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

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

(11) **1-0033902**

(51)[8] **C07D 401/14**; A61P 27/02; A61P 9/00; C07D 413/14; C07D 413/10; A61K 31/4439; C07D 401/10

(13) **B**

(21) 1-2018-00539
(22) 05/07/2016
(86) PCT/EP2016/065787 05/07/2016
(87) WO 2017/005725 12/01/2017
(30) 15176099.8 09/07/2015 EP; 16157350.6 25/02/2016 EP
(45) 25/11/2022 416
(43) 25/06/2018 363A
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstraße 178, 13353 Berlin, Germany
(72) JIMENEZ NUNEZ, Eloisa (ES); ACKERSTAFF, Jens (DE); RÖHRIG, Susanne (DE); HILLISCH, Alexander (AT); MEIER, Katharina (DE); HEITMEIER, Stefan (DE); TERSTEEGEN, Adrian (DE); STAMPFUSS, Jan (DE); ELLERBROCK, Pascal (DE); MEIBOM, Daniel (DE); LANG, Dieter (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT OXOPYRIDIN ĐƯỢC THẾ, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHÚNG VÀ THUỐC CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất oxopyridin được thế và quy trình điều chế chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là các rối loạn tim mạch, nhất là các rối loạn huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch, và các chứng phù, và cả các rối loạn về mắt. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất oxopyridin được thế và quy trình điều chế chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là các rối loạn tim mạch, nhất là các rối loạn huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch, và các chứng phù, và cả các rối loạn về mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đông máu là cơ chế bảo vệ của cơ thể giúp để "hàn gắn" các khiếm khuyết ở thành mạch máu một cách nhanh chóng và chắc chắn. Do vậy, có thể tránh được sự mất máu hoặc duy trì sự mất máu ở mức tối thiểu. Sự cầm máu sau chấn thương mạch máu chủ yếu được thực hiện bởi hệ thống đông máu, trong đó một dòng thác enzym của các phản ứng phức hợp của protein huyết tương được khởi phát. Có nhiều yếu tố đông máu liên quan đến quá trình này, khi được hoạt hóa thì mỗi một trong số các yếu tố này lần lượt chuyển đổi tiền chất chưa hoạt động thành dạng hoạt động của nó. Ở giai đoạn cuối của dòng thác nêu trên, fibrinogen hòa tan sẽ chuyển đổi thành fibrin không hòa tan, dẫn đến sự hình thành cục máu đông. Trong quá trình đông máu, trước đây, hệ thống nội sinh và ngoại sinh mà kết thúc bằng con đường phản ứng chung cuối cùng là khác biệt nhau. Ở đây, các yếu tố Xa và IIa (trombin) đóng vai trò then chốt: Yếu tố Xa gom các tín hiệu của hai quá trình đông máu khi nó được tạo ra bằng cả yếu tố VIIa/yếu tố mô (quá trình ngoại sinh) và thông qua phức hợp tenaza (quá trình nội sinh) bằng cách chuyển hóa yếu tố X. Serin proteaza hoạt hóa Xa tách protrombin thành trombin, chất này thông qua hàng loạt phản ứng sẽ truyền các xung từ dòng thác sang trạng thái đông máu.

Gần đây hơn nữa, lý thuyết truyền thống về hai vùng riêng biệt của dòng thác đông máu (quá trình ngoại sinh và nội sinh) đã được thay đổi nhờ có các phát hiện mới: Trong các mẫu này, đông máu được khởi đầu bằng cách liên kết yếu tố hoạt hóa VIIa với yếu tố mô (TF). Phức hợp tạo ra sẽ hoạt hóa yếu tố X, sau đó yếu tố này dẫn đến sự phát sinh trombin với việc sản xuất ra fibrin và hoạt hóa tiểu cầu sau đó (thông qua PAR-1) là các sản phẩm cuối hàn gắn tổn thương của quá trình cầm máu. So với pha khuếch đại/lan truyền sau đó, tốc độ sản xuất trombin ở pha thứ nhất này thấp và là kết quả của sự xuất hiện TFPI làm chất ức chế phức TF-FVIIa-FX được giới hạn kịp thời.

Thành phần trung tâm của sự chuyển tiếp từ khởi đầu sang khuếch đại và lan truyền đông máu là yếu tố XIa: trong các vòng phản hồi dương, ngoài yếu tố V và yếu tố VIII, trombin còn hoạt hóa yếu tố XI thành yếu tố XIa, bằng cách đó yếu tố IX được chuyển đổi thành yếu tố IXa, và thông qua phức yếu tố IXa/yếu tố VIIIa sinh ra theo cách này, yếu tố X được hoạt hóa và do vậy sau đó, sự hình thành trombin được kích thích mạnh dẫn đến sự phát triển huyết khối rõ rệt và làm ổn định huyết khối.

Ngoài ra, vấn đề tâm điểm ở chỗ, ngoài sự kích thích thông qua yếu tố mô, hệ thống đông máu có thể được hoạt hóa đặc biệt trên các bề mặt tích điện âm, các bề mặt này bao gồm không chỉ các cấu trúc bề mặt của các tế bào lạ (chẳng hạn, vi khuẩn) mà cả các bề mặt nhân tạo như các mạch máu giả, các stent mạch và tuần hoàn ngoài cơ thể. Trên bề mặt, đầu tiên, yếu tố XII (FXII) được hoạt hóa thành yếu tố XIIa, sau đó yếu tố này hoạt hóa yếu tố XI, được gắn lên các bề mặt tế bào, thành yếu tố XIa. Quá trình này dẫn đến sự hoạt hóa thêm của thác đông máu như mô tả ở trên. Ngoài ra, yếu tố XIIa cũng hoạt hóa prokallikrein gắn kết trong huyết tương thành kallikrein huyết tương (PK) mà nó, theo vòng tăng tiềm lực, trước tiên dẫn đến sự hoạt hóa thêm yếu tố XII, toàn bộ dẫn đến khuếch đại sự khởi đầu của thác đông máu. Ngoài ra, PK là một proteaza giải phóng bradikinin quan trọng mà, ngoài tác dụng khác, dẫn đến tăng tính thấm nội mô. Các cơ chất khác đã được mô tả là prorenin và prourokinaza, sự hoạt hóa của chúng có thể ảnh hưởng đến các quá trình điều hòa của hệ renin-angiotensin và quá trình phân hủy fibrin. Do đó, sự hoạt hóa của PK là cầu nối quan trọng giữa các quá trình đông máu và viêm.

Sự hoạt hóa không được kiểm soát của hệ thống đông máu hoặc sự ức chế không hoàn toàn các quá trình hoạt hóa có thể dẫn đến sự hình thành huyết khối tại chỗ hoặc nghẽn mạch trong các mạch máu (động mạch, tĩnh mạch, mạch bạch huyết) hoặc các buồng tim. Ngoài ra, tình trạng tăng đông máu hệ thống có thể dẫn đến sự hình thành cục máu đông trong toàn hệ thống sau cùng dẫn đến bệnh lý đông máu tiêu hủy trong bối cảnh bị đông máu nội mạch lan tỏa. Các biến chứng huyết khối tắc mạch cũng có thể xuất hiện trong các hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể như trong thẩm tách máu và cũng xuất hiện ở các mạch máu giả hoặc van tim giả và các stent mạch máu.

Trong tiến trình của nhiều rối loạn tim mạch và rối loạn chuyển hóa, có xu hướng tăng cao về sự đông máu và hoạt hóa tiểu cầu do bởi các yếu tố hệ thống như tăng lipit huyết, tiểu đường hoặc hút thuốc, do bởi những thay đổi về dòng máu bị ứ đọng, ví dụ trong

chứng rung tâm nhĩ, hoặc do các thay đổi về bệnh lý ở thành mạch máu, ví dụ các rối loạn chức năng nội mô mạch hoặc vữa xơ động mạch. Sự hoạt hóa đông máu không mong muốn và quá mức này có thể, do hình thành cục máu đông giàu fibrin và tiểu cầu, dẫn đến các rối loạn huyết khối tắc mạch và các biến chứng huyết khối với các tình trạng đe dọa cuộc sống. Các quá trình viêm cũng có thể có liên quan ở đây. Do đó, các rối loạn huyết khối tắc mạch vẫn là một trong những nguyên nhân gây tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong thường gặp nhất ở hầu hết các nước công nghiệp hóa.

Các thuốc chống đông đã biết trong lĩnh vực, còn được gọi là các chất ức chế hoặc phòng ngừa đông máu, có nhiều bất lợi. Do đó, trong thực tiễn, các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa hiệu quả các rối loạn huyết khối/huyết khối tắc mạch được xem là rất khó khăn và không thỏa mãn.

Trong liệu pháp điều trị và phòng ngừa rối loạn huyết khối tắc mạch, việc sử dụng đầu tiên đó là sử dụng heparin, thuốc này được dùng theo đường ngoài tiêu hóa hoặc đường dưới da. Do các đặc tính dược động học thuận lợi hơn, nên việc sử dụng heparin phân tử lượng thấp ngày càng được ưu tiên; tuy nhiên, những bất lợi đã biết mô tả dưới đây thường gặp trong liệu pháp điều trị bằng heparin không thể tránh được theo cách này. Do đó, heparin không có hiệu quả theo đường uống và chỉ có chu kỳ bán hủy tương đối ngắn. Ngoài ra, có nguy cơ chảy máu cao, đặc biệt có thể gây xuất huyết não và chảy máu ở đường dạ dày ruột và có thể gây ra giảm tiểu cầu, rụng tóc do thuốc hoặc loãng xương. Các heparin phân tử lượng thấp có xác xuất dẫn đến phát triển giảm tiểu cầu gây ra bởi heparin thấp hơn; tuy nhiên, chúng có thể cũng chỉ được dùng theo đường dưới da. Điều này cũng áp dụng với fondaparinux, một tác nhân ức chế yếu tố Xa chọn lọc tạo ra theo cách tổng hợp có thời gian bán hủy dài.

Loại thuốc chống đông thứ hai đó là thuốc đối kháng vitamin K. Chẳng hạn, các loại này bao gồm các hợp chất 1,3-indanedion và đặc biệt là các hợp chất như warfarin, phenprocoumon, dicumarol và các dẫn xuất coumarin khác mà chúng ức chế theo cách không chọn lọc quá trình tổng hợp các sản phẩm khác nhau của một số yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K nhất định ở gan. Nhờ cơ chế hoạt động, nên sự khởi đầu tác động là rất chậm (thời gian tiềm tàng khởi đầu tác động nằm trong khoảng từ 36 đến 48 giờ). Các hợp chất có thể được dùng theo đường uống; tuy nhiên, do có nguy cơ cao gây chảy máu và chỉ số điều trị hẹp đòi hỏi việc điều chỉnh đối tượng phức tạp và đòi hỏi cần phải theo

dõi giám sát bệnh nhân [J. Hirsch, J. Dalen, D.R. Ngoài ra, các tác dụng phụ khác như các vấn đề về đường dạ dày – ruột, rụng lông tóc và hoại tử da đã được mô tả.

Các phương pháp tiếp cận gần đây hơn đối với các thuốc chống đông uống đang trong các giai đoạn đánh giá lâm sàng hoặc sử dụng lâm sàng và đã chứng tỏ được tính hiệu quả của chúng trong nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên, việc sử dụng những thuốc này cũng có thể dẫn đến biến chứng chảy máu, đặc biệt là ở những bệnh nhân có xu hướng dễ bị chảy máu. Do đó, đối với thuốc chống huyết khối, khoảng trị liệu có tầm quan trọng bậc nhất: Khoảng cách giữa liều lượng có hoạt tính trị liệu để ức chế chống đông và liều lượng mà chảy máu có thể xuất hiện cần phải lớn nhất có thể, sao cho đạt được hoạt tính trị liệu tối đa với mức độ nguy cơ tối thiểu.

Trong các mẫu in vitro và in vivo khác nhau, ví dụ, với các kháng thể làm chất ức chế yếu tố XIa, nhưng cũng trong các mẫu bất hoạt yếu tố XIa, tác dụng chống huyết khối với thời gian kéo dài chảy máu ngắn/không kéo dài thời gian chảy máu hoặc mở rộng thể tích máu được khẳng định. Trong các nghiên cứu lâm sàng, nồng độ yếu tố XIa tăng cao có liên quan với tỷ lệ biến cố gia tăng. Ngược lại, thiếu hụt yếu tố XI (bệnh ưa chảy máu C) đã không dẫn đến chảy máu tự nhiên và chỉ xuất hiện trong tiến trình phẫu thuật ngoại khoa và chấn thương, nhưng không thể hiện sự bảo vệ đối với một số biến cố huyết khối tắc mạch nhất định.

Ngoài ra, kallikrein huyết tương (PK) có liên quan đến các rối loạn khác, các rối loạn này có liên quan đến tăng tính thấm mạch máu hoặc các rối loạn viêm mãn tính như trong trường hợp bệnh võng mạc do tiểu đường, phù hoàng điểm và phù mạch di truyền hoặc các rối loạn ruột viêm mãn tính. Bệnh võng mạc do tiểu đường chủ yếu gây ra bởi suy vi mạch, dẫn đến dày màng đáy của các mạch máu và mất tế bào tạo mạch quanh mạch, tiếp theo tắc mạch và thiếu máu cục bộ võng mạc mà, do thiếu oxy võng mạc gây ra theo cách như vậy, có thể dẫn đến tăng tính thấm mạch máu với sự hình thành phù hoàng điểm sau đó và do tất cả các quá trình này có mặt, dẫn tới bệnh nhân bị mù. Trong phù mạch di truyền (HAE), sự hình thành chất ức chế kallikrein sinh lý giảm, chất ức chế C1-esteraza gây ra sự hoạt hóa kallikrein huyết tương không kiểm soát dẫn đến các tình trạng viêm với sự hình thành phù tối cấp và đau rõ rệt. Từ các mẫu động vật thử nghiệm, có các dấu hiệu cho thấy rằng, việc ức chế kallikrein huyết tương sẽ ức chế sự tăng tính thấm mạch máu và do đó, có thể ngăn chặn sự hình thành phù hoàng điểm và/hoặc bệnh võng mạc do tiểu đường hoặc có thể cải thiện được các triệu chứng cấp tính của HAE.

Thuốc ức chế kallikrein huyết tương uống cũng có thể được sử dụng để phòng ngừa bệnh HAE.

Các kinin sinh ra thông qua kallikrein huyết tương đặc biệt giữ vai trò nhân quả trong chuỗi các rối loạn ruột viêm mãn tính (CID). Tác dụng tiền viêm của chúng thông qua sự hoạt hóa các thụ thể bradykinin gây ra và tạo tiềm năng cho sự tiến triển của bệnh. Các nghiên cứu trên bệnh nhân bị bệnh Crohn chứng minh mối tương quan giữa nồng độ kallikrein trong biểu mô ruột và mức độ viêm ruột. Việc kích hoạt hệ kallikrein-kinin tương tự cũng được quan sát trong các nghiên cứu động vật thử nghiệm. Do đó, việc ức chế quá trình tổng hợp bradykinin bằng thuốc ức chế kallikrein có thể cũng được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn ruột viêm mãn tính.

Ngoài ra, đối với nhiều rối loạn, việc phối hợp các nguyên tắc chống huyết khối và chống viêm cũng có thể đặc biệt lôi cuốn trong phòng ngừa chung cả gia tăng đông máu và viêm.

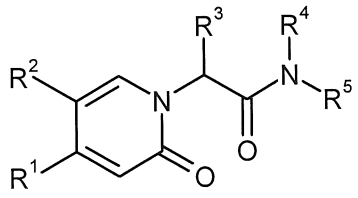
Tài liệu WO 2006/030032 mô tả các hợp chất pyridinon được thế, trong số các hợp chất khác, làm chất điều biến dị lập thể của thụ thể mGluR2 và tài liệu WO 2008/079787 mô tả các hợp chất pyridin-2-on được thế và việc sử dụng chúng làm chất hoạt hóa glucokinaza. Các tài liệu WO 2014/154794, WO 2014/160592, WO 2015/011087, WO 2015/063093, WO 2016/046158, WO 2016/046157, WO 2016/046159, WO 2016/046164, WO 2016/046166 và WO 2016/046156 mô tả hợp chất pyridin-2-on và việc sử dụng chúng làm các chất ức chế yếu tố XIa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất mới để điều trị các rối loạn tim mạch, đặc biệt là các rối loạn huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch, ở người và động vật, các hợp chất này có phạm vi trị liệu rộng và ngoài ra, có tập tính dược động học thích hợp.

Một cách bất ngờ, đã phát hiện ra rằng, các dẫn xuất oxopyridin được thế đã biết đại diện cho các chất ức chế yếu tố XIa hiệu lực cao thể hiện tập tính dược động học cao đáng kể, nhất là sự tiếp xúc kéo dài hơn của hợp chất này trong máu trên mức nồng độ hiệu quả tối thiểu trong một khoảng định liều xác định.

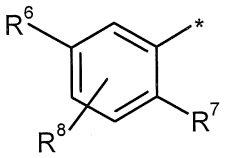
Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức



(I)

trong đó

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo hoặc metyl,

R^7 là heteroxyclyl 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó, heteroxyclyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, clo, flo, hydroxy, metyl, diflometyl, triflometyl và 2,2,2-trifloetyl,

R^8 là hydro hoặc flo,

R^2 là clo, metyl hoặc metoxy,

R^3 là hydro, C_1-C_5-alkyl, 1,1-difloetyl, 3,3,3-triflo-2-metoxyprop-1-yl hoặc 3,3,3-triflo-2-etoxyprop-1-yl,

trong đó, alkyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, tert-butoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, oxoheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, 1,4-dioxanyl, pyrazolyl, phenyl, pyridyl, C_3-C_6-xycloalkyloxy và oxoheteroxyclyloxy 4 đến 6 cạnh,

trong đó, tert-butoxy và isopropoxy có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế flo,

và

trong đó, xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, diflometyl, triflometyl, diflometoxy và triflometoxy,

và

trong đó, oxoheteroxyclyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl, etyl, diflometyl và triflometyl,

và

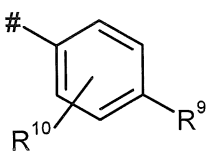
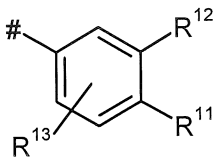
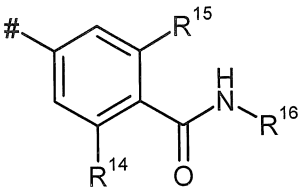
trong đó, pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl và etyl,

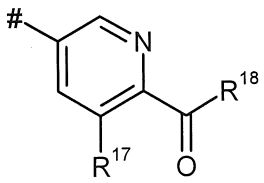
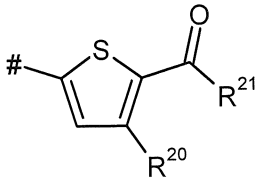
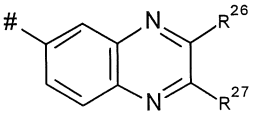
và

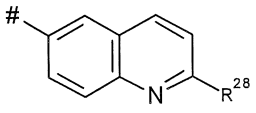
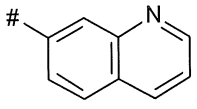
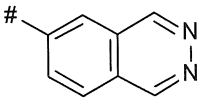
trong đó, xycloalkyloxy và oxoheteroxyclyloxy có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và metyl,

R^4 là hydro,

R^5 là nhóm có công thức


hoặc

hoặc

hoặc


hoặc

hoặc

hoặc


hoặc

hoặc


trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^9 là hydroxycacbonyl hoặc heteroxyclyl 5 cạnh,

R^{10} là hydro hoặc flo,

R^{11} và R^{12} cùng với các nguyên tử cacbon mà các nhóm này gắn với chúng để tạo ra dị vòng 5 cạnh,

trong đó, dị vòng có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, hydroxy, hydroxycacbonyl, metyl, etyl, 2-hydroxyetyl, diflometyl, triflometyl, xyclopropylmetyl, trideuterometyl, 2,2-difloetyl và 2,2,2-trifloetyl,

R^{13} là hydro hoặc flo,

R^{14} là hydro hoặc flo,

R^{15} là hydro hoặc flo,

R^{16} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

R^{17} là hydro hoặc flo,

R^{18} là hydroxy hoặc $–NHR^{19}$,

trong đó,

R^{19} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

R^{20} là hydro hoặc flo,

R^{21} là hydroxy hoặc $–NHR^{22}$,

trong đó,

R^{22} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

R^{26} là hydro, metyl hoặc triflometyl,

R^{27} là hydro, metyl hoặc triflometyl,

R^{28} là hydro, xyano, metyl, triflometyl hoặc amino,

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của hợp chất này, và cả hợp chất được bao gồm bởi công thức (I) và được xác định dưới đây dưới dạng (các) ví dụ thực hiện, và muối, solvat và solvat của muối của hợp chất này, trong phạm vi mà hợp chất được bao gồm bởi công thức (I) và được xác định dưới đây không phải là muối, solvat và solvat của muối có sẵn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, tùy thuộc vào cấu trúc của chúng, tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể khác nhau, nghĩa là dưới dạng chất đồng phân cấu hình hoặc, nếu thích hợp, dưới dạng chất đồng phân cấu dạng (chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang, bao gồm cả các chất đồng phân atrop). Do đó, sáng chế bao hàm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp tương ứng của chúng. Các thành phần cấu thành đồng dạng về mặt cấu trúc đồng phân lập thể có thể được tách ra khỏi các hỗn hợp gồm chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang như vậy theo phương thức đã biết; tốt hơn là sử dụng các quá trình sắc ký trong phương thức này, đặc biệt là phương pháp sắc ký HPLC trên pha không đối xứng hoặc đối xứng.

Nếu các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hỗ biến, sáng chế cũng bao hàm tất cả các dạng hỗ biến này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh" được hiểu có nghĩa là hợp chất mong muốn về mặt cấu hình tuyệt đối của tâm không đối xứng có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 95%, tốt hơn cao hơn 97%. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ee, được tính toán ở đây bằng cách đánh giá sắc đồ phân tích HPLC tương ứng trên pha không đối xứng sử dụng công thức dưới đây:

ee = [E^A (% diện tích) - E^B (% diện tích)] x 100% / [E^A (% diện tích) + E^B (% diện tích)]

(E^A: chất đồng phân đối ảnh chính, E^B: chất đồng phân đối ảnh phụ)

Sáng chế cũng bao hàm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Ở đây, biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được hiểu là một hợp chất, trong đó ít nhất một nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế được trao đổi bằng một nguyên tử khác có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử mà thường thấy hoặc chủ yếu xuất hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như ^2H (đơtêri), ^3H (triti), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I và ^{131}I. Các biến thể đồng vị cụ thể của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các biến thể trong đó một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ được đưa vào, có thể có lợi, ví dụ, để kiểm tra cơ chế hoạt động hoặc kiểm tra sự phân bố thành phần hoạt tính trong cơ thể; do tính dễ dàng điều chế và phát hiện, đặc biệt là các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị ^3H hoặc

^{14}C là thích hợp cho mục đích này. Ngoài ra, sự kết hợp các chất đồng vị, ví dụ đơteri, có thể tạo ra những ích lợi điều trị đặc biệt nhờ độ ổn định chuyển hóa của hợp chất cao hơn, ví dụ thời gian bán hủy trong cơ thể dài hơn hoặc liều lượng hoạt chất cần thiết giảm đi; do đó, những cải biến như vậy của hợp chất theo sáng chế trong một số trường hợp cũng có thể cấu thành một phương án ưu tiên theo sáng chế. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả dưới đây và bằng các phương thức được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, bằng cách sử dụng những thay đổi đồng vị tương ứng của tác nhân phản ứng và/hoặc hợp chất khởi đầu tương ứng.

Các muối được ưu tiên theo sáng chế là các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất của sáng chế. Sáng chế cũng bao gồm các muối mà bản thân chúng không thích hợp cho các ứng dụng dược phẩm nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách phân lập hoặc tinh chế hợp chất theo sáng chế.

Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit của axit vô cơ, axit cacboxylic và axit sulphonic, ví dụ muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonic, axit etansulphonic, axit toluensulphonic, axit benzensulphonic, axit naphtalendisulphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất theo sáng chế còn bao gồm muối của các bazơ thông thường, ví dụ và ưu tiên là muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi và magie) và muối amoni dẫn xuất từ amoniac hoặc amin hữu cơ có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, ví dụ và ưu tiên là etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylaminoetanol, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, etylendiamin, N-metylpiperidin và cholin.

Được xác định làm solvat trong ngữ cảnh của sáng chế là các dạng của hợp chất theo sáng chế mà chúng tạo ra phức ở trạng thái rắn hoặc lỏng bằng cách kết hợp với các phân tử dung môi. Hydrat là các dạng cụ thể của solvat trong đó, sự kết hợp là với nước.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "tiền dược chất" bao gồm các hợp chất mà một phần của nó có thể có hoạt tính hoặc

không có hoạt tính về mặt sinh học nhưng được chuyển đổi trong thời gian lưu trú của chúng trong cơ thể thành hợp chất theo sáng chế (ví dụ bằng quá trình chuyển hóa hoặc thủy phân).

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm việc ức chế, làm chậm, kìm hãm, làm thuyên giảm, làm suy giảm, hạn chế, làm giảm, kiềm chế, đẩy lùi hoặc chữa lành bệnh, tình trạng bệnh lý, rối loạn, tổn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển, tiến trình hoặc sự tiến triển của các tình trạng như vậy và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này. Thuật ngữ "trị liệu" được sử dụng ở đây đồng nghĩa với thuật ngữ "điều trị".

Thuật ngữ "phòng ngừa", "dự phòng" và "ngăn ngừa" được sử dụng đồng nghĩa trong ngữ cảnh theo sáng chế và dùng để chỉ sự tránh khỏi hoặc giảm thiểu nguy cơ bị mắc phải, trải qua, chịu đựng hoặc bị bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này.

Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe có thể là một phần hoặc hoàn toàn.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, trừ khi được xác định theo cách khác, các phần tử thế được xác định như sau:

Alkyl là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 5 nguyên tử cacbon, tốt hơn từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, đặc biệt tốt hơn từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, theo cách ví dụ và tốt hơn là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 2-metylprop-1-yl, n-butyl, *tert*-butyl và 2,2-dimetylprop-1-yl.

Alkoxy là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, theo cách ví dụ và tốt hơn là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, 2-metylprop-1-oxy, n-butoxy và *tert*-butoxy.

Xycloalkyl là nhóm xycloalkyl một vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, xycloalkyl mà có thể được kể ra theo cách ví dụ và tốt hơn là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

oxoheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh trong định nghĩa về gốc R^3 là gốc một vòng no có 4 đến 6 nguyên tử vòng trong đó, một nguyên tử vòng là nguyên tử oxy, theo cách ví dụ và tốt hơn là oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydro-2H-pyranyl.

thioheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh trong định nghĩa về gốc R^3 là gốc một vòng no có 4 đến 6 nguyên tử vòng, trong đó một nguyên tử vòng là nguyên tử lưu huỳnh, theo cách ví dụ và tốt hơn là thientanyl, tetrahydrothienyl và tetrahydro-2H-thiopyranyl.

heteroxyclyl 5 hoặc 6 cạnh trong định nghĩa về gốc R^7 là gốc một vòng no, không no một phần hoặc thơm có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng và tới 4 nguyên tử khác loại từ nhóm bao gồm S, O và N, trong đó, nguyên tử nitơ cũng có thể tạo ra N-oxit, theo cách ví dụ và tốt hơn là furyl, pyrolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, dihydro-1,2-oxazolyl, dihydro-1,3-oxazolyl, dihydroimidazolyl, dihydropyrazolyl, dihydrothiazolyl, dihydropyrolyl và dihydrodioxazinyl.

heteroxyclyl 5 cạnh trong định nghĩa về gốc R^9 là gốc một vòng no, không no một phần hoặc thơm có 5 nguyên tử vòng và tới 4 nguyên tử khác loại từ nhóm bao gồm S, O và N, trong đó, nguyên tử nitơ cũng có thể tạo ra N-oxit, theo cách ví dụ và tốt hơn là thienyl, furyl, pyrolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, dihydrooxazolyl và dihydroimidazolyl.

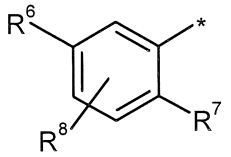
dị vòng 5 cạnh trong định nghĩa về các gốc R^{11} và R^{12} là gốc một vòng no, không no một phần hoặc thơm có 5 nguyên tử vòng và tới 3 nguyên tử khác loại, tốt hơn tới 2 nguyên tử khác loại, từ nhóm bao gồm S, O và N, trong đó, nguyên tử nitơ cũng có thể tạo ra N-oxit. Dị vòng 5 cạnh này cùng với vòng phenyl mà dị vòng này gắn với nó, theo cách ví dụ và tốt hơn là indolin-5-yl, isoindolin-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl, 1,3-dihydro-2,1-benzoxazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-dihydro-2,1-benzothiazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl, 1H-benzimidazol-5-yl, 1H-indazol-5-yl, 2H-indazol-5-yl, 1,2-benzoxazol-5-yl, benzotriazol-5-yl, benzofuran-5-yl, benzothiophen-5-yl, indolin-6-yl, isoindolin-6-yl, 2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-6-yl, 1,3-dihydro-2,1-benzoxazol-6-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1,3-dihydro-2,1-benzothiazol-6-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl, 1H-benzimidazol-6-yl, 1H-indazol-6-yl, 2H-indazol-6-yl, 1,2-benzoxazol-6-yl, benzotriazol-6-yl, benzofuran-6-yl và benzothiophen-6-yl.

Trong các công thức của nhóm mà nhóm này có thể là R^1, điểm cuối của đường được ký hiệu bằng * trong mỗi trường hợp không biểu thị nguyên tử cacbon hoặc nhóm CH_2, nhưng là một phần của liên kết với nguyên tử mà R^1 gắn với nguyên tử này.

Trong các công thức của nhóm mà nhóm này có thể là R^5, điểm cuối của đường được ký hiệu bằng # trong mỗi trường hợp không biểu thị nguyên tử cacbon hoặc nhóm CH_2, nhưng là một phần của liên kết với nguyên tử mà R^5 gắn với nguyên tử này.

Được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo hoặc metyl,

R^7 là heteroxyclyl 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó, heteroxyclyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, clo, flo, hydroxy, metyl, diflometyl, triflometyl và 2,2,2-trifloetyl,

R^8 là hydro hoặc flo,

R^2 là clo, metyl hoặc metoxy,

R^3 là hydro, C_1-C_5-alkyl, 1,1-difloetyl, 3,3,3-triflo-2-metoxyprop-1-yl hoặc 3,3,3-triflo-2-etoxyprop-1-yl,

trong đó, alkyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, tert-butoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, oxoheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, 1,4-dioxanyl, pyrazolyl, phenyl, pyridyl, C_3-C_6-xycloalkyloxy và oxoheteroxyclyloxy 4 đến 6 cạnh,

trong đó, tert-butoxy và isopropoxy có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế flo,

và

trong đó, xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, diflometyl, triflometyl, diflometoxy và triflometoxy,

và

trong đó, oxoheteroxyclyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl, etyl, diflometyl và triflometyl,

và

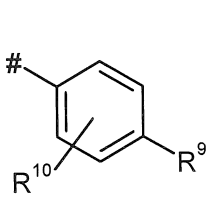
trong đó, pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl và etyl,

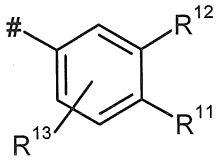
và

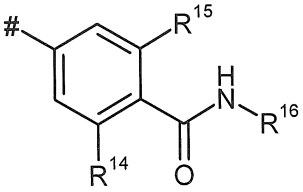
trong đó, xycloalkyloxy và oxoheteroxyclyloxy có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và metyl,

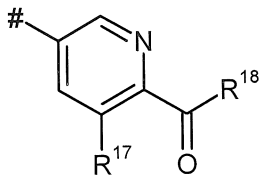
R^4 là hydro,

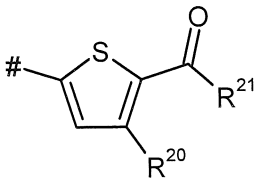
R^5 là nhóm có công thức

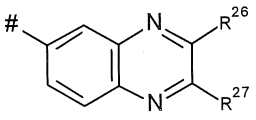


hoặc


hoặc


hoặc


hoặc


hoặc


trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^9 là hydroxycacbonyl hoặc heteroxyclyl 5 cạnh,

R^{10} là hydro hoặc flo,

R^{11} và R^{12} cùng với các nguyên tử cacbon mà các nhóm này gắn với chúng để tạo ra dị vòng 5 cạnh,

trong đó, dị vòng có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, hydroxy, hydroxycacbonyl, metyl, diflometyl và triflometyl,

R^{13} là hydro hoặc flo,

R^{14} là hydro hoặc flo,

R^{15} là hydro hoặc flo,

R^{16} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

R^{17} là hydro hoặc flo,

R^{18} là hydroxy hoặc $–NHR^{19}$,

trong đó,

R^{19} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

R^{20} là hydro hoặc flo,

R^{21} là hydroxy hoặc $–NHR^{22}$,

trong đó,

R^{22} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

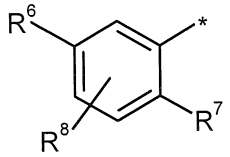
R^{26} là hydro,

R^{27} là hydro,

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo hoặc metyl,

R^7 là heteroxyclyl 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó, heteroxyclyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, clo, flo và hydroxy,

R^8 là hydro hoặc flo,

R^2 là clo, metyl hoặc metoxy,

R^3 là C_1-C_5-alkyl, 1,1-difloetyl, 3,3,3-triflo-2-metoxyprop-1-yl hoặc 3,3,3-triflo-2-etoxyprop-1-yl,

trong đó, alkyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, tert-butoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, oxoheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, 1,4-dioxanyl, pyrazolyl, phenyl, pyridyl, C_3-C_6-xycloalkyloxy và oxoheteroxyclyloxy 4 đến 6 cạnh,

trong đó, tert-butoxy và isopropoxy có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế flo,

và

trong đó, xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, diflometyl, triflometyl, diflometoxy và triflometoxy,

và

trong đó, oxoheteroxyclyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl, etyl, diflometyl và triflometyl,

và

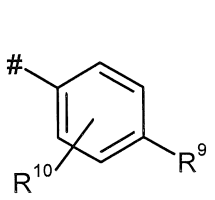
trong đó, pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl và etyl,

và

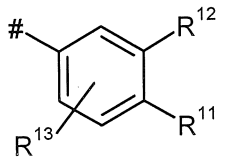
trong đó, xycloalkyloxy và oxoheteroxyclyloxy có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và metyl,

R^4 là hydro,

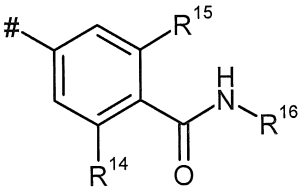
R^5 là nhóm có công thức



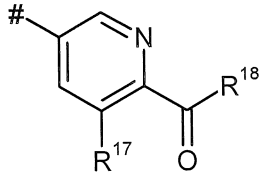
hoặc



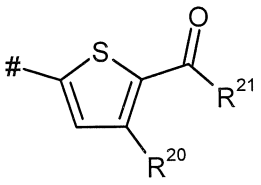
hoặc



hoặc



hoặc



trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^9 là hydroxycacbonyl hoặc heteroxyclyl 5 cạnh,

R^{10} là hydro hoặc flo,

R^{11} và R^{12} cùng với các nguyên tử cacbon mà các nhóm này gắn với chúng để tạo ra dị vòng 5 cạnh,

trong đó, dị vòng có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, hydroxy, hydroxycacbonyl, metyl, diflometyl và triflometyl,

R^{13} là hydro hoặc flo,

R^{14} là hydro hoặc flo,

R^{15} là hydro hoặc flo,

R^{16} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

R^{17} là hydro hoặc flo,

R^{18} là hydroxy hoặc $–NHR^{19}$,

trong đó,

R^{19} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

R^{20} là hydro hoặc flo,

R^{21} là hydroxy hoặc $–NHR^{22}$,

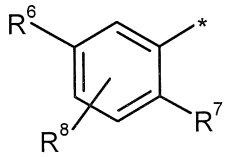
trong đó,

R^{22} là hydro, C_1-C_4-alkyl hoặc xyclopropyl,

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là furyl, pyrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, dihydro-1,2-oxazolyl, dihydro-1,3-oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, dihydroimidazolyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrolyl hoặc dihydrodioxazinyl,

trong đó, furyl, pyrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, dihydro-1,2-oxazolyl, dihydro-1,3-oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, dihydroimidazolyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrolyl và dihydrodioxazinyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, clo, flo, hydroxy, metyl, diflometyl, triflometyl và 2,2,2-trifloetyl,

R^8 là hydro,

R^2 là clo hoặc metoxy,

R^3 là hydro hoặc C_1-C_5-alkyl,

trong đó, alkyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, tert-butoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, oxoheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, 1,4-dioxanyl, pyrazolyl, phenyl và C_3-C_6-xycloalkyloxy,

trong đó, tert-butoxy và isopropoxy có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế flo,

và

trong đó, xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, diflometyl, triflometyl, diflometoxy và triflometoxy,

và

trong đó, oxoheteroxyclyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl, etyl, diflometyl và triflometyl,

và

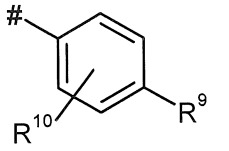
trong đó, pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl,

và

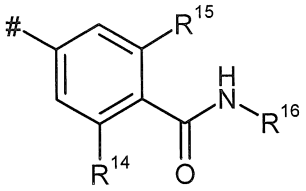
trong đó, xycloalkyloxy có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và metyl,

R^4 là hydro,

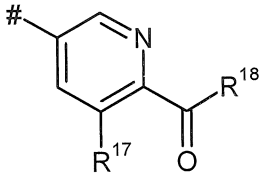
R^5 là nhóm có công thức



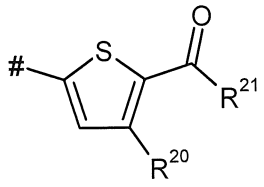
hoặc



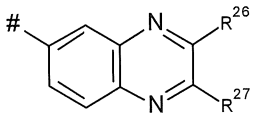
hoặc



hoặc



hoặc



trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^9 là hydroxycacbonyl,

R^{10} là hydro hoặc flo,

R^{14} là hydro hoặc flo,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro, metyl hoặc etyl,

R^{17} là hydro hoặc flo,

R^{18} là $-NHR^{19}$,

trong đó,

R^{19} là hydro, metyl hoặc etyl,

R^{20} là hydro hoặc flo,

R^{21} là $-NHR^{22}$,

trong đó,

R^{22} là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl,

R^{26} là hydro,

R^{27} là hydro,

hoặc

R^5 là 2H-indazol-5-yl,

trong đó, dị vòng 5 cạnh trong 2H-indazol-5-yl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, diflometyl và triflometyl,

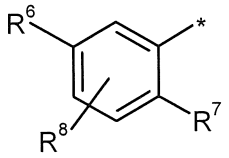
và

trong đó, vòng benzyl trong 2H-indazol-5-yl có thể được thế bằng phần tử thế flo,

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là furyl, pyrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, dihydro-1,2-oxazolyl, dihydro-1,3-oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl,

dihydroimidazolyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrolyl hoặc dihydrodioxazinyl,

trong đó, furyl, pyrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, dihydro-1,2-oxazolyl, dihydro-1,3-oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, dihydroimidazolyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrolyl và dihydrodioxazinyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, clo, flo và hydroxy,

R^8 là hydro,

R^2 là clo hoặc metoxy,

R^3 là C_1-C_5-alkyl;

trong đó, alkyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metoxy, etoxy, tert-butoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, oxoheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, 1,4-dioxanyl, pyrazolyl, phenyl và C_3-C_6-xycloalkyloxy,

trong đó, tert-butoxy và isopropoxy có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế flo,

và

trong đó, xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, diflometyl, triflometyl, diflometoxy và triflometoxy,

và

trong đó, oxoheteroxyclyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl, etyl, diflometyl và triflometyl,

và

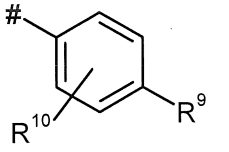
trong đó, pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl,

và

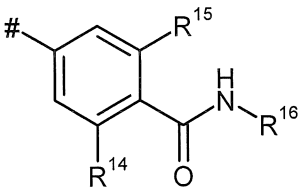
trong đó, xycloalkyloxy có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và metyl,

R^4 là hydro,

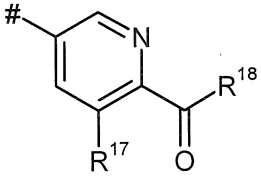
R^5 là nhóm có công thức



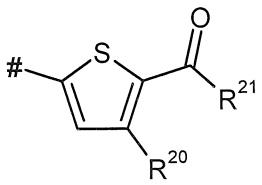
hoặc



hoặc



hoặc



trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^9 là hydroxycacbonyl,

R^{10} là hydro hoặc flo,

R^{14} là hydro hoặc flo,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro, metyl hoặc etyl,

R^{17} là hydro hoặc flo,

R^{18} là $–NHR^{19}$,

trong đó,

R^{19} là hydro, metyl hoặc etyl,

R^{20} là hydro hoặc flo,

R^{21} là $–NHR^{22}$,

trong đó,

R^{22} là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl,

hoặc

R^5 là 2H-indazol-5-yl,

trong đó, dị vòng 5 cạnh trong 2H-indazol-5-yl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, diflometyl và triflometyl,

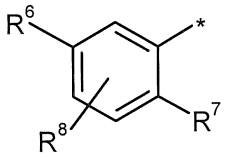
và

trong đó, vòng benzyl trong 2H-indazol-5-yl có thể được thế bằng phần tử thế flo,

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là oxazolyl, oxadiazolyl, dihydro-1,2-oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl hoặc dihydrodioxazinyl,

trong đó, oxazolyl, oxadiazolyl, dihydro-1,2-oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl và dihydrodioxazinyl có thể được thế bằng phần tử thế flo,

R^8 là hydro,

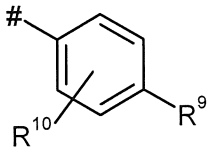
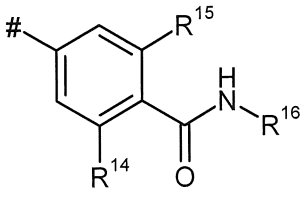
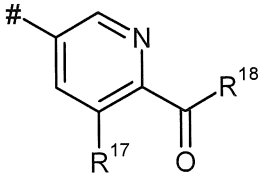
R^2 là metoxy,

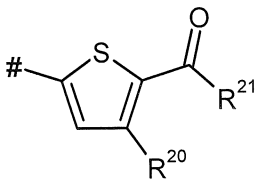
R^3 là etyl,

trong đó, etyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metoxy, tert-butoxy, triflometoxy và tetrahydro-2H-pyranyl,

R^4 là hydro,

R^5 là nhóm có công thức

 hoặc  hoặc  hoặc



trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^9 là hydroxycacbonyl,

R^{10} là hydro,

R^{14} là flo,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro hoặc metyl,

R^{17} là hydro,

R^{18} là $–NHR^{19}$,

trong đó,

R^{19} là hydro hoặc metyl,

R^{20} là hydro,

R^{21} là $–NHR^{22}$,

trong đó,

R^{22} là xyclopropyl,

hoặc

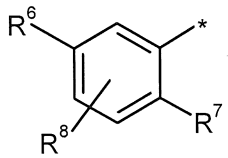
R^5 là 2H-indazol-5-yl,

trong đó, dị vòng 5 cạnh trong 2H-indazol-5-yl được thế bằng phần tử thế metyl.

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là oxazolyl, oxadiazolyl hoặc dihydro-1,2-oxazolyl,

R^8 là hydro,

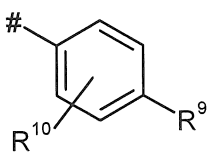
R^2 là metoxy,

R^3 là etyl,

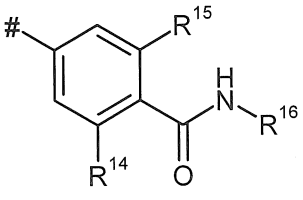
trong đó, etyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metoxy và tetrahydro-2H-pyranyl,

R^4 là hydro,

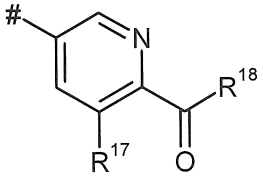
R^5 là nhóm có công thức



hoặc



hoặc



trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^9 là hydroxycacbonyl,

R^{10} là hydro,

R^{14} là flo,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

R^{17} là hydro,

R^{18} là $-NHR^{19}$,

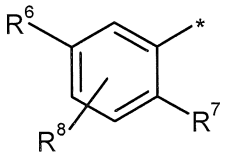
trong đó,

R^{19} là hydro hoặc metyl,

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là isoxazolyl, oxadiazolyl hoặc triazolyl,

trong đó, isoxazolyl, oxadiazolyl và triazolyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo, metyl, diflometyl và triflometyl,

R^8 là hydro,

R^2 là metoxy,

R^3 là metyl, etyl, n-propyl hoặc n-butyl,

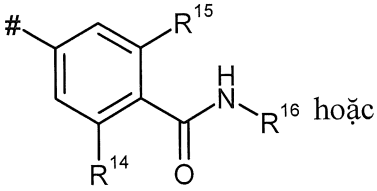
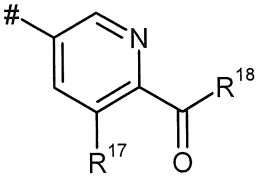
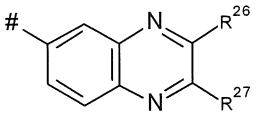
trong đó, metyl có thể được thế bằng phần tử thế xyclobutyl,

và

trong đó, etyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metoxy và tert-butoxy,

R^4 là hydro,

R^5 là nhóm có công thức

 hoặc  hoặc 

trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{14} là flo,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

R^{17} là hydro,

R^{18} là $-NHR^{19}$,

trong đó,

R^{19} là metyl,

R^{26} là hydro,

R^{27} là hydro,

hoặc

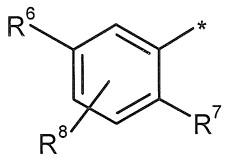
R^5 là 2H-indazol-5-yl,

trong đó, dị vòng 5 cạnh trong 2H-indazol-5-yl được thế bằng phần tử thế metyl.

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là triazolyl,

trong đó, triazolyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo và diflometyl,

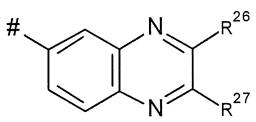
R^8 là hydro,

R^2 là metoxy,

R^3 là metyl, etyl, n-propyl hoặc n-butyl,

R^4 là hydro,

R^5 là nhóm có công thức



trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{26} là hydro,

R^{27} là hydro,

hoặc

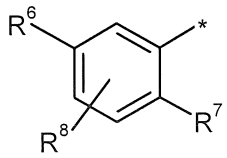
R^5 là 2H-indazol-5-yl,

trong đó, dị vòng 5 cạnh trong 2H-indazol-5-yl được thế bằng phần tử thế metyl.

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Đặc biệt được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là triazolyl,

trong đó, triazolyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo, diflometyl và triflometyl,

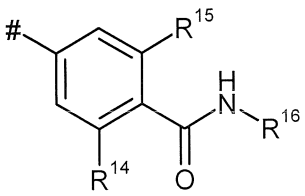
R^8 là hydro,

R^2 là metoxy,

R^3 là metyl, etyl hoặc n-propyl,

R^4 là hydro,

R^5 là nhóm có công thức



trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{14} là flo,

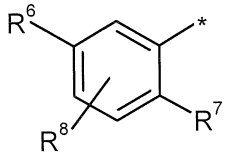
R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng đặc biệt được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là triazolyl,

trong đó, triazolyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo và triflometyl,

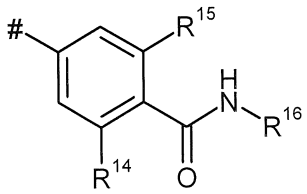
R^8 là hydro,

R^2 là metoxy,

R^3 là etyl,

R^4 là hydro,

R^5 là nhóm có công thức



trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{14} là flo,

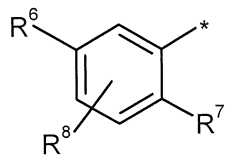
R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

và muối, solvat của hợp chất này và solvat của muối của hợp chất này.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^1 là nhóm có công thức



trong đó, * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là oxazolyl, oxadiazolyl hoặc dihydro-1,2-oxazolyl,

R^8 là hydro.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó, R^2 là metoxy.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó, R^3 là etyl.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó, R^3 là n-propyl.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^3 là C_1-C_5-alkyl, 1,1-difloetyl, 3,3,3-triflo-2-metoxyprop-1-yl hoặc 3,3,3-triflo-2-etoxyprop-1-yl,

trong đó, alkyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, tert-butoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, oxoheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, 1,4-dioxanyl, pyrazolyl, phenyl, pyridyl, C_3-C_6-xycloalkyloxy và oxoheteroxyclyloxy 4 đến 6 cạnh,

trong đó, tert-butoxy và isopropoxy có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế flo,

và

trong đó, xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, diflometyl, triflometyl, diflometoxy và triflometoxy,

và

trong đó, oxoheteroxyclyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl, etyl, diflometyl và triflometyl,

và

trong đó, pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl và etyl,

và

trong đó, xycloalkyloxy và oxoheteroxyclyloxy có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và metyl.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^3 là C_1-C_5-alkyl;

trong đó, alkyl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, tert-butoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, oxoheteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, 1,4-dioxanyl, pyrazolyl, phenyl và C_3-C_6-xycloalkyloxy,

trong đó, tert-butoxy và isopropoxy có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế flo,

và

trong đó, xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, diflometyl, triflometyl, diflometoxy và triflometoxy,

và

trong đó, oxoheteroxyclyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl, etyl, diflometyl và triflometyl,

và

trong đó, pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl,

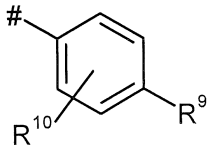
và

trong đó, xycloalkyloxy có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và metyl.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó, R^3 là hydro.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

R^5 là nhóm có công thức

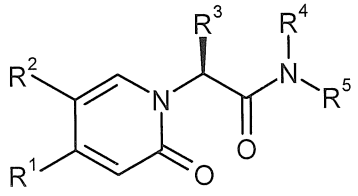


trong đó, # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^9 là hydroxycacbonyl,

R^{10} là hydro.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức (Ia)

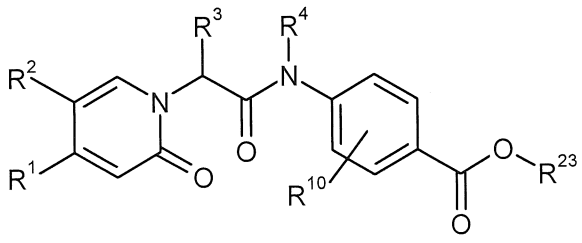


(Ia)

trong đó, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 như được xác định ở trên.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), hoặc muối, solvat của hợp chất này hoặc solvat của muối của hợp chất này, trong đó

[A] hợp chất có công thức



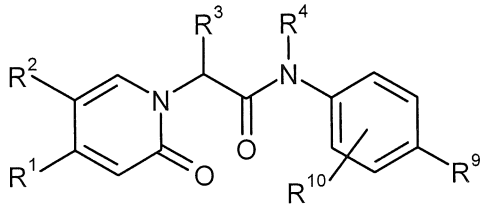
(IIa)

trong đó,

R^1, R^2, R^3, R^4 và R^{10} có nghĩa như được xác định ở trên và

R^{23} là tert-butyl,

được phản ứng với axit để tạo ra hợp chất có công thức



(Ib)

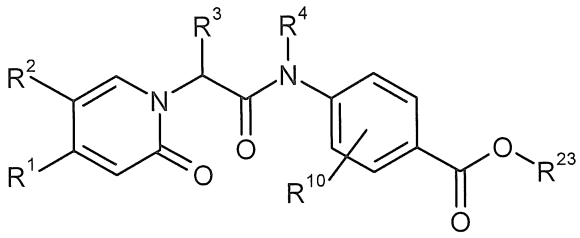
trong đó,

R^1, R^2, R^3, R^4 và R^{10} có nghĩa như được xác định ở trên và

R^9 là hydroxycacbonyl,

hoặc

[B] hợp chất có công thức



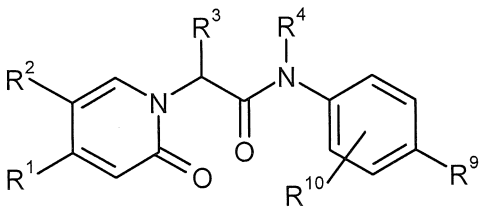
(IIb)

trong đó,

R^1, R^2, R^3, R^4 và R^{10} có nghĩa như được xác định ở trên và

R^{23} là metyl hoặc etyl,

được phản ứng với bazơ để tạo ra hợp chất có công thức



(Ib)

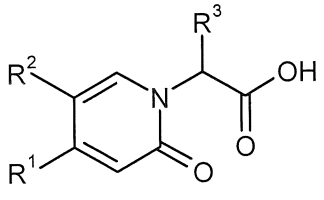
trong đó,

R^1, R^2, R^3, R^4 và R^{10} có nghĩa như được xác định ở trên và

R^9 là hydroxycacbonyl,

hoặc

[C] hợp chất có công thức

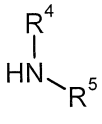


(III)

trong đó,

R^1, R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên

được phản ứng với hợp chất có công thức



(IV)

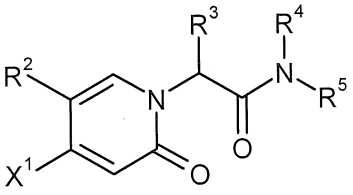
trong đó,

R^4 và R^5 có nghĩa như được xác định ở trên,

với sự có mặt của tác nhân khử nước để tạo ra hợp chất có công thức (I),

hoặc

[D] hợp chất có công thức



(V)

trong đó

R^2, R^3, R^4 và R^5 có nghĩa như được xác định ở trên và

X^1 là clo, brom hoặc iot,

được phản ứng với hợp chất có công thức



(VI)

trong đó,

R^1 như được xác định ở trên, và

Q^1 là $-B(OH)_2$, este boronic, tốt hơn là pinacol boronat, hoặc $-BF_3^-K^+$,

trong điều kiện phản ứng kết hợp Suzuki để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (Ib) là một tập hợp các hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức (IIa) và (IIb) cùng nhau tạo ra nhóm hợp chất có công thức (II).

Phản ứng theo quy trình [A] thường được tiến hành trong dung môi trơ, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C tại áp suất khí quyển.

Dung môi trơ là, ví dụ, hydrocacbon halogen hóa như diclometan, triclometan, cacbon tetraclorua hoặc 1,2-dicloetan, hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc dioxan, được ưu tiên là diclometan.

Axit là, ví dụ, axit trifloaxetic hoặc hydro clorua trong dioxan, được ưu tiên là axit trifloaxetic.

Phản ứng theo quy trình [B] thường được tiến hành trong dung môi trơ, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng tới nhiệt độ hồi lưu của dung môi tại áp suất khí quyển.

