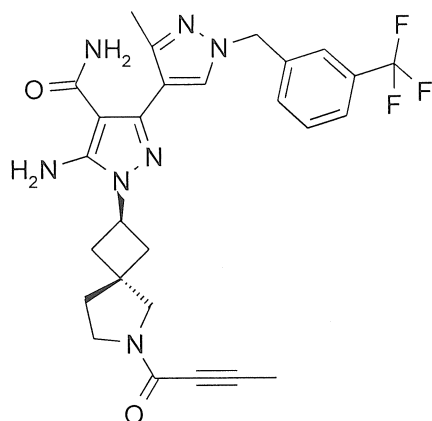


hoặc các hydrat hoặc các muối được dụng của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

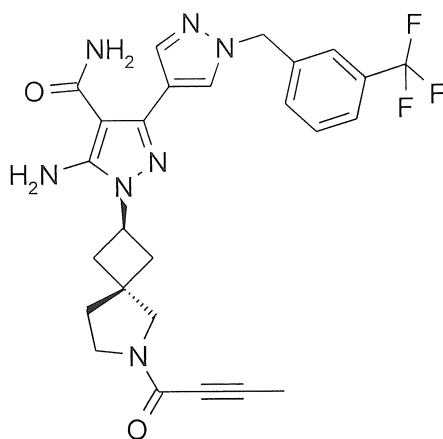
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



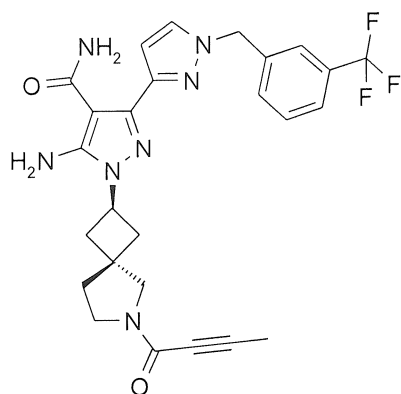
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



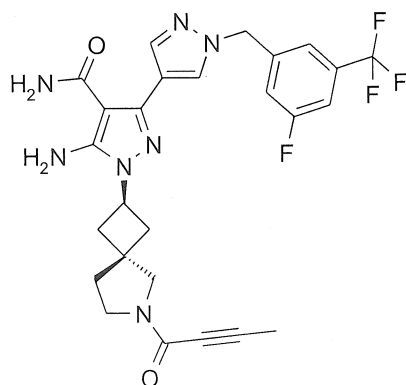
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



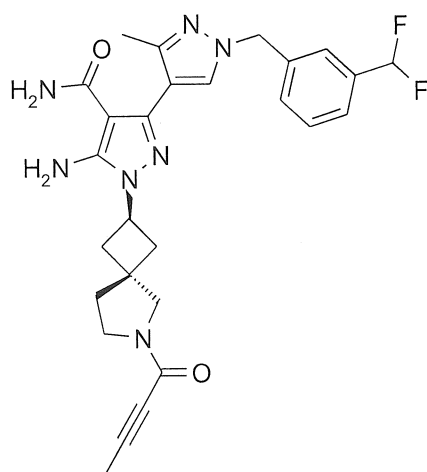
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



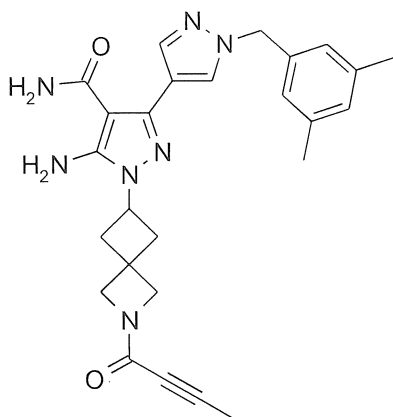
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



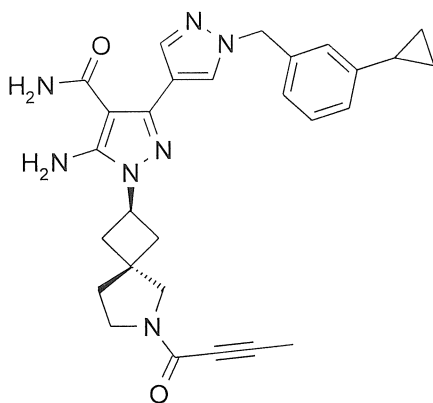
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



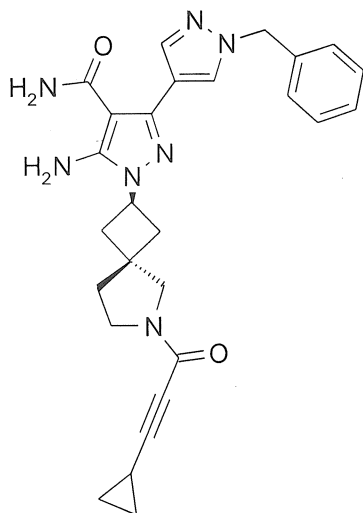
hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

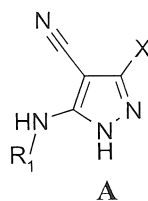


hoặc hydrat hoặc muối được dùng của nó.