Dung môi trơ là, ví dụ, hydrocacbon halogen hóa như diclometan, triclometan, cacbon tetraclorua hoặc 1,2-dicloetan, các rượu như metanol hoặc etanol, ete như dietyl ete, metyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, dioxan hoặc tetrahydrofuran, hoặc các dung môi khác như dimetylformamit, dimetylaxetamit, axetonitril hoặc pyridin, hoặc hỗn hợp của các dung môi, hoặc hỗn hợp của các dung môi với nước; được ưu tiên là hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước hoặc hỗn hợp hỗn hợp của metanol và nước.

Bazơ là, ví dụ, kim loại kiềm hydroxit như natri hydroxit, lithi hydroxit hoặc kali hydroxit, hoặc kim loại kiềm cacbonat như xesi cacbonat, natri cacbonat hoặc kali cacbonat, hoặc alkoxit như kali tert-butoxit hoặc natri tert-butoxit, được ưu tiên là lithi hydroxit hoặc xesi cacbonat.

Phản ứng theo quy trình [C] thường được tiến hành trong dung môi trơ, nếu thích hợp với sự có mặt của bazơ, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng tại áp suất khí quyển.

Tác nhân khử nước thích hợp ở đây là, ví dụ, cacbodiimit như *N,N'*-dietyl-, *N,N'*-dipropyl-, *N,N'*-diisopropyl-, *N,N'*-dixyclohexylcacbodiimit, *N*-(3-

dimetylaminoisopropyl)-*N'*-etylcacbodiimit hydroclorua (EDC) (tùy ý với sự có mặt của pentaflophenol (PFP)), *N*-xyclohexylcacbodiimit-*N'*-propyloxymetyl-polystyren (PS-cacbodiimit) hoặc hợp chất cacbonyl như cacbonyldiimidazol, hoặc hợp chất 1,2-oxazoli như 2-etyl-5-phenyl-1,2-oxazoli 3-sulphat hoặc 2-tert-butyl-5-metyl-isoxazoli perclorat, hoặc hợp chất axylamino như 2-etoxy-1-etoxycacbonyl-1,2-dihydroquinolin, hoặc propanphosphonic anhydrit, hoặc isobutyl cloroformat, hoặc bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoryl clorua hoặc benzotriazolyloxytri(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat, hoặc *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloborat (TPTU), (benzotriazol-1-yloxy)bisdimetylaminometylium floborat (TBTU) hoặc *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), hoặc 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), hoặc benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), hoặc 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T3P), hoặc hỗn hợp của chúng, với các bazơ. Quá trình ngưng tụ tốt hơn được tiến hành sử dụng HATU hoặc T3P.

Các bazơ là, ví dụ, kim loại kiềm cacbonat như natri cacbonat hoặc kali cacbonat, hoặc natri bicacbonat hoặc kali bicacbonat, hoặc các bazơ hữu cơ như trialkylamin, ví dụ trietylamin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, 4-dimetylaminopyridin hoặc diisopropyletylamin. Quá trình ngưng tụ tốt hơn được tiến hành sử dụng diisopropyletylamin.

Dung môi trơ là, ví dụ, hydrocacbon halogen hóa như diclometan hoặc triclometan, hydrocacbon như benzen, hoặc các dung môi khác như nitrometan, dioxan, dimetylformamit, dimetyl sulphoxit hoặc axetonitril. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các dung môi. Đặc biệt được ưu tiên là dimetylformamit.

Phản ứng theo quy trình [D] thường được tiến hành trong dung môi trơ, với sự có mặt của chất xúc tác, tùy ý với sự có mặt của chất phản ứng bổ sung, tùy ý trong lò vi sóng, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C tại áp suất khí quyển lên tới 3 bar.

Chất xúc tác là, ví dụ, chất xúc tác paladi thông thường trong các điều kiện phản ứng Suzuki, được ưu tiên là chất xúc tác như diclobis(triphenylphosphin)paladi, tetrakistriphenylphosphinpaladi(0), paladi(II) axetat/trisxyclohexylphosphin, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, bis(diphenylphosphanferoxenyl)paladi(II) clorua, 1,3-

bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden(1,4-naphthoquinon)paladi dime, alyl(cloro)(1,3-dimesityl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-yliden)paladi, paladi(II) axetat/dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin, sản phẩm cộng [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua monodiclometan hoặc tiền chất xúc tác XPhos [(2'-aminobiphenyl-2-yl)(cloro)paladi dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (1:1)], được ưu tiên là tetrakistriphenylphosphinpaladi(0), sản phẩm cộng [1,1-bis-(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua monodiclometan hoặc tiền chất xúc tác XPhos [(2'-aminobiphenyl-2-yl)(cloro)paladi dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (1:1)].

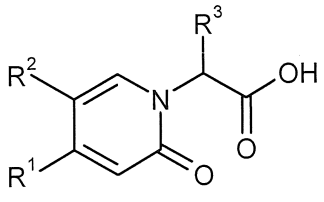
Chất phản ứng bổ sung là, ví dụ, kali axetat, xesi cacbonat, kali cacbonat hoặc natri cacbonat, kali tert-butoxit, xesi florua hoặc kali phosphat, trong đó, các chất này có thể có mặt trong dung dịch nước; được ưu tiên là chất phản ứng bổ sung như kali cacbonat hoặc dung dịch nước kali phosphat.

Dung môi trơ là, ví dụ, ete như dioxan, tetrahydrofuran hoặc 1,2-dimetoxyetan, hydrocacbon như benzen, xylen hoặc toluen, hoặc cacboxamit như dimetylformamit hoặc dimetylaxetamit, alkyl sulphoxit như dimetyl sulphoxit, hoặc N-metylpyrolidon hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của các dung môi với các rượu như metanol hoặc etanol và/hoặc nước; được ưu tiên là tetrahydrofuran, dioxan hoặc axetonitril.

Hợp chất có công thức (IV) là hợp chất đã biết, có thể được tổng hợp từ các hợp chất khởi đầu tương ứng theo các quy trình đã biết hoặc có thể được điều chế tương tự như các quy trình được mô tả trong phần ví dụ.

Hợp chất có công thức (VI) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp bằng các quy trình đã biết từ các hợp chất khởi đầu tương ứng.

Hợp chất có công thức (II) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức

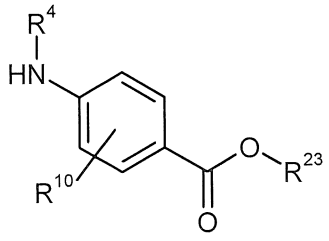


(III)

trong đó,

R^1, R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên

phản ứng với hợp chất có công thức



(VII)

trong đó,

R^4 và R^{10} có nghĩa như được xác định ở trên, và

R^{23} là metyl, etyl hoặc tert-butyl,

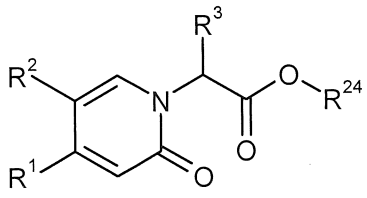
với sự có mặt của chất phản ứng khử nước.

Phản ứng được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [C].

Hợp chất có công thức (VII) là đã biết, có thể được tổng hợp từ các hợp chất khởi đầu tương ứng bằng các quy trình đã biết hoặc có thể được điều chế tương tự như các quy trình được mô tả trong phần ví dụ.

Hợp chất có công thức (III) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách

[E] cho hợp chất có công thức



(VIIIa)

trong đó,

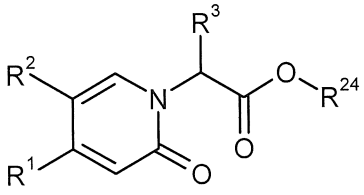
R^1, R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên và

R^{24} là tert-butyl,

phản ứng với axit,

hoặc

[F] cho hợp chất có công thức



(VIIIb)

trong đó,

R^1, R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên và

R^{24} là metyl, etyl hoặc benzyl,

phản ứng với bazơ.

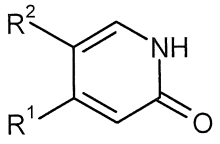
Các hợp chất có công thức (VIIIa) và (VIIIb) cùng nhau tạo thành nhóm hợp chất có công thức (VIII).

Phản ứng theo quy trình [E] được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [A].

Phản ứng trong quy trình [F] được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [B].

Hợp chất có công thức (VIII) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách

[G] cho hợp chất có công thức

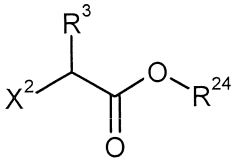


(IX)

trong đó,

R^1 và R^2 có nghĩa như được xác định ở trên,

phản ứng với hợp chất có công thức



(X)

trong đó

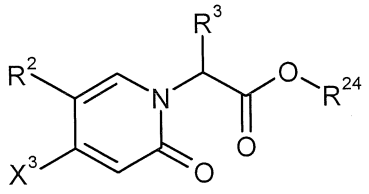
R^3 có nghĩa như xác định ở trên,

R^{24} là metyl, etyl, benzyl hoặc tert-butyl, và

X^2 là clo, brom, iot, metansulphonyloxy hoặc triflometansulphonyloxy,

hoặc

[H] cho hợp chất có công thức



(XI)

trong đó,

R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên,

R^{24} là metyl, etyl, benzyl hoặc tert-butyl và

X^3 là clo, brom hoặc iot,

phản ứng với hợp chất có công thức (VI) trong điều kiện phản ứng kết hợp Suzuki.

Phản ứng theo quy trình [G] thường được tiến hành trong dung môi trơ, tùy ý với sự có mặt của bazơ, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi tại áp suất khí quyển.

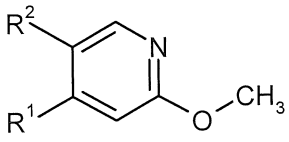
Dung môi trơ là, ví dụ, hydrocacbon halogen hóa như diclometan, triclometan, cacbon tetraclorua hoặc 1,2-dicloetan, các rượu như metanol hoặc etanol, ete như dietyl ete, metyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, dioxan hoặc tetrahydrofuran, hoặc các dung môi khác như dimetylformamit, dimetylaxetamit, axetonitril hoặc pyridin, hoặc hỗn hợp của các dung môi, hoặc hỗn hợp của các dung môi với nước; được ưu tiên là dimetylformamit.

Bazơ là, ví dụ, kim loại kiềm hydroxit như natri hydroxit, lithi hydroxit hoặc kali hydroxit, hoặc kim loại kiềm cacbonat như xesi cacbonat, natri cacbonat hoặc kali cacbonat, hoặc kali tert-butoxit hoặc natri tert-butoxit, natri hydrua hoặc hỗn hợp của các bazơ này hoặc hỗn hợp của natri hydrua và lithi bromua; được ưu tiên là kali cacbonat hoặc natri hydrua.

Hợp chất có công thức (X) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp bằng các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Phản ứng theo quy trình [H] được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [D].

Hợp chất có công thức (IX) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức


(XII)

trong đó,

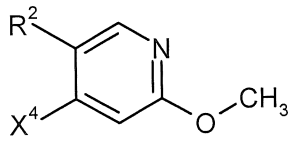
R^1 và R^2 có nghĩa như được xác định ở trên,

phản ứng với pyridini hydroclorua hoặc pyridini hydrobromua.

Phản ứng thường được tiến hành trong dung môi trơ, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C tại áp suất khí quyển.

Dung môi trơ là, ví dụ, hydrocacbon như benzen, hoặc các dung môi khác như nitrometan, dioxan, dimetylformamit, dimetyl sulphoxit hoặc axetonitril. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các dung môi. Đặc biệt được ưu tiên là dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (XII) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức


(XIII)

trong đó,

R^2 có nghĩa như xác định ở trên và

X^4 là clo, brom hoặc iot,

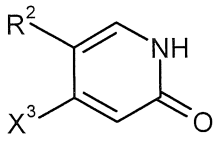
phản ứng với hợp chất có công thức (VI) trong điều kiện phản ứng kết hợp Suzuki.

Phản ứng được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [D].

Hợp chất có công thức (XIII) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp bằng các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Hợp chất có công thức (XI) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách cho

hợp chất có công thức


(XIV)

trong đó,

R^2 có nghĩa như xác định ở trên và

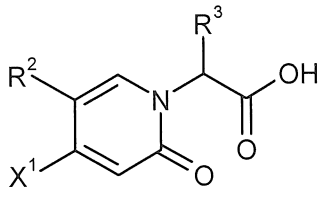
X^3 là clo, brom hoặc iot,

phản ứng với hợp chất có công thức (X).

Phản ứng được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [G].

Hợp chất có công thức (XIV) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp bằng các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Hợp chất có công thức (V) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức


(XV)

trong đó,

R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên, và

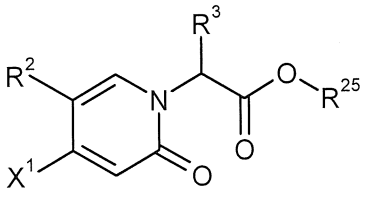
X^1 là clo, brom hoặc iot,

phản ứng với hợp chất có công thức (IV) với sự có mặt của chất phản ứng khử nước.

Phản ứng được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [C].

Hợp chất có công thức (XV) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách

[I] cho hợp chất có công thức


(XVIa)

trong đó,

R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên,

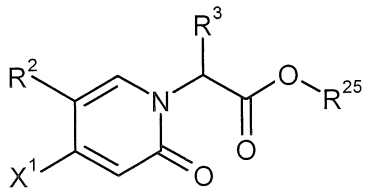
R^{25} là tert-butyl và

X^1 là clo, brom hoặc iot,

phản ứng với axit,

hoặc

[J] cho hợp chất có công thức



(XVIb)

trong đó,

R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên,

R^{25} là metyl, etyl hoặc benzyl và

X^1 là clo, brom hoặc iot,

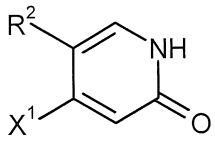
phản ứng với bazơ.

Các hợp chất có công thức (XVIa) và (XVIb) cùng nhau tạo thành nhóm hợp chất có công thức (XVI).

Phản ứng theo quy trình [I] được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [A].

Phản ứng theo quy trình [J] được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [B].

Hợp chất có công thức (XVI) là đã biết hoặc có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức



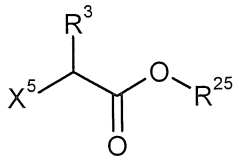
(XVII)

trong đó,

R^2 có nghĩa như xác định ở trên và

X^1 là clo, brom hoặc iot,

phản ứng với hợp chất có công thức



(XVIII)

trong đó,

R^3 có nghĩa như xác định ở trên,

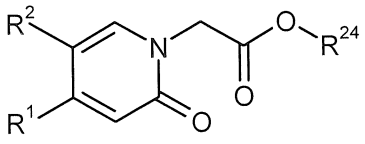
R^{25} là metyl, etyl, benzyl hoặc tert-butyl, và

X^5 là clo, brom, iot, metansulphonyloxy hoặc triflometansulphonyloxy.

Phản ứng được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [G].

Các hợp chất có công thức (XVII) và (XVIII) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp theo các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Theo một quy trình khác, hợp chất có công thức (VIII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức



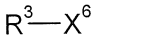
(XIX)

trong đó,

R^1 và R^2 có nghĩa như được xác định ở trên, và

R^{24} là metyl, etyl, benzyl hoặc tert-butyl,

phản ứng với hợp chất có công thức



(XX)

trong đó,

R^3 có nghĩa như xác định ở trên và

X^6 là clo, brom, iot, metansulphonyloxy, triflometansulphonyloxy hoặc para-toluensulphonyloxy.

Phản ứng thường được tiến hành trong dung môi trơ, nếu thích hợp với sự có mặt của bazơ, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng tại áp suất khí quyển.

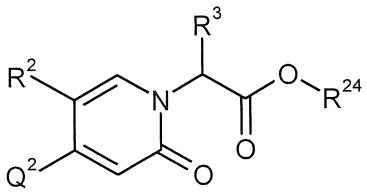
Dung môi trơ là, ví dụ, hydrocacbon halogen hóa, như diclometan, triclometan, cacbon tetraclorua hoặc 1,2-dicloetan, các rượu như metanol hoặc etanol, ete như dietyl ete, metyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, dioxan hoặc tetrahydrofuran, hoặc các dung môi khác như dimetylformamit, dimetylaxetamit, axetonitril hoặc pyridin, hoặc hỗn hợp của các dung môi, hoặc hỗn hợp của các dung môi với nước; được ưu tiên là tetrahydrofuran.

Bazơ là, ví dụ, kali tert-butoxit hoặc natri tert-butoxit, natri hydrua, N-butyllithi hoặc bis(trimetylsilyl)lithi amit, được ưu tiên là bis(trimetylsilyl)lithi amit.

Hợp chất có công thức (XIX) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp theo các quy trình mô tả ở trên, ví dụ quy trình [G], từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Hợp chất có công thức (XX) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp theo các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Theo một quy trình khác, hợp chất có công thức (VIII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức



(XXI)

trong đó,

R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định ở trên,

R^{24} là metyl, etyl, benzyl hoặc tert-butyl và

Q^2 là $-B(OH)_2$, este boronic, tốt hơn là pinacol boronat, hoặc $-BF_3^-K^+$,

phản ứng với hợp chất có công thức

$$R^1—X^7 \qquad \text{(XXII)}$$

trong đó,

R^1 như được xác định ở trên, và

X^7 là clo, brom hoặc iot,

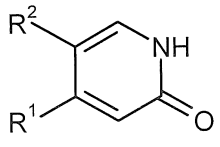
trong điều kiện phản ứng kết hợp Suzuki.

Phản ứng được tiến hành thực hiện như được mô tả trong quy trình [D].

Hợp chất có công thức (XXI) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp theo các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp, ví dụ từ hợp chất có công thức (XI).

Hợp chất có công thức (XXII) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp theo các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Theo một quy trình khác, hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức

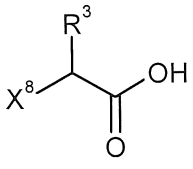


(IX)

trong đó,

R^1 và R^2 có nghĩa như được xác định ở trên,

phản ứng với hợp chất có công thức



(XXIII)

trong đó,

R^3 có nghĩa như xác định ở trên và

X^8 là clo, brom hoặc iot.

Phản ứng thường được tiến hành trong dung môi trơ, nếu thích hợp với sự có mặt của bazơ, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 90°C tại áp suất khí quyển.

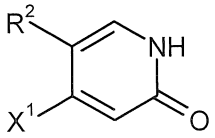
Dung môi trơ là, ví dụ, hydrocacbon halogen hóa, như diclometan, triclometan, cacbon tetraclorua hoặc 1,2-dicloetan, các rượu như metanol hoặc etanol, ete như dietyl ete, metyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, dioxan hoặc tetrahydrofuran, hoặc các dung môi khác như dimetylformamit, dimetylaxetamit, axetonitril hoặc pyridin, hoặc hỗn hợp

của các dung môi, hoặc hỗn hợp của các dung môi với nước; được ưu tiên là tetrahydrofuran.

Bazơ là, ví dụ, kali tert-butoxit hoặc natri tert-butoxit, natri hydrua hoặc bis(trimetylsilyl)lithi amit hoặc hỗn hợp của magie di-tert-butoxit và kali tert-butoxit, được ưu tiên là hỗn hợp của magie di-tert-butoxit và kali tert-butoxit.

Hợp chất có công thức (XXIII) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp theo các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Theo một quy trình khác, hợp chất có công thức (XV) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức

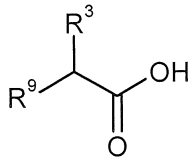

(XVII)

trong đó,

R^2 có nghĩa như xác định ở trên và

X^1 là clo, brom hoặc iot,

phản ứng với hợp chất có công thức


(XXIV)

trong đó,

R^3 có nghĩa như xác định ở trên và

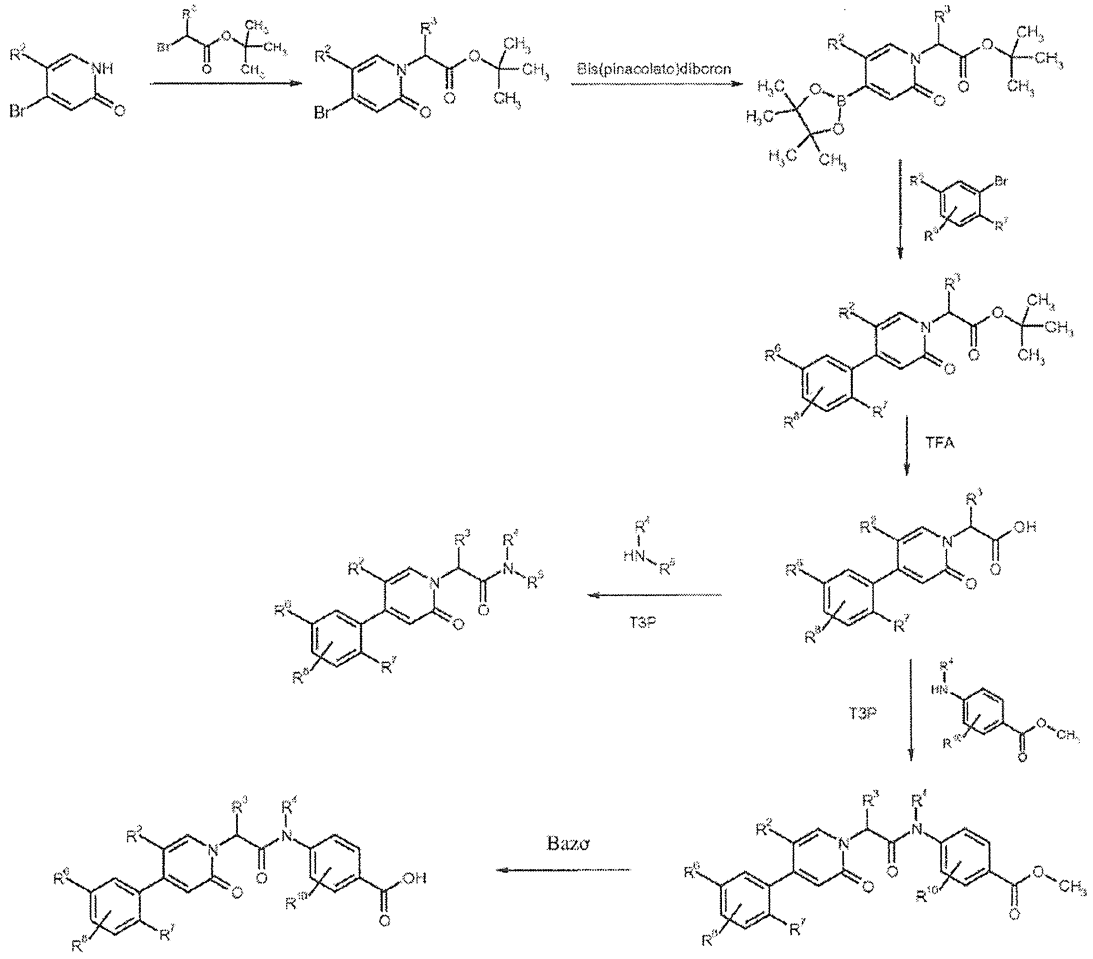
X^9 là clo, brom hoặc iot.

Phản ứng được thực hiện như được mô tả đối với phản ứng của hợp chất có công thức (IX) với hợp chất có công thức (XXIII).

Hợp chất có công thức (XXIV) là đã biết hoặc có thể được tổng hợp theo các quy trình đã biết từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Việc điều chế các hợp chất khởi đầu và hợp chất có công thức (I) có thể được minh họa bằng sơ đồ tổng hợp dưới đây.

Sơ đồ 1:



Hợp chất theo sáng chế có phổ hoạt tính dược lý hữu dụng không thể đoán trước và có tập tính dược động học thích hợp, đặc biệt là sự tiếp xúc kéo dài hơn của hợp chất này trong máu trên mức nồng độ hiệu quả tối thiểu trong một khoảng thời gian định liều xác định. Các kết quả như vậy theo tỷ lệ đỉnh - đáy cải thiện (tỷ số của nồng độ tối đa trên tối thiểu) trong khoảng định liều xác định, khoảng định liều này có lợi thế ở chỗ, hợp chất có thể được dùng ít thường xuyên hơn và với liều lượng thấp hơn nhiều vẫn có được tác dụng. Các hợp chất này là các hợp chất ảnh hưởng đến hoạt tính phân hủy protein của yếu tố serin proteaza XIa (FXIa) và/hoặc kallikrein huyết tương serin proteaza (PK). Hợp chất theo sáng chế ức chế sự tách bằng enzym của các cơ chất, được xúc tác bằng FXIa và/hoặc PK, các hợp chất này có vai trò thiết yếu trong sự hoạt hóa quá trình đông máu, trong sự kết tập tiểu cầu máu thông qua sự giảm trombin cần thiết cho quá trình hoạt hóa

PAR-1 của tiểu cầu, và trong các quá trình viêm, chúng đặc biệt liên quan đến sự gia tăng về tính thấm mạch máu.

Vì vậy chúng thích hợp để dùng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ở người và động vật.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn tim mạch, nhất là các rối loạn huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch và/hoặc các biến chứng huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch, và/hoặc các rối loạn về mắt, nhất là bệnh võng mạc do tiểu đường hoặc phù hoàng điểm, và/hoặc các rối loạn viêm, nhất là các rối loạn liên quan đến hoạt tính kallikrein huyết tương quá mức, như phù mạch di truyền (HAE) hoặc các rối loạn viêm mãn tính, nhất là liên quan đến ruột như bệnh Crohn.

Yếu tố XIa (FXIa) là một enzym quan trọng trong bối cảnh đông máu, quá trình này có thể được hoạt hóa cả bằng trombin và yếu tố XIIa (FXIIa), và do đó, liên quan đến hai quá trình đông máu chủ yếu: Thành phần trung tâm của sự chuyển tiếp từ khởi đầu sang khuếch đại và lan truyền đông máu: trong các vòng phản hồi dương, ngoài yếu tố V và yếu tố VIII, trombin còn hoạt hóa yếu tố XI thành yếu tố XIa, bằng cách đó yếu tố IX được chuyển đổi thành yếu tố IXa, và thông qua phức yếu tố IXa/yếu tố VIIIa sinh ra theo cách này, yếu tố X được hoạt hóa và do vậy sau đó, sự hình thành trombin được kích thích nhiều dẫn đến sự phát triển huyết khối rõ rệt và làm ổn định huyết khối.

Ngoải ra, yếu tố XIa là thành phần quan trọng trong sự khởi đầu đông máu nội sinh: Ngoài sự kích thích thông qua yếu tố mô (TF), hệ thống đông máu cũng có thể được hoạt hóa đặc biệt trên các bề mặt tích điện âm, các bề mặt này bao gồm không chỉ các cấu trúc bề mặt của các tế bào lạ (chẳng hạn, vi khuẩn) mà cả các bề mặt nhân tạo như các mạch máu giả, các stent mạch và tuần hoàn ngoài cơ thể. Trên bề mặt, đầu tiên, yếu tố XII (FXII) được hoạt hóa thành yếu tố XIIa (FXIIA), yếu tố này sau đó hoạt hóa FXI, được gắn lên các bề mặt tế bào, thành FXIa. Quá trình này dẫn đến sự hoạt hóa thêm của thác đông máu như mô tả ở trên.

Ngược lại, sự phát sinh trombin ở pha khởi đầu vẫn không bị ảnh hưởng thông qua sự hoạt hóa Tf/yếu tố VIIa và yếu tố X và sau cùng, sự hình thành trombin, phản ứng sinh lý lên các tổn thương mạch máu. Điều này có thể giải thích tại sao không có sự kéo dài về thời gian chảy máu được phát hiện ở chuột đã loại bỏ FXIa, như ở thỏ và các loài

khác, với việc sử dụng chất ức chế FXIa. Xu hướng chảy máu thấp này gây ra bởi chất là lợi thế lớn để sử dụng ở người, nhất là ở các bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao.

Ngoài ra, yếu tố XIIa cũng hoạt hóa prokallikrein huyết tương thành kallikrein huyết tương (PK) trong bối cảnh hoạt hóa nội sinh mà, không kể các yếu tố khác, theo vòng tăng tiềm lực, dẫn đến hoạt hóa thêm yếu tố XII, toàn bộ dẫn đến khuếch đại sự khởi đầu của thác đông máu trên các bề mặt. Như vậy, hoạt tính ức chế PK của hợp chất theo sáng chế làm giảm sự đông máu thông qua sự hoạt hóa bề mặt và do đó, có tác dụng chống đông. Lợi thế có thể là sự kết hợp hoạt tính ức chế yếu tố XIa và hoạt tính ức chế PK cho phép tác dụng chống huyết khối cân bằng.

Do đó, hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn hoặc các biến chứng mà có thể xuất hiện từ sự hình thành cục máu đông.

Đối với mục đích của sáng chế, "các rối loạn huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch" bao gồm các rối loạn mà chúng xuất hiện cả ở hệ thống động mạch và tĩnh mạch và chúng có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, nhất là các rối loạn ở động mạch vành của tim, như hội chứng vành cấp (ACS), nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên (STEMI) và không có đoạn ST chênh lên (non-STEMI), cơn đau thắt ngực ổn định, cơn đau thắt ngực không ổn định, tái tắc mạch và tái hẹp after can thiệp mạch vành như tạo hình mạch vành, đặt stent hoặc nối thông động mạch chủ vành, nhưng cũng cả các rối loạn huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch trong các mạch máu khác dẫn đến các rối loạn tắc động mạch ngoại vi, nghẽn mạch phổi, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch, nhất là ở các tĩnh mạch sâu ở chân và các tĩnh mạch thận, cơn thiếu máu cục bộ tạm thời và cả đột quị do huyết khối và đột quị do huyết khối tắc mạch.

Sự kích thích hệ thống đông máu có thể xuất hiện bởi các nguyên nhân khác hoặc các rối loạn kết hợp. Trong bối cảnh can thiệp ngoại khoa, bất động, liệt giường, nhiễm trùng, viêm hoặc ung thư hoặc liệu pháp điều trị ung thư, không kể các bệnh khác, hệ thống đông máu có thể được hoạt hóa mạnh, và có thể có các biến chứng huyết khối, nhất là huyết khối tĩnh mạch. Do đó, hợp chất theo sáng chế thích hợp để phòng ngừa huyết khối trong bối cảnh can thiệp ngoại khoa ở các bệnh nhân đang bị ung thư. Do đó, hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa huyết khối ở các bệnh nhân có hệ thống đông máu bị kích hoạt, ví dụ trong các tình huống kích thích đã mô tả.

Do đó, hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp trong phòng ngừa và điều trị huyết khối nghẽn mạch do tim, ví dụ như thiếu máu não cục bộ, đột quị và huyết khối nghẽn

mạch hệ thống và thiếu máu cục bộ, ở các bệnh nhân bị rối loạn nhịp tim cấp tính, từng cơn hoặc dai dẳng, ví dụ như rung tâm nhĩ, và những bệnh nhân đang trải qua khử rung, và cũng ở các bệnh nhân bị các rối loạn van tim hoặc có van tim nhân tạo.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và phòng ngừa bệnh đông máu nội mạch lan tỏa (DIC), bệnh này có thể xuất hiện kết hợp với nhiễm khuẩn huyết, ngoài các bệnh khác, nhưng cũng do các can thiệp ngoại khoa, các rối loạn tân sản, bỏng hoặc các tổn thương khác và có thể dẫn đến tổn thương cơ quan trầm trọng thông qua các vi huyết khối.

Ngoài ra, các biến chứng huyết khối tắc mạch xuất hiện trong thiếu máu tan máu vi mạch và bởi máu tiếp xúc với các bề mặt lạ trong bối cảnh tuần hoàn ngoài cơ thể, ví dụ như thẩm tách máu, trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể ("ECMO - extracorporeal membrane oxygenation"), thiết bị hỗ trợ tâm thất trái ("LVAD - left ventricular assist device") và các phương pháp tương tự, dò động tĩnh mạch, mạch máu và van tim giả.

Ngoải ra, hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn liên quan đến sự hình thành vi cục máu đông hoặc lắng đọng fibrin trong các mạch máu não, có thể dẫn đến các rối loạn sa sút trí tuệ như sa sút trí tuệ liên quan đến mạch máu hoặc bệnh Alzheimer. Ở đây, cục máu đông có thể góp phần vào rối loạn cả thông qua sự bít tắc và bằng việc liên kết với các yếu tố liên quan đến bệnh khác.

Ngoải ra, hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, trong đó, ngoài thành phần thành phần tiền đông máu, thành phần tiền viêm cũng đóng vai trò then chốt. Sự gia tăng chung của đông máu và viêm đặc biệt có thể phòng tránh được bằng hợp chất theo sáng chế, do đó dứt khoát làm giảm khả năng xảy ra các biến chứng huyết khối. Trong trường hợp này, cả thành phần ức chế yếu tố XIa (thông qua sự ức chế sản xuất trombin) và thành phần ức chế PK có thể tham gia vào tác dụng chống đông và chống viêm (ví dụ, thông qua bradykinin). Do đó, điều trị và/hoặc phòng ngừa trong bối cảnh các rối loạn vữa xơ động mạch, viêm trong bối cảnh các rối loạn thấp khớp của hệ vận động, các rối loạn viêm ở phổi, như xơ phổi, các rối loạn viêm ở thận, như viêm cầu thận, các rối loạn viêm ở ruột, như bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét đại tràng, hoặc các rối loạn mà có thể có mặt trong bối cảnh bệnh nằm bệnh nằm dưới tiểu đường, như bệnh võng mạc do tiểu đường hoặc bệnh lý thận, có thể được cân nhắc, ngoài các bệnh khác.

Các kinin sinh ra nhờ kallikrein huyết tương, ngoài các yếu tố khác, có vai trò nguyên nhân trong chuỗi các rối loạn ruột viêm mãn tính (CID). Tác dụng tiền viêm của chúng thông qua sự hoạt hóa các thụ thể bradykinin gây ra và tạo tiềm năng cho sự tiến triển của bệnh. Các nghiên cứu trên bệnh nhân bị bệnh Crohn chứng minh mối tương quan giữa nồng độ kallikrein trong biểu mô ruột và mức độ viêm ruột. Việc kích hoạt hệ kallikrein-kinin tương tự cũng được quan sát trnog các nghiên cứu động vật thử nghiệm. Do đó, việc ức chế quá trình tổng hợp bradykinin bằng thuốc ức chế kallikrein có thể cũng được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn ruột viêm mãn tính.

Ngoải ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế sự phát triển khối u và sự hình thành di căn, và cũng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các biến chứng huyết khối tắc mạch, ví dụ như thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, cho các bệnh nhân bị khối u, nhất là những người đang trải qua can thiệp ngoại khoa quan trọng hoặc hóa liệu pháp hoặc liệu pháp xạ trị.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị tăng áp lực phổi.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "tăng áp lực phổi" bao gồm tăng áp lực động mạch phổi, tăng áp lực phổi kết hợp với các rối loạn tim trái, tăng áp lực phổi kết hợp với các rối loạn ở phổi và/hoặc giảm oxy huyết và tăng áp lực phổi do huyết khối nghẽn mạch mãn tính (CTEPH).

"Tăng áp lực động mạch phổi" bao gồm tăng áp lực động mạch phổi tự phát (IPAH, trước đây còn được gọi là tăng áp lực phổi tiên phát), tăng áp lực động mạch phổi gia đình (FPAH) và tăng áp lực động mạch phổi kết hợp (APAH), bệnh này kết hợp với bệnh chất tạo keo, tổn thương shunt hệ thống – phổi bẩm sinh, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, nhiễm trùng HIV, tiêu hóa một số chất gây nghiện và thuốc, với các rối loạn khác (các rối loạn tuyến giáp, các rối loạn dự trữ glycogen, Morbus Gaucher, giãn mao mạch di truyền, hemoglobin niệu, các rối loạn tăng sinh tủy, cắt bỏ lách), với các rối loạn có sự đóng góp quan trọng của tĩnh mạch/mao mạch, như rối loạn tắc tĩnh mạch phổi và bệnh u mạch máu mao mạch phổi và cả tăng áp lực phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh.

Tăng áp lực phổi kết hợp với các rối loạn của tim trái bao gồm bệnh ở nhĩ trái hoặc thất trái và khiếm khuyết ở van hai lá hoặc van động mạch chủ.

Tăng áp lực phổi kết hợp với các rối loạn ở phổi và/hoặc giảm oxy huyết bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh phổi kẽ, hội chứng ngừng thở khi ngủ, giảm thông khí phế nang, say độ cao mãn tính và các khiếm khuyết vốn có.

Tăng áp lực phổi do huyết khối nghẽn mạch mãn tính (CTEPH) bao gồm tắc do huyết khối tắc mạch ở các động mạch phổi gần, tắc do huyết khối tắc mạch ở các động mạch phổi xa và các nghẽn mạch phổi không do huyết khối (khối u, ký sinh trùng, vật thể lạ).

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong điều chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa tăng áp lực phổi kết hợp với bệnh sarcoit, mô bào huyết X và u mạch bạch huyết.

Ngoài ra, các chất theo theo sáng chế cũng hữu dụng trong điều trị xơ phổi và xơ gan.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh đông máu nội mạch lan tỏa trong bối cảnh bệnh nhiễm trùng, và/hoặc hội chứng viêm hệ thống (SIRS), rối loạn chức năng cơ quan nhiễm trùng, suy cơ quan nhiễm trùng và suy đa cơ quan, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), tổn thương phổi cấp (ALI), sốc nhiễm khuẩn và/hoặc suy cơ quan nhiễm trùng.

Trong quá trình nhiễm khuẩn huyết, có thể xuất hiện sự hoạt hóa toàn bộ hệ thống đông máu (đông máu nội mạch lan tỏa hoặc đông máu tiêu hủy, sau đây được gọi là "DIC") có vi huyết khối tại các cơ quan khác nhau và biến chứng xuất huyết thứ phát. Ngoải ra, có thể có tổn thương nội mô với tăng tính thấm mạch máu và khuếch tán dịch và protein vào trong khoang ngoài mạch. Khi nhiễm khuẩn huyết tiến triển, có thể xuất hiện suy cơ quan (ví dụ, suy thận, suy gan, suy hô hấp, suy thần kinh trung ương và suy tim mạch) hoặc suy đa cơ quan.

Trong trường hợp DIC, có sự kích hoạt toàn bộ hệ thống đông máu trên bề mặt của các tế bào nội mô thương tổn, các bề mặt của dị vật hoặc mô ngoại mạch liên kết chéo. Hậu quả, xảy ra sự đông máu ở mạch máu nhỏ của các cơ quan khác nhau do bởi giảm oxy và rối loạn chức năng cơ quan tiếp sau. Hậu quả thứ phát đó là sự tiêu hao các yếu tố đông máu (ví dụ, yếu tố X, protrombin và fibrinogen) và tiểu cầu, dẫn đến làm giảm khả năng đông của máu và có thể dẫn đến chảy máu nặng.

Hợp chất theo sáng chế ức chế kallikrein huyết tương duy nhất hoặc kết hợp với yếu tố XIa, cũng hữu dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn trong tiến trình mà kallikrein huyết tương có liên quan. Ngoài hoạt tính chống đông, kallikrein huyết tương còn là một proteaza giải phóng bradikinin quan trong mà, ngoài tác dụng khác, dẫn đến tăng tính thấm nội mô. Do đó, các hợp chất có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn liên quan đến sự hình thành phù như các rối loạn về mắt, nhất là bệnh võng mạc do tiểu đường hoặc phù hoàng điểm hoặc phù mạch di truyền.

"Các rối loạn về mắt" trong ngữ cảnh của sáng chế bao gồm nhất là các rối loạn như bệnh võng mạc do tiểu đường, phù hoàng điểm do tiểu đường (DME), phù hoàng điểm, phù hoàng điểm kết hợp với tắc tĩnh mạch võng mạc, thoái hóa điểm vàng do lão hóa (AMD), tân mạch hắc mạc (CNV), màng tân mạch võng mạc (CNVM), phù hoàng điểm dạng nang (CME), màng trên võng mạc (ERM) và rách điểm vàng, tân mạch hắc mạc kết hợp với cận thị, các vân dạng mạch, vân mạch, bong võng mạc, những thay đổi teo ở biểu mô sắc tố võng mạc, những thay đổi phì đại ở biểu mô sắc tố võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch mạch mạc võng mạc, viêm võng mạc sắc tố, bệnh Stargardt, bệnh lý võng mạc ở trẻ đẻ non, bệnh tăng nhãn áp, các rối loạn viêm mắt như viêm màng mạch nho, viêm củng mạc hoặc viêm nội nhãn, đục thủy tinh thể, dị thường khúc xạ như cận thị, viễn thị hoặc loạn thị và giác mạc hình chóp, các rối loạn ở mắt trước như sự tạo mạch ở giác mạc là di chứng của, ví dụ, viêm giác mạc, ghép giác mạc hoặc tạo hình giác mạc, sự tạo mạch ở giác mạc là di chứng của giảm oxy huyết (ví dụ, do sử dụng quá mức kính áp tròng), mộng thịt kết mạc, phù dưới giác mạc và phù trong giác mạc.

Hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa cấp 1 các rối loạn huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch và/hoặc các rối loạn viêm và/hoặc các rối loạn có tăng tính thấm mạch máu ở các bệnh nhân mà sự đột biến gen dẫn đến tăng hoạt tính enzym, hoặc tăng các mức zymogen ở các bệnh nhân này và các mức này được thiết lập bằng các thử nghiệm/phép đo liên quan đến hoạt tính enzym hoặc nồng độ zymogen.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên, sử dụng một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên, sử dụng một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch sử dụng một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể cũng được sử dụng trong phòng ngừa đông máu ex vivo, ví dụ để bảo vệ các cơ quan cần ghép chống lại sự tổn thương cơ quan gây ra do bởi sự hình thành cục máu đông và để bảo vệ đối tượng tiếp nhận cơ quan chống lại huyết khối nghẽn mạch từ cơ quan ghép, để bảo quản máu và các sản phẩm huyết tương, để làm sạch /xử lý sơ bộ các ống thông và các dụng cụ hỗ trợ và dụng cụ y tế khác, để phủ lên các bề mặt tổng hợp của các dụng cụ hỗ trợ và dụng cụ y tế được sử dụng in vivo hoặc ex vivo hoặc dùng cho các mẫu sinh học mà các mẫu này có thể chứa yếu tố XIa hoặc huyết tương kallikrein.

Ngoài ra, sáng chế cũng bộc lộ phương pháp phòng ngừa đông máu in vitro, nhất là trong máu dự trữ hoặc các mẫu sinh học mà các mẫu này có thể chứa yếu tố XIa hoặc kallikrein huyết tương hoặc cả hai enzym, phương pháp này đặc trưng ở chỗ, lượng có tác dụng chống đông của hợp chất theo sáng chế được bổ sung thêm.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác, nhất là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nêu trên. Ví dụ ưu tiên về hoạt chất thích hợp trong các hỗn hợp bao gồm:

- các chất làm giảm lipit, nhất là chất ức chế HMG-CoA (3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzyme A) reductaza, ví dụ lovastatin (Mevacor), simvastatin (Zocor), pravastatin (Pravachol), fluvastatin (Lescol) và atorvastatin (Lipitor);
- các tác nhân điều trị/tác nhân giãn mạch vành, nhất là các chất ức chế ACE (enzym chuyển angiotensin), ví dụ captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, cilazapril,

benazepril, fosinopril, quinapril và perindopril, hoặc các chất đối kháng thụ thể AII (angiotensin II), ví dụ embusartan, losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan và temisartan, hoặc các chất đối kháng thụ thể β-adrenergic, ví dụ carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol và timolol, hoặc các chất đối kháng thụ thể alpha-1-adrenergic, ví dụ prazosine, bunazosine, doxazosine và terazosine, hoặc các tác nhân lợi tiểu, ví dụ hydroclothiazide, furosemide, bumetanide, piretanide, torasemide, amiloride và dihydralazine, hoặc các tác nhân phong bế kênh canxi, ví dụ verapamil và diltiazem, hoặc các dẫn xuất dihydropyridin, ví dụ nifedipin (Adalat) và nitrendipine (Bayotensin), hoặc các chế phẩm nitro, ví dụ isosorbide 5-mononitrat, isosorbide dinitrat và glycerol trinitrat, hoặc các chất dẫn đến làm tăng guanosine monophosphat vòng (cGMP), ví dụ các chất kích thích guanylate xyclaza hòa tan, ví dụ riociguat;

- các chất hoạt hóa plasminogen (các chất làm tan huyết khối/tiêu fibrin) và các hợp chất tăng cường quá trình làm tan huyết khối/quá trình tiêu fibrin như chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen (chất ức chế PAI) hoặc chất ức chế của chất ức chế phân hủy fibrin hoạt hóa bởi trombin (chất ức chế TAFI), ví dụ như chất hoạt hóa plasminogen mô (t-PA, ví dụ Actilyse®), các chất điều biến streptokinaza, reteplaza và urokinaza hoặc điều biến plasminogen dẫn đến gia tăng sự hình thành plasmin;
- các chất chống đông (các thuốc chống đông), ví dụ như heparin (UFH), các heparin phân tử lượng thấp (LMW), ví dụ tinzaparin, certoparin, parnaparin, nadroparin, ardeparin, enoxaparin, reviparin, dalteparin, danaparoid, semuloparin (AVE 5026), adomiparin (M118) và EP-42675/ORG42675;
- chất ức chế trombin trực tiếp (DTI), ví dụ như Pradaxa (dabigatran), atecegatran (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, argatroban, bivalirudin và tanogitran (BIBT-986 và tiền dược chất BIBT-1011), hirudin;
- chất ức chế yếu tố Xa trực tiếp, ví dụ như rivaroxaban, apixaban, edoxaban (DU-176b), betrixaban (PRT-54021), R-1663, darexaban (YM-150), otamixaban (FXV-673/RPR-130673), letaxaban (TAK-442), razaxaban (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, tanogitran (BIBT-986, tiền dược chất: BIBT-1011), idraparinux và fondaparinux,

- các chất ức chế kết tập tiểu cầu (các thuật ngữ khác: chất ức chế kết tụ tiểu cầu, chất ức chế kết tụ tế bào tiểu cầu), ví dụ như axit axetylsalixylic (ví dụ như aspirin), chất đối kháng P2Y12, ví dụ như ticlopidine (Ticlid), clopidogrel (Plavix), prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, các chất đối kháng PAR-1, ví dụ như vorapaxar, các chất đối kháng PAR-4, các chất đối kháng EP3, ví dụ như DG041;
- các chất ức chế kết dính tiểu cầu như các chất đối kháng GPVI và/hoặc GPIb , ví dụ như Revacept hoặc caplacizumab;
- các chất đối kháng thụ thể fibrinogen (các chất đối kháng glycoprotein-IIb/IIIa), ví dụ abciximab, eptifibatide, tirofiban, lamifiban, lefradafiban và fradafiban;
- protein người hoạt hóa tái tổ hợp C, ví dụ như Xigris hoặc thrombomudulin tái tổ hợp;
- và cả các chất chống loạn nhịp;
- chất ức chế con đường truyền tín hiệu VEGF và/hoặc PDGF, ví dụ như aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, KH-902, pegaptanib, ramucirumab, squalamin hoặc bevasiranib, apatinib, axitinib, brivanib, cediranib, dovitinib, lenvatinib, linifanib, motesanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib, vatalanib, Vargatef và E-10030;
- chất ức chế con đường truyền tín hiệu angiopoietin-Tie, ví dụ như AMG386;
- chất ức chế thụ thể Tie2 tyrosine kinaza;
- chất ức chế con đường truyền tín hiệu integrin, ví dụ như volociximab, cilengitide và ALG1001;
- chất ức chế con đường truyền tín hiệu PI3K-Akt-mTor, ví dụ như XL-147, perifosine, MK2206, sirolimus, temsirolimus và everolimus;
- các corticosteroit, ví dụ như anecortave, betamethasone, dexamethasone, triamcinolone, fluocinolone và fluocinolone axetonide;
- chất ức chế con đường truyền tín hiệu ALK1-Smad1/5, ví dụ như ACE041;
- chất ức chế xyclooxygenaza, ví dụ như bromfenac và nepafenac;
- chất ức chế hệ kallikrein-kinin, ví dụ như safotibant và ecallantide;

- chất ức chế con đường truyền tín hiệu sphingosine 1-phosphat, ví dụ như sonepcizumab;
- chất ức chế thụ thể bổ thể-C5a, ví dụ như eculizumab;
- chất ức chế thụ thể 5HT1a, ví dụ như tandospirone;
- chất ức chế con đường truyền tín hiệu Ras-Raf-Mek-Erk; chất ức chế con đường truyền tín hiệu MAPK; chất ức chế con đường truyền tín hiệu FGF; chất ức chế quá trình tăng sinh tế bào biểu mô; các hoạt chất gây ra sự chết tế bào theo lập trình;
- liệu pháp quang động lực bao gồm hợp chất hoạt tính và tác động của ánh sáng, hợp chất hoạt tính là, ví dụ, verteporfin.

"Sự kết hợp" đối với mục đích của sáng chế có nghĩa không chỉ các dạng liều bào chế chứa tất cả các thành phần (còn được gọi là sự kết hợp cố định) và bao gói kết hợp chứa các thành phần riêng biệt với nhau, mà còn cả các thành phần mà được dùng đồng thời hoặc liên tiếp, miễn là chúng được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị cùng một bệnh. Dường như có thể kết hợp hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính với nhau, có nghĩa là chúng có thể là tổ hợp gồm hai hoặc đa thành phần.

Hợp chất theo sáng chế có thể tác động toàn thân và/hoặc cục bộ. Đối với mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc đặt stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp với các đường dùng này.

Dạng dùng thích hợp để dùng theo đường uống là các dạng hoạt động tuân theo tình trạng kỹ thuật trước đây và phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo phương thức cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng kết tinh và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan, ví dụ viên nén (viên nén không bọc hoặc có bọc, ví dụ có các lớp bọc tan trong ruột hoặc các lớp bọc không hòa tan hoặc hòa tan chậm và kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén phân hủy nhanh trong miệng hoặc dạng màng/viên nhện, màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, viên kết, dạng bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được hoàn thành không cần bước tái hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường động mạch, đường trong tim, trong ống sống hoặc trong ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm việc tái hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, theo đường dưới da, trong da, qua da hoặc trong phúc mạc). Các dạng dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Dùng theo đường trong ổ mắt thích hợp (tại chỗ) là các dạng dùng hoạt động tuân theo tình trạng kỹ thuật đã biết, dạng dùng này giải phóng hoạt chất nhanh chóng và/hoặc theo phương thức cải biến hoặc có kiểm soát và dạng dùng này chứa hoạt chất ở dạng kết tinh và/hoặc vô định hình và/hoặc hòa tan, ví dụ như nước nhỏ mắt, dạng phun và nước xức (ví dụ, dung dịch, huyền phù, các hệ bọng/keo, nhũ tương, sol khí), dạng bột dùng cho nước nhỏ mắt, dạng phun và nước xức (ví dụ, hoạt chất nghiền, hỗn hợp, dạng đông khô, hoạt chất kết tủa), chế phẩm dùng cho mắt dạng nửa rắn (ví dụ, hydrogel, hydrogel tại chỗ, kem và mỡ bôi), dạng đặt ở mắt (các chế phẩm rắn và nửa rắn, ví dụ dạng dính sinh học, màng/mảng cấy, viên nén, kính áp tròng).

Dùng theo đường trong ổ mắt bao gồm, ví dụ, dùng theo đường trong dịch kính, dưới giác mạc, dưới củng mạc, trong màng mạch, dưới kết mạc, sau nhãn cầu và dưới bao tenon. Thích hợp để dùng theo đường trong ổ mắt là các dạng đường dùng hoạt động tuân theo tình trạng kỹ thuật đã biết, dạng này giải phóng hoạt chất nhanh chóng và/hoặc theo phương thức cải biến hoặc có kiểm soát và chứa hoạt chất ở dạng kết tinh và/hoặc vô định hình và/hoặc hòa tan, ví dụ như các chế phẩm tiêm và dạng cô đặc dùng cho các chế phẩm tiêm (ví dụ, dung dịch, huyền phù, các hệ bọng/keo, nhũ tương), dạng bột dùng cho các chế phẩm tiêm (ví dụ, hoạt chất nghiền, hỗn hợp, dạng đông khô, hoạt chất kết tủa), dạng gel dùng cho các chế phẩm tiêm (chế phẩm nửa rắn, ví dụ hydrogel, hydrogel tại chỗ) và dạng đặt implant (chế phẩm rắn, ví dụ dạng đặt implant có thể và không thể phân hủy sinh học, dạng bơm có thể cấy ghép được).

Được ưu tiên là dùng theo đường uống hoặc trong trường hợp các rối loạn ở mắt, ưu tiên là dùng theo đường ngoài ổ mắt và dùng theo đường trong ổ mắt.

Dạng dùng thích hợp đối với các đường dùng khác là, ví dụ, các dạng dược phẩm để xông hít (bao gồm dụng cụ xông bột, khí dung), dạng nhỏ mũi, dung dịch hoặc dạng phun; viên nén để dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc miệng má, màng/mảng cấy hoặc viên nang, viên đạn đặt, chế phẩm dùng cho tai hoặc mắt, viên nang âm đạo, huyền phù

nước (nước xức, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa mỡ, mỡ bôi, kem, hệ điều trị theo đường qua da (ví dụ, tấm dán), sữa, hồ nhão, bọt, dạng bột bụi, dạng cấy implant hoặc dạng stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các dạng sử dụng nêu trên. Việc này có thể được thực hiện theo cách đã biết, bằng cách trộn với tá dược trơ, không độc, dược dụng. Các tá dược này bao gồm chất mang (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ, dung dịch polyetylen glycol), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc tạo ẩm (ví dụ, natri dodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất dính (ví dụ, polyvinylpyrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ, albumin), chất ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ, chất màu hữu cơ, ví dụ sắt oxit) và các chất hiệu chỉnh hương và/hoặc mùi.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, tốt hơn cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng trơ, không độc. Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng thuốc này cho các mục đích đã nêu ở trên.

Trong trường hợp dùng theo đường ngoài tiêu hóa, liều lượng có lợi thường nằm trong khoảng từ 5 đến 250mg cứ 24 giờ để đạt được kết quả hữu hiệu. Trong trường hợp dùng theo đường uống, lượng sử dụng nằm trong khoảng từ 5 đến 500mg cứ 24 giờ.

Tuy nhiên, nếu thích hợp, lượng sử dụng cần thiết có thể không nằm trong khoảng xác định, cụ thể tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, chế độ riêng đối với hoạt chất, kiểu phối chế và thời gian hoặc khoảng giãn cách sử dụng.

Trừ khi được chỉ dẫn khác đi, tỷ lệ % trong phần thử nghiệm và phần ví dụ dưới đây là tỷ lệ % theo khối lượng; phần là phần theo khối lượng. Các tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ đối với chất lỏng/dung dịch lỏng trong mỗi trường hợp là dựa trên thể tích. Ký hiệu "w/v" có nghĩa là "khối lượng/thể tích". Ví dụ, "10% w/v" có nghĩa là: 100ml dung dịch hoặc huyền phù chứa 10g chất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

Boc	*tert*-butyloxycacbonyl
brs hoặc br s	vạch rộng (trong NMR)
Ex.	Ví dụ
d	ngày, vạch đôi (trong NMR)

TLC	Sắc ký lớp mỏng
DCM	diclometan
DCI	ion hóa hóa học trực tiếp (trong MS)
dd	cặp vạch đôi (trong NMR)
DIC	*N,N'*-diisopropylcacbodiimit
DIEA	*N,N*-diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulphoxit
eq.	đương lượng
ESI	ion hóa phun điện tử (trong MS)
h	giờ
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao, áp suất cao
HV	độ chân không cao
LC/MS	Phổ khối kết hợp sắc ký lỏng
LDA	lithi diisopropylamit
m	đa vạch (trong NMR)
min	phút
MS	phổ khối
NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Oxima	etyl hydroxyiminoxyanoaxetat
q	vạch bốn (trong NMR)
quant.	định lượng
quin	vạch năm (trong NMR)
RP	pha đảo (trong HPLC)
RT	nhiệt độ trong phòng
R_t	thời gian lưu (trong HPLC)
s	vạch đơn (trong NMR)
sxt	vạch sáu (trong NMR)
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn (với cacbon dioxit siêu tới hạn làm pha động)

t	vạch ba (trong NMR)
THF	tetrahydrofuran
TFA	axit trifloaxetic
T3P	2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit

Các phương pháp HPLC, LC-MS và GC:

Phương pháp 1: Thiết bị: Hệ thống Waters ACQUITY SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50mm x 1mm; pha động A: 1 L nước + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A → 1,2 phút 5% A → 2,0 phút 5% A; lò: 50°C; tốc độ dòng: 0,40ml/phút; phát hiện UV: 208-400nm.

Phương pháp 2: Thiết bị: Hệ thống Waters ACQUITY SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50mm x 1mm; pha động A: 1 L nước + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 95% A → 6,0 phút 5% A → 7,5 phút 5% A; lò: 50°C; tốc độ dòng: 0,35ml/phút; phát hiện UV: 210-400nm.

Phương pháp 3: Thiết bị: Micromass Quattro Premier với WatersWaters UPLC Acquity; cột: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50mm x 1mm; pha động A: 1 L nước + 0,5ml axit formic có nồng độ 50%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,5ml axit formic có nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 97% A → 0,5 phút 97% A → 3,2 phút 5% A → 4,0 phút 5% A; lò sấy: 50°C; tốc độ dòng: 0,3ml/phút; cảm biến UV: 210nm.

Phương pháp 4: Thiết bị MS: WatersWaters (Micromass) Quattro Micro; thiết bị HPLC: Agilent 1100; cột: YMC-Triart C18 3µ 50mm x 3mm; pha động A: 1 l nước + 0,01 mol amoni cacbonat, pha động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 100% A → 2,75 phút 5% A → 4,5 phút 5% A; lò sấy: 40°C; lưu lượng: 1,25ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 5: Thiết bị MS: WatersWaters (Micromass) QM; thiết bị HPLC: Agilent 1100; cột: Agient ZORBAX Extend-C18 3,0mm x 50mm 3,5 micron; pha động A: 1 l nước + 0,01 mol amoni cacbonat, pha động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 98% A → 0,2 phút 98% A → 3,0 phút 5% A → 4,5 phút 5% A; lò sấy: 40°C; tốc độ dòng: 1,75ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 6: Thiết bị MS: Waters (Micromass) ZQ; Dụng cụ đo HPLC: Agilent 1100; cột: Agient ZORBAX Extend-C18 3,0mm x 50mm 3,5 micron; pha động A: 1 l nước + 0,01 mol amoni cacbonat, pha động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 98% A → 0,2 phút 98% A → 3,0 phút 5% A → 4,5 phút 5% A; lò sấy: 40°C; tốc độ dòng: 1,75ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 7: Thiết bị: Thermo DFS, Trace GC Ultra; cột: Restek RTX-35, 15 m x 200µm x 0,33 µm; tốc độ dòng heli không đổi: 1,20ml/phút; lò: 60°C; đầu vào: 220°C; gradien: 60°C, 30°C/phút → 300°C (duy trì trong 3,33 phút).

Phương pháp 8: Thiết bị: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50mm x 2,1mm; pha động A: 1 L nước + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A → 0,3 phút 90% A → 1,7 phút 5% A → 3,0 phút 5% A; lò: 50°C; tốc độ dòng: 1,20Ml/phút; UV phát hiện: 205-305nm.

Phương pháp 9: Thiết bị: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; cột: Restek RTX-35MS, 15 m x 200µm x 0,33 µm; tốc độ dòng heli không đổi: 1,20ml/phút; lò: 60°C; đầu vào: 220°C; gradien: 60°C, 30°C/phút → 300°C (duy trì trong 3,33 phút).

Phương pháp 10: Loại thiết bị MS: Thermo Scientific FT-MS; kiểu dụng cụ UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; cột: Waters, HSST3, 2,1mm x 75mm, C18 1,8 µm; pha động A: 1 l nước + 0,01% axit formic; pha động B: 1 l axetonitril + 0,01% axit formic; gradien: 0,0 phút 10% B → 2,5 phút 95% B → 3,5 phút 95% B; lò sấy: 50°C; tốc độ dòng: 0,90ml/phút; phát hiện UV: 210 nm/ Optimum Integration Path 210-300nm.

Phương pháp 11: Thiết bị MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; dụng cụ đo Waters UPLC Acquity; cột: Waters BEH C18 1,7 µ 50mm x 2,1mm; pha động A: 1 l nước + 0,01 mol amoni format, pha động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 95% A → 0,1 phút 95% A → 2,0 phút 15% A → 2,5 phút 15% A→ 2,51 phút 10% A → 3,0 phút 10% A; lò sấy: 40°C; tốc độ dòng: 0,5ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 12: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,7 giây); cột: Shim-pack XR-ODS, 2,2µm, 3,0mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) đến 100% B (B: 0,05% TFA trong axetonitril) trong thời gian 2,2 phút với tổng thời gian hoạt động là 3,6 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ

dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 13: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: Ascentis Express C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) đến 100% B (B: 0,05% TFA trong axetonitril) trong thời gian 1,0 phút với tổng thời gian hoạt động là 2,0 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 14: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: Ascentis Express C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) đến 100% B (B: 0,05% TFA trong axetonitril) trong thời gian 2,1 phút với tổng thời gian hoạt động là 3,0 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 15: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: Ascentis Express C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) đến 95% B (B: 0,05% TFA trong axetonitril) trong thời gian 2,0 phút với tổng thời gian hoạt động là 3,0 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 16: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: CORTECS C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,09% axit formic trong nước) đến 100% B (B: axit formic 0,1% trong axetonitril) trong thời gian 1,2 phút với tổng thời gian hoạt động là 2,0 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 17: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: CORTECS C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,09% axit formic trong nước) đến 95% B (B: axit formic 0,1% trong axetonitril) trong thời gian 2,0 phút với tổng thời gian hoạt động là 3,0 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 18: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và

LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: Ascentis C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) đến 100% B (B: 0,05% TFA trong axetonitril) trong thời gian 1,1 phút với tổng thời gian hoạt động là 2,0 phút; nhiệt độ cột: 45°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 19: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: Ascentis C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) đến 100% B (B: 0,05% TFA trong axetonitril) trong thời gian 1,2 phút với tổng thời gian hoạt động là 2,0 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 20: cột: Ascentis Express C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 50% A (A: 0,05% TFA trong nước) đến 95% B (B: 0,05% TFA trong axetonitril) trong thời gian 3,0 phút với tổng thời gian hoạt động là 4,0 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút.

Phương pháp 21: Thiết bị: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; Gerätetyp HPLC: Agilent 1200SL; cột: Agilent, POROSHELL 120, 3mm x 150mm, SB – C18 2,7 µm; pha động A: 1 l Wasser + 0,1% axit trifloaxetic; pha động B: 1 l axetonitril + axit trifloaxetic 0,1%; gradien: 0,0 phút 2% B → 0,3 phút 2% B → 5,0 phút 95% B → 10,0 phút 95% B; lò: 40°C; tốc độ dòng: 0,75ml/phút; bước sóng dò UV: 210nm.

Phương pháp 22: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: CORTECS-C18, 2,7µm, 2,1mm x 50mm; gradien tuyến tính: 95% A (A: 0,1% TFA trong nước) đến 95% B (B: 0,1% TFA trong axetonitril) trong thời gian 2,0 phút với tổng thời gian hoạt động là 3,0 phút; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 1,0ml/phút; UV phát hiện: 190-400nm.

Phương pháp 23: Thiết bị: SHIMADZU LCMS: bộ dò MS UFLC 20-AD và LCMS 2020 (nguồn ion phun điện tử (ESI): vùng quét giữa m/z 90-900 sử dụng thời gian quét là 0,5-1,0 giây); cột: Poroshell HPH-C18, 2,7µm, 3,0mm x 50mm; gradien tuyến tính: 90% A (A: 5mm amoni bicacbonat trong nước) đến 95% B (B: axetonitril) trong thời gian 1,1 phút với tổng thời gian hoạt động là 1,8 phút; nhiệt độ cột: 45°C; tốc độ dòng: 1,2ml/phút; phát hiện UV: 190-400nm.

Vi sóng: Bình phản ứng vi sóng được sử dụng là thiết bị "đơn mốt" thuộc kiểu Emrys™ Optimizer type.

Khi hợp chất theo sáng chế được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo các phương pháp mô tả ở trên, trong đó các dung môi rửa giải chứa chất phụ gia, ví dụ axit trifloaxetic, axit formic hoặc amoniac, hợp chất theo sáng chế có thể thu được ở dạng muối, ví dụ ở dạng muối trifloaxetat, format hoặc amoni, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức đủ tính bazơ hoặc axit. Muối này có thể được chuyển đổi thành bazơ hoặc axit tương ứng theo nhiều phương pháp khác nhau mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Trong trường hợp tổng hợp các hợp chất trung gian và ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả dưới đây, một hợp chất bất kỳ được đưa ra ở dạng muối của bazơ hoặc axit tương ứng thường là muối với thành phần tỷ lượng chính xác thu được theo quy trình điều chế và/hoặc tinh chế tương ứng chưa biết. Trừ khi được xác định một cách chi tiết hơn, các phần bổ sung vào tên và công thức cấu trúc, như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri" hoặc "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+" không nên được hiểu theo nghĩa tỷ lượng trong trường hợp các muối như vậy, mà chỉ là ký tự mô tả liên quan đến các thành phần tạo muối có mặt trong đó.

Điều này áp dụng một cách tương ứng nếu các hợp chất trung gian tổng hợp hoặc ví dụ thực hiện sáng chế hoặc các muối của chúng thu được ở dạng solvat, ví dụ hydrat, có thành phần tỷ lượng chưa biết (nếu chúng có dạng xác định) bằng quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả.

Hợp chất khởi đầu

Phương pháp chung 1A: Điều chế axit boronic

Ở nhiệt độ -78°C, lithi diisopropylamit (2M trong tetrahydrofuran/heptan/ etylbenzen) được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất pyridin thích hợp trong tetrahydrofuran (khoảng 3 ml/mmol), hỗn hợp được khuấy trong thời gian từ 2 đến 4 giờ và sau đó, triisopropyl borat được bổ sung nhanh vào đó. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ -78°C trong thời gian từ 2 đến 3 giờ và sau đó, được làm tan băng từ từ xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi bổ sung nước, tetrahydrofuran được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha nước được axit hóa bằng axit clohydric nước (2M), thường dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa, chất kết tủa này được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô. Pha nước được chiết ba lần bằng

etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Phương pháp chung 2A: Phản ứng kết hợp Suzuki

Trong một bình thót cổ đã được làm khô bằng cách gia nhiệt và được xối sạch bằng argon, 1,0 đương lượng axit boronic thích hợp, 1,0 đương lượng aryl bromua hoặc aryl iodua, 3,0 đương lượng kali cacbonat và 0,1 đương lượng sản phẩm cộng [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua/monodiclometan hoặc tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) đầu tiên được nạp vào đó. Bình thót cổ sau đó được tạo chân không ba lần và trong mỗi trường hợp, được thông khí bằng argon. Dioxan (khoảng 6 ml/mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong nhiều giờ cho tới khi đạt được sử chuyển đổi cơ bản hoàn toàn. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Xelite và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nước được bổ sung vào phần cặn. Sau khi bổ sung etyl axetat và tách pha, pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 3A: Tách metoxypyridin

20 đương lượng pyridinium hydroclorua hoặc pyridinium hydrobromua được bổ sung vào dung dịch chứa metoxypyridin thích hợp trong dimetylformamit (10-12,5 ml/mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian từ nhiều giờ tới vài ngày, với pyridinium hydroclorua hoặc pyridinium hydrobromua thêm có thể được bổ sung, cho tới khi đạt được sử chuyển đổi cơ bản hoàn toàn. Sau đó, dung dịch phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được nghiền với nước. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm.

Phương pháp chung 4A: *N*-Alkyl hóa của các dẫn xuất 2-pyridinon với các dẫn xuất 2-bromo- hoặc 2-clopropanoic este thích hợp với sự có mặt của kali cacbonat

Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, 1,2 đương lượng dẫn xuất 2-bromo- hoặc 2-clopropanoic este thích hợp và 1,5 đương lượng kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 1,0 đương lượng dẫn xuất 2-pyridinon thích hợp trong dimetylformamit (5-10 ml/mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C. Sau khi loại

bỏ dimetylformamit và bổ sung nước/etyl axetat và tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng nước và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 5A: Phản ứng kết hợp amit sử dụng T3P/pyridin

Dung dịch chứa axit carboxylic thích hợp (1 đương lượng) và amin thích hợp (1,1-1,5 đương lượng) trong pyridin (khoảng 0,1M) được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, và T3P (50% trong etyl axetat, 1,5 đến 4 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào đó. Theo cách khác, T3P được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng hoặc được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 90°C. Sau thời gian từ 1 đến 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và nước và etyl axetat được bổ sung vào đó. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch đệm dạng nước (pH=5), bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô tùy ý được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: các hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 5B: Phản ứng kết hợp amit với HATU/DIEA

Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, amin (1,1 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (2,2 đương lượng) và dung dịch chứa HATU (1,2 đương lượng) trong một lượng ít dimetylformamit được bổ sung vào dung dịch chứa axit carboxylic thích hợp (1,0 đương lượng) trong dimetylformamit (7-15 ml/mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung nước/etyl axetat và tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng nước và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 6A: Thủy phân *tert*-butyl este hoặc amin amin được bảo vệ bằng Boc sử dụng TFA

Ở nhiệt độ trong phòng, 20 đương lượng TFA được bổ sung vào dung dịch chứa 1,0 đương lượng dẫn xuất tert-butyl este thích hợp trong diclometan (khoảng 5-10 ml/mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 1 đến 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được cho đồng bay hơi lặp đi lặp lại cùng với diclometan và toluen và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô tùy ý được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 6B: Thủy phân metyl/etyl hoặc benzyl este bằng lithi hydroxit

Ở nhiệt độ trong phòng, lithi hydroxit (2-4 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,0 đương lượng metyl hoặc etyl este thích hợp trong tetrahydrofuran/nước (3:1, khoảng 7-15 ml/mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C và sau đó, được điều chỉnh tới độ pH 1 sử dụng axit clohydric nước (1N). Sau khi bổ sung nước/etyl axetat và tách pha, pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 6C: Thủy phân *tert*-butyl este sử dụng lithi hydroxit

Ở nhiệt độ trong phòng, lithi hydroxit (2-5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,0 đương lượng tert-butyl este thích hợp trong tetrahydrofuran/etanol (1:2, 15-50 ml/mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C, sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó và hỗn hợp được điều chỉnh tới độ pH 1 sử dụng axit clohydric nước (1N). Sau khi bổ sung nước/etyl axetat và tách pha, pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 6D: Thủy phân *tert*-butyl este sử dụng hydro clorua trong dioxan

Dung dịch chứa 1,0 đương lượng dẫn xuất tert-butyl este thích hợp trong 4M hydro clorua trong dioxan (nồng độ của dẫn xuất tert-butyl este khoảng 0,1M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 2 đến 48 giờ hoặc được xử lý trong bể siêu âm trong thời gian từ 2 đến 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được cho đồng bay hơi lặp đi lặp lại cùng với tetrahydrofuran và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được chuyển đổi không cần tinh chế thêm.

Phương pháp chung 7A: Điều chế các triflat

Dung dịch của rượu thích hợp (1 đương lượng) đầu tiên được nạp vào trong diclometan (0,1-1M), và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C, lutidin (1,1-1,5 đương lượng) hoặc trietylamin (1,1-1,5 đương lượng) hoặc *N,N*-diisopropyletylamin (1,1-1,5 đương lượng) và triflometansulphonic anhydrit (1,05-1,5 đương lượng) được bổ sung một cách lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C trong thời gian 1 giờ nữa và sau đó, được pha loãng bằng lượng gấp ba lần (dựa vào thể tích phản ứng) của metyl *tert*-butyl ete. Pha hữu cơ được rửa ba lần bằng hỗn hợp theo tỉ lệ 3:1 của dung dịch nước natri clorua bão hòa/1N axit clohydric và sau cùng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat) và lọc, và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Phương pháp chung 8A: Alkyl hóa các este axetic bằng triflat

Trong môi trường argon và ở nhiệt độ -78°C, bis(trimetylsilyl)lithi amit (1,0M trong THF, 1,1-1,3 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa este axetic thích hợp (1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (0,1-0,2M), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 phút. Alkyl triflat thích hợp (1,5-2,0 đương lượng) sau đó được bổ sung ở dạng nguyên chất hoặc ở dạng dung dịch trong THF. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút nữa và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ nữa. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp

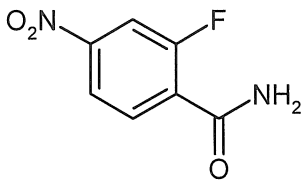
RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 9A: Khử nitro bằng sắt

Hợp chất nitro thích hợp được hòa tan trong hỗn hợp etanol/nước (5:1) (khoảng 2-3M), và axit clohydric đặc (0,5-1 đương lượng) và bột sắt (3-8 đương lượng) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C cho tới khi phản ứng hoàn thành (khoảng từ 1 đến 6 giờ). Hỗn hợp phản ứng nóng được lọc qua kieselguhr. Rửa bánh lọc bằng metanol và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Ví dụ 1.1A

2-flo-4-nitrobenzamit



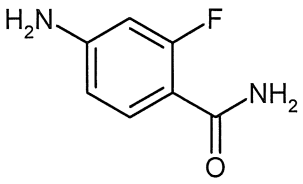
5,00g (27mmol) axit 2-flo-4-nitrobenzoic và 2,17g (40,5mmol, 1,5 đương lượng) amoni clorua được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol 2-5%). Hiệu suất: 2,65g (53% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,48 phút; MS (ESIpos): m/z = 185 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,19 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,05 (br. s, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 7,86 (dd, 1H).

Ví dụ 1.1B

4-Amino-2-flobenzamit



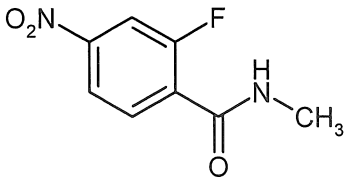
2,65g (14,4mmol) 2-flo-4-nitrobenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 9A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol 5-10%). Hiệu suất: 1,64g (74% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 5]: Thời gian duy trì = 0,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 155 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,48 (t, 1H), 7,15 (br. s, 1H), 6,97 (br. s, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,93 (s, 2H).

Ví dụ 1.2A

2-flo-*N*-metyl-4-nitrobenzamit



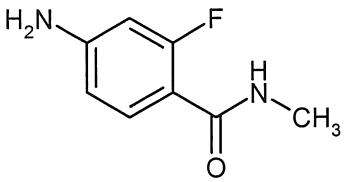
1,00g (5,40mmol) axit 2-flo-4-nitrobenzoic và 547mg (8,10mmol, 1,5 đương lượng) metylamin hydroclorua được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 1,07g (94% tinh khiết, 94% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 199 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,58 (br. s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 2,80 (d, 3H).

Ví dụ 1.2B

4-Amino-2-flo-*N*-metylbenzamit



1,07g (5,07mmol) 2-flo-*N*-metyl-4-nitrobenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 9A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol 5-10%). Hiệu suất: 624mg (72% theo lý thuyết)

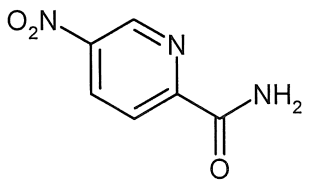
LC/MS [Phương pháp 5]: Thời gian duy trì = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 169 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,54 (br. s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,38 (dd, 1H),

6,27 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,72 (d, 3H).

Ví dụ 1.3A

5-Nitropyridin-2-carboxamit

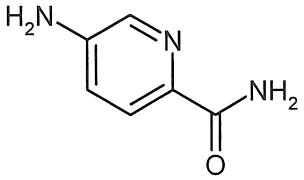


4,00g (23,8mmol) axit 5-nitropyridin-2-carboxylic và 1,91g (35,7mmol, 1,5 đương lượng) amoni clorua được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Sau khi làm sạch, sản phẩm thô được sử dụng cho giai đoạn tiếp theo không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,39 phút; MS (ESIpos): m/z = 168 $(M+H)^+$,

Ví dụ 1.3B

5-Aminopyridin-2-carboxamit



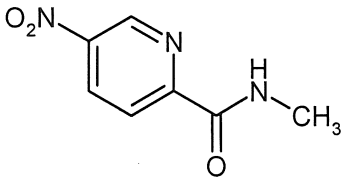
Sản phẩm thô (khoảng 23,8mmol) 5-nitropyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 9A. Sản phẩm tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol (9:1) với amoniac đặc 1,5%). Hiệu suất: 1,40g (42% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 5]: Thời gian duy trì = 0,50 phút; MS (ESIpos): m/z = 138 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,89 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,11 (br. s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,90 (s, 2H).

Ví dụ 1.4A

N-metyl-5-nitropyridin-2-carboxamit



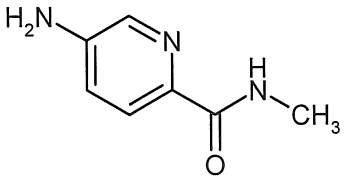
500mg (2,97mmol) axit 5-nitropyridin-2-carboxylic và 301mg (4,46mmol, 1,5 đương lượng) metylamin hydroclorua được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 459mg (83% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 3]: Thời gian duy trì = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 181 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,36 (d, 1H), 9,11-8,92 (m, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 2,85 (d, 3H).

Ví dụ 1.4B

5-Amino-*N*-metylpyridin-2-carboxamit

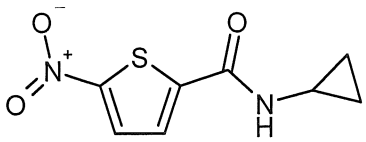


487mg (2,55mmol, 1 đương lượng) *N*-metyl-5-nitropyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 9A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol 5-10%). Hiệu suất: 225mg (độ tinh khiết 86%, 50% so với lý thuyết)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,32-8,19 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,75 (d, 3H).

Ví dụ 1.5A

N-xyclopropyl-5-nitrothiophen-2-carboxamit



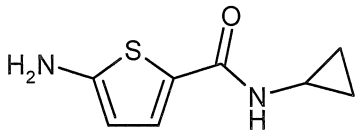
2,00g (11,6mmol) axit 5-nitrothiophen-2-carboxylic và 1,2ml (17mmol, 1,5 đương lượng) xyclopropanamin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 1,67g (68% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 11]: Thời gian duy trì = 1,32 phút; MS (ESIpos): m/z = 213 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,94 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,63-0,54 (m, 2H).

Ví dụ 1.5B

5-Amino-*N*-xyclopropylthiophen-2-carboxamit



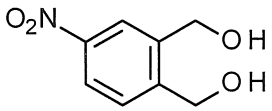
1,67g (7,87mmol) *N*-xyclopropyl-5-nitrothiophen-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 9A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat 50%-100%). Hiệu suất: 791mg (48% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 11]: Thời gian duy trì = 0,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 183 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,85 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,78 (d, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 0,67-0,55 (m, 2H), 0,50-0,39 (m, 2H).

Ví dụ 1.6A

(4-Nitro-1,2-phenylen)dimetanol

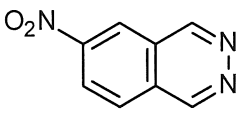


Bổ sung từng giọt 189,5ml (189,5mmol, 4,0 đương lượng, 1mmol/l trong tetrahydrofuran) phức boran tetrahydrofuran ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch khuấy chứa 10,0g (47,4mmol) axit 4-nitrophthalic trong 300ml tetrahydrofuran. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng thận trọng bằng 200ml metanol và sau đó, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ - etyl axetat tỷ lệ từ 100:1 đến 2:1). Hiệu suất: 6,00g (65% theo lý thuyết)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,26-8,25 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 5,50-5,43 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 4H).

Ví dụ 1.6B

6-Nitrophtalazin

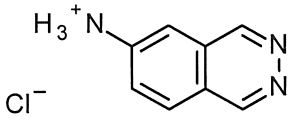


Trong môi trường nitơ, bổ sung dung dịch chứa 9,3ml (131,0mmol, 4,0 đương lượng) dimetyl sulfoxit trong 10,0ml diclometan từng giọt ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch chứa 6,3ml (72,1mmol, 2,2 đương lượng) oxalyl clorua trong 240ml diclometan. Dung dịch tạo ra được khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó, dung dịch chứa 6,00g (32,8mmol) (4-nitro-1,2-phenylen)dimetanol trong 10ml dimetyl sulfoxit và 10ml diclometan được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -78°C. Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút ở cùng nhiệt độ, 57,0ml (327,6mmol, 10,0 đương lượng) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung một cách từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C và sau đó, cho làm ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách từ từ. Bổ sung nước đá lạnh (200ml) vào hỗn hợp và lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 100ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, lọc và dịch lọc được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Dung dịch chứa 32,75mmol 4-nitrophtalaldehyt thô trong 450ml diclometan này được pha loãng bằng 50,0ml etanol và 10,0ml (164mmol, 5,0 đương lượng) hydrazin hydrat 80% được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ-etyl axetat tỷ lệ từ 1:1 đến 0:1). Hiệu suất: 2,50g (41% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,96-9,90 (m, 2H), 9,17-9,16 (m, 1H), 8,76-8,70 (m, 1H), 8,44-8,40 (m, 1H).

Ví dụ 1.6C

Phthalazin-6-aminium clorua

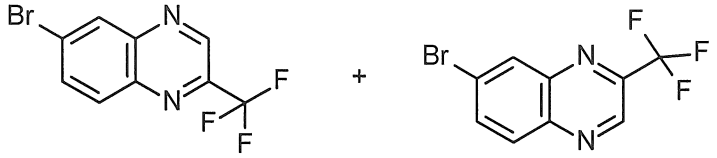


Bổ sung 300mg paladi 10% trên cacbon vào dung dịch chứa 3,70g (21,2mmol) 6-nitrophtalazin trong 100,0ml metanol. Hỗn hợp tạo ra được cho bay hơi và được xối ba lần bằng nitơ, tiếp theo bằng cách xối bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (2 atm). Sau khi lọc qua xelit, dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được hòa tan trong 20ml metanol và sau đó, 30ml dung dịch 4 mol/l chứa hydro clorua trong dioxan được bổ sung vào hỗn hợp. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và làm khô trong chân không. Hiệu suất: 1,40g (35% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,68 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,06 (m, 1H).

Ví dụ 1.7A

6-Bromo-2-(triflometyl)quinoxalin và 7-bromo-2-(triflometyl)quinoxalin (hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí)

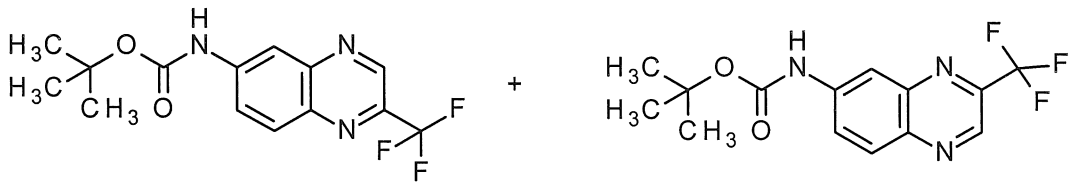


Dung dịch của 14,41g (53,40mmol, 2,33 đương lượng) của 3,3-dibromo-1,1,1-trifloaxeton và 17,52g (213,60mmol, 9,3 đương lượng) natri axetat trong 100ml metanol và 100ml nước được gia nhiệt tới nhiệt độ 98°C trong thời gian 30 phút. Tại nhiệt độ này, 4,30g (22,96mmol) 4-bromobenzen-1,2-diamin được bổ sung vào đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 20 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và chất rắn được rửa bằng nước. Chất rắn được tập hợp và làm khô trong điều kiện chân không cao. Sản phẩm có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 6,20g (97% theo lý thuyết)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,50-9,47 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H).

Ví dụ 1.7B

tert-Butyl [2-(triflometyl)quinoxalin-6-yl]cacbamat và tert-butyl [3-(triflometyl)-quinoxalin-6-yl]cacbamat (hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí)



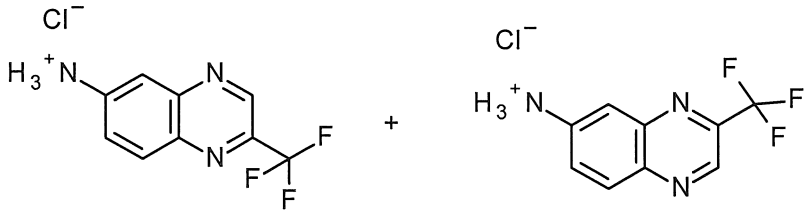
Huyền phù của 2,0g (7,2mmol) 6-bromo-2-(triflometyl)quinoxalin và 7-bromo-2-(triflometyl)quinoxalin (hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí), 1,27g (10,83mmol, 1,5 đương lượng) tert-butyl cacbamat, 81mg (0,36mmol, 0,05 đương lượng) paladi(II) axetat, 344mg (0,722mmol, 0,1 đương lượng) 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl và 4,70g (14,44mmol, 2,0 đương lượng) xesi cacbonat trong 100ml dioxan được làm sạch bằng nitơ trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện nitơ trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc các chất rắn và cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (100-200 mesh, 100g, xyclohexan : etyl axetat 5:1). Hiệu suất: 2,0g (84% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,41 phút; MS (ESIneg): m/z = 312 $(M-H)^-$

.

Ví dụ 1.7C

2-(triflometyl)quinoxalin-6-aminium clorua và 3-(triflometyl)quinoxalin-6-aminium clorua (hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí)



2,0g (6,4mmol) tert-butyl [2-(triflometyl)quinoxalin-6-yl]cacbamat và tert-butyl [3-(triflometyl)quinoxalin-6-yl]cacbamat (hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí) được hòa tan trong 16,0ml (63,840mmol, 10,0 đương lượng) dung dịch 4M của hydro clorua trong dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dietyl ete và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

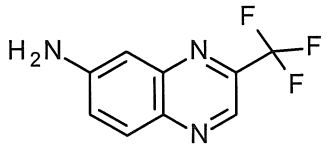
Rửa phần cặn tạo ra bằng dietyl ete. Sản phẩm có thể được sử dụng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 1,20g (76% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,00 phút; MS (ESIneg): m/z = 212 $(M-H)^-$

.

Ví dụ 1.7D

3-(triflometyl)quinoxalin-6-amin



Tách chất đồng phân vị trí của 2-(triflometyl)quinoxalin-6-aminium clorua và 3-(triflometyl)quinoxalin-6-aminium clorua (hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí) (300mg) (ví dụ 1.7C) tạo ra 110mg hợp chất nêu ở tiêu đề.

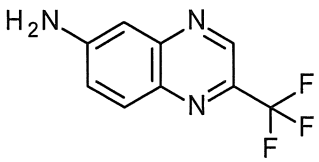
Cột tách: Thời gian duy trì = 5,06 phút.

Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak IF 5µm 250mm x 20mm; pha động: n-heptan 80%/20% etanol; nhiệt độ: 25°C; tốc độ dòng: 40ml/phút; phát hiện UV: 265nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,36 phút; MS (ESIpos): m/z = 214 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1.7E

2-(triflometyl)quinoxalin-6-amin



Tách chất đồng phân vị trí của 2-(triflometyl)quinoxalin-6-aminium clorua và 3-(triflometyl)quinoxalin-6-aminium clorua (hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí) (300mg) (ví dụ 1.7C) tạo ra 150mg hợp chất nêu ở tiêu đề.

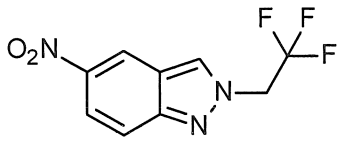
Cột tách: Thời gian duy trì = 6,91 phút.

Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak IF 5µm 250mm x 20mm; pha động: n-heptan 80%/20% etanol; nhiệt độ: 25°C; tốc độ dòng: 40ml/phút; phát hiện UV: 265nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,36 phút; MS (ESIpos): m/z = 214 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1.8A

5-Nitro-2-(2,2,2-trifloetyl)-2H-indazol



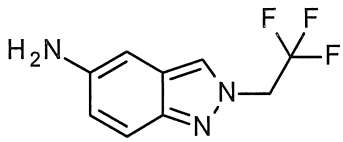
1,00g (6,13mmol) 5-nitro-1H-indazol được hòa tan trong 15,0ml DMF và 5,99g (18,39mmol) xesi cacbonat cũng như 1,72ml (7,36mmol) 2,2,2-trifloetyl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonat được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp được khuấy qua đêm và pha loãng bằng 50ml etyl axetat và 50ml nước. Pha nước được axit hóa tới độ pH 1 bằng axit clohydric 1M và được chiết hai lần bằng 20ml etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng 30ml nước và sau đó bằng 30ml dung dịch nước natri clorua bão hòa và sau đó, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào trong 5ml diclometan và tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 350mg (23% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 246 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,82-8,78 (m, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 5,68 (q, 2H).

Ví dụ 1.8B

2-(2,2,2-trifloetyl)-2H-indazol-5-amin



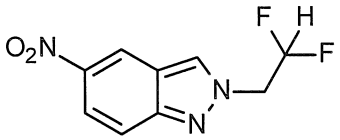
350mg (1,43mmol) 5-nitro-2-(2,2,2-trifloetyl)-2H-indazol được hòa tan trong 8,7ml etanol. Bổ sung 76,0mg paladi (10% trên than) vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện 1 atmôphe của hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Xelit, rửa phần cặn bằng 50ml etanol và phần dịch lọc kết

hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 296mg sản phẩm mà sản phẩm này được sử dụng thô trong bước tiếp theo.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,28 phút; MS (ESIpos): m/z = 216 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1.9A

2-(2,2-difloetyl)-5-nitro-2H-indazol



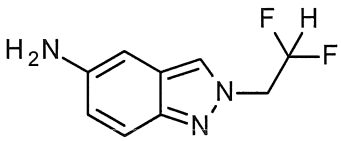
1,00g (6,13mmol) 5-nitro-1H-indazol được hòa tan trong 15,0ml DMF và 5,99g (18,39mmol) xesi cacbonat cũng như 1,57g (7,36mmol) 2,2-difloetyl triflometansulfonat được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp được khuấy qua đêm và pha loãng bằng 50ml etyl axetat và 50ml nước. Pha nước được axit hóa tới độ pH 1 bằng axit clohydric 1M và được chiết hai lần bằng 20ml etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng 30ml nước và sau đó bằng 30ml dung dịch nước natri clorua bão hòa và sau đó, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 352mg (25% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,41 phút; MS (ESIpos): m/z = 228 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 8,96 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,41 - 6,72 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (m, 2H).

Ví dụ 1.9B

2-(2,2-difloetyl)-2H-indazol-5-amin



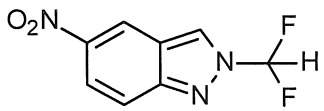
352mg (1,55mmol) 2-(2,2-difloetyl)-5-nitro-2H-indazol được hòa tan trong 9,5ml etanol. Bổ sung 82,4mg paladi (10% trên than) vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện 1 atmôphe của hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau

đó, hỗn hợp được lọc qua Xelit, rửa phần cặn bằng 50ml etanol và phần dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 307mg sản phẩm mà sản phẩm này được sử dụng thô trong bước tiếp theo.

LC/MS [Phương pháp 21]: Thời gian duy trì = 3,39 phút; MS (ESIpos): m/z = 198 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1.10A

2-(diflometyl)-5-nitro-2H-indazol

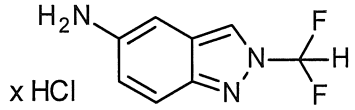


0,75g (4,60mmol) 5-nitro-1H-indazol được hòa tan trong 22,5ml etyl axetat và 1,27g (9,20mmol) kali cacbonat cũng như 1,64g (9,20mmol) axit diflo(flosulfonyl)axetic được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng (cho tới khi sự thoát khí dừng lại) và pha loãng từng phần bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa. Sau đó, hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô (magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 617mg (63% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 9,31 (d, 1H), 8,97 - 8,99 (m, 1H), 8,14 - 8,41 (m, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H).

Ví dụ 1.10B

2-(diflometyl)-2H-indazol-5-amin hydroclorua



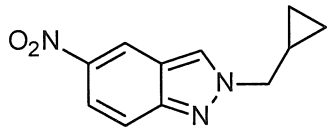
605mg (2,84mmol) 2-(diflometyl)-5-nitro-2H-indazol được hòa tan trong 15ml etanol. Bổ sung 151mg paladi (10% trên than) vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện 1 atmôphe của hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Xelit, rửa phần cặn bằng 100ml etanol và phần dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào trong 10ml dioxan và

sau đó, 2ml axit clohydric (4M) được bổ sung vào đó. Sau đó, huyền phù tạo ra được pha loãng bằng 5ml dioxan và lọc. Chất rắn lọc ra được rửa bằng 20ml dietyl ete và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 369mg sản phẩm mà sản phẩm này được sử dụng thô trong bước tiếp theo.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 0,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 184 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1.11A

2-(xyclopropylmetyl)-5-nitro-2H-indazol



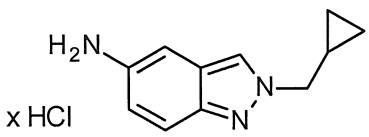
1,50g (9,20mmol) 5-nitro-1H-indazol được hòa tan trong 22,5ml DMF và 2,54g (18,39mmol) kali cacbonat cũng như 1,35ml (13,79mmol) (bromometyl)xyclopropan được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ 40°C và pha loãng bằng 50ml etyl axetat và 50ml nước. Pha nước được axit hóa bằng axit clohydric 1M và được chiết hai lần bằng 20ml etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng 30ml nước và sau đó bằng 30ml dung dịch nước natri clorua bão hòa và sau đó, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 1,05g (52% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 218 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 8,83 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 1,23 - 1,37 (m, 1H), 0,37 - 0,56 (m, 4H).

Ví dụ 1.11B

2-(xyclopropylmetyl)-2H-indazol-5-amin hydroclorua



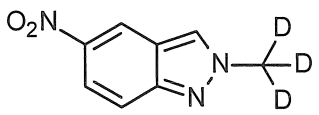
1,05g (4,81mmol) 2-(xyclopropylmetyl)-5-nitro-2H-indazol được hòa tan trong

25ml etanol. Bổ sung 256mg paladi (10% trên than) vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện 1 atmôphe của hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Xelit, rửa phần cặn bằng 100ml etanol và phần dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào trong 10ml dioxan và sau đó, 5ml axit clohydric (4M) được bổ sung vào đó. Huyền phù tạo ra được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 1,10g sản phẩm mà sản phẩm này được sử dụng thô trong bước tiếp theo.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 0,54 phút; MS (ESIpos): m/z = 188 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1.11A

2-(Trideutero)metyl-5-nitro-2H-indazol



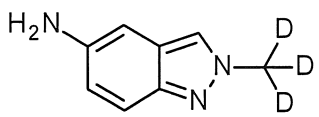
1,00g (6,13mmol) 5-nitro-1H-indazol được hòa tan trong 15,0ml DMF và 6,00g (18,39mmol) xesi cacbonat cũng như 0,46ml (7,36mmol) iodometan-d_3 được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và pha loãng bằng 50ml etyl axetat cũng như 50ml nước. Pha nước được axit hóa bằng axit clohydric 1M và được chiết hai lần bằng 20ml etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng 30ml nước và sau đó bằng 30ml dung dịch nước natri clorua bão hòa và sau đó, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 286mg (26% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 181 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,88 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H).

Ví dụ 1.11B

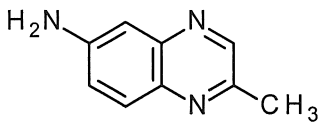
2-(Trideutero)metyl-2H-indazol-5-amin



286mg (1,59mmol) 2-(trideutero)metyl-5-nitro-2H-indazol được hòa tan trong 9,7ml etanol. Bổ sung 84mg paladi (10% trên than) vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện 1 atmôphe của hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Xelit, rửa phần cặn bằng 50ml etanol và phần dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 1.12A

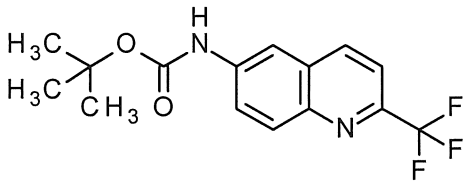
2-metylquinoxalin-6-amin



1,16g (6,13mmol) 2-metyl-6-nitroquinoxalin (tổng hợp theo tài liệu European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 467-479) được hòa tan trong 32ml etanol. Bổ sung 326mg paladi (10% trên than) vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện 1 atmôphe của hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Xelit, rửa phần cặn bằng 100ml etanol và phần dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 416mg (38% so với lý thuyết).

Ví dụ 1.13A

tert-Butyl [2-(triflometyl)quinolin-6-yl]cacbamat



2,00g (7,2mmol, 1,0 đương lượng) 16-bromo-2-(triflometyl)quinolin, 1,27g (10,8mmol, 1,5 đương lượng) tert-butyl cacbamat, 81mg (0,4mmol, 0,05 đương lượng) paladi(II) axetat, (0,7mmol, 0,1 đương lượng) 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl 345mg và 4,72g (14,5mmol, 2,0 đương lượng) xesi cacbonat được kết hợp trong 15,0ml 1,4-dioxan và được sục làm sạch bằng nitơ trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian nửa giờ ở nhiệt độ 100°C và sau đó,

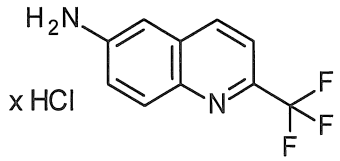
làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc qua xelit, dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ - etyl axetat 5:1) để tạo ra 1,86g (81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

LC/MS [phương pháp 22]: Thời gian duy trì = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 313 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,97 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Ví dụ 1.13B

2-(triflometyl)quinolin-6-amin hydroclorua



Bổ sung 35ml dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (4M) vào dung dịch chứa 2,88g (9,2mmol, 1,0 đương lượng) tert-butyl [2-(triflometyl)quinolin-6-yl]cacbamat trong 20ml 1,4-dioxan. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, rửa bằng axetonitril (2 x 200ml) và sau đó, làm khô trong chân không để tạo ra 1,22g (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

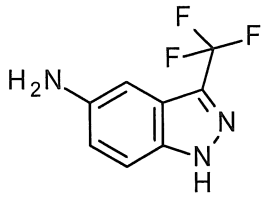
LC/MS [phương pháp 23]: Thời gian duy trì = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 213 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,24 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,82 (brs, 2H).

^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -65,51 to -65,79 (m, 3F).

Ví dụ 1.14A

3-(triflometyl)-1H-indazol-5-amin

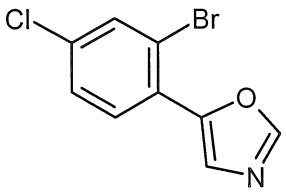


500mg (2,16mmol) 5-nitro-3-(triflometyl)-1H-indazol được hòa tan trong 10ml etanol. Bổ sung 115mg paladi (10% trên than) vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện 1 atmôphe của hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Xelit, rửa phần cặn bằng 50ml etanol và phần dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mà hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 462mg (độ tinh khiết 80%, 85% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 202 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2.1A

5-(2-Bromo-4-clophenyl)-1,3-oxazol



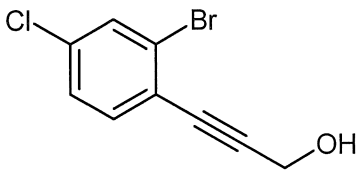
Ở nhiệt độ trong phòng, 12,7g (91,8mmol) kali cacbonat được bổ sung vào hỗn hợp của 10,0g (45,9mmol) 2-bromo-4-clobenzaldehyt và 9,8g (50,5mmol) isoxyanometyl 4-metylphenyl sulphon trong 100ml metanol, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 75°C qua đêm. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau khi bổ sung nước, phần cặn được khuấy và phần kết tủa được lọc ra, làm khô trong điều kiện áp suất giảm và nghiền với hexan. Hiệu suất: 9,8g (83% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 12]: Thời gian duy trì = 2,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 259 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

Ví dụ 2.2A

3-(2-Bromo-4-clophenyl)prop-2-yn-1-ol



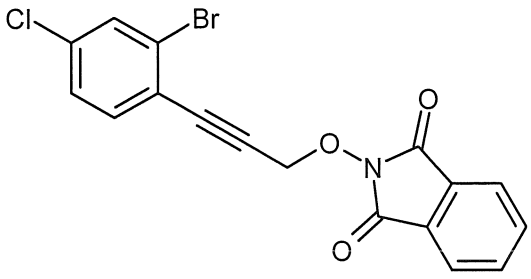
32ml dietylamin được bổ sung vào 2,00g (6,30mmol) 2-bromo-4-clo-1-iodobenzen, 451µl (7,56mmol, 1,2 đương lượng) prop-2-yn-1-ol, 137mg (0,19mmol, 0,03 đương lượng) bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua và 60mg (0,32mmol, 0,05 đương lượng) đồng(I) iodua, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sử dụng việc làm lạnh bằng chậu nước đá, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và 100ml diclometan và 100ml nước được bổ sung vào đó. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và sau đó, bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat 20-50%). Hiệu suất: 1,17g (76% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 9]: Thời gian duy trì = 5,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 245,9 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,86 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 5,42 (t, 1H), 4,35 (d, 2H).

Ví dụ 2.2B

2-{[3-(2-Bromo-4-clophenyl)prop-2-yn-1-yl]oxy}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion



Dung dịch của 1,50g (6,11mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)prop-2-yn-1-ol, 1,20g (7,33mmol, 1,2 đương lượng) 2-hydroxy-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion và 2,40g (9,17mmol, 1,5 đương lượng) triphenylphosphin trong 24ml diclometan được làm lạnh xuống nhiệt

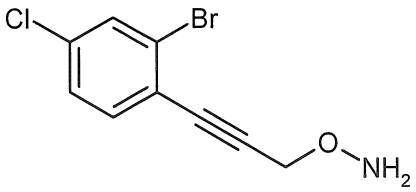
độ 0°C, 1,80ml (9,17mmol, 1,5 đương lượng) diisopropyl-(*E*)-diazen 1,2-dicacboxylat được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian và sau đó, qua đêm trong khi cho làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 10-20%). Hiệu suất: 1,63g (66% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 390 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,94-7,84 (m, 5H), 7,59-7,47 (m, 2H), 5,20 (s, 2H).

Ví dụ 2.2C

1-[3-(Aminooxy)prop-1-yn-1-yl]-2-bromo-4-clobenzen



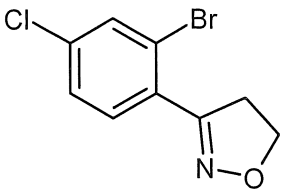
Dung dịch của 1,63g (4,01mmol) 2-{[3-(2-bromo-4-clophenyl)prop-2-yn-1-yl]oxy}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion trong 20ml diclometan được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, 974µl (20,03mmol, 5 đương lượng) hydrazin hydrat được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó, được pha loãng bằng 20ml dung dịch nước natri cacbonat 5% và trong mỗi trường hợp được chiết ba lần bằng 20ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, isocratic 50%). Hiệu suất: 997mg (91% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 262 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,89-7,87 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,47 (s, 2H).

Ví dụ 2.2D

3-(2-Bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol



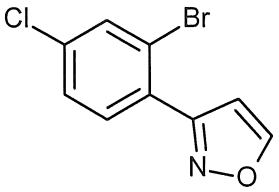
997mg (3,65mmol) 1-[3-(aminooxy)prop-1-yn-1-yl]-2-bromo-4-clobenzen được hòa tan trong 39ml diclometan, 56mg (0,07mmol, 0,02 đương lượng) sản phẩm cộng dạng đơn phân [(2-biphenyl)di-tert-butylphosphin]vàng(I) hexafloantimonat-axetonitril được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. 509µl (3,65mmol, 1 đương lượng) trietylamin sau đó được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua silicagel và rửa bằng diclometan. Dịch lọc được cô đặc và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 10-20%). Hiệu suất: 705mg (73% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 2]: Thời gian duy trì = 2,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 262 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,91-7,89 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,43 (t, 2H).

Ví dụ 2.2E

3-(2-Bromo-4-clophenyl)-1,2-oxazol



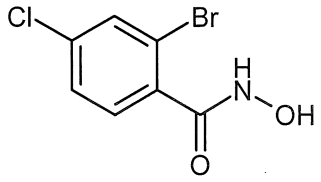
3,34g (38,4mmol) dioxomangan được bổ sung vào dung dịch chứa 667mg (2,56mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol trong 37ml toluen/dioxan (hỗn hợp tỷ lệ 10:1). Bộ tách nước Dean-Stark được nối với bình phản ứng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu. Sau thời gian 24 giờ trong điều kiện hồi lưu, 900mg dioxomangan được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 24 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng metanol và lọc qua kieselguhr. Dịch lọc được cô đặc và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-15%). Hiệu suất: 380mg (độ tinh khiết 95%, 55% so với lý thuyết)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,09 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H),

6,98 (d, 1H).

Ví dụ 2.3A

2-Bromo-4-clo-*N*-hydroxybenzamit



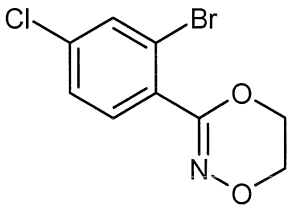
1,00g (4,25mmol) axit 2-bromo-4-clobenzoic đầu tiên được nạp vào trong 30ml DMF, 1,30g (8,49mmol, 2 đương lượng) 1-hydroxy-1*H*-benzotriazol hydrat và 1,79g (9,34mmol, 2,2 đương lượng) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. 1,48g (21,23mmol, 5 đương lượng) hydroxylamin hydroclorua và 2,96ml (21,23mmol, 5 đương lượng) trietylamin sau đó được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng cách hút, rửa bánh lọc bằng 3ml axetonitril và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18; pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 815mg (74% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 252 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,98 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H).

Ví dụ 2.3B

3-(2-Bromo-4-clophenyl)-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin



0,81g (3,14mmol) 2-bromo-4-clo-*N*-hydroxybenzamit và 1,01g (7,28mmol, 2,32 đương lượng) kali cacbonat đầu tiên được nạp vào trong 20ml etanol, 338µl (3,92mmol, 1,25 đương lượng) 1,2-dibromoetan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trong

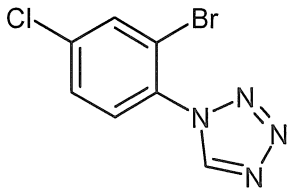
điều kiện hồi lưu trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và etyl axetat và nước được bổ sung vào phần cặn. Sau khi tách pha, pha hữu cơ trước tiên được rửa bằng nước và sau đó, bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat) và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-20%). Hiệu suất: 200mg (23% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 278 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 4,53-4,40 (m, 2H), 4,22-4,09 (m, 2H).

Ví dụ 2.4A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-1*H*-tetrazol



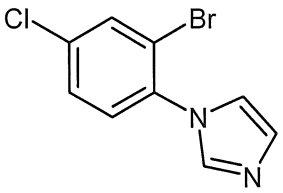
529mg (2,56mmol) 2-bromo-4-cloanilin và 500mg (7,69mmol, 3 đương lượng) natri azit đầu tiên được nạp vào trong 26ml axit axetic, 1,28ml (7,69mmol, 3 đương lượng) trietyl orthoformat được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc. Phần cặn được khuấy trong 17,5ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết hai lần trong mỗi trường hợp bằng 20ml dietyl ete. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 20-50%). Hiệu suất: 436mg (81% tinh khiết, 53% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 261 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,91 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H).

Ví dụ 2.5A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-1*H*-imidazol



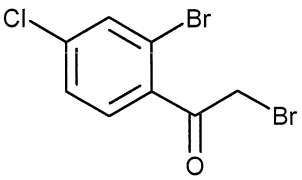
4,00g (19,4mmol) 2-bromo-4-cloanilin đầu tiên được nạp vào trong 11ml metanol, 2,20ml (19,4mmol, 1 đương lượng) oxalaldehyt được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. 88ml metanol, 2,07g (38,7mmol, 2 đương lượng) amoni clorua và 3,05ml (40,7mmol, 2,1 đương lượng) formaldehyt (37% trong nước) sau đó được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 1 giờ. 2ml axit phosphoric 85% được bổ sung từng giọt trong thời gian 10 phút, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng cơ bản được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và 200ml nước đá và 200ml diclometan được bổ sung vào phần cặn. Bằng cách khuấy mạnh và sử dụng natri cacbonat, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh từ từ tới độ pH = 9. Sau đó, các pha được tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat) và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol, 0-6%). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và cô đặc. 10 – 15ml dietyl ete được bổ sung vào phần cặn, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút và lọc bằng cách hút và sản phẩm được rửa bằng 3ml dietyl ete và làm khô. Hiệu suất: 1,40g (28% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 11]: Thời gian duy trì = 1,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 259 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,02 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

Ví dụ 2.6A

2-Bromo-1-(2-bromo-4-clophenyl)etanon

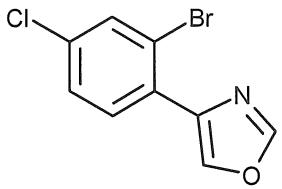


5,00g (21,4mmol) 2-bromo-4-cloaxetophenon đầu tiên được nạp vào trong 21,50ml axit axetic băng. Sau đó, 1,10ml (21,4mmol) brom được bổ sung từng giọt vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bằng cách khuấy, hỗn hợp cơ bản được làm ấm tới nhiệt độ 40°C và sau đó, duy trì ở nhiệt độ dưới 50°C bằng cách làm lạnh. Sau khi phản ứng đã hoàn thành, nhiệt độ được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 6,60g (độ tinh khiết 80%, 79% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,38 phút; MS (ESIpos): m/z = 310 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2.6B

4-(2-Bromo-4-clophenyl)-1,3-oxazol



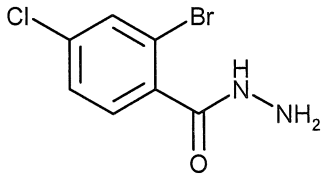
6,60g (16,90mmol) 2-bromo-1-(2-bromo-4-clophenyl)etanon đầu tiên được nạp vào trong 21,0ml axit formic, 4,26g (67,61mmol) amoni format khan sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 8 giờ. Sau đó, axit formic dư được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng bằng nước và etyl axetat. Hỗn hợp được kiềm hóa sử dụng natri cacbonat, pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ tập hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký nhanh pha thường (silicagel, gradien ete dầu mỏ/etyl axetat) và sản phẩm thô thu được theo cách này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18, pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%) Hiệu suất: 0,9g (21% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 258 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,74-8,79 (m, 1H), 8,55-8,59 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H).