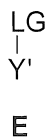
21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 hoặc hydrat hoặc muối được dùng của nó với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

22. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm 1, quy trình này bao gồm các bước:

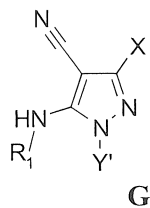
(i) liên hợp hợp chất có công thức A:



với hợp chất có công thức E:

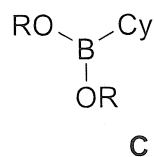


để tạo ra hợp chất có công thức G:

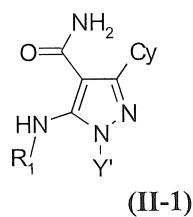


trong đó mỗi R_1 độc lập được chọn từ hydro hoặc metyl; X là halogen; LG là nhóm rời chuyên; và Y' là C₆-C₈ vòng xoắn chứa 1 nitơ vòng được che bởi nhóm bảo vệ;

(ii) liên hợp hợp chất có công thức (I-1) với axit hoặc este của axit boronic di vòng có công thức C:

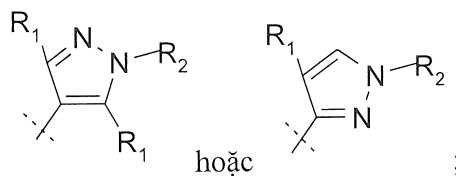


với sự có mặt của bazơ thích hợp và chất xúc tác paladi, sau đó thủy phân nitril thành carboxamit để tạo ra hợp chất có công thức (II-1):



trong đó mỗi nhóm R của hợp chất có công thức C là H, alkyl, hoặc cả hai nhóm R liên kết để tạo thành một vòng;

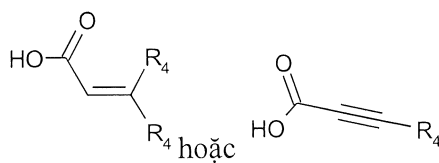
Cy trong hợp chất có công thức (II-1) được chọn từ:



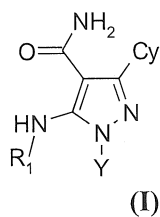
R_2 là L-Ar, trong đó Ar là phenyl hoặc pyridinyl và mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, -CN, halo C_{1-4} alkoxy, hoặc xycloalkyl;

L là $-(CH_2)-$ hoặc $-(CHCH_3)-$; và

(iii) khử bảo vệ nitơ được che của hợp chất có công thức (II-1) bằng điều kiện phản ứng axit và kết hợp hợp chất được bảo vệ có công thức (II-1) với hợp chất được chọn từ:

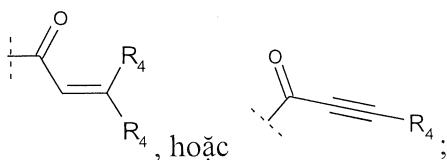


để tạo ra hợp chất có công thức (I):



trong đó Y là C_6-C_8 vòng xoắn chứa 1 nitơ vòng liên kết với R_3 , trong đó:

R_3 là



mỗi R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

1/1

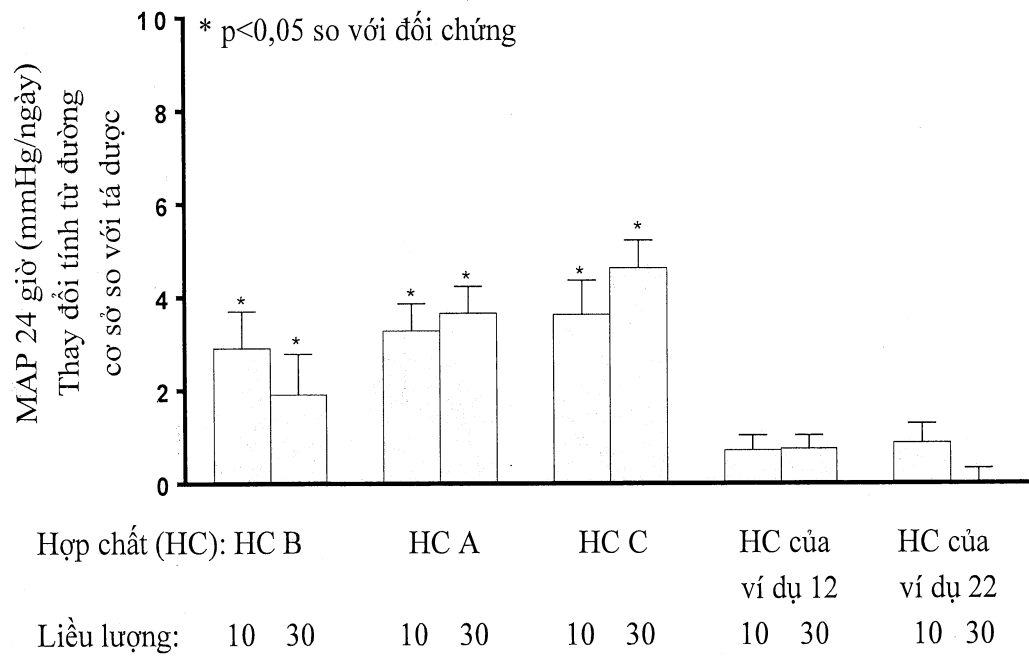


FIG.1