Ví dụ 2.7A

2-Bromo-4-clobenzohydrazit



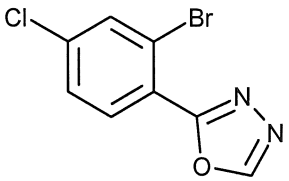
Trong môi trường argon, 1,50g (6,18mmol) axit 2-bromo-4-clobenzoic đầu tiên được nạp vào trong 58,2ml tetrahydrofuran, 1,50g (9,27mmol) 1,1´-cacbonyldiimidazol và 0,38g (3,09mmol) 4-dimetylaminopyridin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 3 giờ. Phản ứng cơ bản được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và 8,03ml (8,03mmol) dung dịch hydrazin (1M trong tetrahydrofuran) sau đó được bổ sung theo một phần. Thời gian hỗn hợp là 75 phút, và 8,03ml dung dịch hydrazin khác sau đó được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy thêm 30 phút nữa, 60ml diclometan và 60ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào đó. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô trên magie sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha thường (silicagel, gradien diclometan/metanol). Hiệu suất: 1,30g (82% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 11]: Thời gian duy trì = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 249 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,58 (br. s., 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,49 (br. s., 2H).

Ví dụ 2.7B

2-(2-Bromo-4-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol



1,30g (5,05mmol) 2-bromo-4-clobenzohydrazit đầu tiên được nạp vào trong 16,81ml (101,08mmol) trietyl orthoformat, 20mg axit para-toluensulphonic sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau đó, phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, và các tinh thể tạo ra được lọc bằng cách hút và rửa bằng pentan. Dịch cái được cô đặc, phần cặn được khuấy với pentan và các tinh thể tạo ra được lọc bằng cách hút, rửa bằng pentan và làm khô. Tổng sản lượng: 1,11g (80%

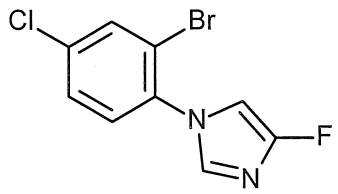
so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 258 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H).

Ví dụ 2.8A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-flo-1H-imidazol



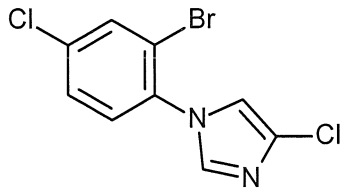
930µl (7,3mmol) 2-bromo-4-clo-1-flobenzen, 631mg (7,33mmol) 4-flo-1H-imidazol, 3,04g (22,0mmol) kali cacbonat và 32ml DMF được phân vào trong hai bình vi sóng và khuấy trong bình vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm lạnh, hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và 200ml nước được bổ sung cùng với khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, huyền phù được lọc và chất rắn được rửa bằng nước. Phần chất rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat 0-30%). Hiệu suất: 970mg (48% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,04 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H).

Ví dụ 2.9A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-imidazol



890µl (7,0mmol) 2-bromo-4-clo-1-flobenzen, 720mg (7,02mmol) 4-clo-1H-

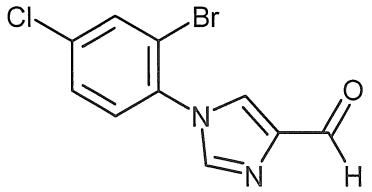
imidazol, 2,91g (21,1mmol) kali cacbonat và 30ml DMF được phân vào trong hai bình vi sóng và khuấy trong bình vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm lạnh, hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và 150ml nước lạnh được bổ sung cùng với khuấy. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút. Sau đó, huyền phù được lọc và chất rắn được rửa bằng nước đá và pentan và làm khô trong điều kiện chân không cao. Hiệu suất: 1,33g (64% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 293 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,05 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H).

Ví dụ 2.10A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt



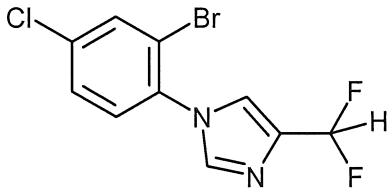
440µl (3,4mmol) 2-bromo-4-clo-1-flobenzen, 337mg (3,44mmol) 1H-imidazol-4-carbaldehyt, 1,43g (10,3mmol) kali cacbonat và 17ml DMF được khuấy trong bình vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm lạnh, metyl tert-butyl ete được bổ sung vào đó và pha hữu cơ được rửa ba lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 430mg (43% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,44 phút; MS (ESIpos): m/z = 287 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,83 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H).

Ví dụ 2.10B

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-(diflometyl)-1H-imidazol

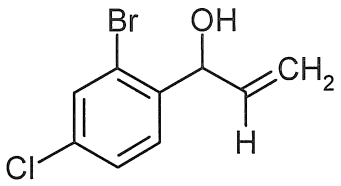


Ở nhiệt độ 0°C, 650µl (độ tinh khiết 90%, 4,4mmol) N-etyl-N-(triflo-lambda4-sulphanyl)etanamin được bổ sung vào dung dịch chứa 430mg (1,48mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt trong 8,4ml diclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. 25ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung từng giọt cho tới khi sự thoát khí cacbon dioxit không thể quan sát thấy nữa. Hỗn hợp này sau đó được chiết hai lần bằng diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha thường (silicagel, gradien xyclohexan/etyl axetat 0-50%). Hiệu suất: 235mg (52% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 307 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2.11A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)prop-2-en-1-ol (chất triệt quang)

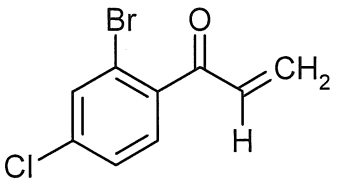


16,0g (72,9mmol) 2-bromo-4-clobenzaldehyt được hòa tan trong 320ml THF, và 94,8ml (c = 1 mol/l, 94,8mmol, 1,3 đương lượng) dung dịch chứa vinylmagie bromua trong THF được bổ sung từng giọt bằng cách khuấy ở nhiệt độ –70°C. Sau thời gian 2 giờ ở nhiệt độ –70°C, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 19,0g (89% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 5,94-5,83 (m, 2H), 5,35-5,32 (m, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H).

Ví dụ 2.11B

1-(2-Bromo-4-clophenyl)prop-2-en-1-on



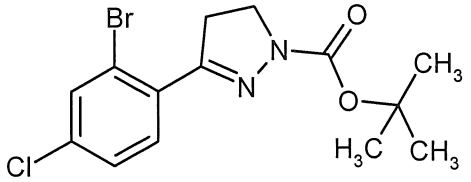
19,0g (65,2mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)prop-2-en-1-ol (chất triệt quang) được hòa tan trong 600ml etyl axetat, và 54,8g (195,7mmol, 3,0 đương lượng) axit 2-iodooxybenzoic được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ và sau đó, làm khô. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được đưa vào trong diclometan và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri sulphit bão hòa, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC (pha thường, ete dầu mỏ:etyl axetat 50:1). Hiệu suất: 13,0g (86% purity, 70% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 13]: Thời gian duy trì = 1,13 phút; MS (E SIpos): m/z = 247 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,90 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,03 (d, 1H).

Ví dụ 2.11C

tert-Butyl 3-(2-bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-cacboxylat



4,0g (16,3mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)prop-2-en-1-on được hòa tan trong 200ml metanol, và 3,1g (48,9mmol, 3,0 đương lượng) hydrazin hydrat được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 72 giờ và sau đó, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào trong diclometan và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô (3,07g, độ tinh khiết 33%) được hòa tan trong

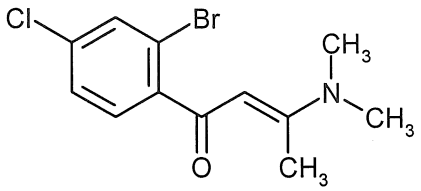
40ml diclometan, và 1,54g (7,06mmol, 0,43 đương lượng) di-tert-butyl dicacbonat, 0,95g trietylamin (9,3mmol, 0,57 đương lượng) và 57mg (0,47mmol, 0,03 đương lượng) 4-dimetylaminopyridin được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 6 giờ và sau đó, được pha loãng bằng diclometan. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và sau đó, làm khô trên magie sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC (pha thường, ete dầu mỏ:etyl axetat theo tỷ lệ 8:1) và sau đó, bằng TLC bào chế (ete dầu mỏ:etyl axetat theo tỷ lệ 5:1) các phần chứa sản phẩm cô đặc. Hiệu suất: 250mg (94% tinh khiết, 14% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 15]: Thời gian duy trì = 1,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 305 (M-t-Bu+H)$^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,88 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ 2.12A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-3-(dimetylamino)but-2-en-1-on (một chất đồng phân không đối quang)



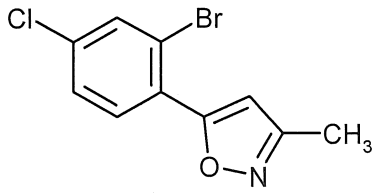
1,4g (6,0mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)etanon và 2,8g (21,0mmol, 3,5 đương lượng) 1,1-dimetoxy-N,N-dimetyletanamin được hòa tan trong 20ml dioxan, và hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng cơ bản được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và etyl axetat được bổ sung vào đó và pha nước được tách riêng. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (hai lần). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (50g silica, pha thường, xyclohexan/etyl axetat tỷ lệ từ 5:1 đến 1:1). Theo ^{1}H-NMR, chất đồng phân không đối quang Z hoặc E tinh khiết được tạo ra. Hiệu suất: 1,35g (73% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,69 phút; MS (ESIpos): m/z = 302 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,13-2,89 (m, 6H), 2,56 (s, 3H).

Ví dụ 2.12B

5-(2-Bromo-4-clophenyl)-3-metyl-1,2-oxazol



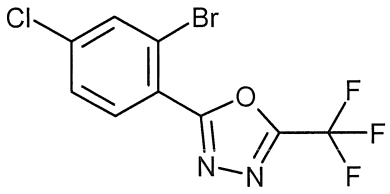
1,09g (3,59mmol) (2E)-1-(2-bromo-4-clophenyl)-3-(dimetylamino)but-2-en-1-on và 499mg (7,18mmol, 2,0 đương lượng) hydroxylamoni clorua trong 23ml nước và 23ml 1,2-dimetoxyetan được lắc ở nhiệt độ 60°C. Sau thời gian 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và pha loãng bằng etyl axetat, và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào đó. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (hai lần). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 930mg (95% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 272 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,00 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 2.13A

2-(2-Bromo-4-clophenyl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol



5,00g (20,0mmol) 2-bromo-4-clobenzohydrazit được hòa tan trong 100ml diclometan, và 5,47g (26,1mmol, 1,3 đương lượng) trifloaxetic anhydrit được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, 3,45g (34,1mmol, 1,7 đương lượng) trietylamin được bổ sung từng

giọt vào đó ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (300ml) và pha hữu cơ được rửa hai lần trong mỗi trường hợp bằng 300ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và hai lần trong mỗi trường hợp bằng 300ml dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được hòa tan trong 137ml thionyl clorua và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được đưa vào trong 500ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần bằng 500ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, một lần bằng 500ml nước và một lần bằng 500ml dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: ete dầu mỏ). Hiệu suất: 1,30g (20% so với lý thuyết).

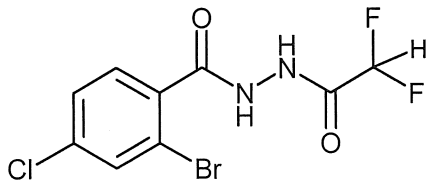
LC/MS [Phương pháp 15]: Thời gian duy trì = 1,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 328 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,30-7,85 (m, 2H), 7,85-7,59 (m, 1H),

^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -64,26 (s).

Ví dụ 2.14A

2-Bromo-4-clo-N'-(difloaxetyl)benzohydrazit



11,00g (44,0mmol) 2-bromo-4-clobenzohydrazit được hòa tan trong 400ml diclometan, và 9,98g (57,3mmol, 1,3 đương lượng) difloaxetic anhydrit được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, 7,58g (74,9mmol, 1,7 đương lượng) trietylamin được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (500ml) và pha hữu cơ được rửa hai lần trong mỗi trường hợp bằng 500ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và hai lần trong mỗi trường hợp bằng 500ml dung dịch nước natri

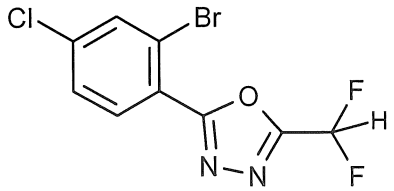
clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 5,20g (36% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 16]: Thời gian duy trì = 0,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 328 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,17 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,42 (t, 1H).

Ví dụ 2.14B

2-(2-Bromo-4-clophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



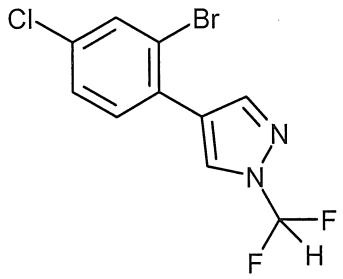
2,60g (7,90mmol) 2-bromo-4-clo-N'-(difloaxetyl)benzohydrazit được hòa tan trong 75ml thionyl clorua, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được đưa vào trong 100ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần bằng 100ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, một lần bằng 100ml nước và một lần bằng 100ml dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat 20:1). Hiệu suất: 1,80g (71% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 17]: Thời gian duy trì = 1,60 phút; MS (ESIpos): m/z = 310 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,12 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,60 (t, 1H).

Ví dụ 2.15A

4-(2-Bromo-4-clophenyl)-1-(diflometyl)-1H-pyrazol

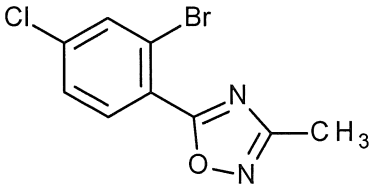


Trong môi trường argon và trong bình vi sóng, 610mg (2,50mmol) 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol [được mô tả trong tài liệu WO2014/159218 A1, paragraph 00218], 662mg (2,08mmol) 2-bromo-4-cloiodobenzen và 663mg (6,25mmol) natri cacbonat đầu tiên được nạp vào trong hỗn hợp của 5,57ml DMF và 1,73ml nước, và dung dịch được xối sạch bằng argon. Sau đó, 170mg (0,21mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi/diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được lắc trong bình kín ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước, các pha được tách và pha nước lại được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ tập hợp được làm khô trên magie sulphat, lọc và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (gradien xyclohexan/etyl axetat). Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 401mg (52% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 307 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2.16A

5-(2-Bromo-4-clophenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



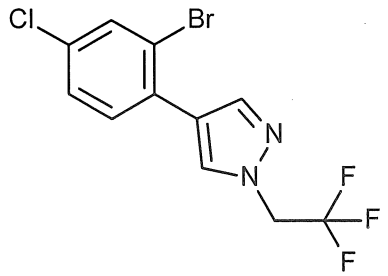
1,00g (4,25mmol) axit 2-bromo-4-clobenzoic đầu tiên được nạp vào trong 20,0ml diclometan, và 0,445ml oxalyl clorua (5,10mmol) sau đó được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng vài giọt (2-3 giọt) DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, 0,445ml oxalyl clorua nữa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Hỗn hợp được cô đặc và dung dịch chứa 0,315g (4,25mmol) N-hydroxyacetamidine trong 6,0ml pyridin được

bổ sung từng giọt vào phần cặn (phản ứng tỏa nhiệt). Sau khi bổ sung xong, tiếp tục thao tác khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp thu được theo cách này được cô đặc và phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (gradien xyclohexan/etyl axetat). Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 483mg (42% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 273 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2.17A

4-(2-Bromo-4-clophenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol

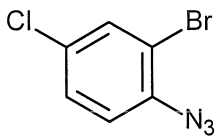


Tương tự như trong ví dụ 2.15A, 242mg (0,88mmol) 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol [được mô tả trong tài liệu WO2015/116886] được cho phản ứng với 232mg (0,73mmol) 2-bromo-4-cloiodobenzen. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 137mg (46% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 339 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2.18A

1-Azido-2-bromo-4-clobenzen



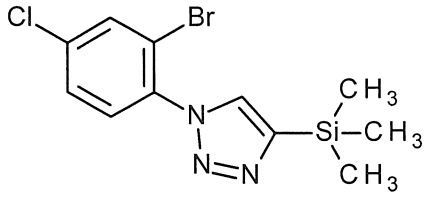
Ở nhiệt độ 0°C, 2,75g (26,6mmol) tert-butyl nitrit được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 5,00g (24,2mmol) 2-bromo-4-cloanilin và 3,35g (29,1mmol) trimetylsilyl azit trong 120,0ml axetonitril. Sau đó, hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ

trong phòng và được khuấy trong 72 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (diclometan). Hiệu suất: 5,60g (99% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,80 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H).

Ví dụ 2.18B

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol



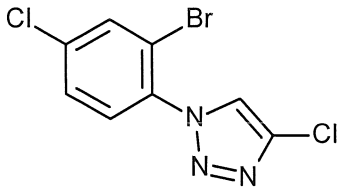
7,60g (77,4mmol) ethynyl(trimetylsilyl)silan được bổ sung vào dung dịch chứa 6,00g (25,8mmol) 1-azido-2-bromo-4-clobenzen trong 48,0ml toluen, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và cô đặc và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (hỗn hợp ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 10:1). Hiệu suất: 7,80g (91% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 13]: Thời gian duy trì = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 332 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,54 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 0,31 (s, 9H).

Ví dụ 2.18C

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol



38,77g (290,3mmol) N-closuxinimit và 8,43g (145,1mmol) kali florua được bổ sung vào dung dịch chứa 8,0g (24,2mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(trimetylsilyl)-

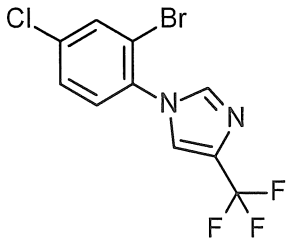
1H-1,2,3-triazol trong 250,0ml axetonitril, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 40 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc ở nhiệt độ trong phòng, và dịch lọc được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (gradien ete dầu mỏ/etyl axetat). Hiệu suất: 5,00g (69% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 14]: Thời gian duy trì = 1,55 phút; MS (ESIpos): m/z = 294 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H).

Ví dụ 2.19A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-imidazol



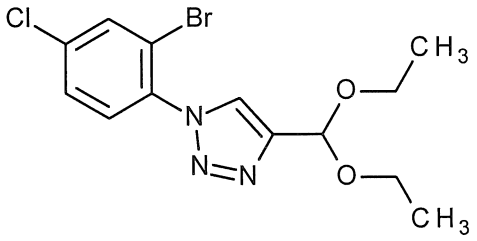
93µl (730µmol) 2-bromo-4-clo-1-flobenzen, 100mg (735µmol) 4-(triflometyl)-1H-imidazol, 305mg (2,20mmol) kali cacbonat và 3,7ml DMF được khuấy trong bình vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm lạnh, 40ml metyl tert-butyl ete và 15ml nước được bổ sung vào đó. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng metyl-tert-butyl ete. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 58mg (24% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,18 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H).

Ví dụ 2.20A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-(dietoxymetyl)-1H-1,2,3-triazol



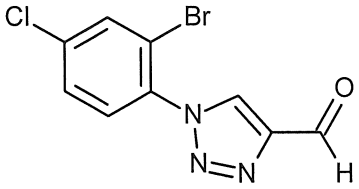
4,96g (38,7mmol) 3,3-dietoxyprop-1-yne được bổ sung vào dung dịch chứa 6,00g (25,8mmol) 1-azido-2-bromo-4-clobenzen trong 60,0ml toluen, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và cô đặc và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (hỗn hợp ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 10:1). Hiệu suất: 8,10g (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 13]: Thời gian duy trì = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 362 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,49 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 5,78-5,77 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 4H), 1,17 (t, 6H).

Ví dụ 2.20B

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehyt



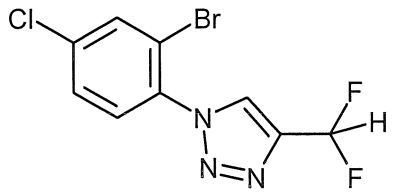
2,00g (5,50mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(dietoxymetyl)-1H-1,2,3-triazol được bổ sung vào hỗn hợp của 13,32g (221,8mmol) axit axetic trong 60ml nước, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng 40ml nước và được chiết bằng 300ml diclometan. Pha hữu cơ được rửa hai lần trong mỗi trường hợp bằng 200ml nước và hai lần trong mỗi trường hợp bằng 200ml dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 1,50g (91% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 13]: Thời gian duy trì = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 288 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,12 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H).

Ví dụ 2.20C

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol



3,15g (19,5mmol) dietylaminosulphur triflorua được bổ sung vào dung dịch chứa 2,80g (9,8mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehyt trong 60ml diclometan, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được bổ sung vào 200ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa làm lạnh bằng nước đá và trong mỗi trường hợp được chiết ba lần bằng 200ml diclometan. Các pha hữu cơ tập hợp được rửa trong mỗi trường hợp bằng 500ml nước và bằng 500ml dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô thu được theo cách này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (hỗn hợp ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 10:1). Hiệu suất: 2,07g (68% so với lý thuyết).

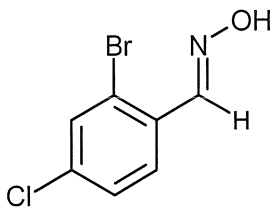
LC/MS [Phương pháp 14]: Thời gian duy trì = 1,49 phút; MS (ESIpos): m/z = 310 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,01 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,34 (t, 1H).

^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -112,23 (s, 2F).

Ví dụ 2.21A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-N-hydroxymetanimin (hỗn hợp E/Z)



8,00g (36,4mmol) 2-bromo-4-clobenzaldehyt được hòa tan trong 80ml metanol, và 5,38g (65,6mmol, 1,8 đương lượng) natri axetat được bổ sung vào đó. Sau đó, 2,79g

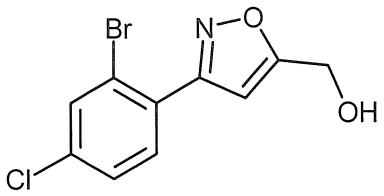
(40,1mmol) hydroxylamin hydroclorua được bổ sung từng ít một vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được đưa vào trong 200ml diclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng 100ml nước và 100ml dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat và lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cho phản ứng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 6,50g (72% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 18]: Thời gian duy trì = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 236 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H).

Ví dụ 2.21B

[3-(2-Bromo-4-clophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]metanol



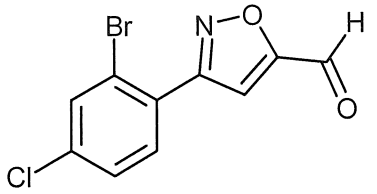
3,00g (12,8mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-N-hydroxymetanimin (hỗn hợp E/Z) được hòa tan trong 60ml diclometan, và 17,9g (19,2mmol, 1,5 đương lượng) dung dịch nước natri hypoclorit 8% và 1,44g (25,6mmol, 2,0 đương lượng) prop-2-yn-1-ol được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ và sau đó, được pha loãng bằng 100ml diclometan. Pha hữu cơ được rửa hai lần trong mỗi trường hợp bằng 100ml nước và một lần bằng 100ml dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat và lọc, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 3:1). Hiệu suất: 2,74g (74% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 19]: Thời gian duy trì = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 290 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,95 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,74 (t, 1H), 4,63 (d, 2H).

Ví dụ 2.21C

3-(2-Bromo-4-clophenyl)-1,2-oxazol-5-carbaldehyt

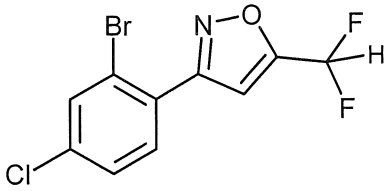


1,20g (4,20mmol) [3-(2-bromo-4-clophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]metanol được hòa tan trong 15ml diclometan, và dung dịch chứa 2,3g (5,4mmol, 1,3 đương lượng) Dess-Martin periodinan trong 15ml diclometan được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó, được pha loãng bằng 50ml diclometan. Pha hữu cơ được rửa một lần bằng 50ml hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, hai lần trong mỗi trường hợp bằng 50ml nước và một lần bằng 50ml dung dịch nước natri clorua bão hòa. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 1,20g (99% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,97 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H).

Ví dụ 2.21D

3-(2-Bromo-4-clophenyl)-5-(diflometyl)-1,2-oxazol



1,20g (4,20mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-1,2-oxazol-5-carbaldehyt được hòa tan trong 24ml diclometan, và 1,35g (8,4mmol, 2,0 đương lượng) dietylaminosulphur triflorua được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ và sau đó, được pha loãng bằng 60ml diclometan. Pha hữu cơ rửa hai lần trong mỗi trường hợp bằng 60ml nước và một lần bằng 60ml dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat và lọc, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 20:1). Hiệu suất: 1,21g (93% so với lý thuyết).

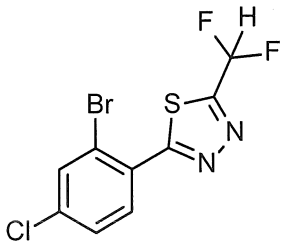
LC/MS [Phương pháp 15]: Thời gian duy trì = 1,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 310 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,00 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,56-7,30 (m, 2H).

^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -118,03 (d).

Ví dụ 2.22A

2-(2-Bromo-4-clophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol



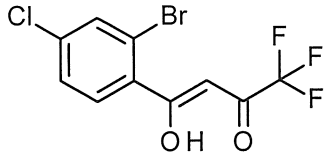
Hỗn hợp của 2,60g (7,9mmol) 2-bromo-4-clo-N'-(difloaxetyl)benzohydrazit và 3,5g (15,9mmol, 2,0 đương lượng) phospho pentasulfit trong 100ml toluen được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được phân chia thành 500ml etyl axetat và 500ml nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng 100ml 0,78mm dung dịch nước natri hypoclorit, 100ml nước và hai lần bằng 100ml nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ-etyl axetat theo tỷ lệ 10:1). Hiệu suất: 1,28g (49% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 15]: Thời gian duy trì = 1,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 327 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,13-8,10 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,69 (t, 1H).

Ví dụ 2.23A

4-(2-Bromo-4-clophenyl)-1,1,1-triflo-4-hydroxybut-3-en-2-on (hỗn hợp E/Z)

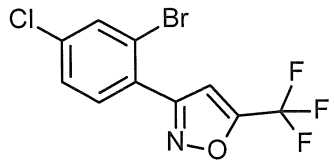


Bổ sung 2,22g (10,3mmol, 1,2 đương lượng) natri metoxit 25% trong metanol từng giọt vào dung dịch chứa 1,34g (9,4mmol, 1,1 đương lượng) etyl trifloaxetat trong 15ml metyl *tert*-butyl ete và sau đó, dung dịch chứa 2,00g (8,6mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl) etanon trong 5ml metyl *tert*-butyl ete được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng 50ml metyl *tert*-butyl ete, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (30ml), nước (30ml) và nước muối (30ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cho bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 2,57g (91% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 19]: Thời gian duy trì = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 330 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2.23B

3-(2-Bromo-4-clophenyl)-5-(triflometyl)-1,2-oxazol

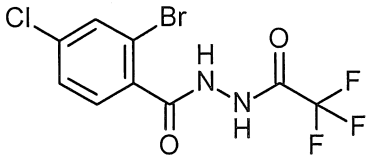


Bổ sung 0,60g (8,6mmol, 1,2 đương lượng) hydroxylamin hydroclorua vào dung dịch chứa 2,37g (7,2mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4,4,4-triflobutan-1,3-dion trong 10ml axit axetic. Sau khi khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ 90°C, hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ-etyl axetat 20:1). Hiệu suất: 2,20g (độ tinh khiết 94%, 88% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H).

Ví dụ 2.24A

2-Bromo-4-clo-N'-(trifloaxetyl)benzohydrazit



Bổ sung 5,47g (26,1mmol) trifloaxetic anhydrit ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng cách bổ sung 3,45g (34,1mmol) trietylamin ở cùng nhiệt độ vào dung dịch chứa 5,00g (20,0mmol) 2-bromo-4-clobenzohydrazit trong diclometan (100ml). Sau khi khuấy trong thời gian 22 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (300ml), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 300ml) và nước muối (2 x 300ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cho bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 5,00g (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

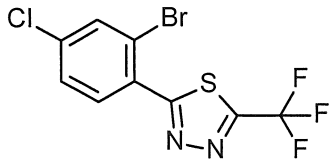
LC/MS [Phương pháp 19]: Thời gian duy trì = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 345 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,85 (brs, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H).

^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -73,73 (s, 3F).

Ví dụ 2.24B

2-(2-Bromo-4-clophenyl)-5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol



Hỗn hợp của 2,00g (5,8mmol) 2-bromo-4-clo-N'-(trifloaxetyl)benzohydrazit và 2,57g (11,6mmol) phospho pentasulfit trong toluen (100ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được phân chia thành etyl axetat (500ml) và nước (500ml). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng 0,78M natri hypoclorit (200ml), nước (200ml) và nước muối (2 x 200ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ) để tạo ra 1,29g (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

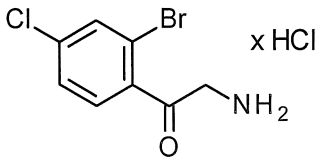
LC/MS [Phương pháp 20]: Thời gian duy trì = 1,37 phút; MS (ESIpos): m/z = 345 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,34-8,12 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H).

^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -57,92 (s, 3 F).

Ví dụ 2.25A

2-Amino-1-(2-bromo-4-clophenyl)etanon hydroclorua



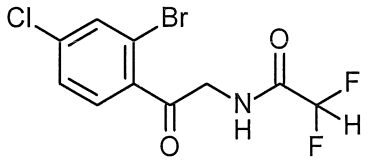
Bổ sung 2,29g (16,3mmol, 1,02 đương lượng) hexametylentetramin ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 5,00g (16,0mmol, 1,0 đương lượng) 2-bromo-1-(2-bromo-4-clophenyl)etanon trong cloroform (50ml). Sau khi khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, rửa bằng nước (50ml), làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn, chất rắn này được hòa tan trong metanol (50ml), và sau đó, 20ml axit clohydric đặc được bổ sung vào hỗn hợp và được tái hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 7,00g hợp chất nêu ở tiêu đề, hợp chất này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

LC-MS [phương pháp 13]: Thời gian duy trì = 0,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 250 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,43 (br s, 3H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 4,49 (s, 2H).

Ví dụ 2.25B

N-[2-(2-Bromo-4-clophenyl)-2-oxoetyl]-2,2-difloaxetamit



Bổ sung 4,76g (27,3mmol, 1,3 đương lượng) difloaxetic anhydrit và 3,62g

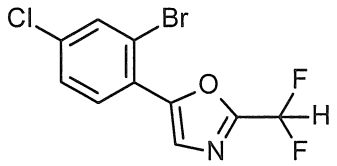
(35,7mmol, 1,7 đương lượng) trietylamin ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 6,00g (21,0mmol, 1,0 đương lượng) 2-amino-1-(2-bromo-4-clophenyl)etanon hydroclorua trong diclometan (200ml). Sau khi khuấy trong thời gian 22 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (300ml), rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 300ml) và nước muối (2 x 300ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ-etyl axetat theo tỷ lệ 3:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề. Hiệu suất: 3,00g (95% purity, 41% so với lý thuyết)

LC-MS [phương pháp 13]: Thời gian duy trì = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,29 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 4,53 (d, 2H).

Ví dụ 2.25C

5-(2-Bromo-4-clophenyl)-2-(diflometyl)-1,3-oxazol



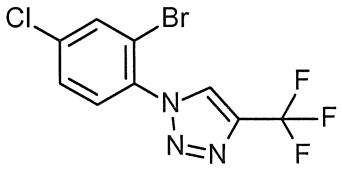
Bổ sung 3,91g (27,5mmol, 3,0 đương lượng) phospho pentoxit vào dung dịch chứa 3,00g (9,2mmol, 1,0 đương lượng) N-[2-(2-bromo-4-clophenyl)-2-oxoetyl]-2,2-difloaxetamit trong cloroform (300ml). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500ml) và được chiết bằng etyl axetat (500ml). Lớp nước được điều chỉnh tới độ pH = 7 bằng natri cacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2 x 500ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 500ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ-etyl axetat 50:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề. Hiệu suất: 1,21g (42% theo lý thuyết)

LC-MS [phương pháp 15]: Thời gian duy trì = 1,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,00-7,98 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,31 (t, 1H).

Ví dụ 2.26A

1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol



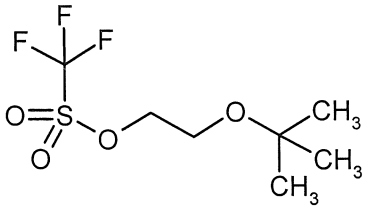
(10,4g, 44,7mmol) 1-azido-2-bromo-4-clobenzen được hòa tan trong axetonitril (600ml) trong bình thót cổ 3 cổ (có trang bị quả bóng rỗng để thu khí dư và tránh tạo ra áp lực: tuy nhiên, bóng vẫn giữ nguyên trống rỗng trong khi phản ứng) và (690mg, 4,8mmol) đồng(I)oxit được bổ sung vào đó. Triflopropyn (5g, dạng trụ) được thổi nhẹ nhàng qua dung dịch trong thời gian 10-15 phút cho tới khi hết sạch dạng trụ nêu trên. Sau khi đậy nắp bình và 3 ngày khuấy, sự chuyển đổi gần 80% thành sản phẩm được quan sát thấ, 1g khí nữa từ 5g dạng trụ nữa được bổ sung vào đó và dung dịch được khuấy qua đêm. Dung dịch được cô đặc và phần cặn được lọc qua nút silic oxit với heptan/DCM theo tỷ lệ 1:1. Nguyên liệu rửa giải được kết tinh từ heptan để tạo ra mẻ đầu tiên 9,5g, 0,9g khác được kết tủa từ dịch cái. Các mẻ được kết hợp. Hiệu suất: 10,4g (71% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,42 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H).

Ví dụ 3.1A

2-*tert*-Butoxyetyl triflometansulphonat

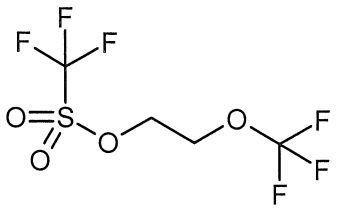


Ở nhiệt độ -78°C, 473mg (4,00mmol) 2-*tert*-butoxyetanol và 0,75ml (4,40mmol, 1,1 đương lượng) triflometansulphonic anhydrit với sự có mặt của 0,61ml (4,4mmol, 1,1 đương lượng) trietylamin được cho phản ứng theo phương pháp chung 7A. Sản phẩm thô được cho phản ứng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,38 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 1,19 (s, 9H).

Ví dụ 3.2A

2-(triflometoxy)etyl triflometansulphonat

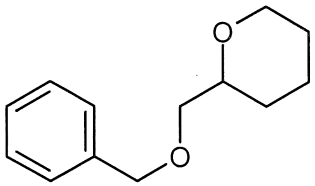


Ở nhiệt độ -78°C, 200mg (1,54mmol) 2-(triflometoxy)etanol và 0,29ml (1,69mmol, 1,1 đương lượng) triflometansulphonic anhydrit với sự có mặt của 0,24ml (1,69mmol, 1,1 đương lượng) trietylamin được cho phản ứng theo phương pháp chung 7A. Sản phẩm thô được cho phản ứng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,59-4,52 (m, 2H), 4,41-4,35 (m, 2H).

Ví dụ 3.3A

2-[(Benzyloxy)metyl]tetrahydro-2*H*-pyran (chất triệt quang)



Ở nhiệt độ 0°C, dung dịch chứa 25,0g (215mmol) tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetanol (chất triệt quang) trong 500ml THF được bổ sung từ từ từng giọt vào huyền phù của 9,47g (237mmol, 60% trong dầu khoáng) natri hydrua trong 500ml THF, và sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút nữa. Sau đó, 25,7ml (215mmol) benzyl bromua được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút nữa và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ nữa. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 200ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và các pha được tách. Pha nước được chiết hai lần bằng 200ml metyl *tert*-butyl ete.

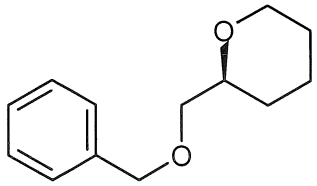
Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulphat và lọc, và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gradien etyl axetat/xyclohexan, khay silic oxit 340g, tốc độ dòng 1000ml/phút), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. Hiệu suất: 41,9g (94% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 3]: Thời gian duy trì = 2,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 207 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,37-7,25 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,47-3,28 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,58-1,37 (m, 4H), 1,25-1,13 (m, 1H).

Ví dụ 3.3B

(*S*)-2-[(Benzyloxy)metyl]tetrahydro-2*H*-pyran



Tách chất đồng phân đối ảnh cả 41,9g chất triệt quang từ ví dụ 3.3A tạo ra [ngoài 16,7g chất đồng phân đối ảnh (*R*) (chất đồng phân đối ảnh 1): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 5,28 phút; lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%, độ tinh khiết 93%, độ quay quang: $[\alpha]_{589}^{20,0}$ = +14,9° (c 0,43g/100cm^3, cloroform)] 17,0g hợp chất nêu ở tiêu đề trong ví dụ 3.3B (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 7,36 phút; lượng dư chất đồng phân đối ảnh 96%.

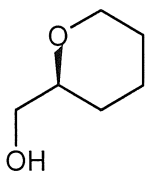
độ quay quang: $[\alpha]_{589}^{20,0}$ = -13,9° (c 0,61g/100cm^3, cloroform)

Phương pháp tách: cột: OD-H 5µm 250mm x 20mm; pha động: 95% isohexan, 5% 2-propanol; nhiệt độ: 25°C; tốc độ dòng: 25ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: OD-H 5µm 250mm x 4,6mm; pha động: 95% isohexan, 5% 2-propanol; tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện UV: 220nm.

Ví dụ 3.3C

(2*S*)-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetanol



3,51g (3,30mmol) paladi trên cacbon (10%) được bổ sung vào dung dịch chứa 17,0g (82,4mmol) (S)-2-[(benzyloxy)metyl]tetrahydro-2*H*-pyran (lượng dư chất đồng phân đối ảnh 96%, độ tinh khiết 96%) trong 120ml etanol, và hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện áp suất tiêu chuẩn qua đêm. Sau đó, 1,75g (1,65mmol) paladi trên cacbon (10%) khác được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 72 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Xelit và dịch lọc được cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, gradien diclometan/metanol) và các phần sản phẩm được giải phóng ra khỏi dung môi tạ nhiệt độ < 25°C và áp suất > 50 mbar. Hiệu suất: 8,23g (86% theo lý thuyết)

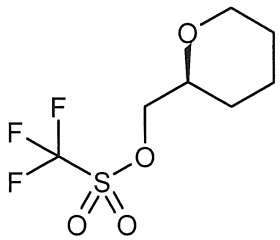
độ quay quang: $[\alpha]_{589}^{20,0}$ = + 9,1° (c 0,36g/100cm^3, cloroform), tham khảo trong A. Aponick, B. Biannic, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1330-1333.

GC/MS [Phương pháp 7]: Thời gian duy trì = 1,82 phút; MS: m/z = 116 $(M)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,51 (t, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H).

Ví dụ 3.3D

(2*S*)-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetyl triflometansulphonat

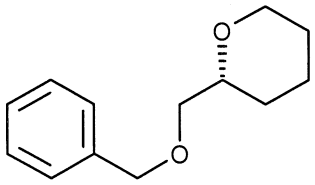


330mg (2,84mmol) (2*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetanol và 0,57ml (3,41mmol, 1,2 đương lượng) triflometansulphonic anhydrit với sự có mặt của 0,48ml (3,41mmol, 1,2 đương lượng) trietylamin được cho phản ứng theo phương pháp chung 7A. Sản phẩm thô được cho phản ứng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 4H), 1,28-1,14 (m, 1H).

Ví dụ 3.4A

(*R*)-2-[(Benzyloxy)metyl]tetrahydro-2*H*-pyran



Tách chất đồng phân đối ảnh của 41,9g chất triệt quang từ ví dụ 3.3A tạo ra 16,7g hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 3.4A (chất đồng phân đối ảnh 1): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 5,28 phút; lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%, độ tinh khiết 93%.

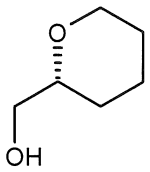
độ quay quang: $[\alpha]_{589}^{20,0} = +14,9°$ (c 0,43g/100cm^3, cloroform)

Phương pháp tách: cột: OD-H 5µm 250mm x 20mm; pha động: 95% isohexan, 5% 2-propanol; nhiệt độ: 25°C; tốc độ dòng: 25ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: OD-H 5µm 250mm x 4,6mm; pha động: 95% isohexan, 5% 2-propanol; tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện UV: 220nm.

Ví dụ 3.4B

(2*R*)-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetanol

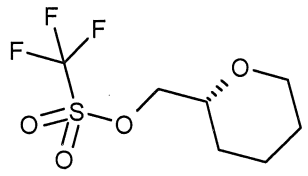


2,06g (1,94mmol) paladi trên cacbon (10%) được bổ sung vào dung dịch chứa 10,0g (48,5mmol) (*R*)-2-[(benzyloxy)metyl]tetrahydro-2*H*-pyran (lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%) trong 70ml etanol, và hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện áp suất tiêu chuẩn qua đêm. Sau đó, 1,03g (0,97mmol) paladi trên cacbon (10%) nữa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 72 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Xelit và dịch lọc được cô đặc. Phần cặn được sử dụng trong giai đoạn tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 5,36g (95% theo lý thuyết)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,51 (t, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H).

Ví dụ 3.4C

(2*R*)-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetyl triflometansulphonat

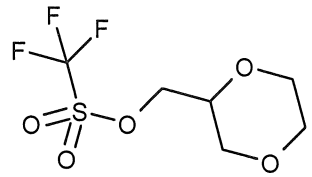


2,50g (21,5mmol) (2*R*)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetanol và 3,98ml (23,7mmol, 1,1 đương lượng) triflometansulphonic anhydrit với sự có mặt của 3,3ml (23,7mmol, 1,1 đương lượng) trietylamin được cho phản ứng theo phương pháp chung 7A. Sản phẩm thô được cho phản ứng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 5,4g (99% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 4H), 1,28-1,14 (m, 1H).

Ví dụ 3.5A

1,4-Dioxan-2-ylmetyl triflometansulphonat (chất triệt quang)

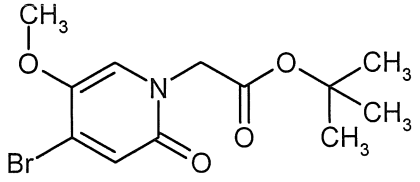


1,0g (8,04mmol) 1,4-dioxan-2-ylmetanol và 1,42ml (8,44mmol, 1,05 đương lượng) triflometansulphonic anhydrit với sự có mặt của 1,34ml (9,65mmol, 1,2 đương lượng) trietylamin được cho phản ứng theo phương pháp chung 7A. Sản phẩm thô được cho phản ứng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

GC/MS [Phương pháp 9]: Thời gian duy trì = 2,91 phút; MS: m/z = 250 $(M)^+$.

Ví dụ 4.1A

tert-Butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)axetat



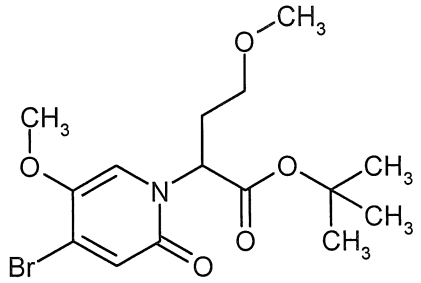
12,0g (58,8mmol) 4-bromo-5-metoxypyridin-2(1*H*)-on [được mô tả trong tài liệu WO 2014/154794] và 12,2g (88,2mmol, 1,5 đương lượng) kali cacbonat đầu tiên được nạp vào trong 267ml DMF, 10,6ml (70,6mmol, 1,2 đương lượng) tert-butyl bromoaxetat được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 80 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. 120ml nước được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút và lọc bằng cách hút và sản phẩm được rửa bằng nước, tạo huyền phù trong axetonitril và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol, 0-12%). Hiệu suất: 15,0g (80% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,49 phút; MS (ESIpos): m/z = 318 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,53 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Ví dụ 4.1B

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



Trong môi trường argon và ở nhiệt độ -70°C, 15ml (1,0M trong THF, 1,35 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 3,6g (10,9mmol) *tert*-butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)axetat trong 138ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút. 1,93ml (12,5mmol, 1,15 đương lượng) 2-metoxyetyl triflometansulphonat được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh xuống nhiệt độ -70°C, 4,9ml (1,0M trong THF, 0,45 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit được bổ sung từng giọt, tiếp theo sau 15 phút bằng 0,65ml (4,2mmol, 0,39 đương lượng) 2-metoxyetyl triflometansulphonat, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 15 phút

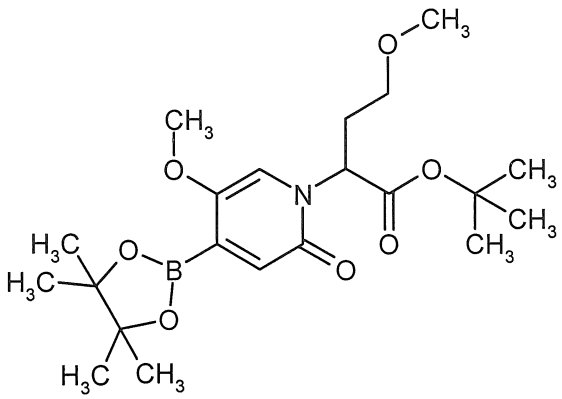
và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Trước tiên, 40ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa và sau đó, 40ml nước và 350ml etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat) và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-60%). Hiệu suất 3,09g (95% tinh khiết, 72% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 376 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,04 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 4H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 4.1C

tert-Butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang)

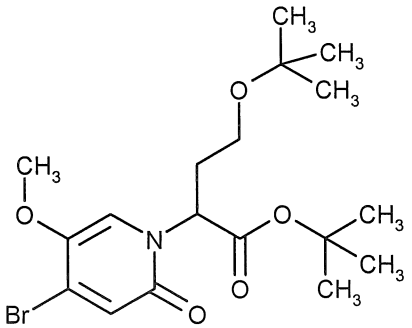


Trong môi trường argon, 6,00g (15,5mmol) *tert*-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxybutanoat (chất triệt quang), 4,32g (17,0mmol, 1,1 đương lượng) bis(pinacolato)diboron và 4,55g (46,4mmol, 3 đương lượng) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 84ml dioxan, 379mg (0,464mmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng dioxan. Dịch lọc được cô đặc và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không cao. Hiệu suất: 9,90g (độ tinh khiết 66%, định lượng).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,09 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,00 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,27 (s, 12H).

Ví dụ 4.2A

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-tert-butoxybutanoat (chất triệt quang)



Trong môi trường argon và ở nhiệt độ -70°C, 22,9ml (1,0M trong THF, 1,35 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 5,4g (16,9mmol) *tert*-butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)axetat trong 250ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút. 5,3g (độ tinh khiết 92%, 19,5mmol, 1,15 đương lượng) 2-*tert*-butoxyetyl triflometansulphonat được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Trước tiên, 100ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa và sau đó, 100ml nước và 300ml etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat) và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-50%). Hiệu suất: 4,73g (65% theo lý thuyết)

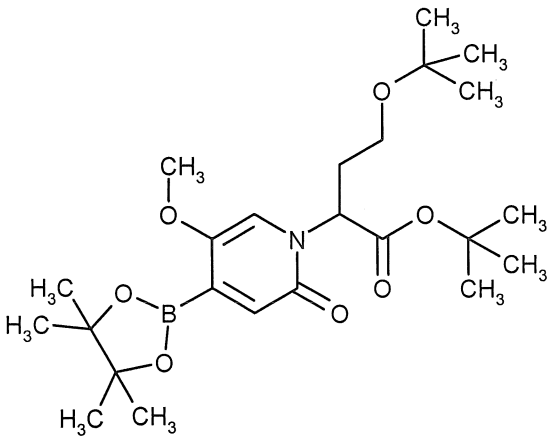
LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,08 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37-3,22 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,37-2,15 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

Ví dụ 4.2B

tert-Butyl 4-tert-butoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)

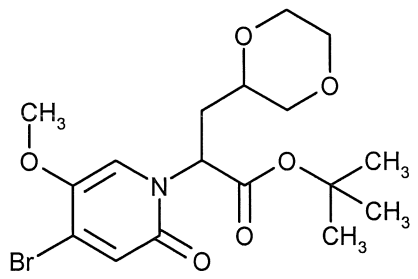


Trong môi trường argon, 4,7g (11,3mmol) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-tert-butoxybutanoat (chất triệt quang), 3,15g (12,4mmol, 1,1 đương lượng) bis(pinacolato)diboron và 3,32g (33,9mmol, 3 đương lượng) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 110ml dioxan, 277mg (0,339mmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng diclometan và axetonitril. Dịch lọc được cô đặc và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không cao. Hiệu suất: 7,68g (độ tinh khiết 68%, định lượng).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,08 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,03 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,31-2,13 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (s, 12H), 1,05 (s, 9H).

Ví dụ 4.3A

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



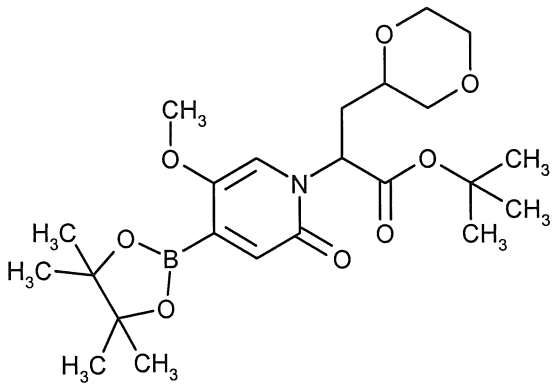
Trong môi trường argon và ở nhiệt độ -70°C, 6,7ml (1,0M trong THF, 1,35 đương

lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1,64g (4,95mmol) *tert*-butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)axetat trong 63ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút. 1,5g (5,7mmol, 1,15 đương lượng) 1,4-dioxan-2-ylmetyl triflometansulphonat được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Trước tiên, 30ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa và sau đó, 30ml nước và 150ml etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat) và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-65%). Hiệu suất: 1,59g (73% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 420 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4.3B

tert-Butyl 3-(1,4-dioxan-2-yl)-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

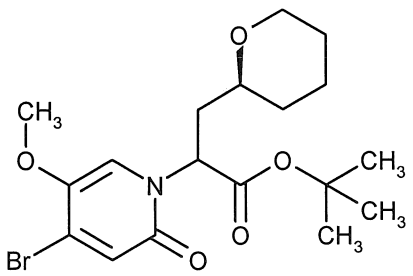


Trong môi trường argon, 560mg (1,3mmol) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), 366mg (1,44mmol, 1,1 đương lượng) bis(pinacolato)diboron và 386mg (3,9mmol, 3 đương lượng) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 13,6ml dioxan, 32mg (39µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng dioxan. Dịch lọc được cô đặc và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không

cao. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 1,13g (độ tinh khiết 53%, 98% so với lý thuyết).

Ví dụ 4.4A

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

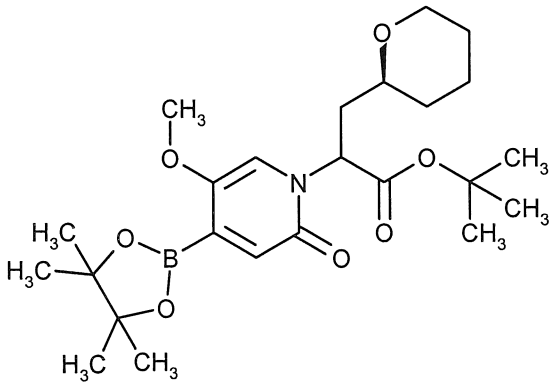


Trong môi trường argon và ở nhiệt độ -70°C, 7,4ml (1,0M trong THF, 1,35 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1,75g (5,50mmol) *tert*-butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)axetat trong 80ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút. 1,62g (6,33mmol, 1,15 đương lượng) (2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl triflometansulphonat được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Trước tiên, 30ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa và sau đó, 30ml nước và 100ml etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat) và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 20-35%). Hiệu suất 1,77g (94% tinh khiết, 72% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 416 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4.4B

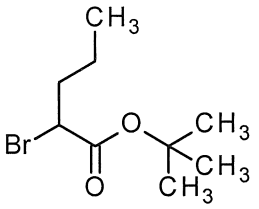
tert-Butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



Trong môi trường argon, 1,77g (3,98mmol, độ tinh khiết 94%) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), 1,11g (4,37mmol, 1,1 đương lượng) bis(pinacolato)diboron và 1,17g (11,9mmol, 3 đương lượng) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 40ml dioxan, 97,4mg (119µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng dioxan. Dịch lọc được cô đặc và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không cao. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 2,74g (độ tinh khiết 67%, 100% so với lý thuyết).

Ví dụ 4.5A

tert-Butyl 2-bromopentanoat (chất triệt quang)



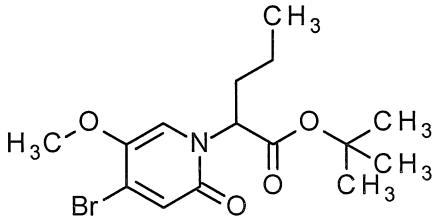
Axit 2-bromopentanoic (3,00g, 16,6mmol) được hòa tan trong tert-butyl axetat (56 ml, 410mmol), và axit percloric (71µl, độ tinh khiết 70%, 830µmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, 75ml nước được bổ sung vào đó. Pha hữu cơ được tách riêng và rửa bằng 50ml dung dịch nước natri cacbonat 5% và 20ml nước. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng cho

bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 3,40g (94% tinh khiết, 81% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 9]: Thời gian duy trì = 2,89 phút; MS (EIpos): m/z = 221 $[M-15]^+$.

Ví dụ 4.5B

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat (chất triệt quang)



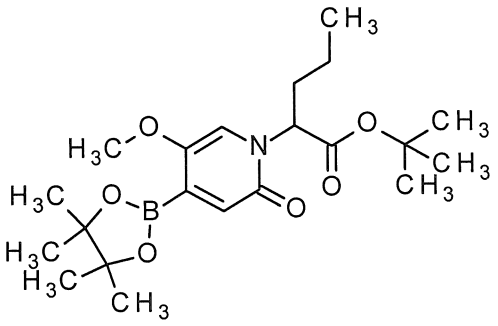
Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, (3,28g, 23,7mmol) kali cacbonat và tert-butyl 2-bromopentanoat (chất triệt quang) (5,00g, độ tinh khiết 90%, 19,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-5-metoxypyridin-2(1H)-on (3,40g, độ tinh khiết 95%, 15,8mmol) [được mô tả trong tài liệu WO 2014/154794] trong 70ml dimetylformamit, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 70 phút. Sau khi loại bỏ dimetylformamit và bổ sung 120ml nước và 120ml etyl axetat và tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng nước và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (gradien xyclohexan/etyl axetat 0-50%). Hiệu suất: 3,10g (53% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,09 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 4.5C

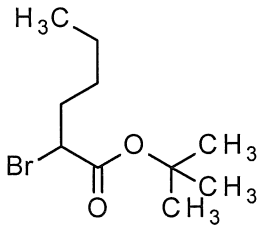
tert-Butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang)



Trong môi trường argon, 1,55g (4,22mmol) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat (chất triệt quang), 1,18g (4,64mmol, 1,1 đương lượng) bis(pinacolato)diboron và 1,24g (12,7mmol, 3 đương lượng) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 42ml dioxan, 207mg (0,253mmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng dioxan. Dịch lọc được cô đặc và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không cao. Hiệu suất: 3,02g (độ tinh khiết 57%, 100% so với lý thuyết). Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 4.6A

tert-Butyl 2-bromohexanoat (chất triệt quang)

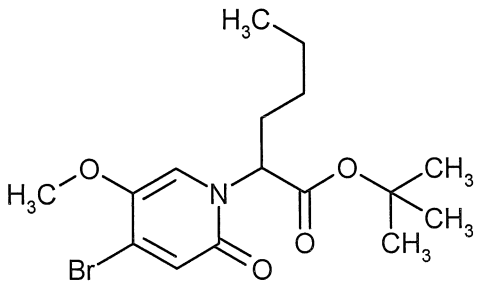


Axit 2-bromohexanoic (2,9 ml, 21mmol) được hòa tan trong tert-butyl axetat (69 ml, 510mmol), và axit percloric (88µl, độ tinh khiết 70%, 1,0mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, 100ml nước được bổ sung vào đó. Pha hữu cơ được tách riêng và rửa bằng 70ml dung dịch nước natri cacbonat 5% và 20ml nước. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 5,22g (95% tinh khiết, 96% so với lý thuyết).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,35 (t, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,22 (m, 4H), 0,89-0,84 (m, 3H).

Ví dụ 4.6B

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)hexanoat (chất triệt quang)

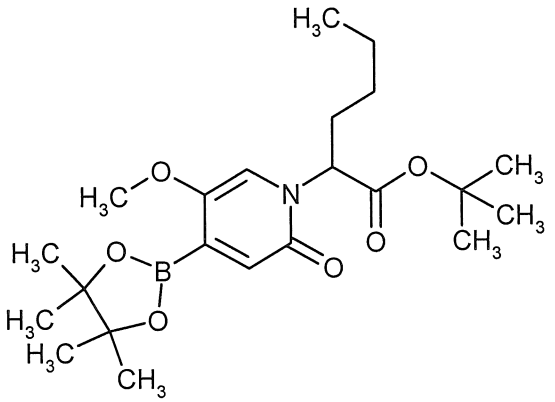


Trong môi trường argon và Ở nhiệt độ trong phòng, (196mg, 60% trong dầu khoáng, 4,89mmol) natri hydrua được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-5-metoxypyridin-2(1H)-on (1,00g, độ tinh khiết 95%, 4,66mmol) [được mô tả trong tài liệu WO 2014/154794] trong 2,4ml dimetylformamit và 9,4ml 1,2-dimetoxyetan, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút. (809mg, 9,31mmol) lithi bromua sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được xử lý trong bể siêu âm trong thời gian 10 phút. Dung dịch chứa (1,72g, độ tinh khiết 95%, 6,52mmol) tert-butyl 2-bromohexanoat (chất triệt quang) trong 1,8ml 1,2-dimetoxyetan sau đó được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm lạnh, dimetylformamit được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (gradien xyclohexan/etyl axetat 20-50%). Hiệu suất: 1,25g (72% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$.

Ví dụ 4.6.C

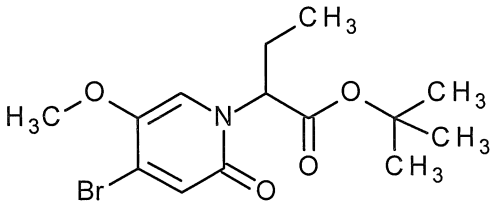
tert-Butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]hexanoat (chất triệt quang)



Trong môi trường argon, 600mg (1,60mmol) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)hexanoat (chất triệt quang), 448mg (1,76mmol, 1,1 đương lượng) bis(pinacolato)diboron và 472mg (4,81mmol, 3 đương lượng) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 16ml dioxan, 78,5mg (96,2µmol, 0,06 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng dioxan. Dịch lọc được cô đặc và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không cao. Hiệu suất: 1,16g (độ tinh khiết 57%, 98% so với lý thuyết). Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 4.7A

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanoat (chất triệt quang)



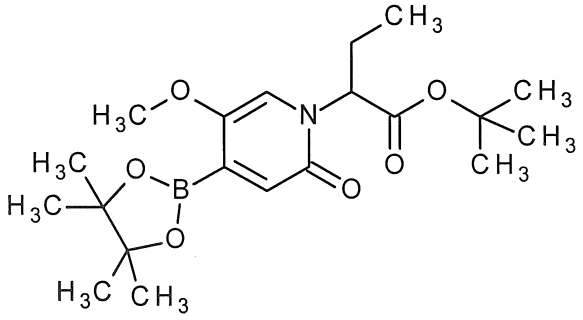
Trong môi trường argon và ở nhiệt độ -78°C, 21,22ml (1,0M trong THF, 1,35 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 5,00g (15,72mmol) *tert*-butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)axetat trong 295ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 phút. 2,14ml (16,50mmol, 1,05 đương lượng) etyl triflometansulphonat được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trước tiên, 30ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết hai lần trong mỗi trường hợp bằng 20ml tert-

butyl metyl ete. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 3,26g (60% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 346 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4.7B

tert-Butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)

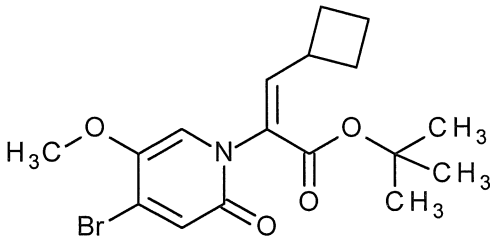


Trong môi trường argon, 5,00g (14,4mmol) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanoat (chất triệt quang), 4,03g (15,9mmol) bis(pinacolato)diboron và 4,25g (43,32mmol) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 105ml dioxan, 354mg (0,433mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc và làm khô bằng độ chân không cao. Hiệu suất: 9,69g (độ tinh khiết 50%, 58% so với lý thuyết). Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 312 $(M+H)^+$ [mảnh axit boronic].

Ví dụ 4.8A

tert-Butyl (2E)-2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylacrylat (chất triệt quang)



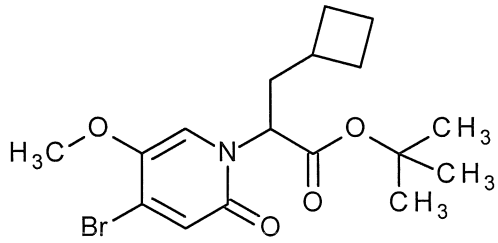
3,00g (9,43mmol) *tert*-butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat đầu tiên được nạp vào trong 60,0ml THF, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và 13,20ml (13,20mmol) bis(trimetylsilyl)lithi amit (1M trong THF) sau đó được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút và sau đó, được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 180ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ tập hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulphat, lọc và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 2,27g (62% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 384 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,15 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,15-1,70 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

Ví dụ 4.8B

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanoat (chất triệt quang)



Ở nhiệt độ trong phòng, 5,93ml dung dịch chứa phức 1,2-phenylenbis(diphenylphosphin)-hydridođồng (1:1) trong toluen [dung dịch tác nhân phản ứng "Hot Stryker´s", điều chế tương tự như trong B.A. Baker *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*,

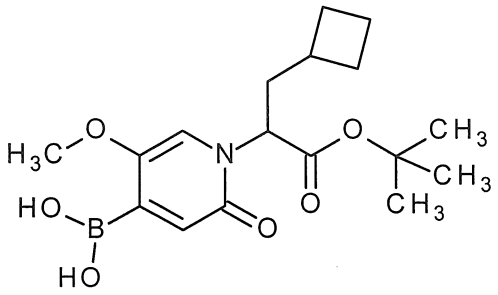
289-292], được bổ sung vào 318mg (0,83mmol) tert-butyl (2E)-2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylacrylat, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, các pha được tách và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ tập hợp được làm khô trên magie sulphat, lọc và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 271mg (85% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 386 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,35 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,03-4,88 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,84-1,58 (m, 4H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 4.8C

Axit [1-(1-tert-Butoxy-3-xyclobutyl-1-oxopropan-2-yl)-5-metoxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl]boric (chất triệt quang)

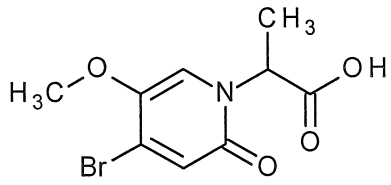


Trong môi trường argon, 1,00g (2,59mmol) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanoat (chất triệt quang), 723mg (2,85mmol) bis(pinacolato)diboron và 762mg (7,77mmol) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 27ml dioxan, 63,4mg (0,078mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng diclometan và axetonitril. Dịch lọc được cô đặc và làm khô bằng độ chân không cao. Hiệu suất: 1,77g (độ tinh khiết 51%, định lượng). Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 352 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4.9A

Axit 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoic (chất triệt quang)



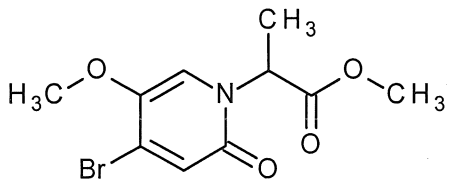
500mg (2,45mmol) 4-bromo-5-metoxypyridin-2(1H)-on [được mô tả trong tài liệu WO 2014/154794], 289mg (2,57mmol) kali tert-butoxit và 836mg (4,90mmol) magie-di-tert-butoxit đầu tiên được nạp vào trong 10,0ml THF, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Ở nhiệt độ 0°C, 375mg (2,45mmol) axit 2-bromopropanoic sau đó được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric 4M và pha loãng bằng 20ml etyl axetat và 20ml nước. Pha hữu cơ được tách riêng và pha nước lại được chiết bằng 20ml etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril). Trong khi cô đặc các phần chứa sản phẩm, các tinh thể tạo ra được lọc, rửa bằng nước và sau đó, làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C. Hiệu suất: 188mg (28% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 276 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,93 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,16-5,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,56 (d, 3H).

Ví dụ 4.9B

Metyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoat (chất triệt quang)



236mg (0,86mmol) axit 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoic (chất triệt quang) đầu tiên được nạp vào trong hỗn hợp của 6,00ml toluen và 3,00ml

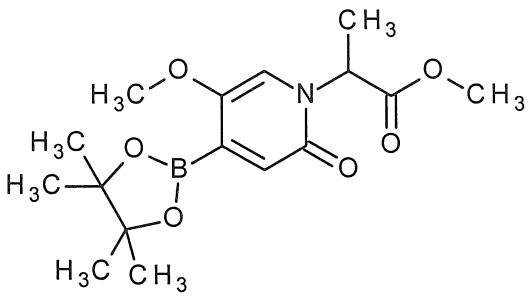
metanol. 0,86ml (diazometyl)(trimetyl)silan (2,0M trong dietyl ete) sau đó được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 210mg (85% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 290 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,47 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

Ví dụ 4.9C

Metyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]propanoat

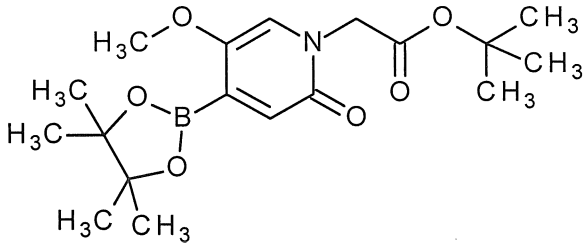


Trong môi trường argon, 210,0mg (0,72mmol) metyl 4-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoat (chất triệt quang), 201,2mg (0,80mmol) bis(pinacolato)diboron và 213,2mg (2,17mmol) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 6,91ml dioxan, 17,7mg (0,022mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng diclometan và axetonitril. Dịch lọc được cô đặc và làm khô bằng độ chân không cao. Hiệu suất: 399mg (độ tinh khiết 61%, định lượng). Sản phẩm thô được sử dụng không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 256 $(M+H)^+$ [mảnh axit boronic].

Ví dụ 4.10A

tert-Butyl [5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]axetat

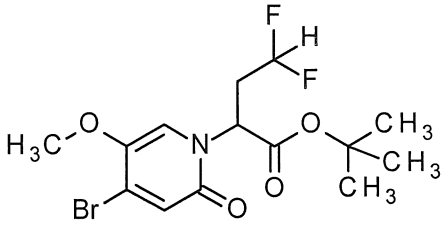


Trong môi trường argon, 800,0mg (2,51mmol) tert-butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat, 702,4mg (2,77mmol) bis(pinacolato)diboron và 740,3mg (7,54mmol) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 24,0ml dioxan, 61,6mg (0,075mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua kieselguhr, và rửa bánh lọc bằng diclometan và axetonitril. Dịch lọc được cô đặc và làm khô bằng độ chân không cao. Hiệu suất: 1,40g (độ tinh khiết 51%, định lượng). Sản phẩm thô được sử dụng không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 284 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4.11A

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4,4-diflobutanoat (chất triệt quang)



Trong môi trường argon và ở nhiệt độ -78°C, 6,20ml (1,0M trong tetrahydrofuran, 1,1 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1,79g (5,64mmol) *tert*-butyl (4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)axetat trong 43,6ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 phút. 1,81g (8,46mmol, 1,5 đương lượng) 2,2-difloetyl triflometansulfonat (tổng hợp theo tài liệu US6867284, trang 29) được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

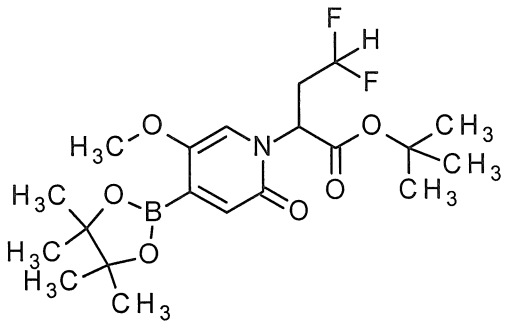
-78°C trong thời gian 45 phút và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, 50ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết hai lần trong mỗi trường hợp bằng 100ml etyl axetat. Các pha hữu cơ tập hợp được làm khô trên magie sulphat, lọc và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 1,06g (49% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 382 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,48 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,32-5,98 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,76-2,60 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ví dụ 4.11B

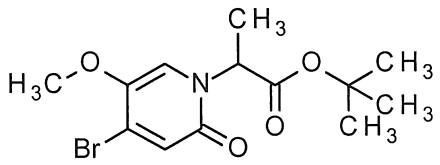
tert-Butyl 4,4-diflo-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)



Trong môi trường argon, 1,06g (2,76mmol) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4,4-diflobutanoat (chất triệt quang), 0,77g (3,04mmol) bis(pinacolato)diboron và 0,81g (8,28mmol) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 26ml dioxan, 67,6mg (0,08mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua Xelit, và rửa bánh lọc bằng diclometan và axetonitril. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm khô trong điều kiện chân không cao để tạo ra 1,94g sản phẩm thô (độ tinh khiết 61%), sản phẩm này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 4.12A

tert-Butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoat (chất triệt quang)

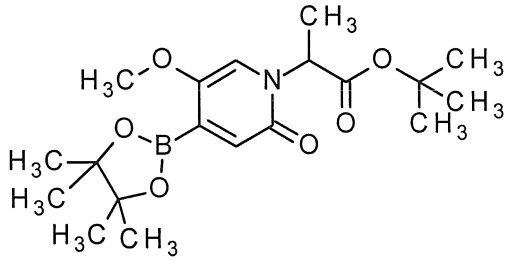


Trong môi trường argon, 12,00g (58,82mmol) 4-bromo-5-metoxypyridin-2(1H)-on [được mô tả trong tài liệu WO 2014/154794] được trộn kết hợp với 20,32g (147,04mmol) kali cacbonat trong 210ml DMF. Bổ sung 11,71ml (7,058mmol) tert-butyl 2-bromopropanoat (chất triệt quang) vào huyền phù này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 1080ml dung dịch nước natri clorua 10% và được chiết bằng 480ml etyl axetat. Các pha được tách và pha nước lại được chiết bằng 480ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp lại được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10%, làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 8,70g (45% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 332 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4.12B

tert-Butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]propanoat (chất triệt quang)



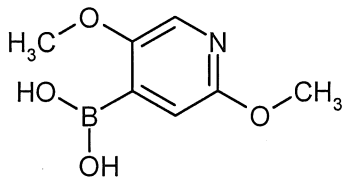
Trong môi trường argon, 13,0g (39,13mmol) tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoat (chất triệt quang), 10,93g (43,05mmol) bis(pinacolato)diboron và 11,42g (117,40mmol) kali axetat đầu tiên được nạp vào trong 284ml dioxan. Bổ sung 0,96g (1,17mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan vào huyền phù này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lọc qua Xelit, và rửa bánh lọc bằng 90ml etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc trong điều

kiện áp suất giảm và làm khô trong điều kiện chân không cao để tạo ra 1,94g sản phẩm thô (độ tinh khiết 50%), sản phẩm này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 298 $(M+H)^+$ [mảnh axit boronic].

Ví dụ 5.1A

Axit 2,5-dimetoxypyridin-4-ylboronic

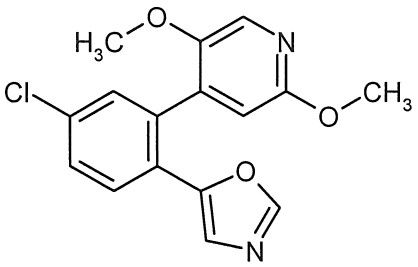


11,53g (82,9mmol) 2,5-dimetoxypyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 1A. Sản phẩm mong muốn kết tủa sau khi axit hóa pha nước. Hiệu suất: 9,53g (61% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,47 phút; MS (ESIpos): m/z = 184 $(M+H)^+$.

Ví dụ 5.1B

4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-2,5-dimetoxypyridin

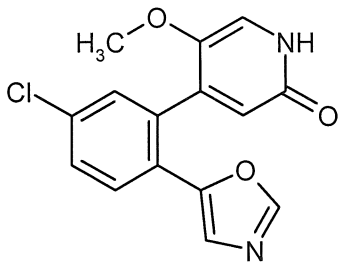


2,59g (10,0mmol) 5-(2-bromo-4-clophenyl)-1,3-oxazol và 2,38g (13,0mmol) axit 2,5-dimetoxypyridin-4-ylboronic với sự có mặt của 0,08 đương lượng của sản phẩm cộng dạng đơn phân [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua/diclometan và 3,0 đương lượng kali cacbonat trong dioxan được cho phản ứng theo phương pháp chung 2A. Hiệu suất: 1,92g (61% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 317 $(M+H)^+$.

Ví dụ 5.1C

4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1*H*)-on

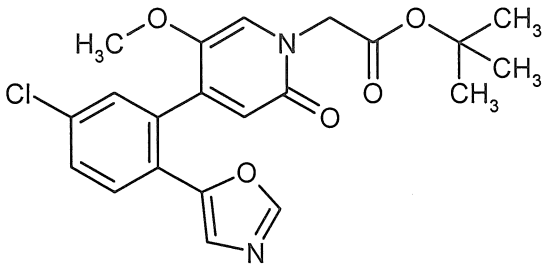


1,92g (6,07mmol) 4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-2,5-dimetoxypyridin và 20 đương lượng pyridinium hydroclorua trong dimetylformamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 3A ở nhiệt độ 100°C. Hiệu suất: 1,67g (94% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 303 $(M+H)^+$.

Ví dụ 5.1D

tert-Butyl {4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}axetat

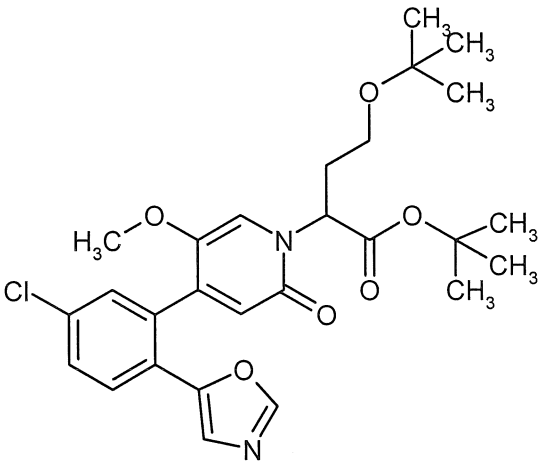


1,16g (3,75mmol) 4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1*H*)-on và 1,2 đương lượng *tert*-butyl bromoaxetat với sự có mặt của 1,5 đương lượng kali cacbonat trong 11ml dimetylformamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 4A ở nhiệt độ 100°C. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, hỗn hợp diclometan/metanol). Hiệu suất: 1,19g (76% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.1A

tert-Butyl 4-*tert*-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoat (chất triệt quang)

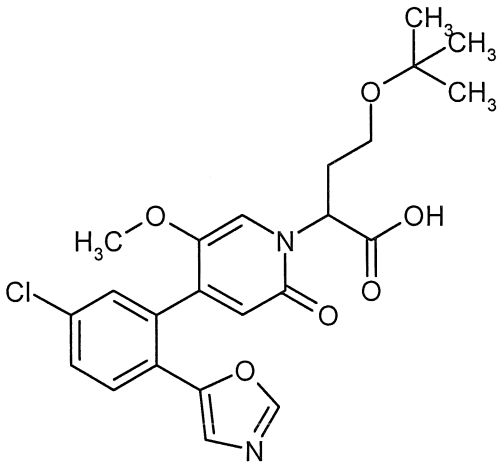


333mg (0,80mmol) *tert*-butyl {4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}axetat, 320mg (1,28mmol, 1,6 đương lượng) 2-*tert*-butoxyetyl triflometansulphonat và 0,96ml (0,96mmol, 1,2 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit (1M trong THF) trong 8ml THF được cho phản ứng theo phương pháp chung 8A. Sau khi xử lý nước, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 270mg (65% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.1B

4-*tert*-Butoxy-axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang)



270mg (0,52mmol) axit *tert*-butyl 4-*tert*-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoic (chất triệt quang) trong 15ml etanol và 7,5ml tetrahydrofuran với sự có mặt của 63mg (2,61mmol, 5,0 đương lượng)

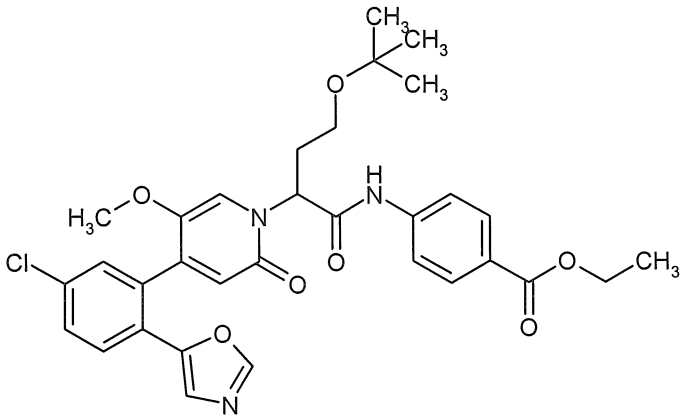
lithi hydroxit được cho phản ứng theo phương pháp chung 6C. Hiệu suất: 217mg (90% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,94 (br. s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,43-2,35 (m 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

Ví dụ 6.1C

etyl 4-[(4-*tert*-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)



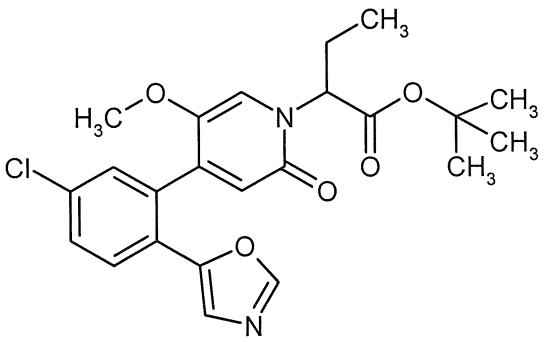
217mg (0,47mmol) axit 4-*tert*-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 86mg (0,52mmol, 1,1 đương lượng) etyl 4-aminobenzoat trong 8ml dimetylformamit được cho phản ứng với sự có mặt của 2,2 đương lượng *N,N*-diisopropyletylamin và 1,2 đương lượng HATU ở nhiệt độ trong phòng theo phương pháp chung 5B. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 145mg (49% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 608 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.2A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-

yl}butanoat (chất triệt quang)

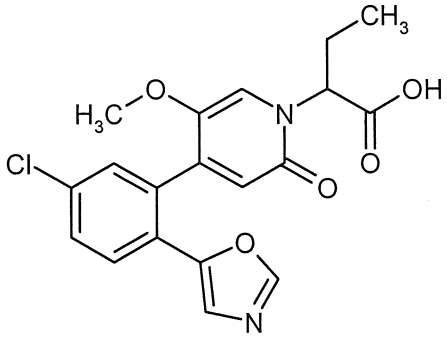


292mg (0,70mmol) *tert*-butyl {4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}axetat, 187mg (1,05mmol, 1,5 đương lượng) etyl triflometansulphonat và 0,84ml (0,84mmol, 1,2 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit (1M trong THF) trong 7ml THF được cho phản ứng theo phương pháp chung 8A. Sau khi xử lý nước, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 137mg (43% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 445 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.2B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang)

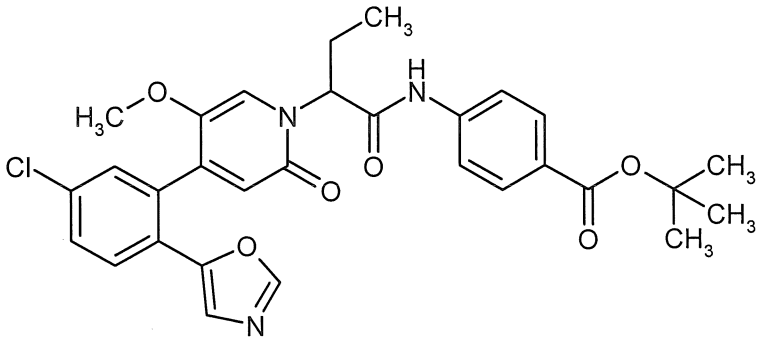


137mg (0,30mmol) axit *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) trong 5ml diclometan với sự có mặt của 0,47ml (6,04mmol, 20 đương lượng) axit trifloaxetic được cho phản ứng theo phương pháp chung 6A. Hiệu suất: 150mg (độ tinh khiết 85%, định lượng)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,45 phút; MS (ESIpos): m/z = 389 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.2C

tert-Butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)

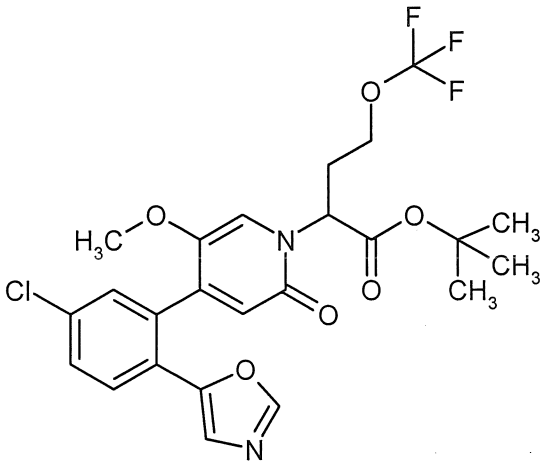


150mg (độ tinh khiết 85%, 0,33mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 69mg (0,36mmol, 1,1 đương lượng) tert-butyl 4-aminobenzoat trong 5ml dimetylformamit được cho phản ứng với sự có mặt của 2,2 đương lượng *N,N*-diisopropyletylamin và 1,2 đương lượng HATU ở nhiệt độ trong phòng theo phương pháp chung 5B. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (Reprosil C18, gradien axetonitril/nước). Hiệu suất: 138mg (75% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 564 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.3A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-(triflometoxy)butanoat (chất triệt quang)

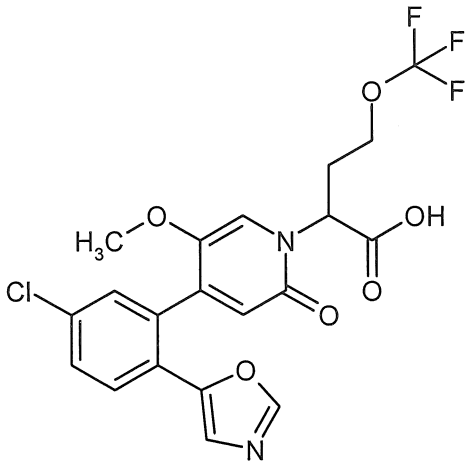


Theo ba mẻ, tổng cộng 633mg (1,52mmol) *tert*-butyl {4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}axetat và 617mg (2,35mmol, 1,5 đương lượng) 2-(triflometoxy)etyl triflometansulphonat với sự có mặt của 1,2 đương lượng bis(trimetylsilyl)lithi amit (1M trong THF) được cho phản ứng theo phương pháp chung 8A. Sau khi xử lý nước, các sản phẩm thô kết hợp được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 231mg (28% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 529 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.3B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-(triflometoxy)butanoic (chất triệt quang)

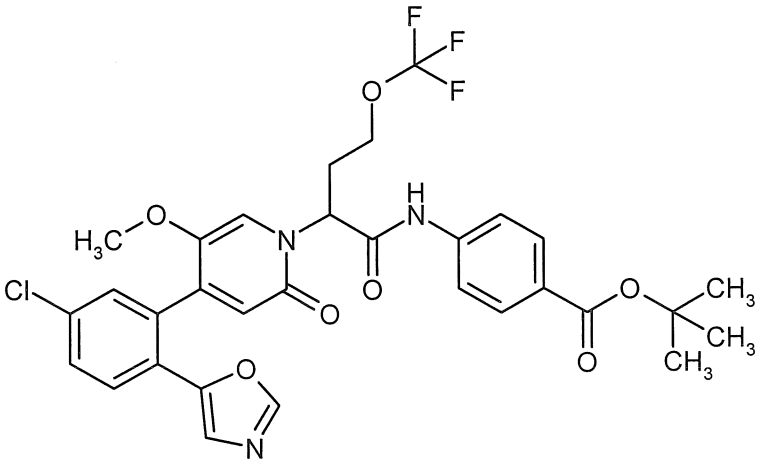


231mg (0,42mmol) axit *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-(triflometoxy)butanoic (chất triệt quang) trong 5ml diclometan với sự có mặt của 0,65ml (8,39mmol, 20 đương lượng) axit trifloaxetic được cho phản ứng theo phương pháp chung 6A. Hiệu suất: 266mg (định lượng)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 473 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.3C

tert-Butyl 4-{[2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-(triflometoxy)butanoyl]amino}benzoat (chất triệt quang)

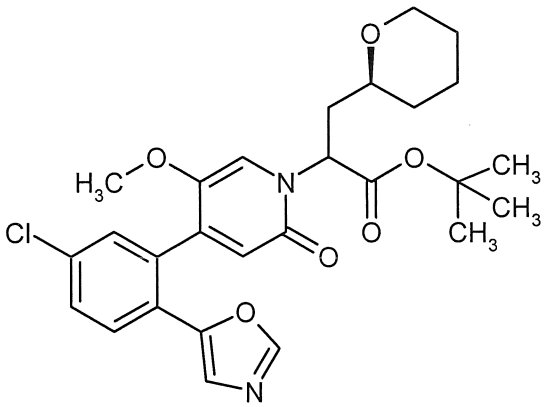


266mg (0,56mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-(triflometoxy)butanoic (chất triệt quang) và 120mg (0,62mmol, 1,1 đương lượng) tert-butyl 4-aminobenzoat trong 8ml dimetylformamit được cho phản ứng với sự có mặt của 2,2 đương lượng *N,N*-diisopropyletylamin và 1,2 đương lượng HATU ở nhiệt độ trong phòng theo phương pháp chung 5A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 172mg (độ tinh khiết 94%, 44% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,34 phút; MS (ESIpos): m/z = 648 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.4A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-3-[(2*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh)



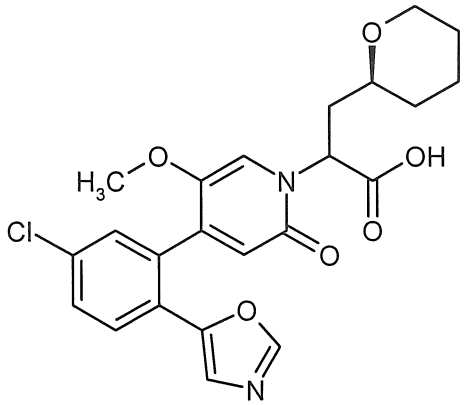
365mg (0,88mmol) *tert*-butyl {4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-

oxopyridin-1(2*H*)-yl}axetat, 386mg (độ tinh khiết 90%, 1,40mmol, 1,6 đương lượng) (2*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetyl triflometansulphonat và 1,05ml (1,05mmol, 1,2 đương lượng) bis(trimetylsilyl)lithi amit (1M trong THF) trong 10ml THF được cho phản ứng theo phương pháp chung 8A. Sau khi xử lý nước, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 198mg (43% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 515 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.4B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh)



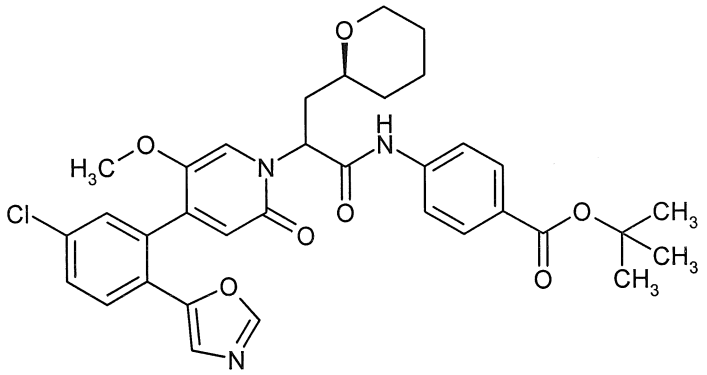
198mg (0,37mmol) *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-3-[(2*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh) trong 5ml diclometan với sự có mặt của 0,58ml (7,46mmol, 20 đương lượng) axit trifloaxetic được cho phản ứng theo phương pháp chung 6A. Hiệu suất: 222mg (độ tinh khiết 88%, định lượng)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,61 min/1,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $(M+H)^+$/459 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.4C

tert-Butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-3-[(2*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoat (hỗn hợp của các chất

đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh)

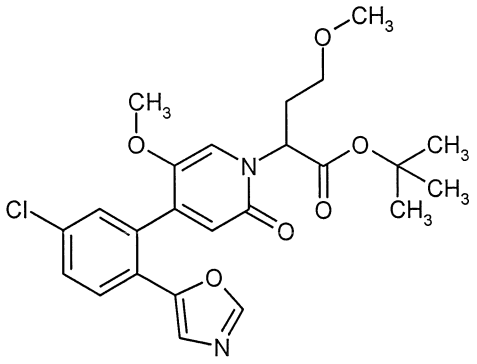


222mg (độ tinh khiết 88%, 0,43mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh) và 90mg (0,47mmol, 1,1 đương lượng) tert-butyl 4-aminobenzoat trong 10ml dimetylformamit được cho phản ứng với sự có mặt của 2,2 đương lượng *N,N*-diisopropyletylamin và 1,2 đương lượng HATU ở nhiệt độ trong phòng theo phương pháp chung 5A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 241mg (độ tinh khiết 86%, 77% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,38 min/2,42 phút; MS (ESIpos): m/z = 634 $(M+H)^+$/634 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.5A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



20ml dioxan được bổ sung vào 1270mg (1,95mmol, độ tinh khiết 65%) *tert*-butyl

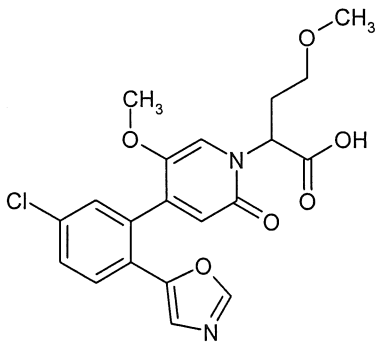
4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang), 504mg (1,95mmol, 1 đương lượng) 5-(2-bromo-4-clophenyl)-1,3-oxazol và 808mg (5,85mmol, 3 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 48mg (0,06mmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan/axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol, 0-6%). Các phần sản phẩm được kết hợp và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18, pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 660mg (71% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,18-4,95 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 4H), 3,24-3,13 (m, 4H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ví dụ 6.5B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



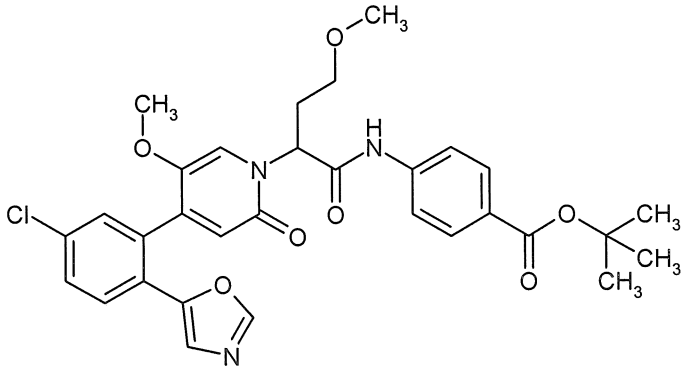
660mg (1,38mmol) *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 13,4ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 700mg (độ tinh khiết 80%, 97% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,39 phút; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,14 (br. s, 1H), 4,82 (br. s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 4H), 2,45-2,27 (m, 2H).

Ví dụ 6.5C

tert-Butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)



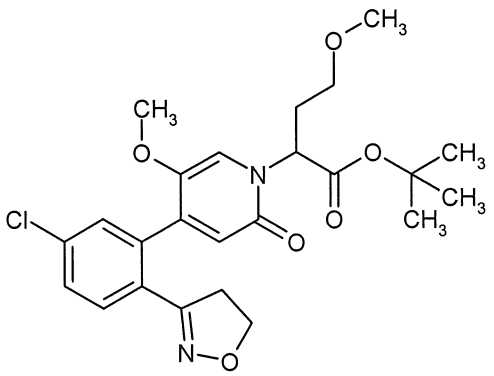
209mg (độ tinh khiết 80%, 0,400mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 116mg (0,600mmol) *tert*-butyl 4-aminobenzoat trong 3,3ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 210mg (88% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 594 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,71 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,76 (br. s, 1H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,46-2,38 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Ví dụ 6.6A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



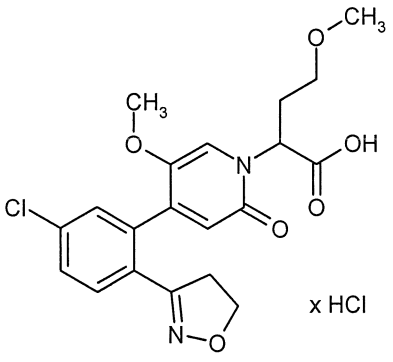
5,5ml dioxan được bổ sung vào 150mg (0,58mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol, 343mg (0,58mmol, độ tinh khiết 70%, 1 đương lượng) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 235mg (1,70mmol, 3 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 14mg (0,02mmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 50-100%). Hiệu suất: 166mg (95% tinh khiết, 58% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 477 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,64 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,33-4,16 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,39-3,08 (m, 7H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ví dụ 6.6B

Hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



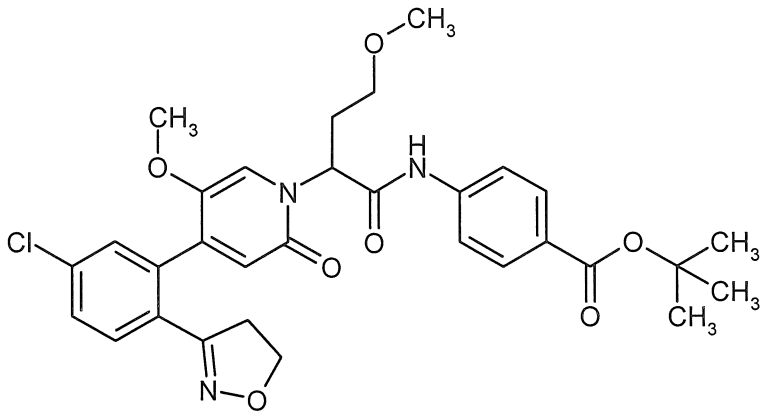
149mg (0,297mmol, độ tinh khiết 95%) *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 3,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 134mg (độ tinh khiết 95%, 94% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 421 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,64 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,21-4,92 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2 H), 3,53 (s, 3H), 3,40-3,04 (m, 7 H), 2,38-2,25 (m, 2H).

Ví dụ 6.6C

tert-Butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)



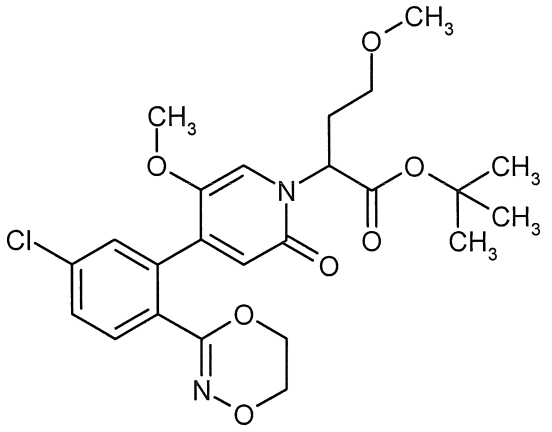
66mg (0,137mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 39,7mg (0,206mmol) *tert*-butyl 4-aminobenzoat trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 69,7mg (84% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 596 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,70 (br. s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 6H), 2,43-2,27 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Ví dụ 6.7A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



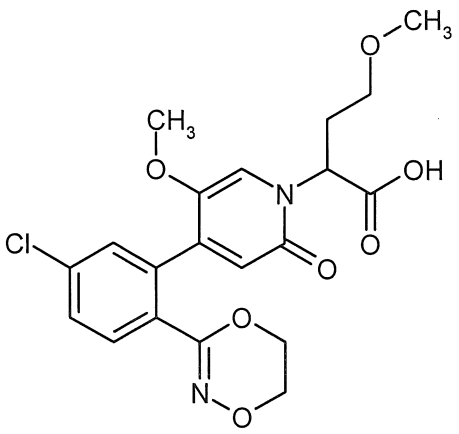
7,3ml dioxan được bổ sung vào 528mg (0,72mmol, độ tinh khiết 58%) *tert*-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang), 200mg (0,72mmol, 1 đương lượng) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin và 300mg (2,17mmol, 3 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 18mg (0,02mmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan/axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-100%). Hiệu suất: 70mg (20% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ví dụ 6.7B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



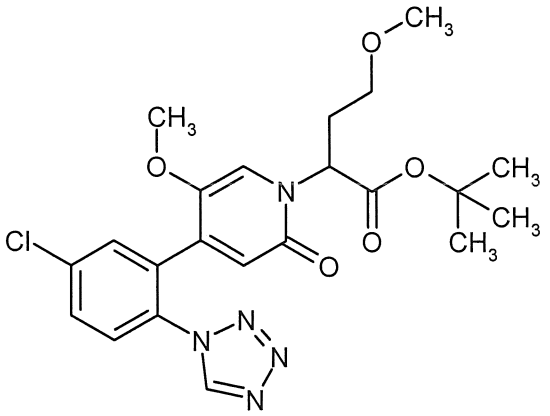
1,3ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) được bổ sung vào 70mg (0,142mmol) *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18; pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 36mg (92% tinh khiết, 54% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,32 phút; MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,91 (br. s, 1H), 7,67-7,49 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 5H), 2,39-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 6.8A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



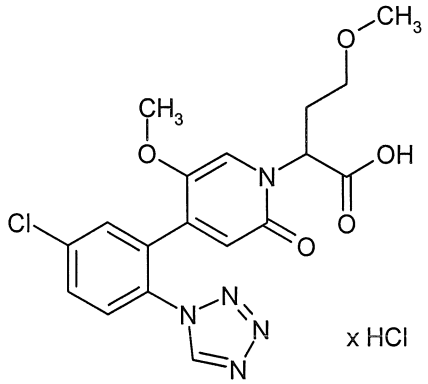
7,0ml dioxan được bổ sung vào 225mg (0,70mmol, độ tinh khiết 81%) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1*H*-tetrazol, 425mg (0,72mmol, độ tinh khiết 70%, 1 đương lượng) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 291mg (2,11mmol, 3 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 17mg (0,02mmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 50-100%). Các phần sản phẩm được kết hợp và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18, pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 64mg (19% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,64 (s, 1H), 7,86-7,70 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 6.8B

Hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



64mg (0,134mmol) *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong

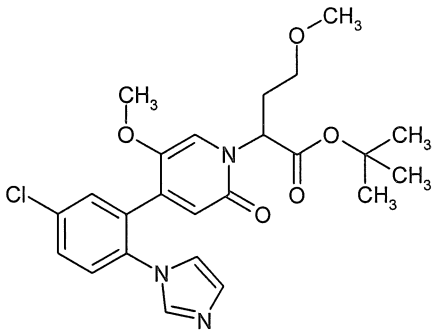
1,3ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 58mg (độ tinh khiết 95%, 90% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 420 $(M+H)^+$,

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,66 (s, 1H), 7,87-7,73 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,61 (br. s, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H).

Ví dụ 6.9A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



5ml dioxan được bổ sung vào 368mg (0,504mmol, độ tinh khiết 58%) *tert*-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang), 130mg (0,504mmol, 1 đương lượng) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1*H*-imidazol và 492mg (1,51mmol, 3 đương lượng) xesi cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 41mg (0,05mmol, 0,1 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 30-100%). Các phần sản phẩm được kết hợp và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18, pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 44mg (18% theo lý thuyết)

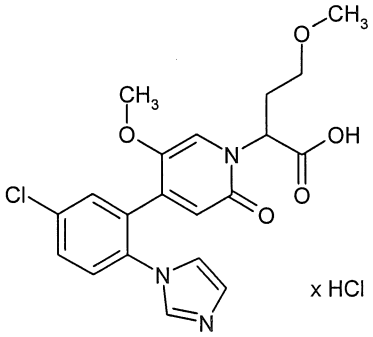
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 474 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,67 (dd, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,53 (d,

1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 6,9B

hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



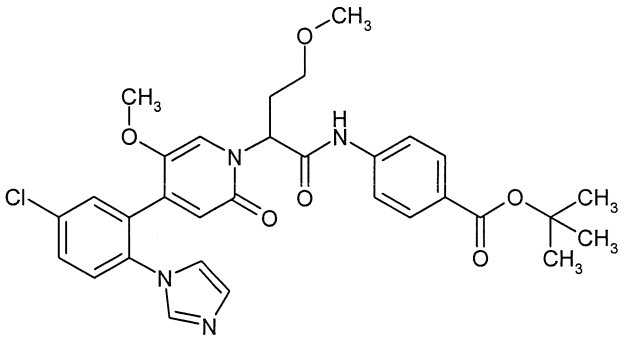
42mg (0,089mmol) *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 3,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 43mg (độ tinh khiết 92%, 99% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,38 (s, 1H), 7,88-7,71 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,02 (br. s, 1H), 3,36-3,25 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 2H).

Ví dụ 6.9C

tert-Butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)



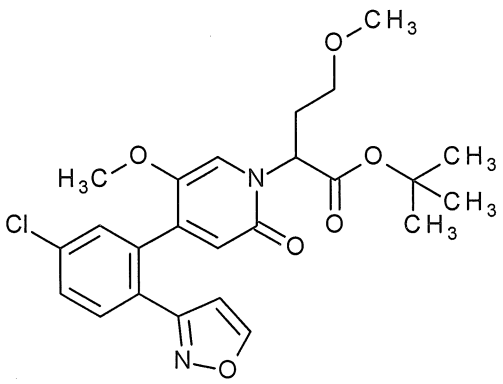
40mg (độ tinh khiết 92%, 0,081mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 23,5mg (0,122mmol) *tert*-butyl 4-aminobenzoat trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 34,6mg (72% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 593 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,65 (br. s, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Ví dụ 6.10A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

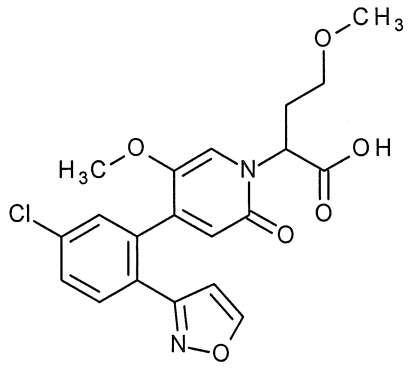


3,8ml dioxan được bổ sung vào 2,8ml dung dịch chứa 264mg (625µmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) trong dioxan, 170mg (độ tinh khiết 95%, 625µmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-1,2-oxazol và 259mg (1,87mmol, 3 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 30,6mg (37,5µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-70%). Hiệu suất: 210mg (độ tinh khiết 80%, 57% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$,

Ví dụ 6.10B

axit 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

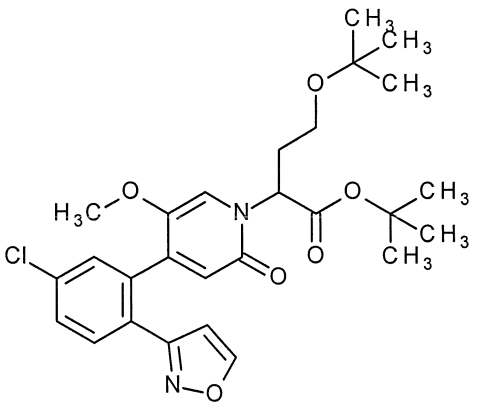


Dung dịch nước lithi hydroxit (3,5 ml, 0,50 M, 1,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 210mg (độ tinh khiết 80%, 354µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) trong 7,6ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 20 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N. Hỗn hợp được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18, pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 140mg (94% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$,

Ví dụ 6.11A

tert-Butyl 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang)

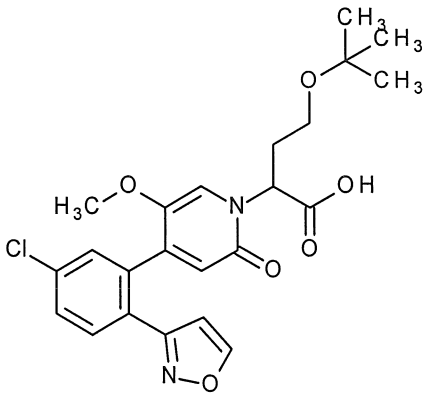


4,6ml dioxan được bổ sung vào 1,7ml dung dịch chứa 402mg (độ tinh khiết 68%, 588µmol) tert-butyl 4-tert-butoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) trong dioxan, 160mg (588µmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-1,2-oxazol và 244mg (1,76mmol, 3 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 28,8mg (35,3µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-35%). Hiệu suất: 118mg (39% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.11B

Axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang)

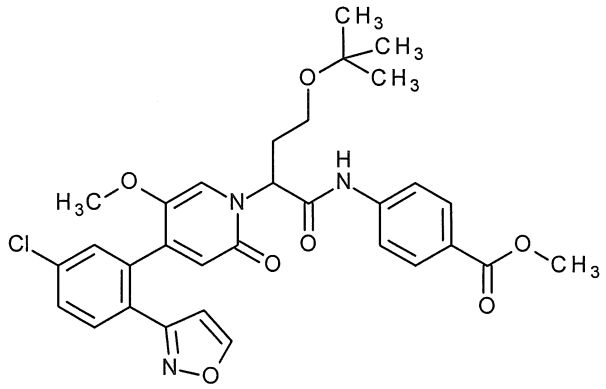


Dung dịch nước lithi hydroxit (1,4 ml, 0,50 M, 700µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 90,0mg (độ tinh khiết 80%, 139µmol) tert-butyl 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang) trong 3,0ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó, ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N (700µl, 1,0M, 700µmol). Hỗn hợp được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18, pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 56mg (88% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.11C

Metyl 4-[(4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)

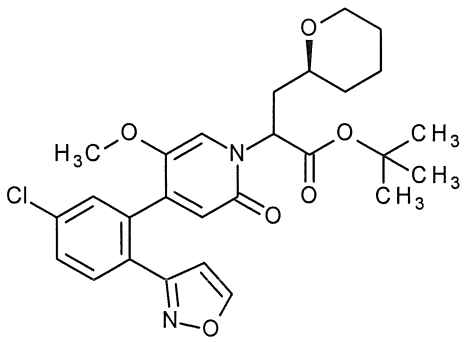


96,0mg (208µmol) axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 48,2mg (312µmol) metyl 4-aminobenzoat trong 1,8ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 108mg (87% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 594 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.12A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



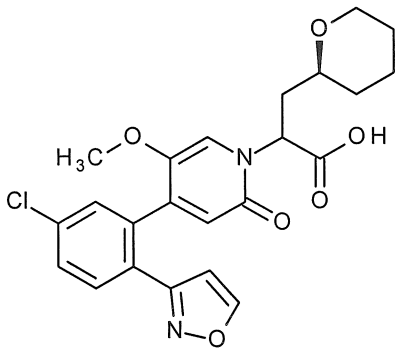
332mg (2,40mmol) kali cacbonat được bổ sung vào 8,7ml dung dịch chứa 741mg (độ tinh khiết 50%, 800µmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (chất triệt quang) trong dioxan và 207mg (800µmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-1,2-oxazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 39,2mg (48,0µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-50%). Hiệu suất: 350mg (độ tinh khiết 80%, 68% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 515 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.12B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



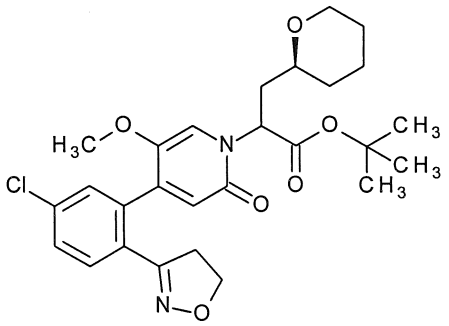
Dung dịch nước lithi hydroxit (5,4 ml, 0,50 M, 2,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 350mg (độ tinh khiết 80%, 544µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) trong 12ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 20 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N (2,7 ml, 1,0 M, 2,7mmol). Hỗn hợp được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18, pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 190mg (76% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.13A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-

1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

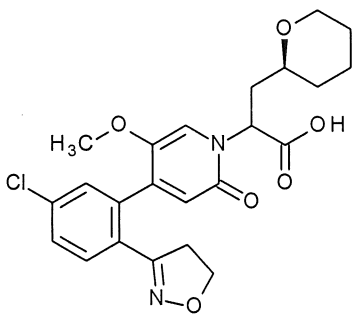


9ml dioxan được bổ sung vào 5,0ml dung dịch chứa 899mg (độ tinh khiết 67%, 1,30mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) trong dioxan, 339mg (1,30mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol và 539mg (3,90mmol, 3 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 63,7mg (78µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-50%). Hiệu suất: 410mg (độ tinh khiết 80%, 49% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.13B

axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

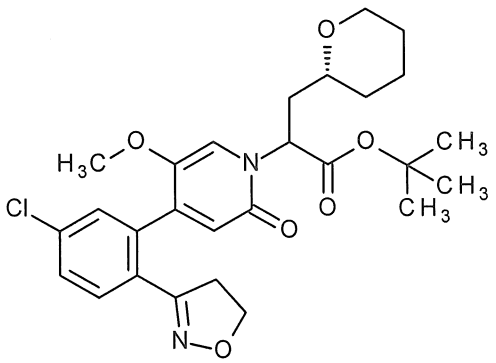


450mg (độ tinh khiết 80%, 696µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) được cho phản ứng trong 25ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 270mg (84% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.14A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



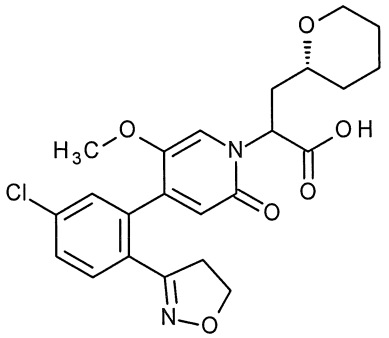
20ml dioxan được bổ sung vào 500mg (1,92mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol, 2,07g (độ tinh khiết 43%, 1,92mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 796mg (5,76mmol) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 47,0mg (57,6µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-50%). Hiệu suất: 430mg (80% tinh khiết, 35% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.14B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-

1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

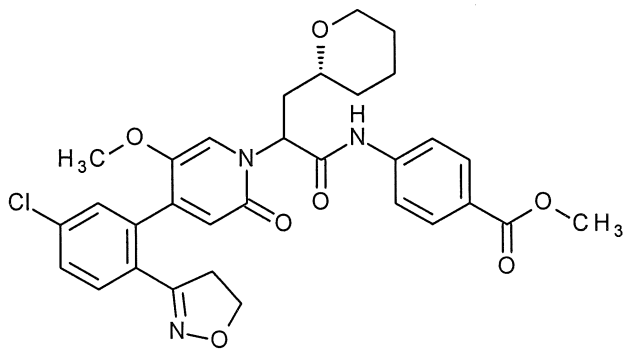


430mg (độ tinh khiết 80%, 665µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) được cho phản ứng trong 9,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 286mg (93% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,86min; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.14C

Metyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

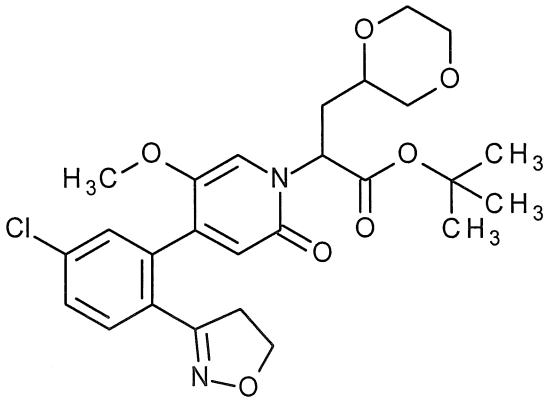


86,0mg (187µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 43,2mg (280µmol, 1,5 đương lượng) metyl 4-aminobenzoat trong 2,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 98mg (89% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,01/2,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 594/594 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.15A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[1,4-dioxan-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

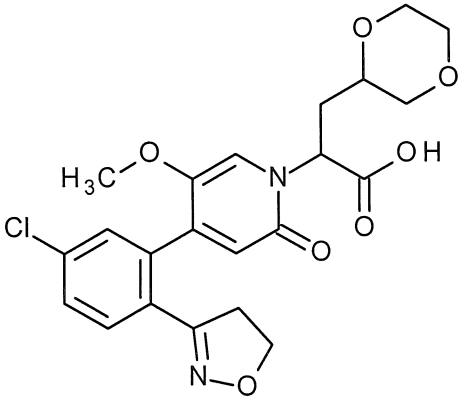


15ml dioxan được bổ sung vào 1,06g (độ tinh khiết 67%, 1,52mmol) tert-butyl 3-[1,4-dioxan-2-yl]-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), 400mg (1,52mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol và 630mg (4,56mmol, 3 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 74,5mg (91,2µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-50%). Hiệu suất: 422mg (94% tinh khiết, 50% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 519 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.15B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[1,4-dioxan-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

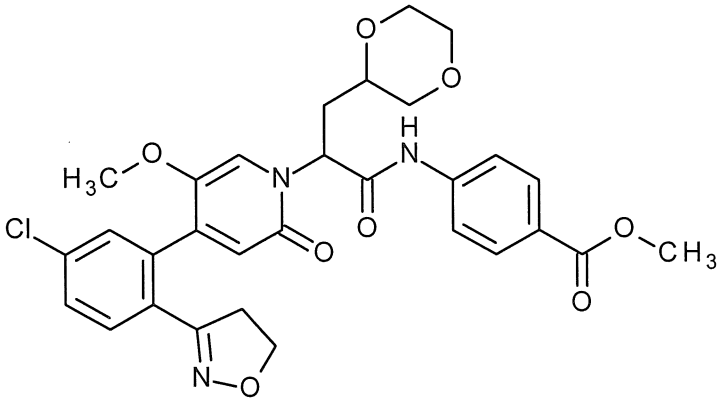


421mg (độ tinh khiết 94%, 763µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[1,4-dioxan-2-yl]propanoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) được cho phản ứng trong 7,6ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 359mg (độ tinh khiết 85%, 86% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.15C

Metyl 4-{[2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoyl]amino}benzoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

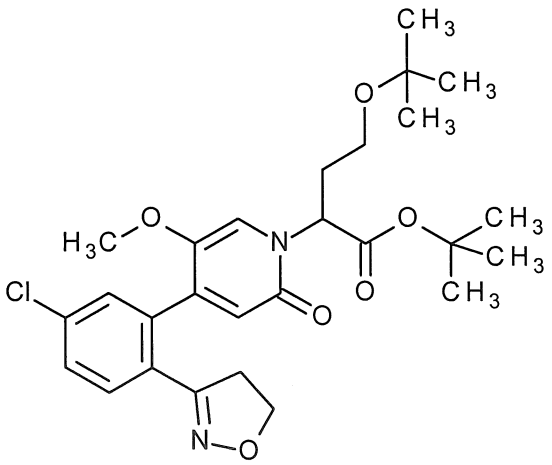


60,0mg (độ tinh khiết 85%, 110µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 25,5mg (165µmol, 1,5 đương lượng) metyl 4-aminobenzoat trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 56mg (84% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,78/1,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 596/596 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.16A

tert-Butyl 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang)

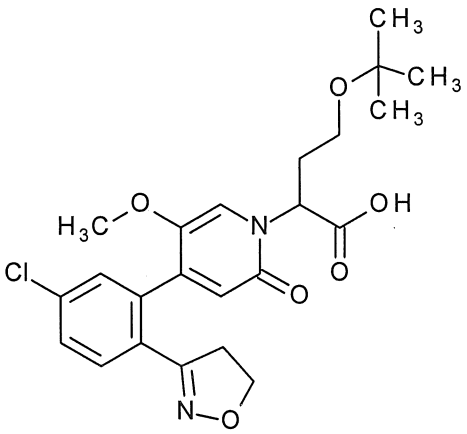


6,6ml dioxan được bổ sung vào 190mg (0,73mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol, 500mg (độ tinh khiết 68%, 0,73mmol) tert-butyl 4-tert-butoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 303mg (2,19mmol) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 17,9mg (0,022µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng etyl axetat và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 227mg (58% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 519 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.16B

Axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang)

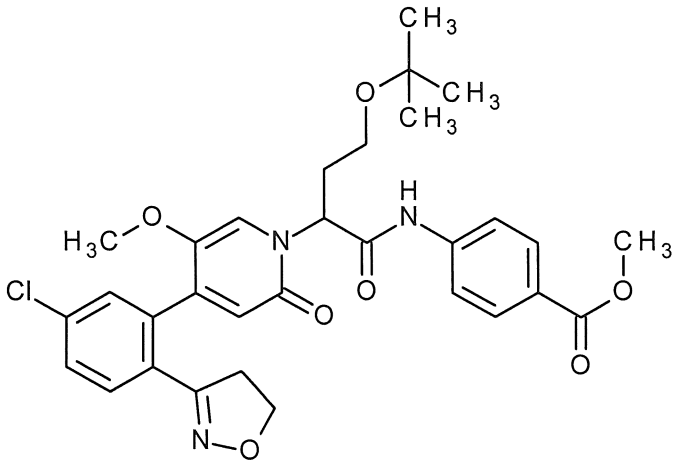


225mg (433µmol) tert-butyl 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 2,5ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 58mg (26% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.16C

Metyl 4-[(4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)



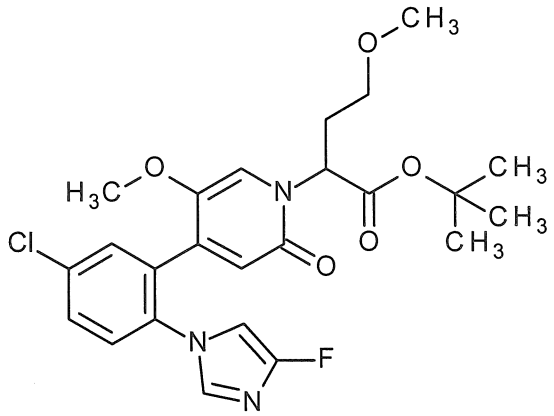
57,0mg (0,12mmol) axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 27,9mg (0,19mmol) metyl 4-aminobenzoat trong 0,67ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 53mg (71% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 596 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,73 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,15 (m, được ẩn một phần), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Ví dụ 6.17A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



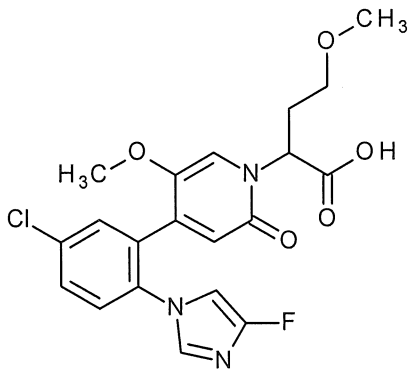
Trong môi trường argon và trong bình vi sóng, 3,5ml dioxan được bổ sung vào 265mg (độ tinh khiết 55%, 345µmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 95,0mg (345µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-flo-1H-imidazol và 28,2mg (34,5µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan. Sau đó 520µl (2,0M, 1,0mmol) dung dịch nước natri cacbonat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong bình vi sóng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Nguyên liệu thô được kết hợp với lượng sản phẩm phản ứng khác được điều chế từ 69,8mg (độ tinh khiết 55%, 91µmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 25,0mg (91µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-flo-1H-imidazol. Các sản phẩm thô kết hợp được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 50-100%). Hiệu suất: 212mg (độ tinh khiết 80%, 78% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 492

$(M+H)^+$.

Ví dụ 6.17B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

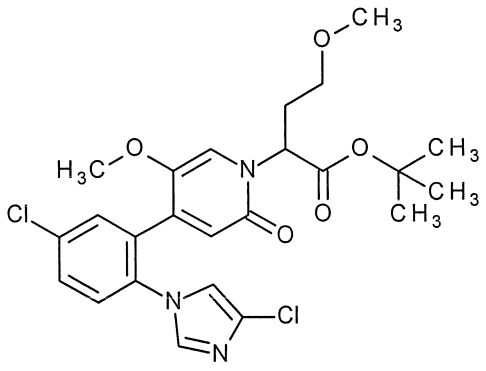


210mg (độ tinh khiết 80%, 341µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 4,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 85,4mg (57% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.18A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



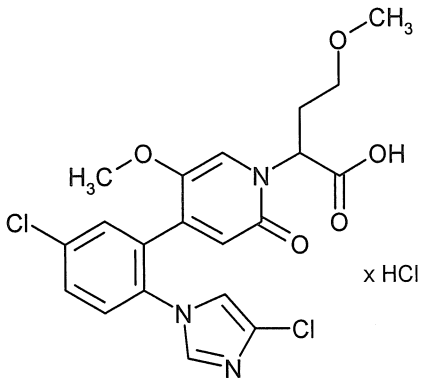
16ml dioxan được bổ sung vào 475mg (1,56mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-imidazol, 1,20g (độ tinh khiết 55%, 1,56mmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-

2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 648mg (4,69mmol) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 76,5mg (94µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 giờ, ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ và ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 50-100%). Hiệu suất: 345mg (43% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.18B

Hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

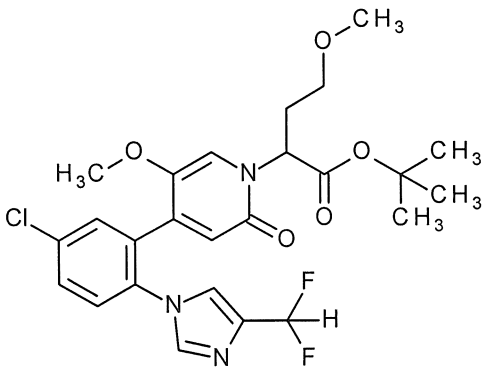


344mg (670µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 6,7ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 345mg (độ tinh khiết 92%, 97% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,35 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.19A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

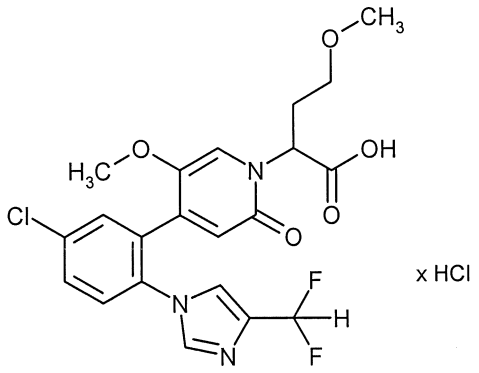


Trong môi trường argon và trong bình vi sóng, 6,5ml dioxan được bổ sung vào 496mg (độ tinh khiết 55%, 644µmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 200mg (644µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(diflometyl)-1H-imidazol và 52,6mg (64,4µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan. Sau đó, 970µl (2,0 M, 1,9mmol) dung dịch nước natri cacbonat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong bình vi sóng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 50-100%). Hiệu suất: 227mg (độ tinh khiết 92%, 62% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 524 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.19B

Hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

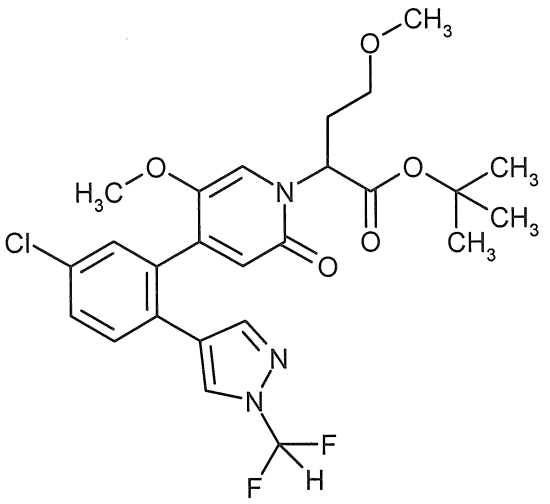


227mg (độ tinh khiết 92%, 399µmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 4,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 215mg (độ tinh khiết 90%, 96% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 468 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.20A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



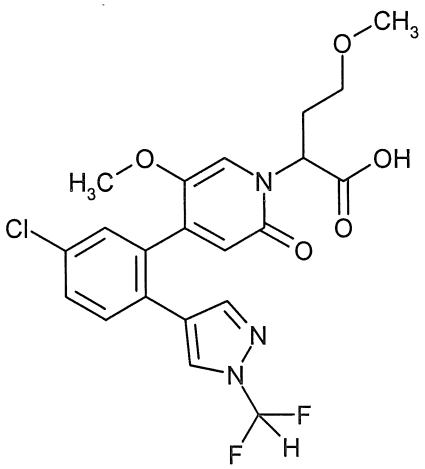
Trong môi trường argon và trong bình vi sóng, 1,32g (độ tinh khiết 50%, 1,56mmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 401mg (1,30mmol) 4-(2-bromo-4-clophenyl)-1-(diflometyl)-1H-pyrazol và 414mg (3,91mmol) natri cacbonat đầu tiên được nạp vào trong hỗn hợp của 3,48ml DMF và 1,08ml nước, và dung dịch được xối sạch bằng argon. Sau đó, 106mg (0,13mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi/diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được lắc trong bình kín ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước, các pha được tách và pha nước lại được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ tập hợp được làm khô trên magie sulphat, lọc và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (gradien xyclohexan/etyl axetat). Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 663mg (97% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 524

$(M+H)^+$.

Ví dụ 6.20B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

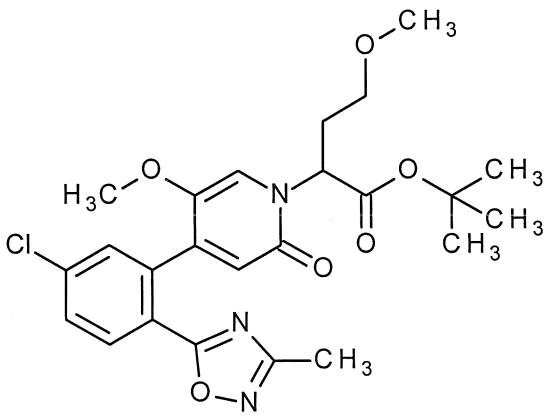


661mg (1,26mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 19,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 636mg (99% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,54 phút; MS (ESIpos): m/z = 468 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.21A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

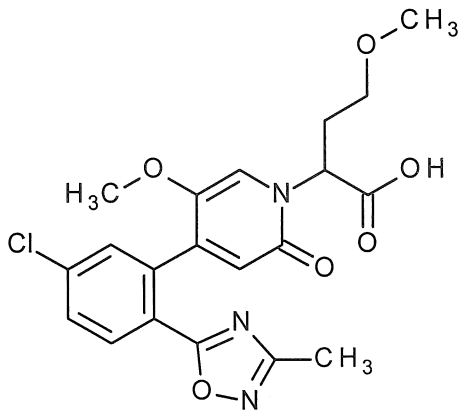


Tương tự như trong ví dụ 6.20A, 2,36g (độ tinh khiết 50%, 2,79mmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 636mg (2,33mmol) 5-(2-bromo-4-clophenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 720mg (63% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 490 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.21B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

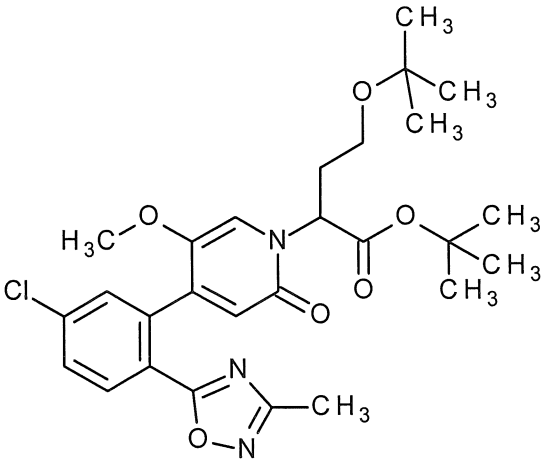


719mg (1,47mmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 22,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 505mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 434 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.22A

tert-Butyl 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang)

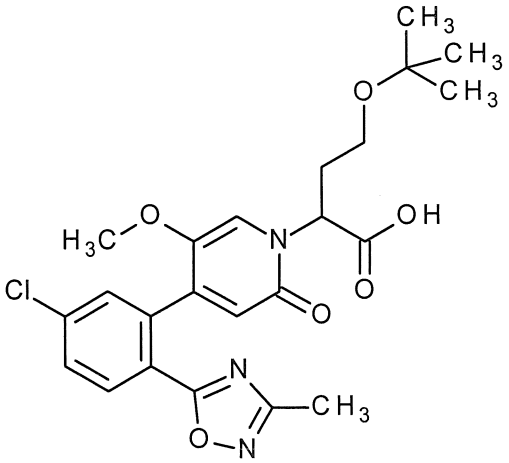


Tương tự như trong ví dụ 6.25A, 749mg (độ tinh khiết 60%, 0,97mmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 240mg (0,88mmol) 5-(2-bromo-4-clophenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol. Hiệu suất: 217mg (46% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 532 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.22B

Axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang)



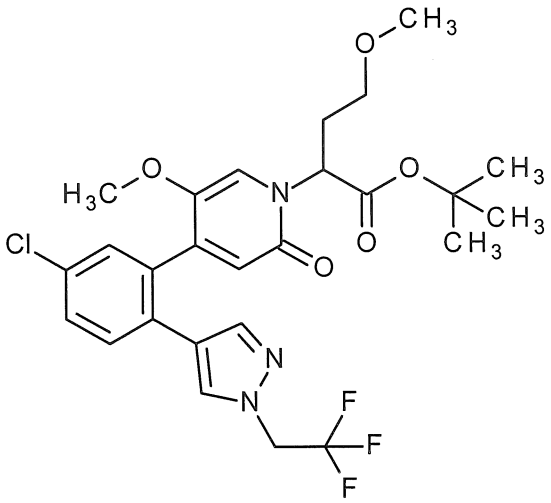
215mg (0,40mmol) tert-butyl 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang) đầu tiên được nạp vào trong 13ml THF, 4,04ml (1M, 4,04mmol) dung dịch nước lithi

hydroxit sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng 21ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa và 31ml axit clohydric (1M) và trong mỗi trường hợp được chiết ba lần bằng 30ml etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Hiệu suất: 155mg (81% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.23A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

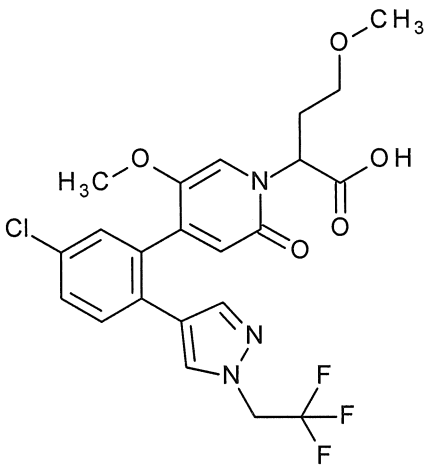


Tương tự như trong ví dụ 6.20A, 407mg (độ tinh khiết 50%, 0,48mmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 136mg (0,40mmol) 4-(2-bromo-4-clophenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 191mg (86% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.23B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

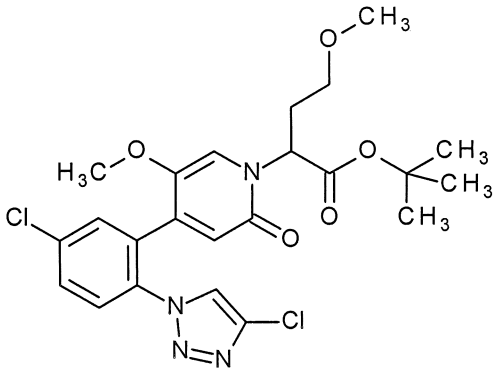


191mg (0,34mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 5,1ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 177mg (định lượng)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,57 phút; MS (ESIpos): m/z = 500 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.24A

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

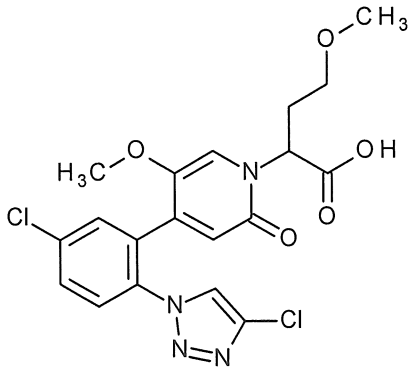


Tương tự như trong ví dụ 6.20A, 1,04g (độ tinh khiết 50%, 1,23mmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 300mg (1,02mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 348mg (54% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,96 phút; MS (ESIpos): m/z = 509 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.24B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

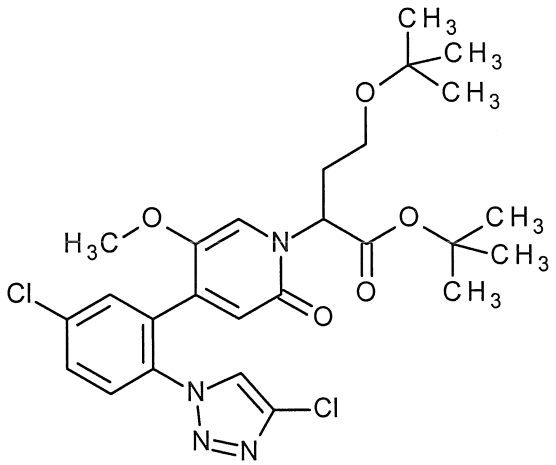


348mg (độ tinh khiết 81%, 553µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 8,29ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 280mg (83% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,41 phút; MS (ESIpos): m/z = 453 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.25A

tert-Butyl 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang)

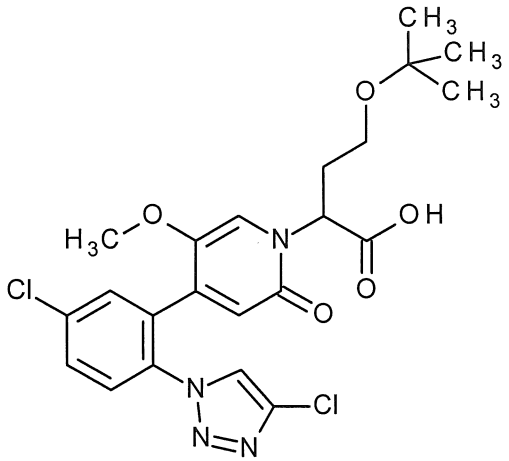


Trong môi trường argon, 891mg (độ tinh khiết 50%, 0,95mmol) tert-butyl 4-tert-butoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 279mg (0,95mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol và 395mg (2,85mmol) kali cacbonat đầu tiên được nạp vào trong 10,0ml dioxan, và dung dịch được xối sạch bằng argon. Sau đó, 23,3mg (0,029mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi/diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr và phần cặn lọc được rửa bằng diclometan. Dịch lọc được cô đặc và phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 117mg (21% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 551 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.25B

Axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang)



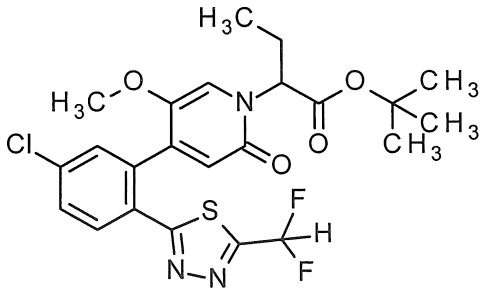
1,04ml (1M, 1,04mmol) dung dịch nước lithi hydroxit được bổ sung vào dung dịch chứa 115mg (0,21mmol) tert-butyl 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang) trong 1,5ml THF, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng trong thời gian two ngày. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được điều chỉnh tới độ pH = 4 bằng dung dịch axit clohydric nước (1N) và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu

cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Hiệu suất: 101mg (93% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.26A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)



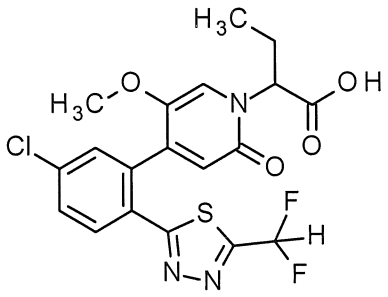
10,0ml dioxan được bổ sung vào 0,30g (0,92mmol, 1,0 đương lượng) 2-(2-bromo-4-clophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol, 1,0g (1,0mmol, độ tinh khiết 40%) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 382mg (2,76mmol, 3,0 đương lượng) kali cacbonat. Trong thời gian 20 phút, argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng. Sau đó, 23mg (28µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, tỷ lệ từ 1:0 đến 1:1). Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Hiệu suất: 423mg (độ tinh khiết 70%, 63% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 512 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,82 (t, 3H).

Ví dụ 6.26B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)



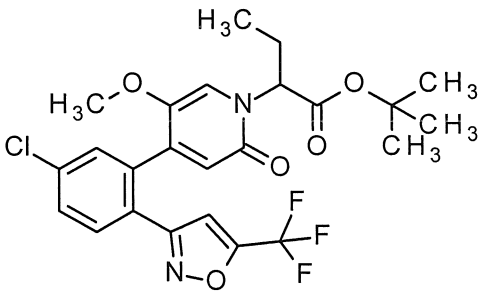
250mg (0,342mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được hòa tan trong 9,8ml diclometan, và 1,3ml (17,1mmol, 50,0 đương lượng) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (125mm x 40mm, pha đảo, 38 phút, 10-90% axetonitril/nước được axit hóa bằng axit formic 0,1%, 50ml/phút). Hiệu suất: 142mg (91% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,57 phút; MS (ESIpos): m/z = 456 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,31-7,20 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,37-4,76 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Ví dụ 6.27A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)



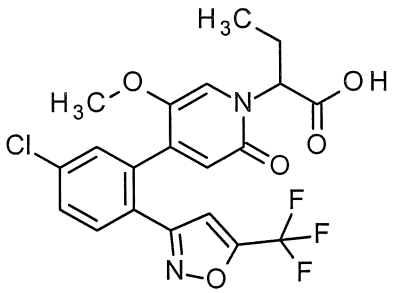
9,0ml toluen và 0,9ml nước được bổ sung vào 0,30g (0,92mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-5-(triflometyl)-1,2-oxazol, 1,04g (1,06mmol, độ tinh khiết 40%, 1,15 đương lượng) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 381mg (2,76mmol, 3,0 đương lượng) kali cacbonat. Trong thời gian 10 phút, argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng. Sau đó, 75mg (92µmol, 0,1 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, tỷ lệ từ 100:1 đến 1:1). Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Hiệu suất: 290mg (62% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,32 phút; MS (ESIpos): m/z = 513 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,78 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,79 (t, 3H).

Ví dụ 6.27B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)



280mg (0,546mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được hòa tan trong 14,8ml diclometan, và 2,1ml (27,3mmol, 50,0 đương lượng) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. 4ml toluen được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (125mm x 40mm, pha

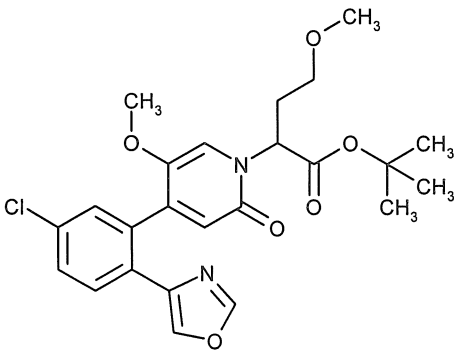
đảo, 38 phút, 10-90% axetonitril/nước được axit hóa bằng axit formic 0,1%, 50ml/phút). Hiệu suất: 200mg (80% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 457 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,93 (brs, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,31-4,85 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,19-2,03 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

Ví dụ 7.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

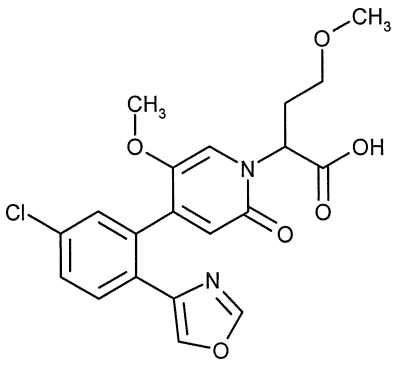


11,4ml dioxan được bổ sung vào 719mg (độ tinh khiết 66%, 1,12mmol) *tert*-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang), 290mg (1,12mmol) 4-(2-bromo-4-clophenyl)-1,3-oxazol và 465mg (3,37mmol) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 27mg (0,03mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan/axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 140mg (70% tinh khiết, 18% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$.

Ví dụ 7.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

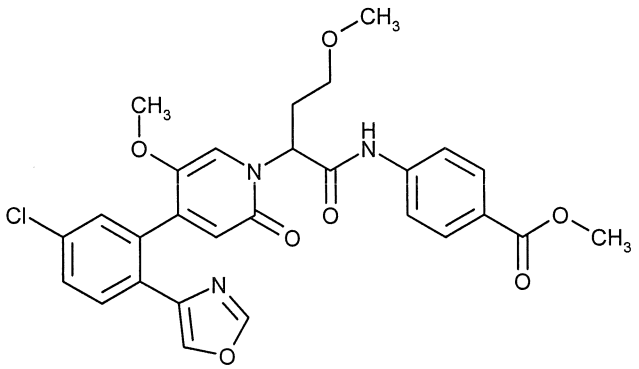


2,3ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) được bổ sung vào 140mg (độ tinh khiết 70%, 0,21mmol) *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc ở nhiệt độ dưới 25°C trong điều kiện áp suất giảm, THF được bổ sung vào đó và hỗn hợp lại được cô đặc ở nhiệt độ dưới 25°C. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 135mg (64% tinh khiết, 99% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,43 phút; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$.

Ví dụ 7.1C

Metyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)



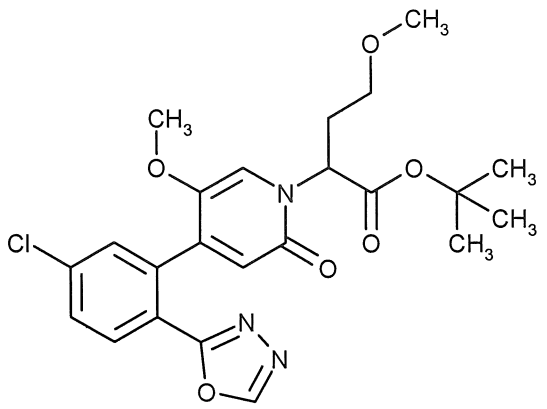
45,0mg (độ tinh khiết 64%, 0,07mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 15,6mg (0,10mmol) metyl 4-aminobenzoat trong 0,57ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 26mg (66% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,71 (br. s., 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,69-5,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 2H).

Ví dụ 8.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

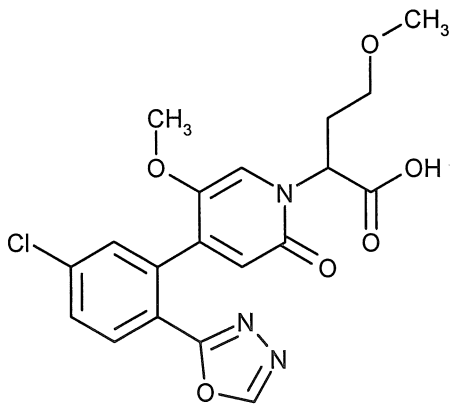


11,1ml dioxan được bổ sung vào 704mg (độ tinh khiết 66%, 1,10mmol) *tert*-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang), 300mg (1,11mmol) 2-(2-bromo-4-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol và 455mg (3,30mmol) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 27mg (0,03mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan/axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha thường (silicagel, gradien diclometan/metanol). Hiệu suất: 410mg (70% tinh khiết, 55% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$.

Ví dụ 8.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

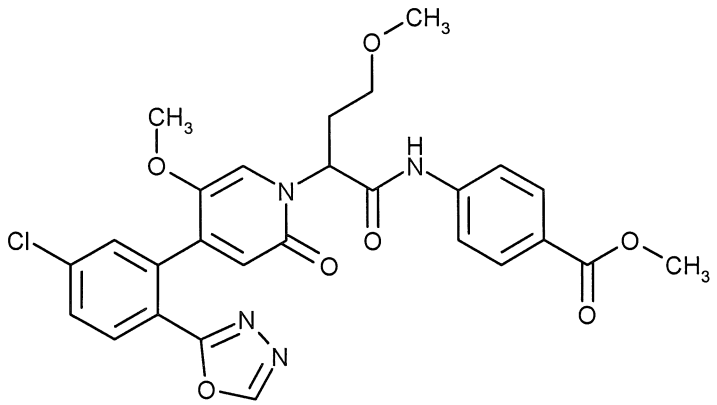


410mg (độ tinh khiết 70%, 0,60mmol) *tert*-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) đầu tiên được nạp vào trong 27ml hỗn hợp etanol/tetrahydrofuran (3:1), và dung dịch chứa 127mg (3,02mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 18ml nước sau đó được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ và sau đó, được điều chỉnh tới độ pH 7 sử dụng axit clohydric (1M). Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ tập hợp được làm khô trên magie sulphat và cô đặc. Phần cặn được tách bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18, pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 100mg (86% tinh khiết, 34% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 420 $(M+H)^+$.

Ví dụ 8.1C

Metyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)



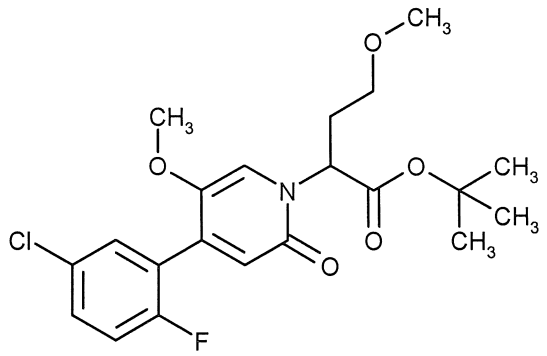
40,0mg (độ tinh khiết 86%, 0,08mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 19,0mg (0,12mmol) metyl 4-aminobenzoat trong 1,00ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 38mg (84% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 553 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,71-10,79 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,31-2,42 (m, 2H).

Ví dụ 9.1A

tert-Butyl 2-[4-(5-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



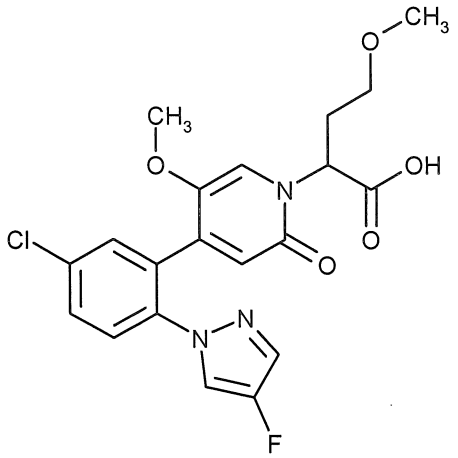
8,0ml dioxan được bổ sung vào 496mg (độ tinh khiết 66%, 0,77mmol) *tert*-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2*H*)-yl]butanoat (chất triệt quang), 165mg (0,77mmol) 2-bromo-4-clo-1-flobenzen và 321mg (2,32mmol) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian

5 phút. Sau đó, 19mg (0,02mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan/axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha thường (silicagel, gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 337mg (99% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 426 $(M+H)^+$,

Ví dụ 9.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



0,61ml *N*,*N*-dimetylformamit được bổ sung vào 54mg (0,12mmol) *tert*-butyl 2-[4-(5-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang), 10mg (0,12mmol) 4-flo-1*H*-pyrazol và 51mg (0,37mmol) kali cacbonat, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ, ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 4 giờ và ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 4 giờ trong điều kiện vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và được tách bằng phương pháp HPLC điều chế (cột RP18; pha động: gradien axetonitril/nước với việc bổ sung axit formic 0,1%). Hiệu suất: 7mg (13% so với lý thuyết).

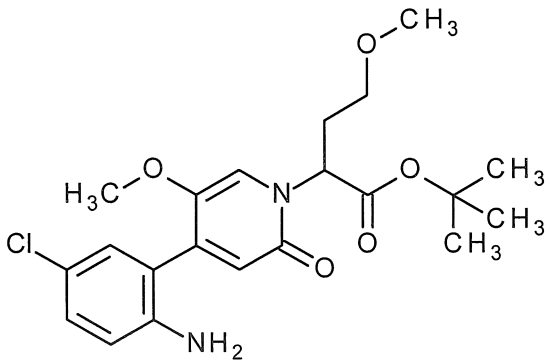
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,46 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,90 (br. s., 1H), 7,98 (d, 1H), 7,63-7,69

(m, 2H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,04 (br. s., 1H), 3,17 (s, 3H), 3,00-3,07 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 2H).

Ví dụ 10.1A

tert-Butyl 2-[4-(2-amino-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

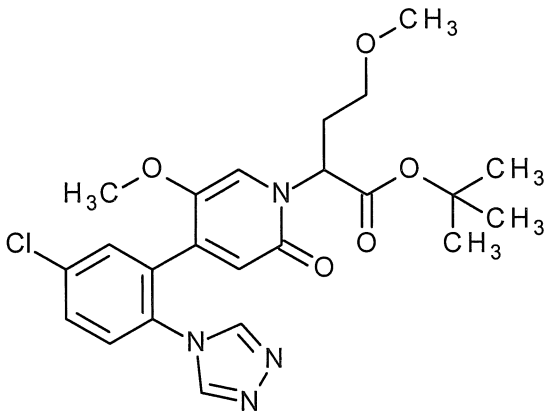


18ml dioxan được bổ sung vào 350mg (1,70mmol) 2-bromo-4-cloanilin, 718mg (1,70mmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 703mg (5,09mmol) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 83,1mg (102µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 50-100%). Hiệu suất: 674mg (89% tinh khiết, 84% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$.

Ví dụ 10.1B

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

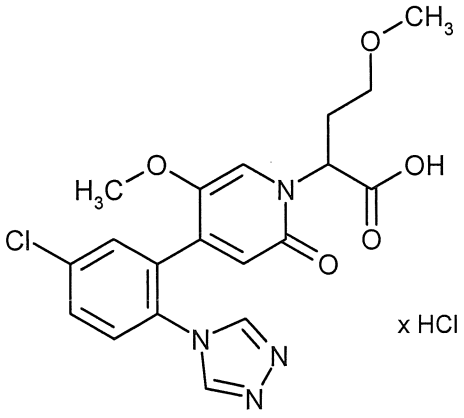


12ml pyridin được bổ sung vào 550mg (độ tinh khiết 89%, 1,16mmol) tert-butyl 2-[4-(2-amino-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang), 306mg (3,47mmol) N'-formylformic hydrazit và 1,1ml (8,1mmol) trietylamin. 2,2ml (17mmol) clotrimetylsilan sau đó được bổ sung từng giọt vào đó, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi làm lạnh, 150ml etyl axetat được bổ sung và pha hữu cơ được rửa 4 lần bằng 40ml nước. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: diclometan/metanol, 0-10%). Hiệu suất: 310mg (94% tinh khiết, 53% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$,

Ví dụ 10.1C

Hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



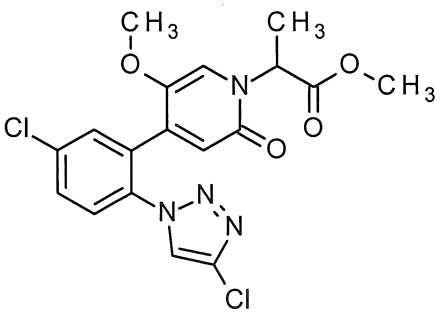
370mg (độ tinh khiết 94%, 732µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

được cho phản ứng trong 18,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 378mg (độ tinh khiết 70%, 79% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$,

Ví dụ 11.1A

Metyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoat (chất triệt quang)



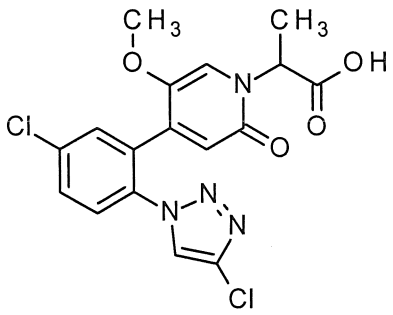
398,0mg (độ tinh khiết 61%, 0,72mmol) metyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]propanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 210,9mg (0,72mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol theo phương pháp chung 2A. Hiệu suất: 139mg (46% so với lý thuyết). Sản phẩm thô được chuyển đổi không cần tinh chế thêm.

LC/MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,64 (s, 1H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).

Ví dụ 11.1B

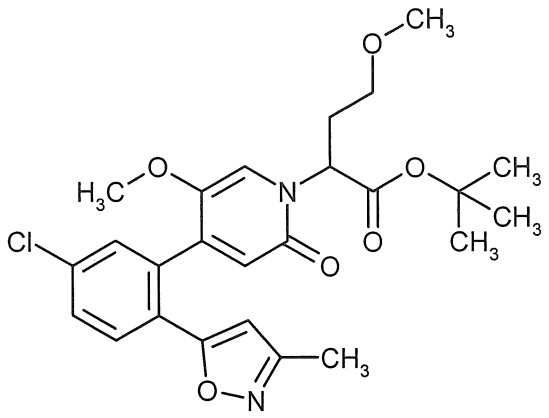
Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoic (chất triệt quang)



139mg (0,33mmol) metyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoat (chất triệt quang) đầu tiên được nạp vào trong 9,0ml THF, sau đó 3,28ml dung dịch nước lithi hydroxit (1M) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và etyl axetat, pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 114mg (85% so với lý thuyết).

Ví dụ 12.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



17,2ml dioxan được bổ sung vào 510mg (1,87mmol, 1,1 đương lượng) 5-(2-bromo-4-clophenyl)-3-metyl-1,2-oxazol, 1,60g (1,70mmol, độ tinh khiết 45%) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 705mg (5,10mmol, 3,0 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 41mg (51µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, tỷ lệ từ 20:1 đến 2:1). Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Hiệu suất: 220mg (26% so với lý thuyết).

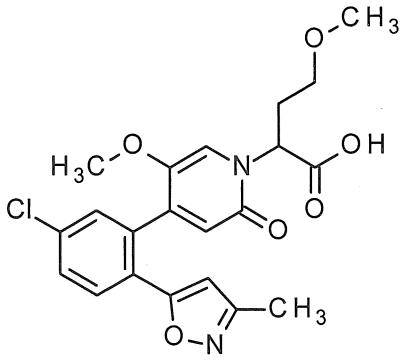
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,40 phút; MS (ESIneg): m/z = 487 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,81 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Ví dụ 12.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



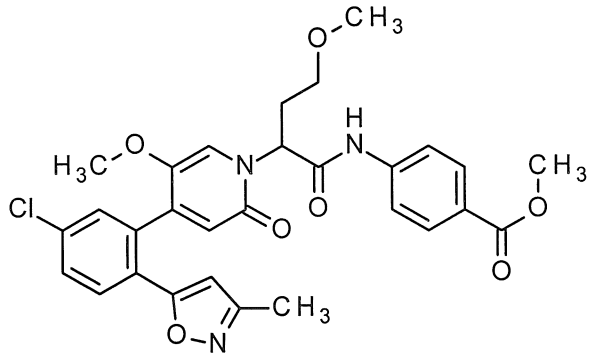
209mg (0,427mmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 8ml hỗn hợp etanol/tetrahydrofuran (2:1) theo phương pháp chung 6C. Hiệu suất: 160mg (86% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,23-5,04 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 12.1C

Metyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang)



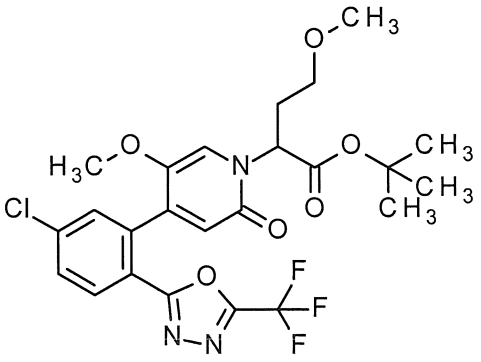
50mg (0,11mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 25mg (0,17mmol, 1,5 đương lượng) metyl 4-aminobenzoat được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 60mg (93% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,72 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,83-5,69 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 13.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)



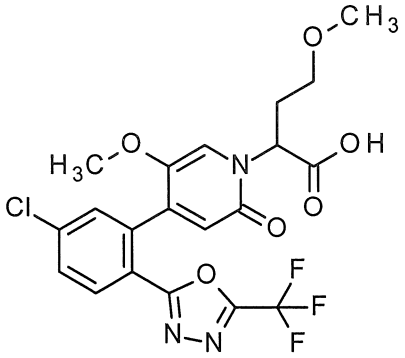
8,6ml dioxan được bổ sung vào 305mg (0,931mmol, 1,1 đương lượng) 2-(2-bromo-4-clophenyl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,796g (0,85mmol, độ tinh khiết 45%) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-

2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 351mg (2,54mmol, 3,0 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 21mg (25µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, tỷ lệ từ 50:1 đến 2:1). Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Hiệu suất: 430mg (93% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 544 $(M+H)^+$.

Ví dụ 13.1B

axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic chất triệt quang)



400mg (0,735mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat được hòa tan trong 20ml diclometan, và 2,8ml (36,8mmol, 50,0 đương lượng) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được xử lý trong bể siêu âm trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (125mm x 30mm, pha đảo, 38 phút, 10-100% axetonitril/nước được axit hóa bằng axit formic 0,1%, 50ml/phút). Hiệu suất: 212mg (59% so với lý thuyết).

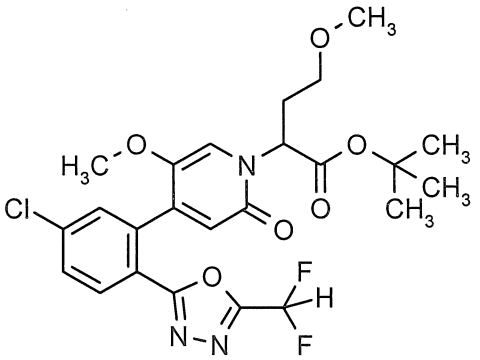
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,95 (brs, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,35-4,95 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H, được ẩn

một phần), 3,30 (s, 3H, được ẩn một phần), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H).

Ví dụ 14.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

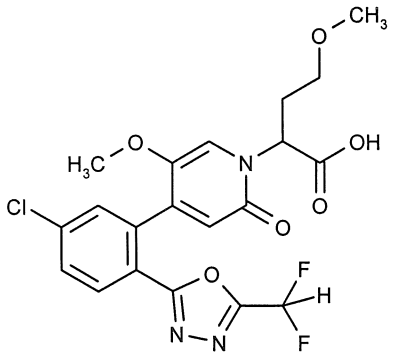


5,5ml dioxan được bổ sung vào 231mg (0,597mmol, độ tinh khiết 80%, 1,1 đương lượng) 2-(2-bromo-4-clophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,42g (0,54mmol, độ tinh khiết 45%) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 225mg (1,63mmol, 3,0 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 13mg (16µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C. Sau thời gian 20 giờ, 0,42g (0,54mmol, độ tinh khiết 45%) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 13mg (16µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (pha động: 10-100% axetonitril/nước, được axit hóa bằng axit formic 0,1%, 125mm x 40mm, 100ml/phút, 38 phút). Hiệu suất: 120mg (86% tinh khiết, 36% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 526 $(M+H)^+$.

Ví dụ 14.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)



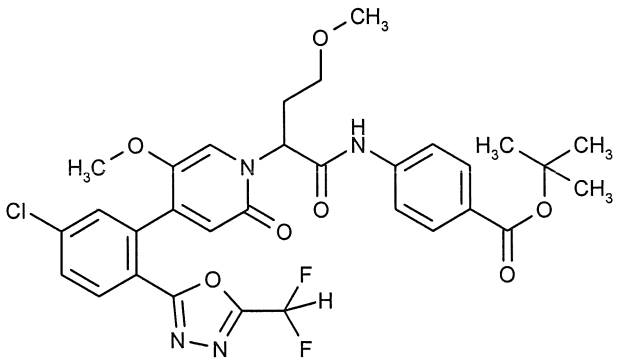
120mg (độ tinh khiết 86%, 0,196mmol) tert-butyl 2-[4-{5-chlor-2-[5-(difluormetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) trong 6,2ml diclometan với sự có mặt của 0,88ml (11,4mmol, 50 đương lượng) axit trifloaxetic được cho phản ứng theo phương pháp chung 6A. Hiệu suất: 64mg (66% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,48 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,40-4,84 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H).

Ví dụ 14.1C

tert-Butyl 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)benzoat (chất triệt quang)

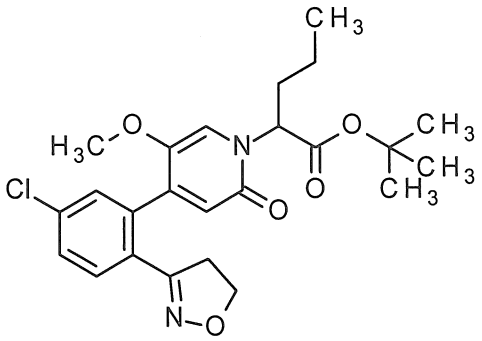


11mg (độ tinh khiết 80%, 0,019mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,028mmol, 1,5 đương lượng) tert-butyl 4-aminobenzoat trong 0,1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 7mg (93% tinh khiết, 54% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 645 $(M+H)^+$.

Ví dụ 15.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang)

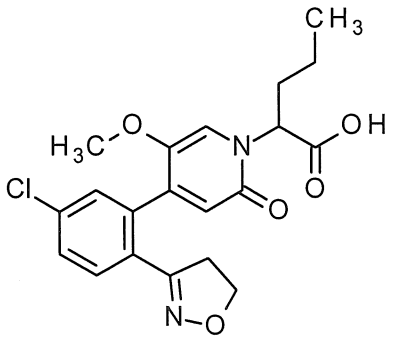


10ml dioxan được bổ sung vào 815mg (độ tinh khiết 50%, 1,0mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang), 415mg (3,00mmol) kali cacbonat và 261mg (1,0mmol) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 49mg (60µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-60%). Hiệu suất: 330mg (75% tinh khiết, 54% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 15.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang)

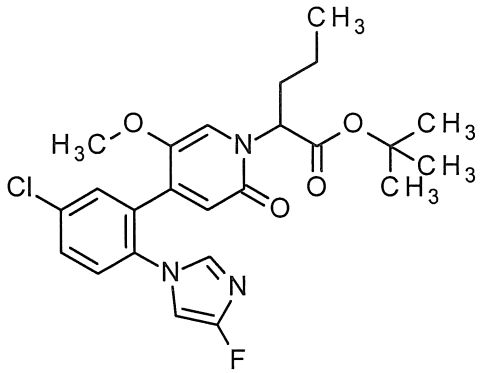


330mg (độ tinh khiết 75%, 537µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 7,3ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 160mg (74% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang)



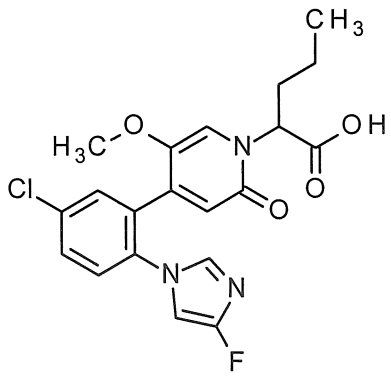
9,7ml dioxan được bổ sung vào 690mg (độ tinh khiết 57%, 966µmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang) và 266mg (966µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-flo-1H-imidazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 78,9mg (96,6µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan và 1,4ml dung dịch nước natri cacbonat (2,0 M, 2,9mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế

bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-50%). Hiệu suất: 390mg (độ tinh khiết 70%, 59% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang)

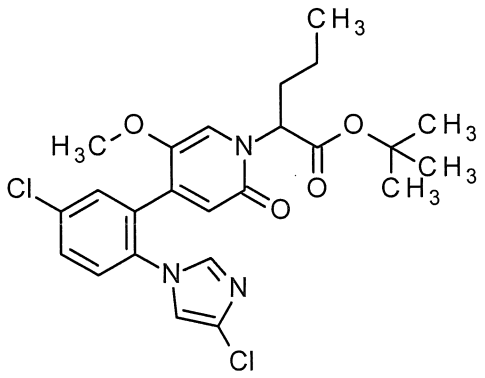


390mg (độ tinh khiết 70%, 574µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 7,8ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 160mg (66% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang)

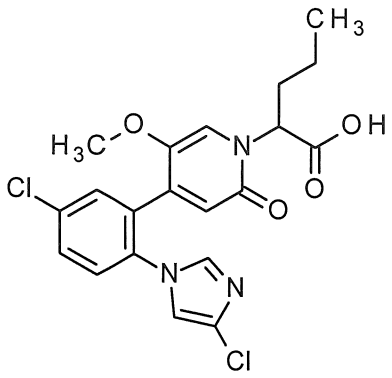


9,7ml dioxan được bổ sung vào 690mg (độ tinh khiết 57%, 966µmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang) và 282mg (966µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-imidazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 78,9mg (96,6µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan và 1,4ml dung dịch nước natri cacbonat (2,0 M, 2,9mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-50%). Hiệu suất: 400mg (độ tinh khiết 70%, 59% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang)

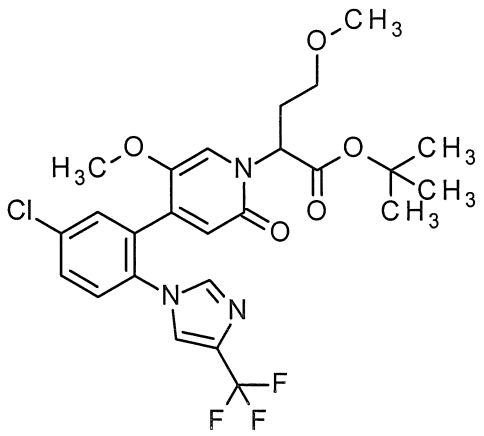


400mg (độ tinh khiết 70%, 569µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 8ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 160mg (64% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang)

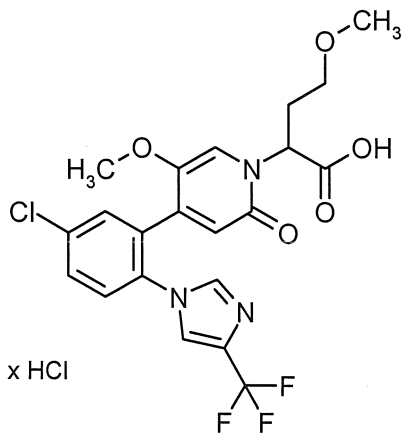


1,8ml dioxan được bổ sung vào 151mg (độ tinh khiết 50%, 178µmol) tert-butyl 4-metoxy-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 58,0mg (178µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-imidazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 14,6mg (17,8µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan và 270µl dung dịch nước natri cacbonat (2,0 M, 530µmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 0-60%). Hiệu suất: 67,0mg (độ tinh khiết 80%, 56% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18.1B

Hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang)

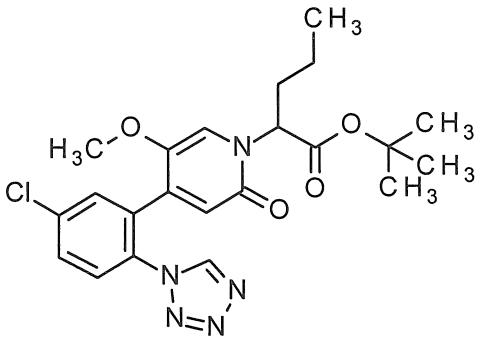


67,0mg (độ tinh khiết 80%, 98,9µmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 3ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 57,0mg (80% tinh khiết, 88% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang)

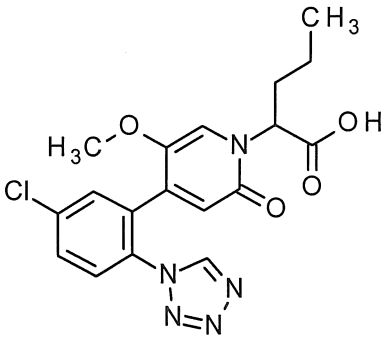


10ml dioxan được bổ sung vào 815mg (độ tinh khiết 50%, 1,0mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang) và 259mg (1,0mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-tetrazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 81,7mg (100µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan và 1,5ml dung dịch nước natri cacbonat (2,0 M, 3,0mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 20-75%). Hiệu suất: 436mg (độ tinh khiết 94%, 89% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang)

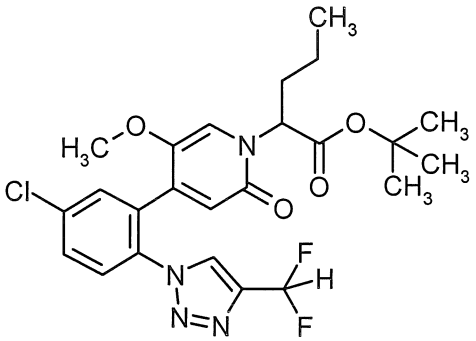


435mg (độ tinh khiết 94%, 889µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 8,9ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 269mg (73% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,37 phút; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang)



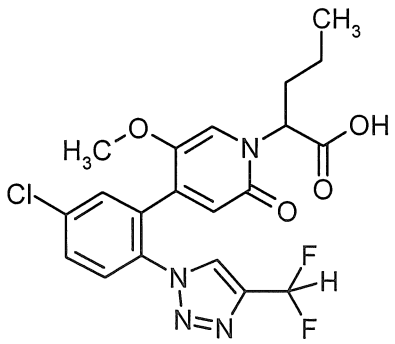
9,7ml dioxan được bổ sung vào 690mg (độ tinh khiết 57%, 966µmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang) và 301mg (966µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 78,9mg (96,6µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan và 1,4ml dung dịch nước natri cacbonat (2,0 M, 2,9mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản

phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 20-50%). Hiệu suất: 123mg (24% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoic (chất triệt quang)

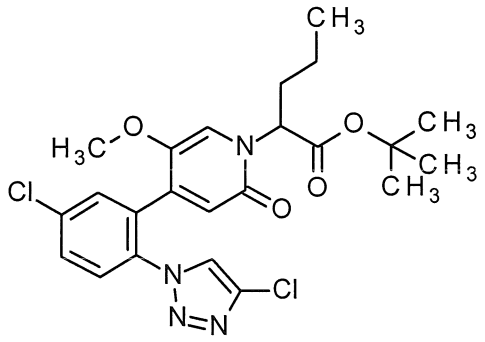


120mg (226µmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 2,3ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 119mg (85% tinh khiết, 99% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang)

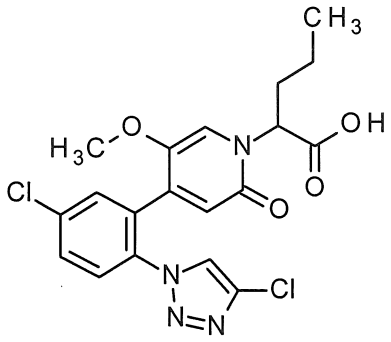


10ml dioxan được bổ sung vào 815mg (độ tinh khiết 50%, 1,0mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]pentanoat (chất triệt quang) và 299mg (1,0mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 81,7mg (100µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan và 1,5ml dung dịch nước natri cacbonat (2,0 M, 3,0mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 20-50%). Hiệu suất: 211mg (43% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-pentanoic (chất triệt quang)

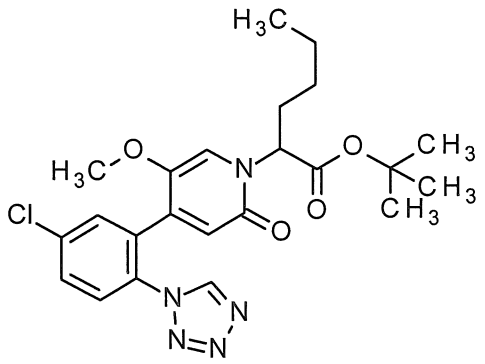


211mg (428µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 4,3ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 188mg (100% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,55 phút; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoat (chất triệt quang)

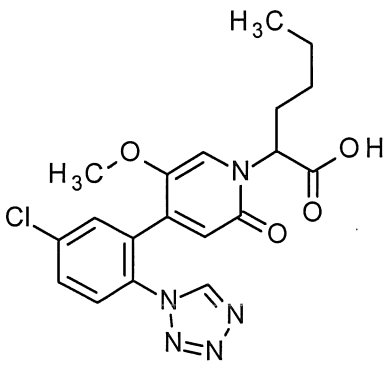


7,9ml dioxan được bổ sung vào 582mg (độ tinh khiết 57%, 787µmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]hexanoat (chất triệt quang) và 204mg (787µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-tetrazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 64,3mg (78,7µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan và 1,2ml dung dịch nước natri cacbonat (2,0M, 2,4mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong vi sóng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 20-50%). Hiệu suất: 255mg (độ tinh khiết 91%, 62% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoic (chất triệt quang)



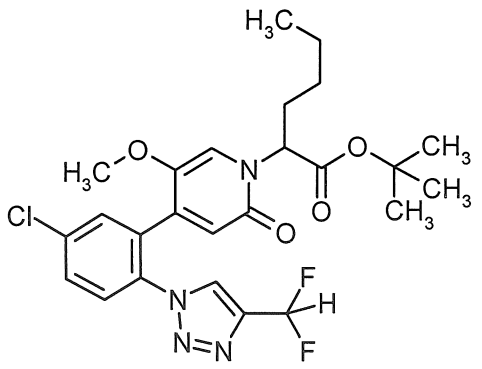
254mg (độ tinh khiết 91%, 485µmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoat (chất triệt quang) được cho phản

ứng trong 4,9ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 209mg (93% tinh khiết, 96% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,51 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoat (chất triệt quang)

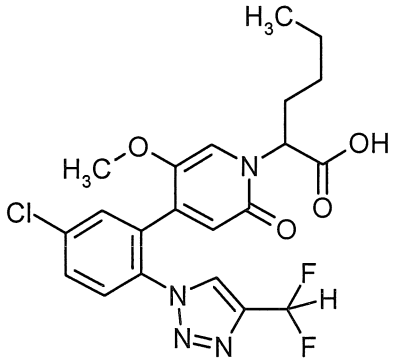


7,9ml dioxan được bổ sung vào 582mg (độ tinh khiết 57%, 787µmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]hexanoat (chất triệt quang) và 245mg (787µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 64,3mg (78,7µmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan và 1,2ml dung dịch nước natri cacbonat (2,0 M, 2,4mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong vi sóng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, 20-35%). Hiệu suất: 355mg (độ tinh khiết 86%, 74% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoic (chất triệt quang)

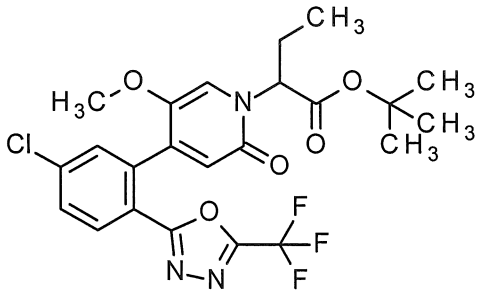


355mg (độ tinh khiết 86%, 584µmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 5,9ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 308mg (81% tinh khiết, 92% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,67 phút; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)



7,3ml dioxan được bổ sung vào 259mg (0,792mmol, 1,1 đương lượng) 2-(2-bromo-4-clophenyl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,57g (0,72mmol, độ tinh khiết 50%) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 298mg (2,16mmol, 3,0 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 18mg (22µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô

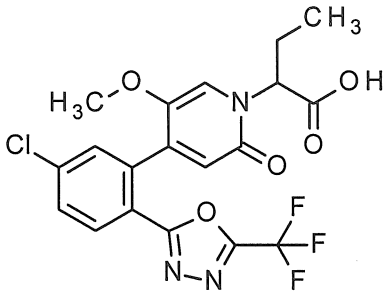
được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat tỷ lệ từ 50:1 đến 2:1). Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Hiệu suất: 198mg (50% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 514 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,10 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,13-4,89 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 24.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)



198mg (0,385mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat được hòa tan trong 10,5ml diclometan, và 1,5ml (19,3mmol, 50,0 đương lượng) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ và sau đó, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (125mm x 30mm, pha đảo, 38 phút, 10-95% axetonitril/nước được axit hóa bằng axit formic 0,1%, 50ml/phút). Hiệu suất: 120mg (68% so với lý thuyết).

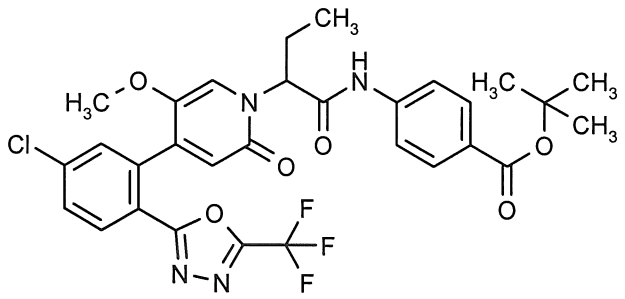
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 458 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,95 (brs, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,23 (brs, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,32-4,85 (m, 1H), 3,30 (s, 3H, được ẩn một phần), 2,18-2,08 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Ví dụ 24.1C

tert-Butyl 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-

oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)benzoat (chất triệt quang)



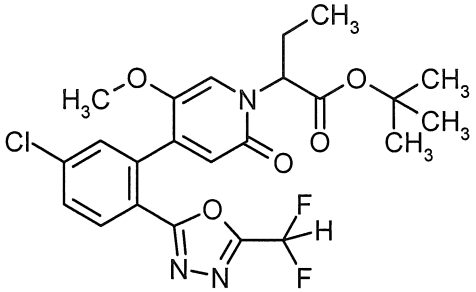
15mg (0,033mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 10mg (0,049mmol, 1,5 đương lượng) tert-butyl 4-aminobenzoat được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 11mg (53% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,62 phút; MS (ESIneg): m/z = 631 $(M-H)^-$

.

Ví dụ 25.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)



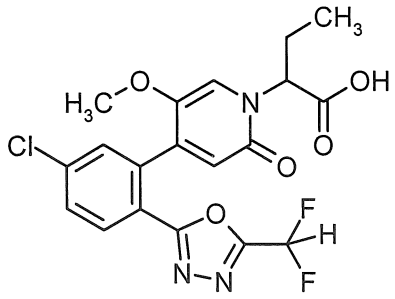
7,3ml dioxan được bổ sung vào 245mg (0,792mmol, 1,1 đương lượng) 2-(2-bromo-4-clophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,57g (0,72mmol, độ tinh khiết 50%) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 298mg (2,16mmol, 3,0 đương lượng) kali cacbonat. Argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau đó, 18mg (22µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô

được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat, tỷ lệ từ 50:1 đến 3:1). Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Hiệu suất: 245mg (67% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 496 $(M+H)^+$.

Ví dụ 25.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)



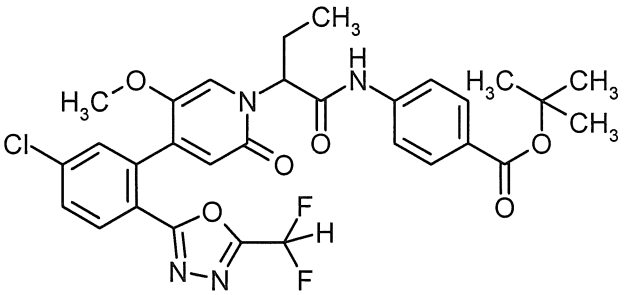
270mg (0,544mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat được hòa tan trong 14,8ml diclometan, và 2,1ml (27,2mmol, 50,0 đương lượng) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ và sau đó, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (125mm x 30mm, pha đảo, 38 phút, 10-95% axetonitril/nước được axit hóa bằng axit formic 0,1%, 50ml/phút). Hiệu suất: 140mg (57% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 440 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,95 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,20 (brs, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,32-4,80 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 25.1C

tert-Butyl 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)benzoat (chất triệt quang)



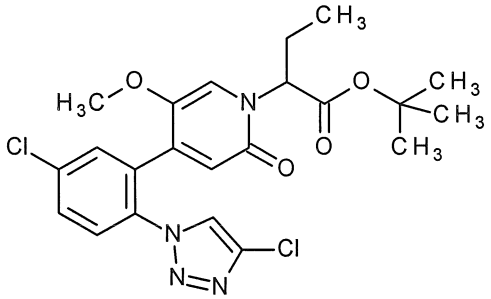
15mg (0,034mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 10mg (0,051mmol, 1,5 đương lượng) tert-butyl 4-aminobenzoat được cho phản ứng theo phương pháp chung 5A. Hiệu suất: 11mg (52% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,54 phút; MS (ESIneg): m/z = 613 $(M-H)^-$

.

Ví dụ 26.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang)



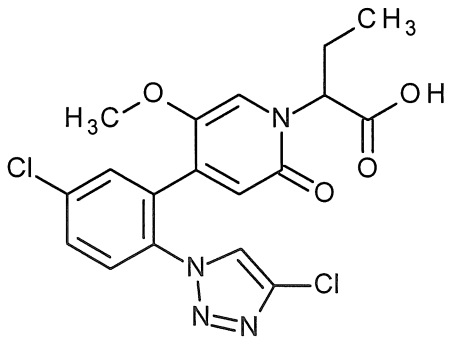
Trong môi trường argon, 533mg (độ tinh khiết 50%, 0,68mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 165mg (0,57mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol và 180mg (1,69mmol) natri cacbonat đầu tiên được nạp vào trong 2,0ml hỗn hợp DMF/nước (3:1) trong bình vi sóng, và dung dịch được xối sạch bằng argon. Sau đó, 46,1mg (0,056mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi/diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, etyl axetat và nước được bổ sung và các pha được tách. Pha nước lại được chiết ba lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ tập hợp được làm khô trên magie sulphat, lọc và cô đặc. Phần cặn còn lại được tinh chế

bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 148mg (55% so với lý thuyết). Sản phẩm thô được chuyển đổi không cần tinh chế thêm.

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 479 $(M+H)^+$.

Ví dụ 26.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang)

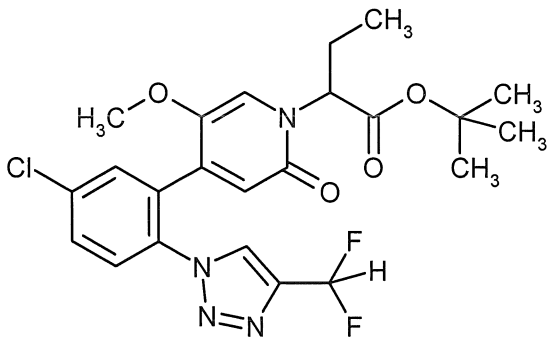


11,6ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) được bổ sung vào 372mg (0,78mmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phần cặn được làm khô trong điều kiện chân không cao. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 307mg (87% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$.

Ví dụ 27.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)



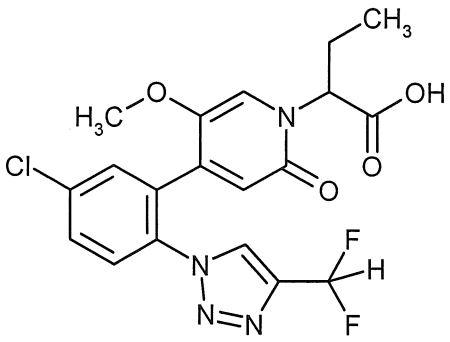
Trong môi trường argon, 1,25g (độ tinh khiết 50%, 1,59mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 490mg (1,59mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol và 659mg (4,77mmol) kali cacbonat đầu tiên được nạp vào trong 16,7ml dioxan, và dung dịch được xối sạch bằng argon. Sau đó, 38,9mg (0,048mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi/diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, lọc qua kieselguhr và rửa sạch bằng diclometan. Dịch lọc được cô đặc và phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 417mg (53% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,71 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,36-6,99 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,75 (t, 3H).

Ví dụ 27.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)



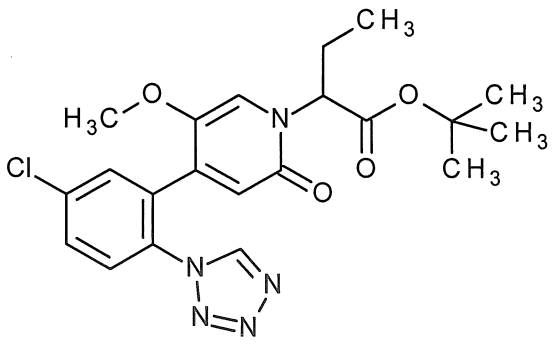
416mg (0,84mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) đầu tiên được nạp vào trong 0,9ml THF, 5,88ml dung dịch nước lithi hydroxit (1M) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới độ pH 4 bằng axit clohydric (1M). Sau đó, hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ tập hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô

thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 372mg (92% tinh khiết, 93% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 439 $(M+H)^+$.

Ví dụ 28.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang)

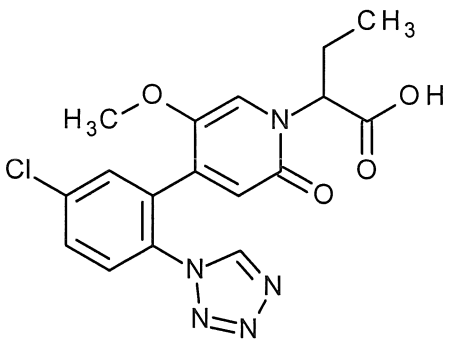


Tương tự như trong ví dụ 26,1A, 1,45g (độ tinh khiết 50%, 1,85mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 400mg (1,54mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-tetrazol. Hiệu suất: 313mg (46% so với lý thuyết). Sản phẩm thô được chuyển đổi không cần tinh chế thêm.

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 446 $(M+H)^+$.

Ví dụ 28.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang)

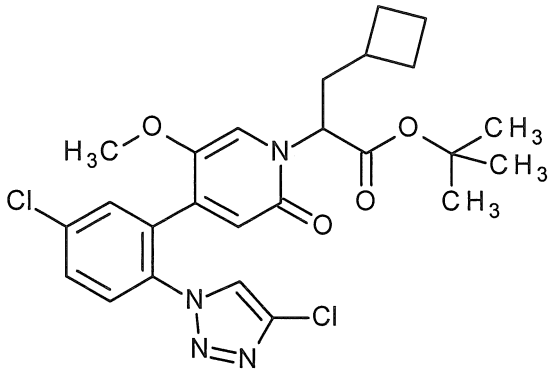


5,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) được bổ sung vào 313mg (0,70mmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (chất triệt quang), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được lọc ra, rửa trong mỗi trường hợp bằng 5ml dioxan và dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 144mg (53% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 390 $(M+H)^+$.

Ví dụ 29.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-xyclobutylpropanoat (chất triệt quang)



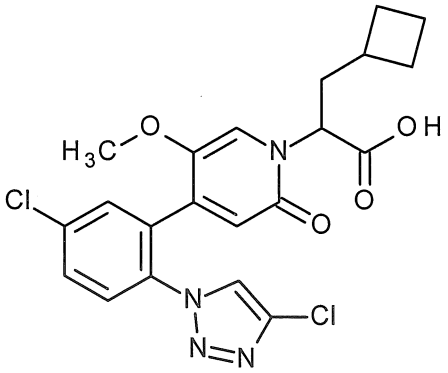
Trong môi trường argon, 1,00g (độ tinh khiết 51%, 1,45mmol) axit [1-(1-tert-butoxy-3-xyclobutyl-1-oxopropan-2-yl)-5-metoxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl]boric (chất triệt quang), 425mg (1,45mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol và 602mg (4,36mmol) kali cacbonat đầu tiên được nạp vào trong 15,3ml dioxan, và dung dịch được xối sạch bằng argon. Sau đó, 35,6mg (0,044mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi/diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, lọc qua kieselguhr và rửa sạch bằng diclometan. Dịch lọc được cô đặc và phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký silicagel nhanh (gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 244mg (32% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 519 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,55 (s, 1H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,12-1,87 (m, 4H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,68-1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 29.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-xyclobutylpropanoic (chất triệt quang)

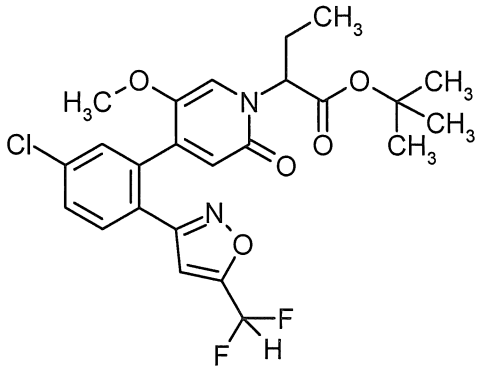


243mg (0,47mmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-xyclobutylpropanoat (chất triệt quang) đầu tiên được nạp vào trong 0,9ml THF, 4,68ml dung dịch nước lithi hydroxit (1M) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, 10,0 đương lượng lithi hydroxit khác được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước, pha hữu cơ được tách riêng và pha nước lại được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ tập hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 211mg (92% tinh khiết, 89% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$.

Ví dụ 30.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)

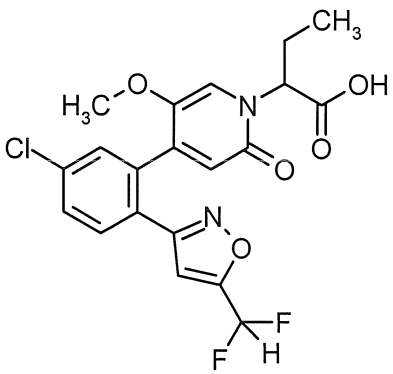


10,0ml dioxan được bổ sung vào 300mg (0,972mmol, 1,0 đương lượng) 3-(2-bromo-4-clophenyl)-5-(diflometyl)-1,2-oxazol, 0,42g (1,1mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) và 403mg (2,92mmol, 3,0 đương lượng) kali cacbonat. Trong thời gian 20 phút, argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng. Sau đó, 24mg (29µmol, 0,03 đương lượng) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, argon được đưa qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút nữa và hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr, rửa bằng diclometan và axetonitril, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: xyclohexan/etyl axetat tỷ lệ từ 1:0 đến 1:1). Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Hiệu suất: 292mg (61% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$,

Ví dụ 30.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)

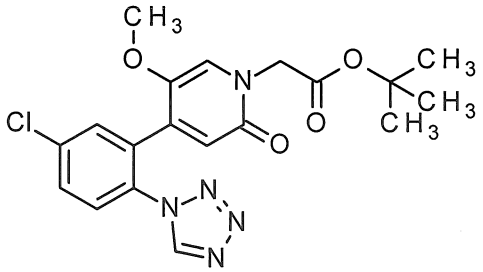


200mg (0,404mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(difluormetyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) trong 12ml diclometan với sự có mặt của 1,6ml (20,2mmol, 50 đương lượng) axit trifloaxetic được cho phản ứng theo phương pháp chung 6A. Hiệu suất: 154mg (87% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,65 phút; MS (ESIpos): m/z = 439 $(M+H)^+$.

Ví dụ 31.1A

tert-Butyl {4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetat

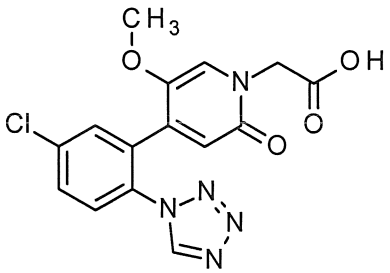


840,0mg (độ tinh khiết 56%, 1,29mmol) tert-butyl [5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]axetat được cho phản ứng với 334,2mg (1,29mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-tetrazol theo phương pháp chung 2A. Hiệu suất: 265mg (92% tinh khiết, 45% so với lý thuyết). Sản phẩm thô được chuyển đổi không cần tinh chế thêm.

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,59 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $(M+H)^+$.

Ví dụ 31.1B

Axit {4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetic



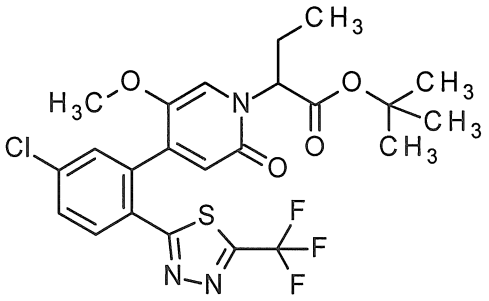
5,0ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) được bổ sung vào 265mg

(0,63mmol) tert-butyl {4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetat, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phần cặn được làm khô trong điều kiện chân không cao. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 252mg (độ tinh khiết 91%, định lượng).

LC/MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,60 phút; MS (ESIpos): m/z = 362 $(M+H)^+$.

Ví dụ 32.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)

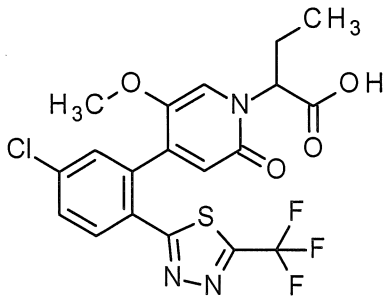


Trong môi trường argon, 824mg (độ tinh khiết 50%, 1,05mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 300mg (0,87mmol) 2-(2-bromo-4-clophenyl)-5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol và 278mg (2,62mmol) natri cacbonat đầu tiên được nạp vào trong hỗn hợp của 2,3ml DMF và 0,7ml nước. Hỗn hợp được xối sạch bằng argon và sau đó, 71,3mg (0,087mmol) [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi diclometan complex được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và nước và phases được tách. Pha nước được rửa ba lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (magie sulfat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề. Hiệu suất: 220mg (48% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 530 $(M+H)^+$.

Ví dụ 32.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)

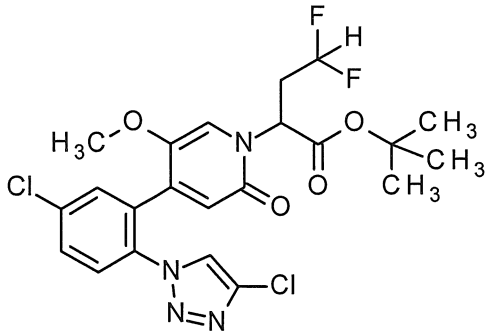


6,2ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) được bổ sung vào 220mg (0,42mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, làm khô trong điều kiện chân không cao và sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 209mg (độ tinh khiết 93%, định lượng).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 474 $(M+H)^+$.

Ví dụ 33.1A

tert-Butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflobutanoat (chất triệt quang)



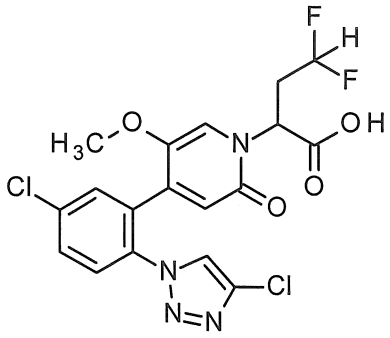
Trong môi trường argon, 1,94g (độ tinh khiết 61%, 2,76mmol) tert-butyl 4,4-diflo-2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 808mg (2,76mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol và 1,14g (8,28mmol) kali cacbonat đầu tiên được nạp vào trong 34,7ml

dioxan và hỗn hợp được xối sạch bằng argon. Sau đó, 225mg (0,276mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi-diclometan được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, lọc qua Xelit và rửa phần cặn bằng diclometan. Phần dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô được đưa vào trong 8ml diclometan và tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 926mg (65% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 515 $(M+H)^+$.

Ví dụ 33.1B

Axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflobutanoic (chất triệt quang)

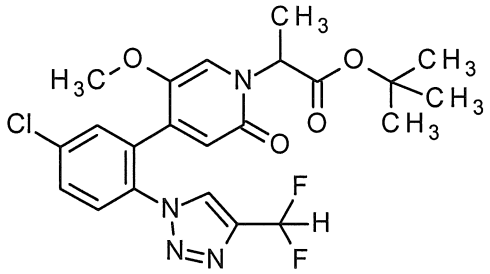


28,2ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) được bổ sung vào 926mg (1,80mmol) tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflobutanoat (chất triệt quang), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, phần cặn nghiền với 15ml dietyl ete và huyền phù tạo ra được lọc. Chất rắn lọc ra được làm khô trong điều kiện chân không cao và sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 499mg (60% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,43 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $(M+H)^+$.

Ví dụ 34.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoat (chất triệt quang)

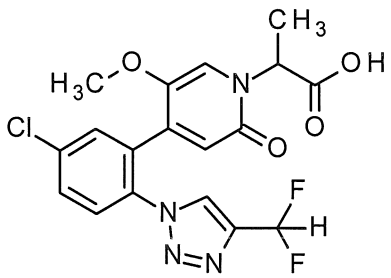


Trong môi trường argon, 16,14g (độ tinh khiết 40%, 17,0mmol) metyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]propanoat (chất triệt quang) được hòa tan trong 149ml dioxan và 5,15g (48,6mmol) natri cacbonat solution (2M trong nước) được bổ sung vào đó. Sau đó, 5,00g (16,2mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng 1,32g (1,62mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi diclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và được rót vào trong 737ml nước. Hỗn hợp tạo ra được chiết ba lần bằng 678ml metyl tert-butyl ete, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat) để tạo ra 2,60g (độ tinh khiết 84%) sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 481 $(M+H)^+$.

Ví dụ 34.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoic (chất triệt quang)



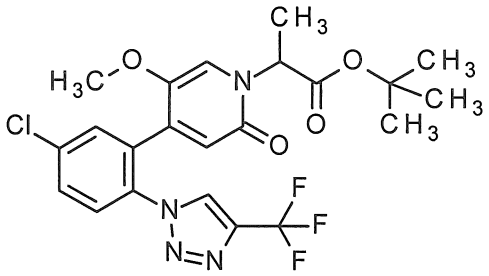
2,60g (độ tinh khiết 84%, 4,51mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoat (chất triệt quang) được hòa tan trong 32,7ml THF và sau đó, 22,7ml dung dịch nước lithi hydroxit 1M được

bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó, 103ml nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp tạo ra được axit hóa bằng axit clohydric 1M tới độ pH 4 và sau đó, được chiết ba lần bằng 72ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được theo cách này được cho phản ứng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 1,30g (67% so với lý thuyết).

LC/MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,74 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $(M+H)^+$.

Ví dụ 35.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoat (chất triệt quang)

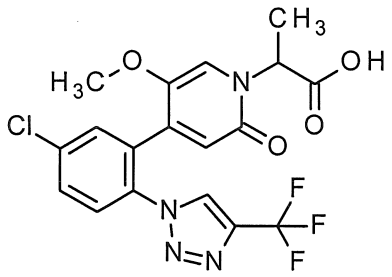


Trong môi trường argon, 2,17g (độ tinh khiết 50%, 3,01mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]propanoat (chất triệt quang), 0,98g (3,01mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol và 1,25g (9,02mmol) kali cacbonat và được hòa tan trong 30,5ml dioxan. Bổ sung 0,147g (0,180mmol) phức [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi diclometan vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Chất rắn còn lại được rửa bằng diclometan/axetonitril và các phần dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (pha động: gradien xyclohexan/etyl axetat) để tạo ra 1,21g (độ tinh khiết 70%) sản phẩm mà sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

LC/MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 499 $(M+H)^+$.

Ví dụ 35.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoic

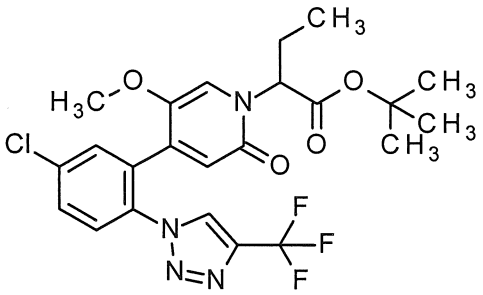


1,19g (2,39mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoat (chất triệt quang) được xử lý bằng 31,9ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 1,17g (độ tinh khiết 90%, định lượng) sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

LC/MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $(M+H)^+$.

Ví dụ 36.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)



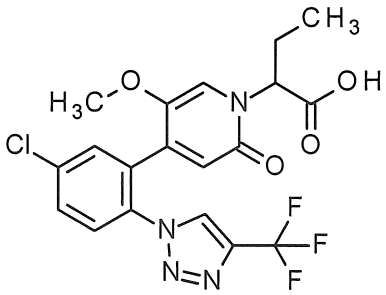
625mg (độ tinh khiết 50%, 795µmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 259mg (795µmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol và 329mg (2,38mmol) kali cacbonat được tạo huyền phù trong 8,1ml dioxan. Argon được thổi qua huyền phù này trong thời gian 5 phút và sau đó, 38,9mg, (47,7µmol) phức [1,1-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-diclopaladi diclometan được bổ sung vào đó. Hỗn hợp

phản ứng được khuấy 4 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm lạnh xuống đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và bánh lọc được rửa bằng diclometan và axetonitril. Dịch lọc được cho bay hơi và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel. (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat 0-40%). Hiệu suất: 355mg (độ tinh khiết 70%, 61% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

Ví dụ 36.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)

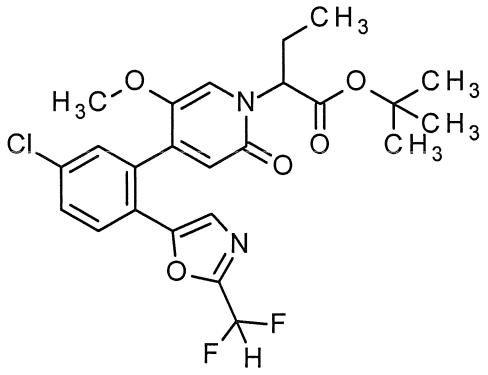


355mg (độ tinh khiết 83%, 574µmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 8,3ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 260mg (99% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

Ví dụ 37.1A

tert-Butyl 2-[4-{5-clo-2-[2-(diflometyl)-1,3-oxazol-5-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang)

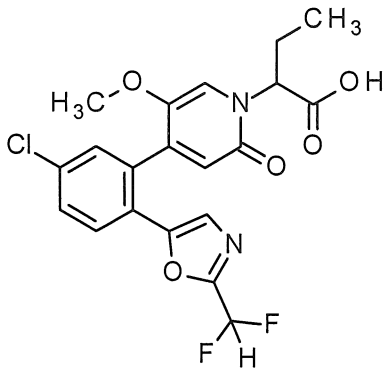


940mg (độ tinh khiết 60%, 1,43mmol) tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang), 531mg (1,72mmol) 5-(2-bromo-4-clophenyl)-2-(diflometyl)-1,3-oxazol và 595mg (4,3mmol) kali cacbonat được tạo huyền phù trong 14ml dioxan. Argon được thổi qua huyền phù này trong thời gian 5 phút và sau đó, 70,3mg, (86µmol) phức [1,1-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-diclopaladi diclometan được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 giờ ở nhiệt độ 100°C trong vi sóng. Sau khi làm lạnh xuống đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước muối và sau khi tách, pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat. Sau khi lọc và làm bay hơi, phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel. (Hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat 20-50%). Hiệu suất: 570mg (79% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ví dụ 37.1B

Axit 2-[4-{5-clo-2-[2-(diflometyl)-1,3-oxazol-5-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang)



570mg (1,13mmol) tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[2-(diflometyl)-1,3-oxazol-5-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 11ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6D. Hiệu suất: 489mg (99% theo lý thuyết)

LC-MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

Phương pháp chung 1: Thủy phân *tert*-butyl este hoặc amin amin được bảo vệ bằng Boc

sử dụng TFA

Ở nhiệt độ trong phòng, TFA (10-20 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất tert-butyl este thích hợp hoặc amin được bảo vệ bằng Boc (1,0 đương lượng) trong diclometan (khoảng 25 ml/mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 1 đến 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được cho đồng bay hơi lặp đi lặp lại cùng với diclometan và/hoặc toluen. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 2: thủy phân metyl hoặc etyl este với lithi hydroxit

Ở nhiệt độ trong phòng, lithi hydroxit (2-4 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa este thích hợp (1,0 đương lượng) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran/nước (tỷ lệ 3:1, khoảng 7-15 ml/mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới độ pH 1 sử dụng dung dịch axit clohydric nước (1N). Sau khi bổ sung nước/etyl axetat, pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 3: phản ứng kết hợp amit sử dụng HATU/DIEA

Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, amin thích hợp (1,1-1,2 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (DIEA) (2,2-3,0 đương lượng) và dung dịch chứa HATU (1,2 đương lượng) trong một ít dimetylformamit được bổ sung vào dung dịch chứa axit cacboxylic thích hợp (1,0 đương lượng) trong dimetylformamit (khoảng 7-70 ml/mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung nước/etyl axetat và tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng nước và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 4: phản ứng kết hợp amit sử dụng T3P/DIEA

Trong môi trường argon và ở nhiệt độ 0°C hoặc nhiệt độ trong phòng, *N*,*N*-diisopropyletylamin (3 đương lượng) và propylphosphonic anhydrit (T3P, 50% trong dimetylformamit hoặc trong etyl axetat, 3 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit cacboxylic và amin thích hợp (1,1-1,5 đương lượng) trong dimetylformamit (0,15-0,05mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau khi bổ sung nước/etyl axetat và tách pha, pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat hoặc magie sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

Phương pháp chung 5: phản ứng kết hợp amit sử dụng T3P/pyridin

Dung dịch của axit cacboxylic thích hợp (1 đương lượng) và amin thích hợp (1,1-1,5 đương lượng) trong pyridin (khoảng 0,1M) được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 90°C, và T3P (50% trong dimetylformamit hoặc trong etyl axetat, 1,5 đến 4 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào đó. Theo cách khác, T3P (50% trong dimetylformamit hoặc trong etyl axetat, 1,5 đến 4 đương lượng) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng hoặc gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 90°C. Sau thời gian từ 1 đến 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và nước và etyl axetat được bổ sung vào đó. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước đệm (pH=5), bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô tùy ý được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat hoặc hỗn hợp diclometan/metanol) hoặc phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril hoặc gradien nước/metanol).

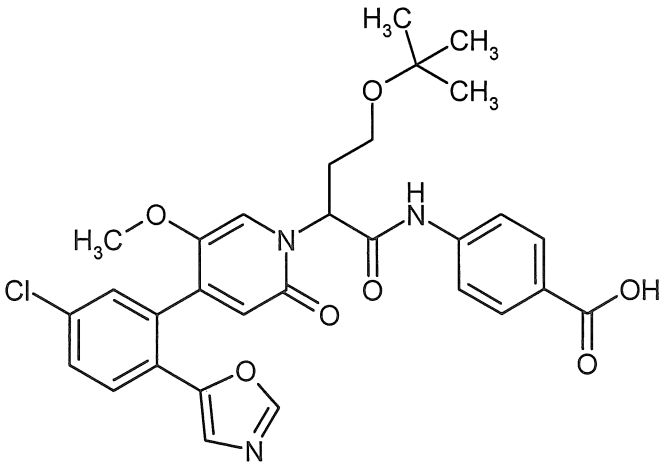
Phương pháp chung 6: Thủy phân *tert*-butyl este sử dụng hydro clorua trong dioxan

Dung dịch chứa 1,0 đương lượng dẫn xuất tert-butyl este thích hợp trong 4M hydro clorua trong dioxan (nồng độ của dẫn xuất tert-butyl este khoảng 0,1M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 2 đến 48 giờ hoặc được xử lý trong bể siêu âm

trong thời gian từ 2 đến 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được cho đồng bay hơi lặp đi lặp lại cùng với tetrahydrofuran và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được chuyển đổi không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1

Axit 4-[(4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



Dung dịch của 145mg (0,23mmol) etyl 4-[(4-*tert*-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoyl)amino]benzoat trong 3,2ml metanol và 0,80ml nước được khuấy với sự có mặt của 151mg (0,46mmol, 2 đương lượng) xesi cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong thời gian vài ngày. Sau đó, metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, phần còn lại dạng nước được điều chỉnh tới độ pH 2 sử dụng dung dịch axit clohydric nước (1N), pha loãng bằng nước và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien nước/axetonitril). Hiệu suất: 25mg (18% theo lý thuyết)

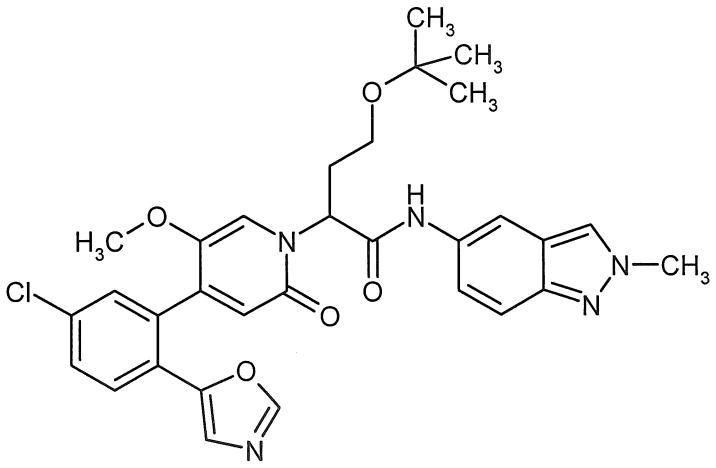
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,73 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,42 (br. s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,78 (t, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,09 (s,

9H).

Ví dụ 2

4-*tert*-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



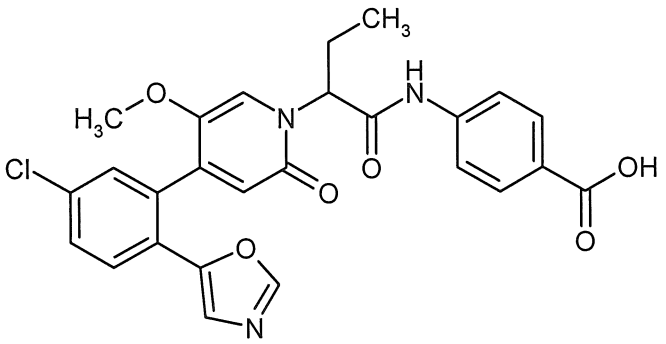
13mg (0,03mmol) axit 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,1 đương lượng) 2-metyl-2*H*-indazol-5-amin được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng với sự có mặt của HATU và *N,N*-diisopropyletylamin theo phương pháp chung 3. Sau khi xử lý nước, nước được bổ sung vào phần cặn và sản phẩm được kết tinh trong bể siêu âm. Phần kết tủa sinh ra được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 4mg (23% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,80 (br. t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,4-3,36 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

Ví dụ 3

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



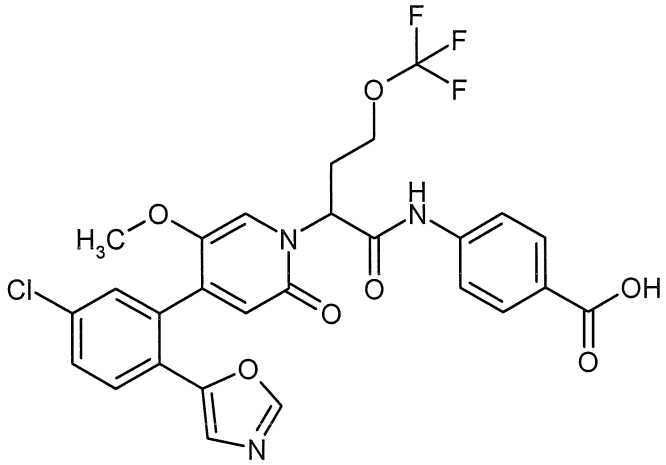
138mg (25mmol) *tert*-butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang) được thủy phân với 20 đương lượng axit trifloaxetic trong 5ml diclometan theo phương pháp chung 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien nước/axetonitril). Hiệu suất: 92mg (74% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 4

Axit 4-{[2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-(triflometoxy)butanoyl]amino}benzoic (chất triệt quang)



172mg (độ tinh khiết 94%, 0,25mmol) *tert*-butyl 4-{[2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-(triflometoxy)butanoyl]amino}benzoat (chất triệt quang) được thủy phân với 20 đương lượng axit trifloaxetic trong 5ml

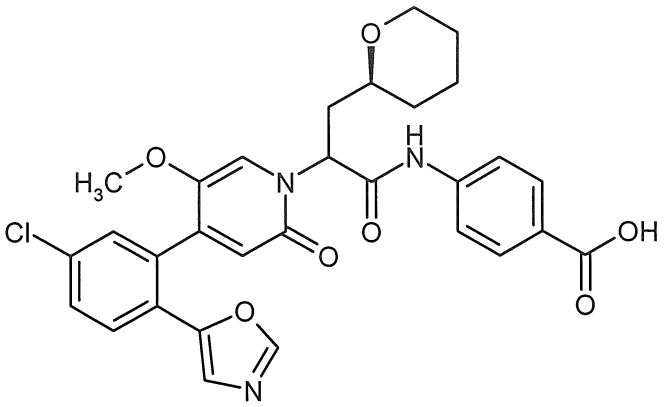
diclometan theo phương pháp chung 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột silic oxit, hỗn hợp xyclohexan/etyl axetat). Hiệu suất: 105mg (71% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 592 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,80 (t, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 2H).

Ví dụ 5

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoic (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh)



241mg (độ tinh khiết 86%, 0,33mmol) *tert*-butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-3-[(2*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoat (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh) được thủy phân với 20 đương lượng axit trifloaxetic trong 7ml diclometan theo phương pháp chung 1. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien nước/axetonitril). Hiệu suất: 81mg (43% theo lý thuyết)

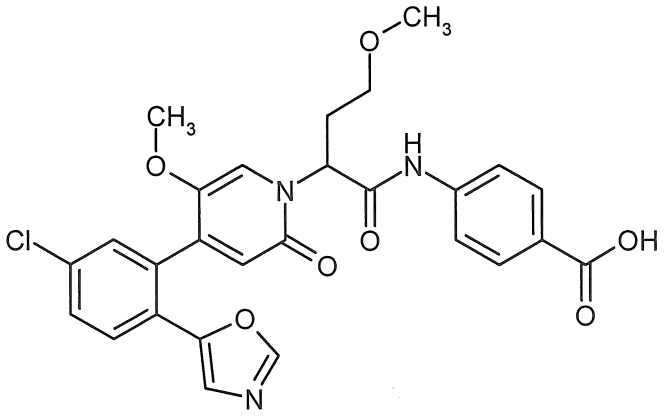
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 578 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,73 (s, 1H), 10,70 (br. m, 1H), 8,40/8,39

(2x s, 1H), 7,91/7,90 (2x d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,65-7,60 (2x dd, 1H), 7,49/7,46 (2x d, 1H), 7,41/7,37 (2x s, 1H), 6,85/6,82 (2x s, 1H), 6,41/6,40 (2x s, 1H), 5,93-5,65 (br. m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 3H), 1,34-1,21 (m, 1H).

Ví dụ 6

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-butanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



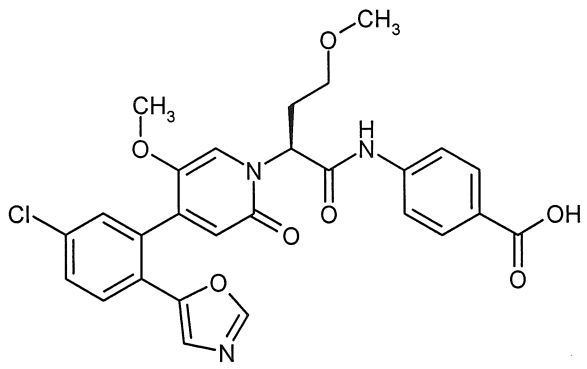
210mg (0,353mmol) *tert*-butyl 4-{[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl]amino}benzoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 25ml TFA và 30ml diclometan theo phương pháp chung 1. Hiệu suất: 135mg (71% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,60 phút; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (br. s, 1H), 10,70 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,85-5,65 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 4H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 2H).

Ví dụ 7

Axit 4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl]amino}benzoic (chất đồng phân đối ảnh 2)



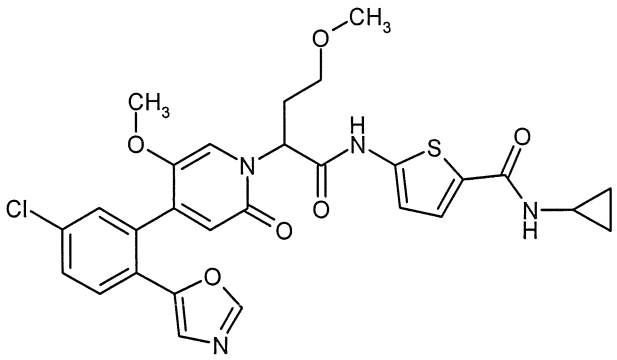
Tách chất đồng phân đối ảnh của 130mg axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang) tạo ra 39mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 5,1 phút) và 29mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 7 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 9,00 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5µm, 250mm x 30mm; pha động: 65% cacbon dioxit/35% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 100ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak AZ-H SFC 5µm 250mm x 4,6mm; pha động: 60% cacbon dioxit, 40% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Ví dụ 8

5-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-*N*-xyclopropylthiophen-2-carboxamit (chất triệt quang)



36,6mg (độ tinh khiết 80%, 0,070mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 22,3mg (0,105mmol) 5-amino-*N*-xyclopropylthiophen-2-carboxamit trong 0,58ml

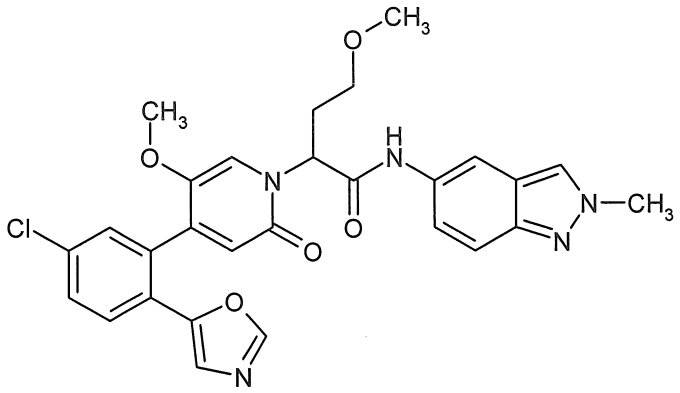
pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 30mg (73% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 583 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,78 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,85-5,55 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 4H), 3,29-3,16 (m, 4H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 0,74-0,60 (m, 2H), 0,59-0,47 (m, 2H).

Ví dụ 9

2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



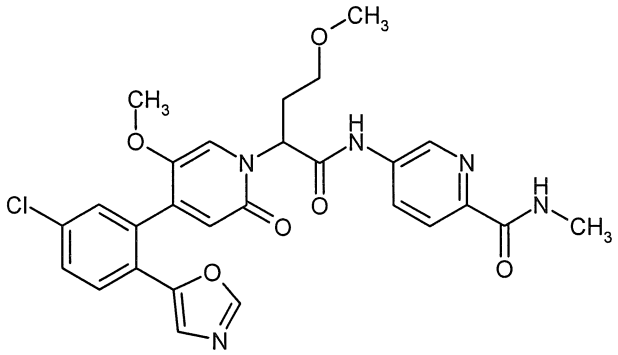
36,6mg (độ tinh khiết 80%, 0,070mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 17,4mg (độ tinh khiết 89%, 0,105mmol) 2-metyl-2*H*-indazol-5-amin trong 0,58ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 20mg (52% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,57 phút; MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,87-5,72 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,47-3,38 (m, 4H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 2H).

Ví dụ 10

5-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-*N*-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



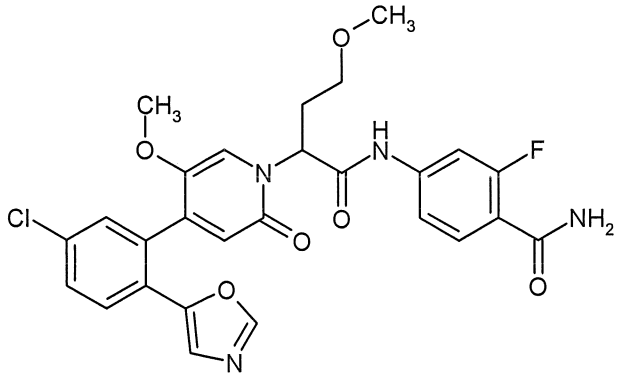
41,9mg (độ tinh khiết 70%, 0,070mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16,2mg (0,105mmol) 5-amino-*N*-metylpyridin-2-carboxamit trong 0,58ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 30mg (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,55 phút; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,82 (br. s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,74-8,58 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,82-5,65 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 4H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H).

Ví dụ 11

4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



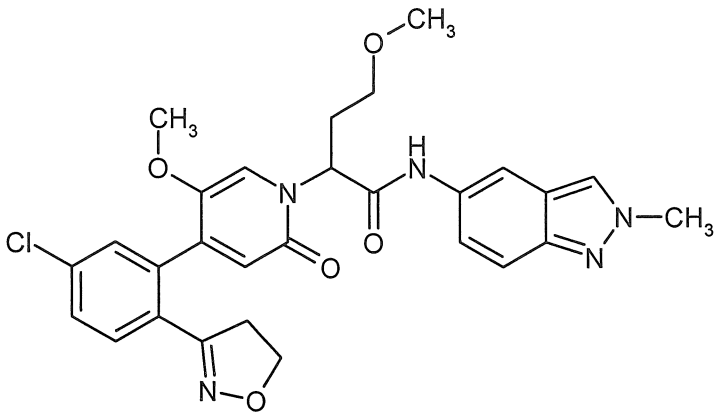
41,9mg (độ tinh khiết 70%, 0,070mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16,2mg (0,105mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,58ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 4. Hiệu suất: 30mg (77% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,54 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,76 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,58 (m, 3H), 7,58-7,40 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,81-5,62 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 4H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3 H), 2,46-2,34 (m, 2H).

Ví dụ 12

2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



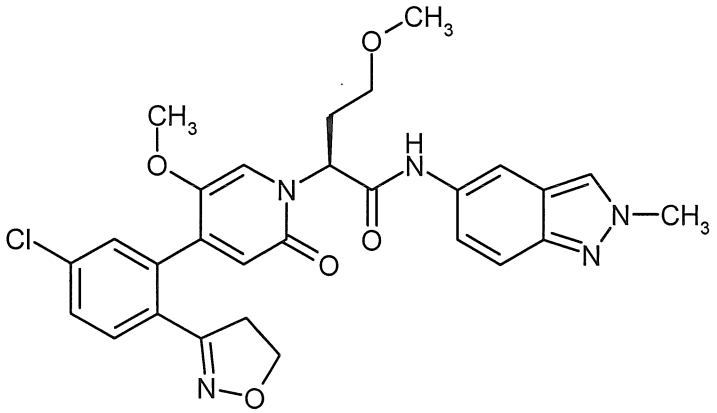
66mg (0,137mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 30,9mg (0,206mmol) 2-metyl-2*H*-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 63,5mg (83% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,55 phút; MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,81-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,40-3,18 (m, 7H), 2,43-2,26 (m, 2H).

Ví dụ 13

(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 69mg 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang) tạo ra 22mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 6,5 phút) và 24mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 13 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 9,75 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak IA SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

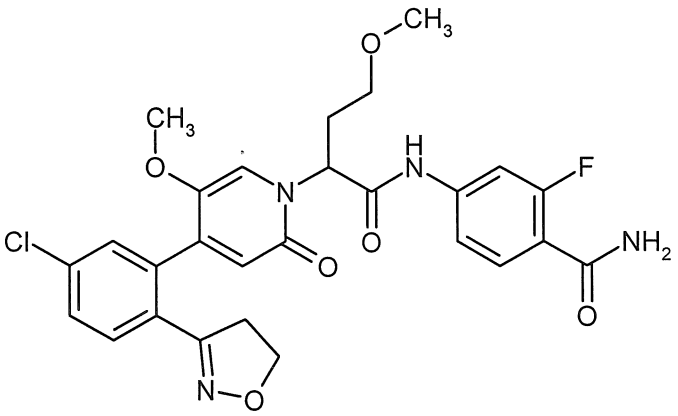
Phân tích: cột: Chiralpak IA SFC 5µm 250mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,81-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,40-3,18 (m, 7H), 2,43-2,26 (m, 2H).

Ví dụ 14

4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



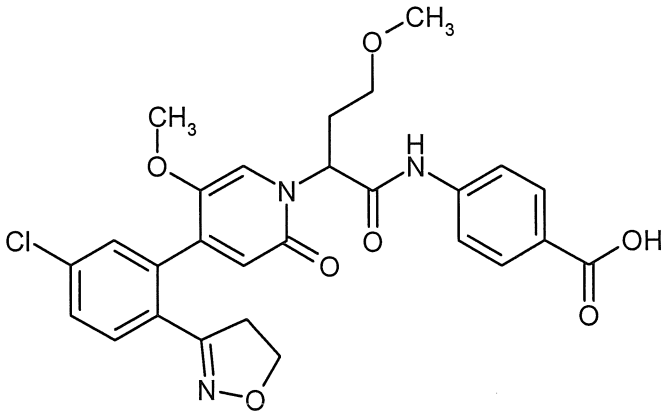
30mg (độ tinh khiết 93%, 0,061mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 14,1mg (0,092mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 29,4mg (87% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,75 (br. s, 1H), 7,73-7,62 (m, 3H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,76-5,61 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,15(m, 7H), 2,44-2,26 (m, 2H).

Ví dụ 15

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



69mg (0,116mmol) *tert*-butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang) được cho phản ứng trong 1,2ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp

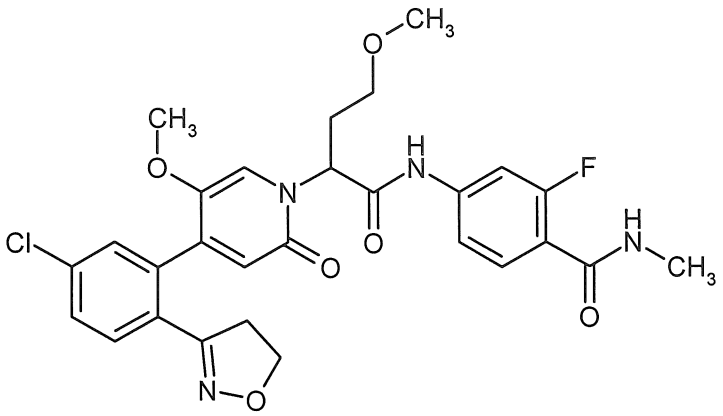
HPLC điều chế (gradien nước/axetonitril/axit formic 0,1%). Hiệu suất: 36,8mg (59% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 540 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (br. s, 1H), 10,69 (br. s, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 3 H), 3,41-3,14 (m, 7H), 2,41-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 16

4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flo-*N*-metylbenzamit (chất triệt quang)



30mg (độ tinh khiết 93%, 0,063mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16,2mg (0,094mmol) 4-amino-2-flo-*N*-metylbenzamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 29,5mg (82% so với lý thuyết).

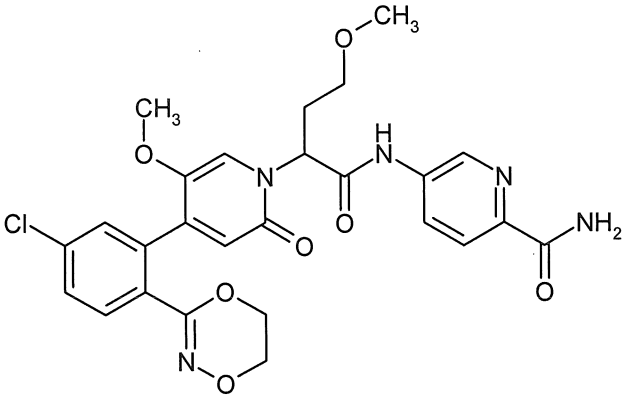
LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 571 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,74 (br. s, 1H), 8,13-7,99 (m, 1H), 7,71-7,56 (m, 4H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,12 (m, 7H), 2,76 (d, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 17

5-[(2-{4-[5-clo-2-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-

1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



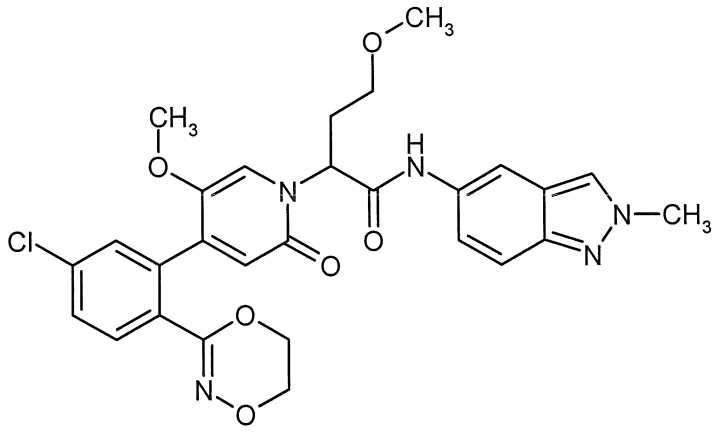
18mg (độ tinh khiết 92%, 0,038mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 7,9mg (0,057mmol) 5-aminopyridin-2-carboxamit trong 0,7ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 8,9mg (94% tinh khiết, 40% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,40 phút; MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,86 (br. s, 1H), 8,83 (br. s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,50 (br. s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 4H), 2,45-2,30 (m, 2H).

Ví dụ 18

2-{4-[5-clo-2-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



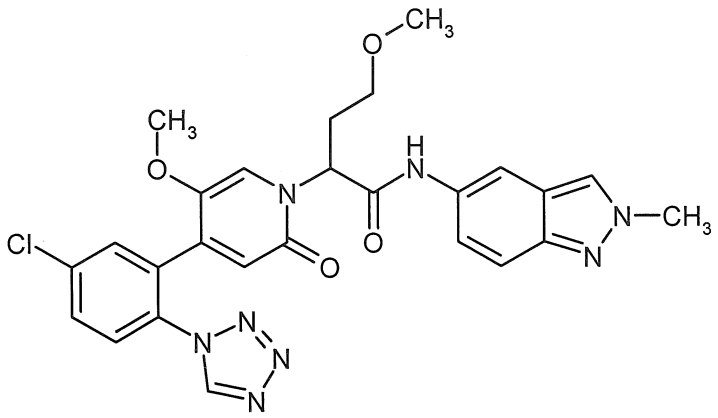
18mg (độ tinh khiết 92%, 0,038mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 9,4mg (0,057mmol) 2-metyl-2*H*-indazol-5-amin trong 0,7ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 8,6mg (40% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,24 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,44-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 19

2-{4-[5-clo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



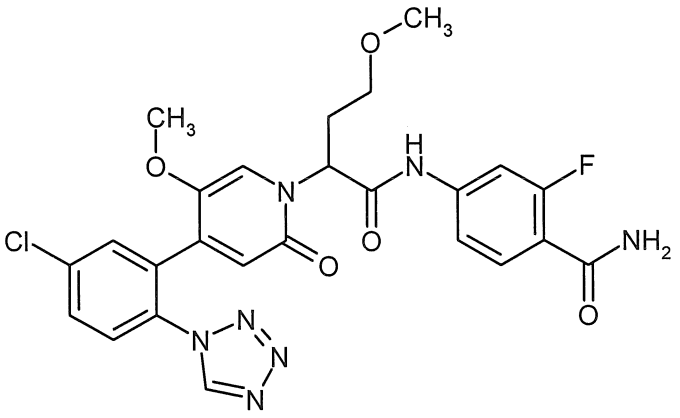
28,5mg (độ tinh khiết 95%, 0,059mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 14,7mg (độ tinh khiết 89%, 0,089mmol) 2-metyl-2*H*-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 20,8mg (64% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,30 (br. s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,77-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 4H), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,39-2,22 (m, 2H).

Ví dụ 20

4-[(2-{4-[5-clo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-butanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



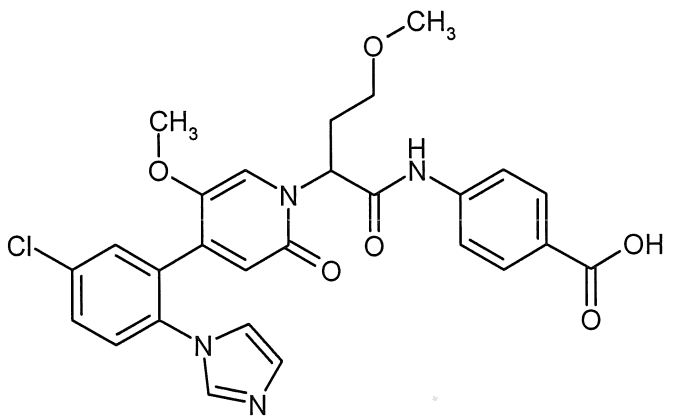
28,5mg (độ tinh khiết 95%, 0,059mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 13,7mg (0,089mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 20,8mg (63% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,70 (br. s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,72-5,53 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 4H), 3,22-3,07 (m, 4H), 2,39-2,24 (m, 2H).

Ví dụ 21

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-butanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



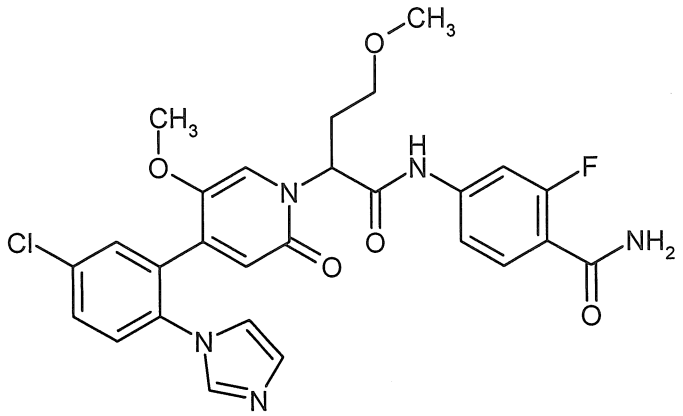
33,3mg (0,056mmol) *tert*-butyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 1ml dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M) theo phương pháp chung 6. Hiệu suất: 13,3mg (44% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 537 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,73 (br. s, 1H), 10,64 (br. s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,73-5,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,39-2,26 (m, 2H).

Ví dụ 22

4-[(2-{4-[5-clo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-butanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



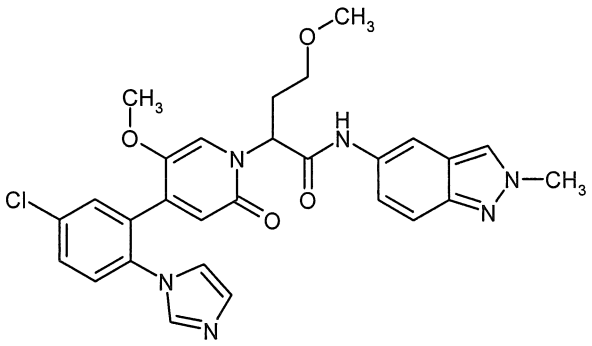
41,0mg (độ tinh khiết 90%, 0,081mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 19,4mg (0,122mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,67ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 27mg (60% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 554 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,69 (br. s, 1H), 7,72-7,59 (m, 5H), 7,58-7,46 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,69-5,57 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H).

Ví dụ 23

2-{4-[5-clo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxy-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



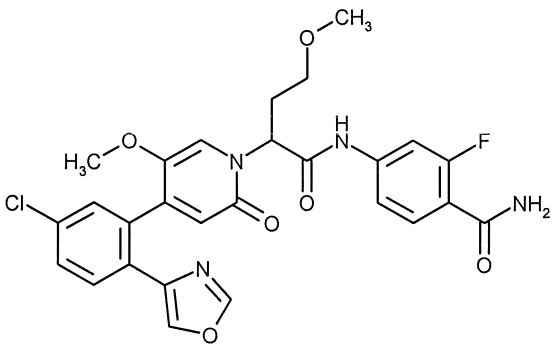
41,0mg (độ tinh khiết 90%, 0,081mmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 20,1mg (độ tinh khiết 89%, 0,122mmol) 2-metyl-2*H*-indazol-5-amin trong 0,67ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 20mg (44% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 547 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,74 (br. s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,79-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,35-3,11 (m, 5H), 2,39-2,21 (m, 2H).

Ví dụ 24

4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



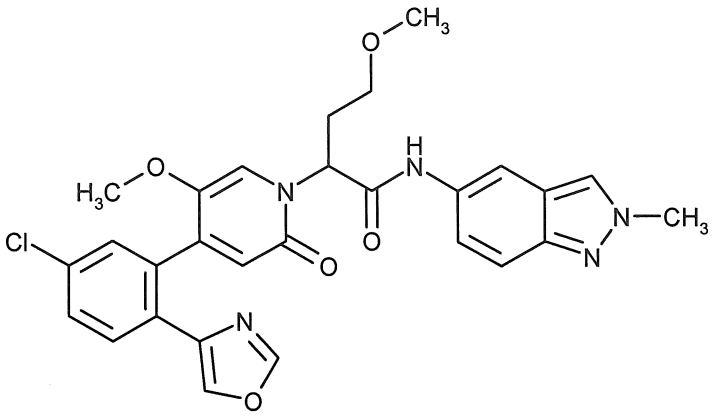
45,0mg (độ tinh khiết 64%, 0,069mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16,4mg (0,103mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,65ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 22mg (57% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,55 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,73 (br. s., 1H), 8,38-8,44 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63-7,72 (m, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,71 (br. s., 1H), 3,41 (s, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 2H).

Ví dụ 25

2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



45,0mg (độ tinh khiết 64%, 0,069mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 17,1mg (độ tinh khiết 89%, 0,122mmol) 2-metyl-2*H*-indazol-5-amin trong 0,57ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 18mg (48% so với lý thuyết).

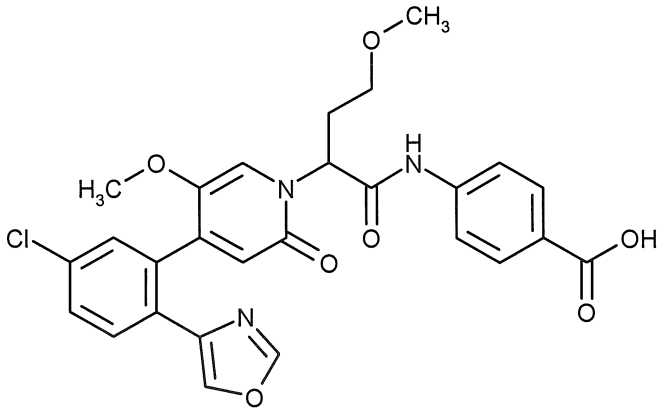
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,59 phút; MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,32 (br. s., 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,36-7,43

(m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,73-5,82 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,34-2,43 (m, 2H).

Ví dụ 26

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



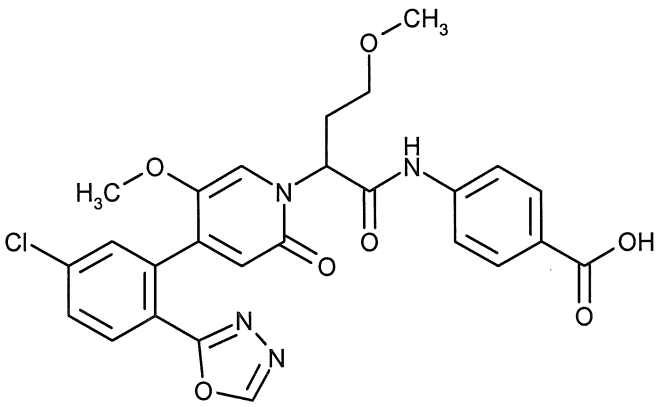
Dung dịch của 26,0mg (0,047mmol) metyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang) trong 1,2ml THF/nước (hỗn hợp tỷ lệ 3:1) được khuấy với sự có mặt của 4,0mg (0,094mmol) lithi hydroxit monohydrat ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp được điều chỉnh tới độ pH 7 sử dụng dung dịch axit clohydric nước (1N) và THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại dạng nước được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 14mg (53% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (br. s., 1H), 10,67 (br. s., 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,75 (br. s., 1H), 3,39-3,44 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 2H).

Ví dụ 27

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



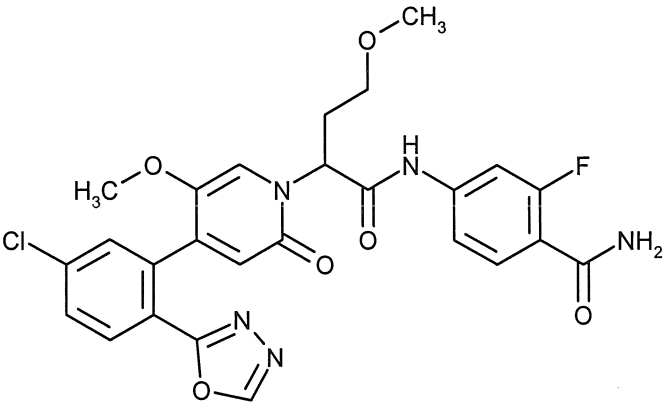
Dung dịch của 38,0mg (0,069mmol) metyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang) trong 1,8ml THF/nước (hỗn hợp tỷ lệ 3:1) được khuấy với sự có mặt của 5,8mg (0,138mmol) lithi hydroxit monohydrat ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 giờ. Sau đó, độ pH được điều chỉnh tới 7 sử dụng dung dịch axit clohydric nước (1N), và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 10mg (27% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,44 phút; MS (ESIpos): m/z = 539 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (br. s., 1H), 10,71 (br. s., 1H), 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,75 (br. s., 1H), 3,34 (s, 4H), 3,23 (s, 4H), 2,33-2,43 (m, 2H).

Ví dụ 28

4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



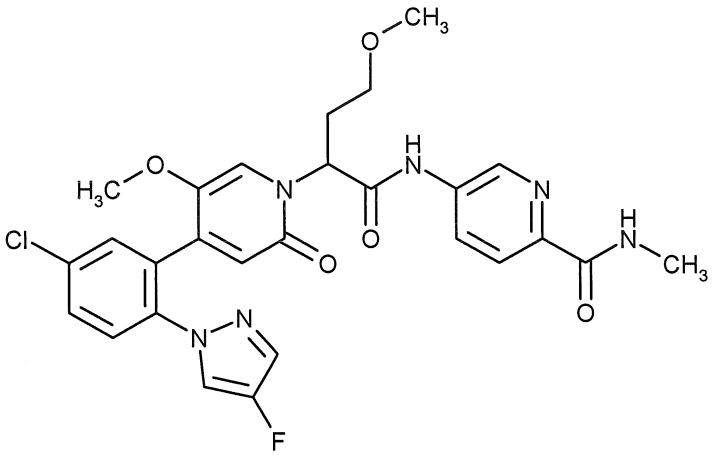
30,0mg (độ tinh khiết 86%, 0,061mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 14,6mg (0,092mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1,00ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Không cần xử lý thêm, hỗn hợp phản ứng được tách bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Sản phẩm thô thu được theo cách này sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha thường (cột silic oxit, gradien diclometan/metanol). Hiệu suất: 15mg (44% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,42 phút; MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,77 (br. s., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63-7,72 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,71 (br. s., 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 2H).

Ví dụ 29

5-[(2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-*N*-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



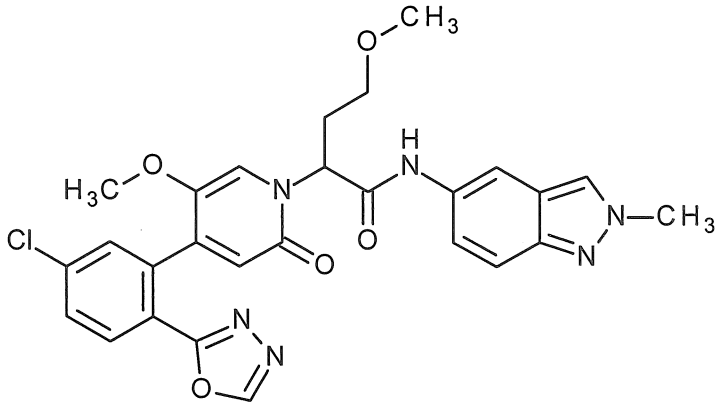
5,0mg (0,011mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 2,6mg (0,017mmol) 5-amino-*N*-metylpyridin-2-carboxamit trong 0,50ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Không cần xử lý thêm, hỗn hợp phản ứng được tách bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 3,9mg (61% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 569 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9,85 (br. s., 1H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,70 (br. s., 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,02 (d, 3H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H).

Ví dụ 30

2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



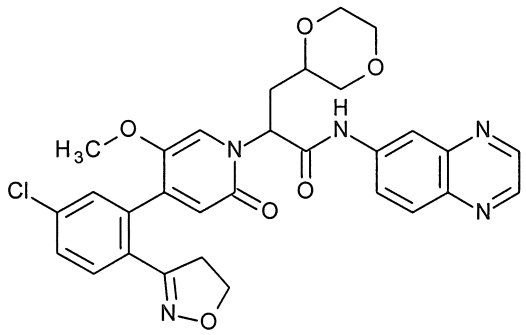
30mg (độ tinh khiết 86%, 0,061mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 15mg (độ tinh khiết 89%, 0,092mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 13mg (39% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,37 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 31

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



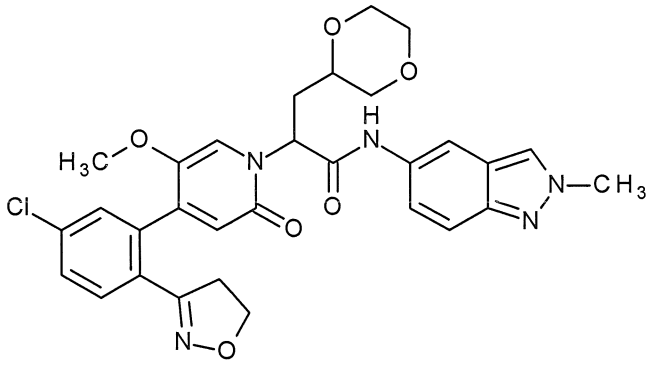
32,9mg (độ tinh khiết 85%, 0,060mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 13mg (0,091mmol) quinoxalin-6-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 26mg (72% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,53/1,57 phút; MS (ESIpos): m/z = 590/590 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,96-10,83 (m, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,40-6,37 (m, 1H), 5,87-5,71 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,54 (m, 7H), 3,54-3,34 (m, 4H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H). Several signals under nước peak.

Ví dụ 32

2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)propanamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



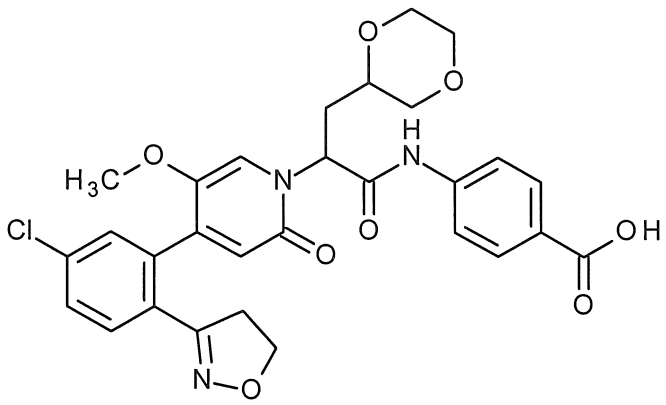
50mg (độ tinh khiết 85%, 0,092mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 20mg (0,138mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 45mg (83% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,49/1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 592/592 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,40-10,28 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,67-7,52 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,38-6,34 (m, 1H), 5,84-5,70 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,80-3,39 (m, 10H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H).

Ví dụ 33

Axit 4-{[2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoyl]amino}benzoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



Dung dịch của 55,0mg (92,3µmol) metyl 4-({2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]propanoyl}amino)benzoat (chất triệt quang) trong 4ml THF/nước (hỗn hợp tỷ lệ 3:1) được khuấy với sự có mặt của 7,7mg (185µmol) lithi hydroxit monohydrat ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được điều chỉnh tới độ pH 7 sử dụng dung dịch axit clohydric nước (1N) và THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại dạng nước được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế bằng phương pháp

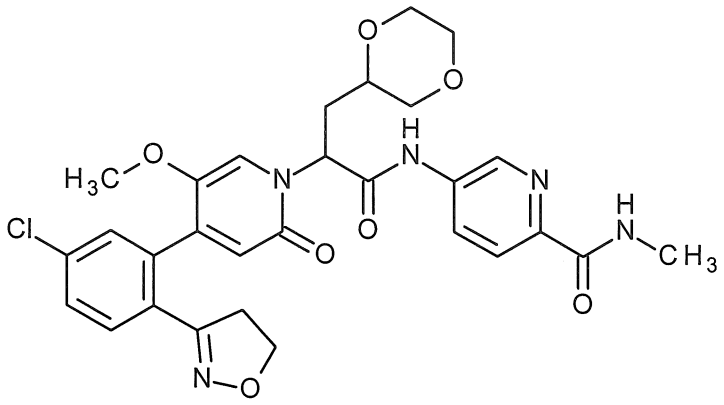
RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 37mg (69% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,51/1,54 phút; MS (ESIpos): m/z = 582/582 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,75-10,60 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,34 und 7,30 (2xs, 1H), 6,39 und 6,34 (2xs, 1H), 5,82-5,66 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,78-3,39 (m, 10H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,33-2,05 (m, 2H).

Ví dụ 34

5-{[2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoyl]amino}-N-metylpyridin-2-carboxamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



50mg (độ tinh khiết 85%, 0,092mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 21mg (0,138mmol, 1,5 đương lượng) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 46mg (85% so với lý thuyết).

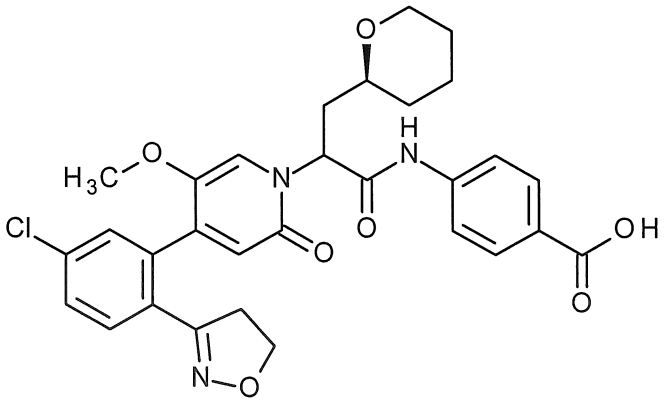
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,46/1,49 phút; MS (ESIpos): m/z = 596/596 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,90-10,72 (m, 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 1H), 5,83-5,61 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H),

3,79-3,40 (m, 10H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H).

Ví dụ 35

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



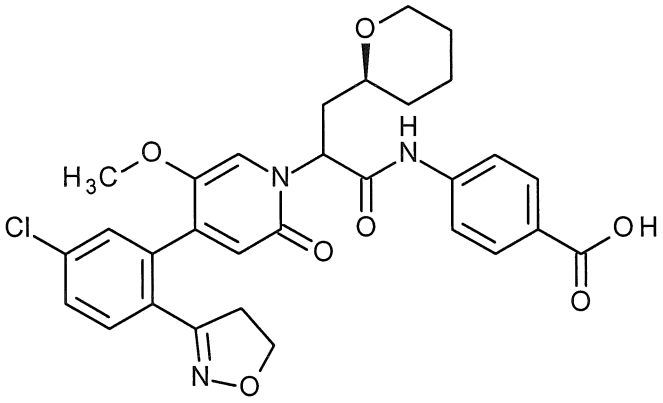
120mg (260µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 37,5mg (273µmol) axit 4-aminobenzoic trong 1,4ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 79mg (52% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,96 phút; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,74-10,51 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 und 7,29 (2xs, 1H), 6,36 und 6,34 (2xs, 1H), 5,83-5,60 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 3H), 3,27-3,02 (m, 4H), 2,37-2,09 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

Ví dụ 36

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoic (chất đồng phân không đối quang 1)



Tách chất đồng phân không đối quang của 97mg axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) tạo ra 23mg chất đồng phân không đối quang 2 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 6,3 phút) và 35mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 36 (chất đồng phân không đối quang 1): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,5 phút. Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien axit formic 0,1%/axetonitril). 15mg, 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AS-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

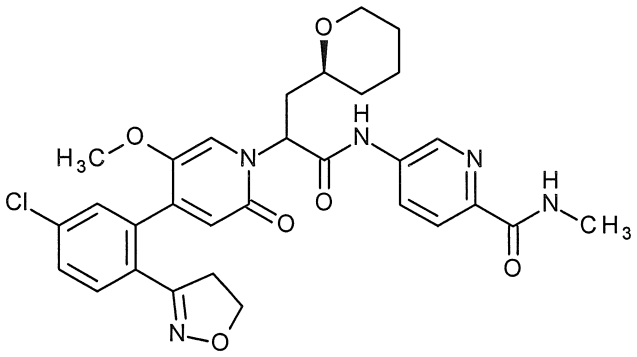
Phân tích: cột: Daicel AS SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 2]: Thời gian duy trì = 2,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,79 (t, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,32-1,21 (m, 1H).

Ví dụ 37

5-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]-N-metylpyridin-2-carboxamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



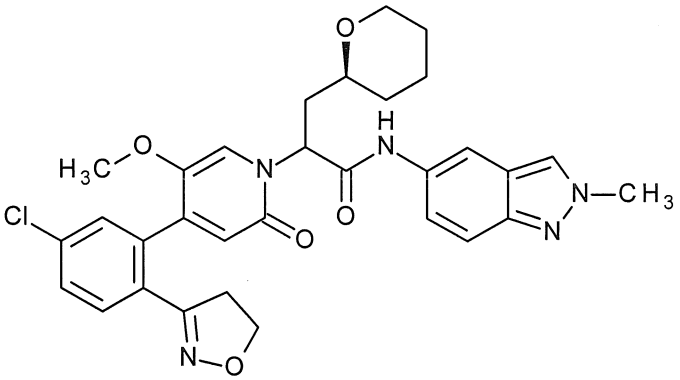
40mg (0,087mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 20mg (0,130mmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 0,77ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 38mg (74% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 594 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,90-10,55 (m, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,33 und 7,28 (2xs, 1H), 6,37 und 6,35 (2xs, 1H), 5,82-5,55 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,00 (m, 4H), 2,80 (d, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,32-1,19 (m, 1H).

Ví dụ 38

2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



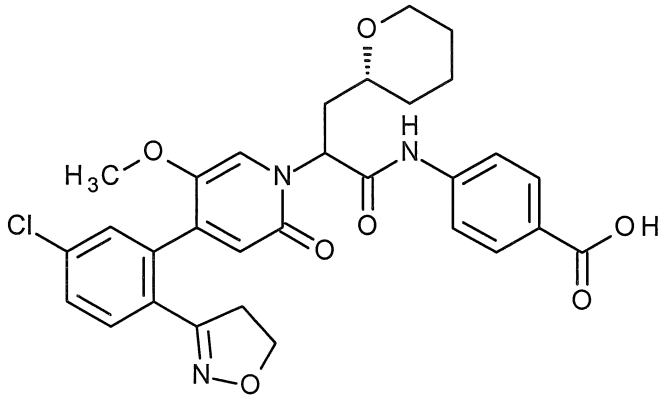
40mg (0,087mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 19,5mg (0,130mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,77ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 36mg (70% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 und 10,26 (2xs, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,45-7,30 (m, 3H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,86-5,63 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,13 und 4,12 (2xs, 3H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,30-3,03 (m, 4H), 2,34-2,03 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,32-1,17 (m, 1H).

Ví dụ 39

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



Dung dịch của 96,0mg (162µmol) metyl 4-({2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl}-amino)benzoat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) trong 2,9ml THF/nước (hỗn hợp tỷ lệ 3:1) được khuấy với sự có mặt của 970µl (0,50M, 480µmol) dung dịch lithi hydroxit monohydrat ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được điều chỉnh tới độ pH 7 sử dụng dung dịch axit clohydric nước (1N) và THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại dạng nước được pha loãng

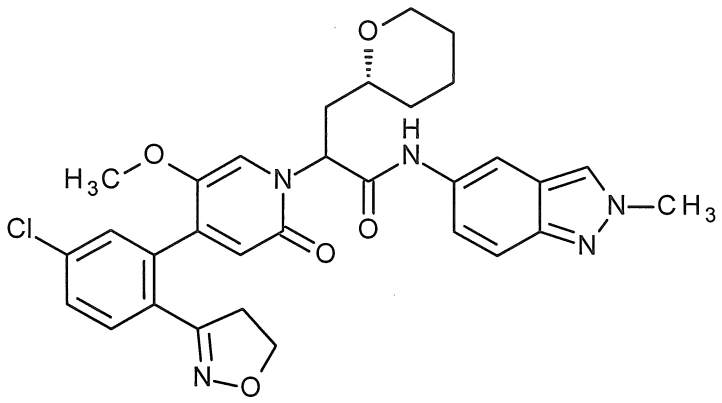
bằng axetonitril và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 73mg (78% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 2]: Thời gian duy trì = 2,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,73 (br s, 1H), 10,74-10,50 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 und 7,29 (2xs, 1H), 6,36 und 6,34 (2xs, 1H), 5,83-5,58 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,03 (m, 4H), 2,37-2,08 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,35-1,19 (m, 1H).

Ví dụ 40

2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



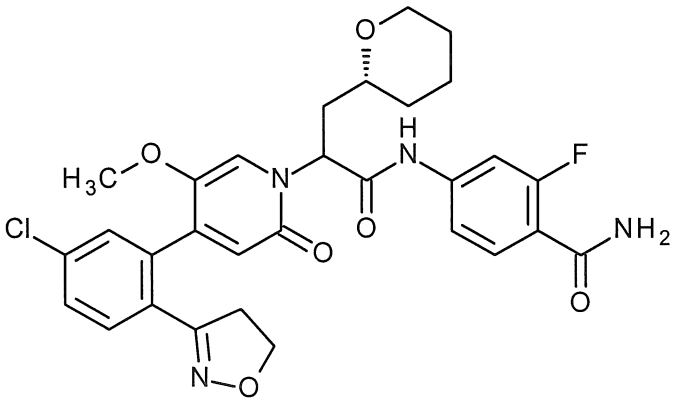
50mg (0,108mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 24mg (0,163mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 40mg (62% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 und 10,25 (2xs, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 6,36 und 6,34 (2xs, 1H), 5,86-5,64 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,13 (2xs, 3H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,03 (m, 4H), 2,34-2,06 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

Ví dụ 41

4-[(2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]-2-flobenzamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



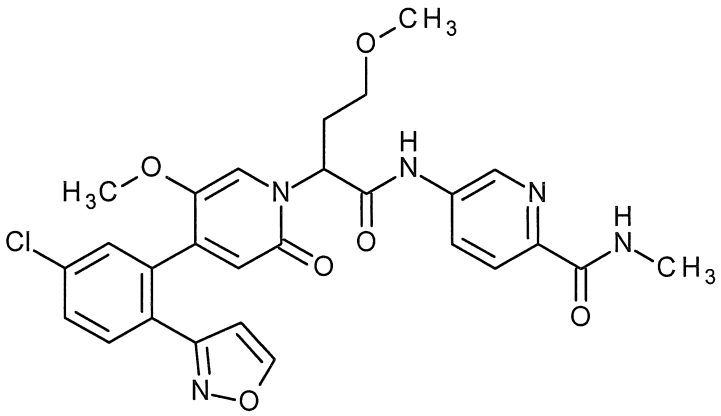
50mg (0,108mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 26mg (0,163mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 37mg (58% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 2]: Thời gian duy trì = 2,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,82-10,51 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,33 und 7,27 (2xs, 1H), 6,36 und 6,34 (2xs, 1H), 5,79-5,53 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,27-3,01 (m, 4H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

Ví dụ 42

5-[(2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



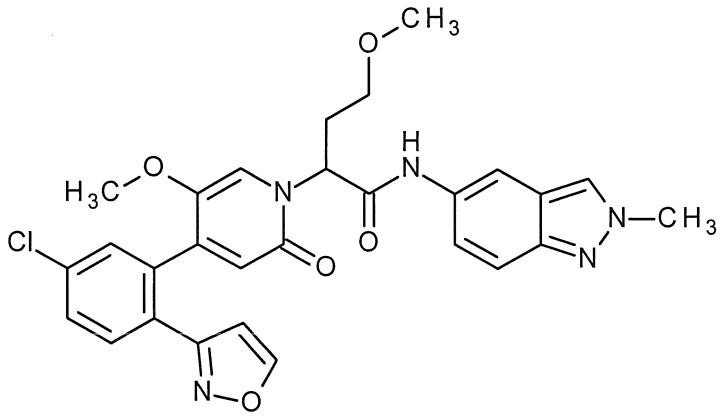
35mg (0,084mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 19mg (0,125mmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 0,74ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 35mg (76% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,80 (br s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,70 (br s, 1H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,26-3,20 (m, 4H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,33 (m, 2H).

Ví dụ 43

2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



35mg (0,084mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 19mg (0,125mmol) 2-

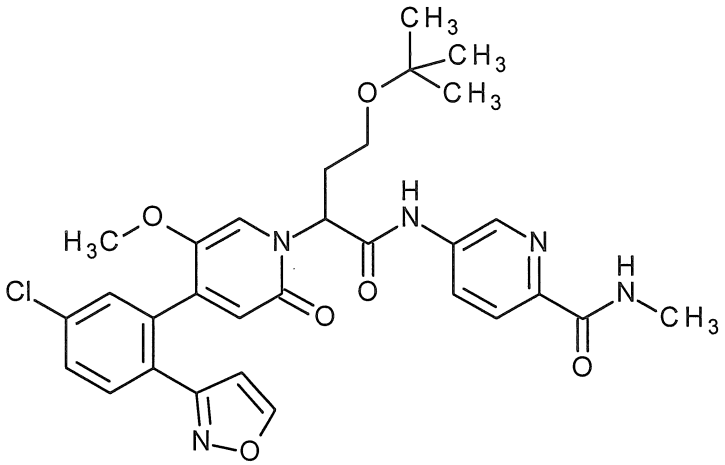
metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,74ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31mg (68% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,33 (br s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,42-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 44

5-[(4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



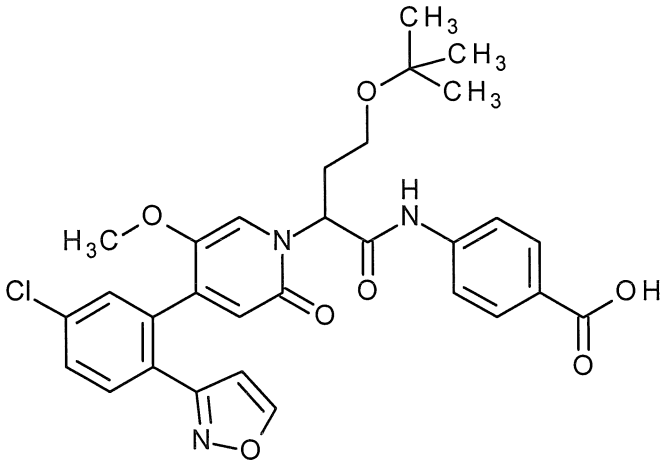
25mg (0,054mmol) axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 12,5mg (0,081mmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31mg (96% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 594 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,81 (br s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Ví dụ 45

Axit 4-[(4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



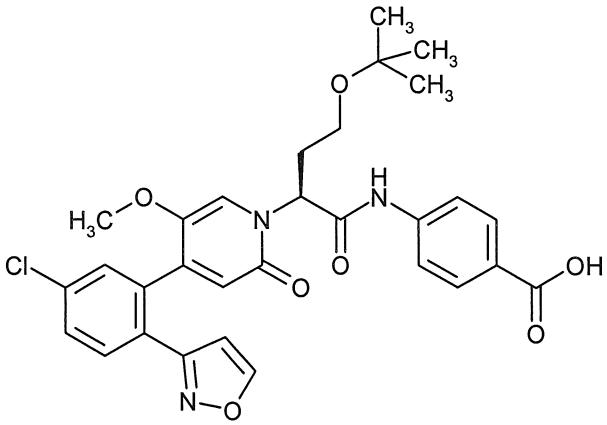
Dung dịch của 107mg (180µmol) metyl 4-{[4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}benzoat (chất triệt quang) trong 3,2ml THF/nước (hỗn hợp tỷ lệ 3:1) được khuấy với sự có mặt của 1,1ml (0,50M, 540µmol) dung dịch lithi hydroxit monohydrat ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ và ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được điều chỉnh tới độ pH 7 sử dụng dung dịch axit clohydric nước (1N) và THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại dạng nước được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 82mg (76% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,73 (br s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,47-2,27 (m, 2H), 1,08-0,97 (m, 9H).

Ví dụ 46

Axit 4-{[(2S)-4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}benzoic (chất đồng phân đối ảnh 2)



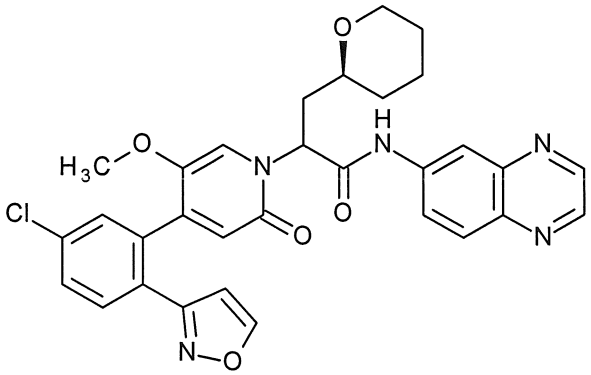
Tách chất đồng phân đối ảnh của 91mg axit 4-[(4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang) tạo ra 36mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 5,6 phút) và 30mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 46 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 19,3 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, độ tinh khiết 96%.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 80% cacbon dioxit/20% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 1000 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD-H SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 60% cacbon dioxit, 40% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Ví dụ 47

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



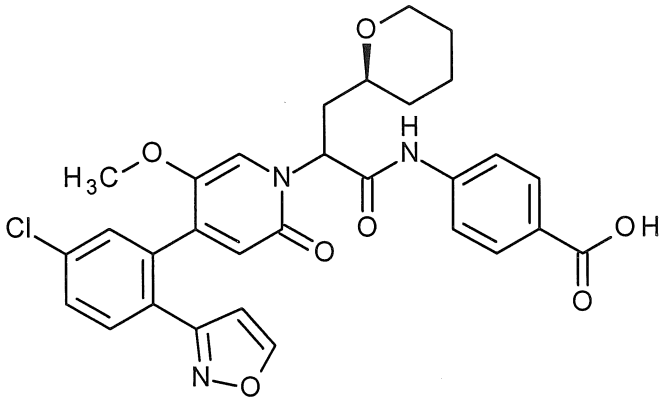
40mg (0,087mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 19mg (0,131mmol) quinoxalin-6-amin trong 0,77ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 35mg (68% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,01/1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 586/586 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,91 und 10,81 (2xs, 1H), 8,94-8,87 (m, 2H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,34 und 7,29 (2xs, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,40-6,38 (m, 1H),5,92-5,63 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,28-3,03 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 3H), 1,32-1,22 (m, 1H).

Ví dụ 48

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



110mg (240µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) và 34,5mg (252µmol) axit 4-aminobenzoic trong 1,33ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 104mg (75% theo lý thuyết)

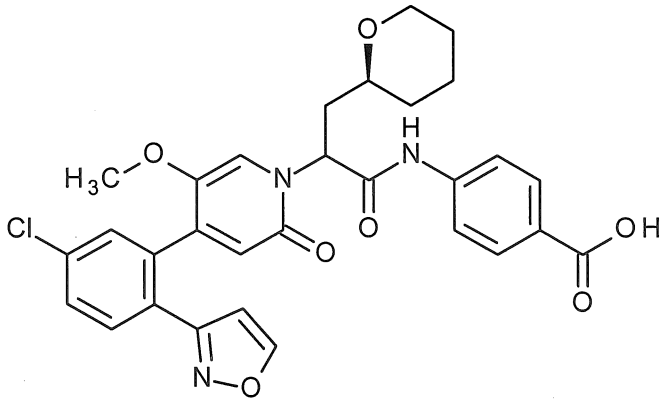
LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 578 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,69 und 10,59 (2x s, 1H),

8,94-8,89 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,29 und 7,24 (2xs, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 5,83-5,59 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-3,00 (m, 2H), 2,37-2,09 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 3H), 1,33-1,18 (m, 1H).

Ví dụ 49

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoic (chất đồng phân không đối quang 1)



Tách chất đồng phân không đối quang của 100mg axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-[(2S)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propanoyl)amino]benzoic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) tạo ra 47mg chất đồng phân không đối quang 2 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 9,0 phút) và 30mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 49 (chất đồng phân không đối quang 1): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 3,6 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AS-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 80% cacbon dioxit/20% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 90 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AS-H SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 80% cacbon dioxit, 20% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

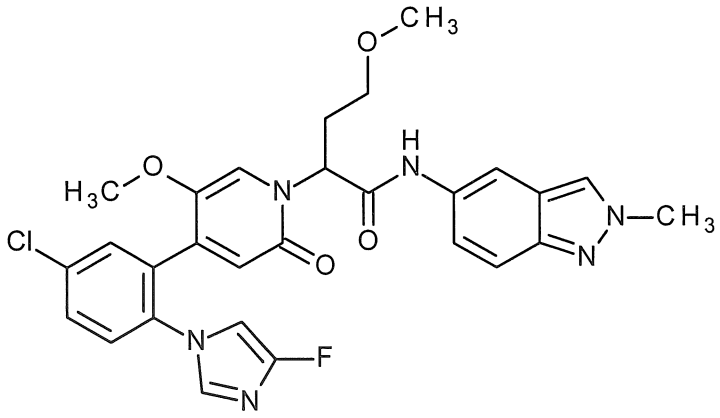
LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 578 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,52 (d,

1H), 6,38 (s, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,32-1,19 (m, 1H).

Ví dụ 50

2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



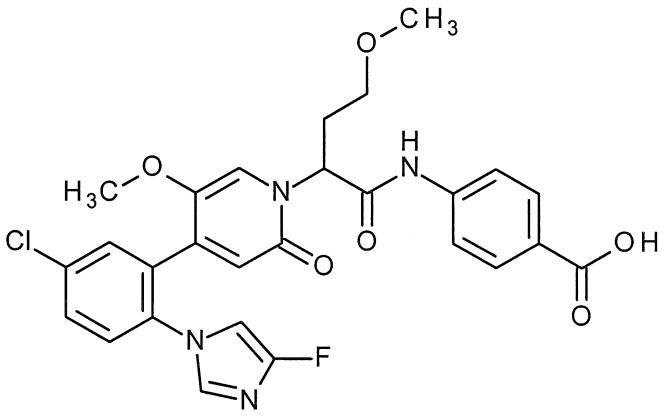
41,0mg (94,1µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 20,8mg (141µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 44mg (82% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 565 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,78-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,22-3,11 (m, 4H), 2,39-2,27 (m, 2H). One proton theo tín hiệu của nước.

Ví dụ 51

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



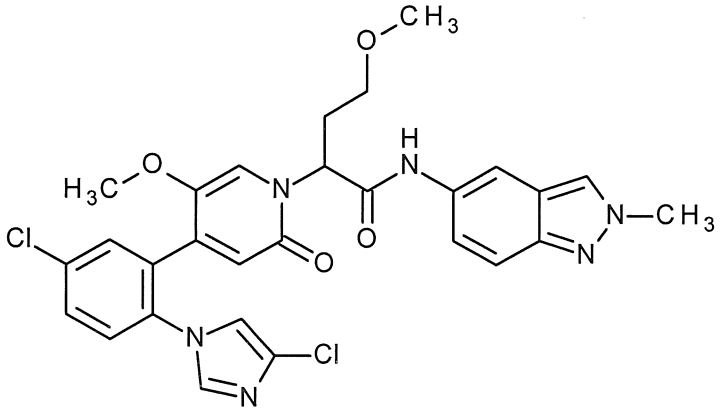
41,0mg (94,1µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 13,5mg (99µmol) axit 4-aminobenzoic trong 0,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 39mg (76% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,76-5,61 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 4H), 2,40-2,29 (m, 2H).

Ví dụ 52

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



40,0mg (độ tinh khiết 92%, 75,3µmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16,6mg (113µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1,0ml pyridin được

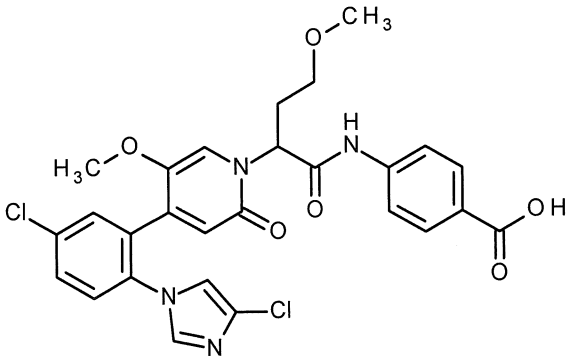
cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 37mg (độ tinh khiết 92%, 78% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 581 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,29 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 53

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



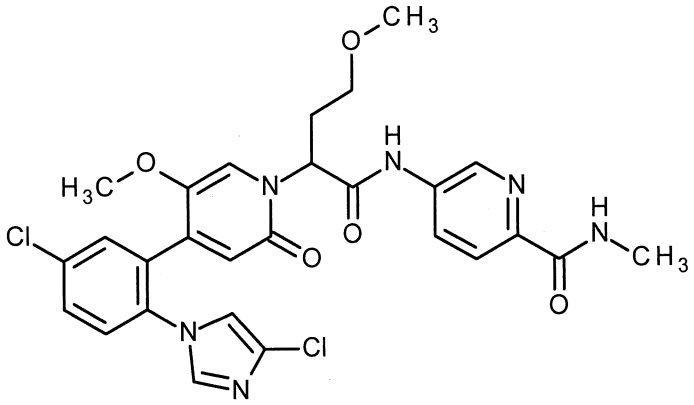
41,0mg (độ tinh khiết 92%, 75µmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 10,8mg (79µmol) axit 4-aminobenzoic trong 0,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 28mg (độ tinh khiết 90%, 58% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 585 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,62 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,64 (dd, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,68 (br s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 2H).

Ví dụ 54

5-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



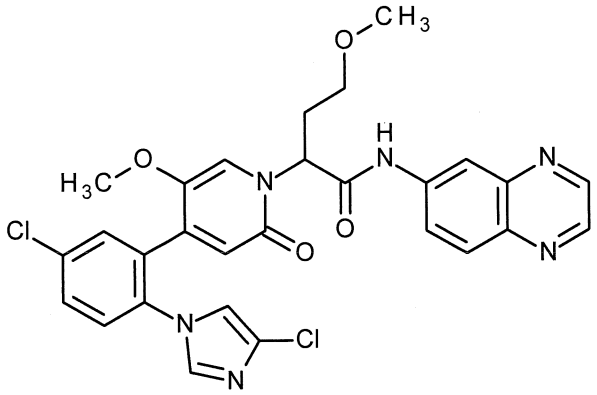
40,0mg (độ tinh khiết 92%, 75,3µmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 17,4mg (113µmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 41mg (độ tinh khiết 90%, 83% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 585 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,66 (br s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,11 (dt, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

Ví dụ 55

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanamit (chất triệt quang)



40,0mg (độ tinh khiết 92%, 75,3µmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16,4mg (113µmol) quinoxalin-6-amin trong 1,0ml pyridin được

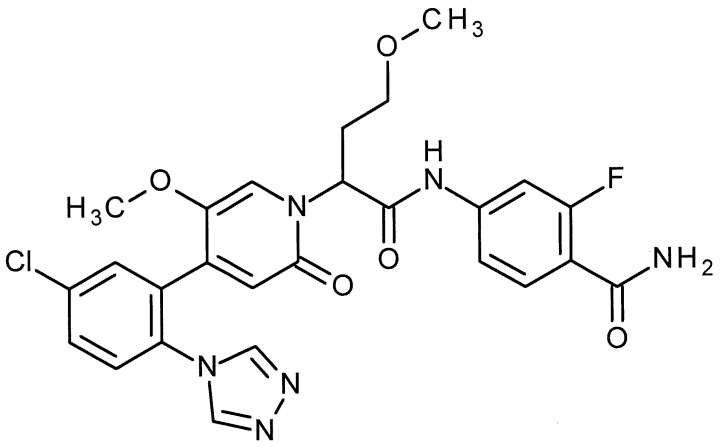
cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 41mg (độ tinh khiết 93%, 87% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,60 phút; MS (ESIpos): m/z = 579 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H).

Ví dụ 56

4-[(2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



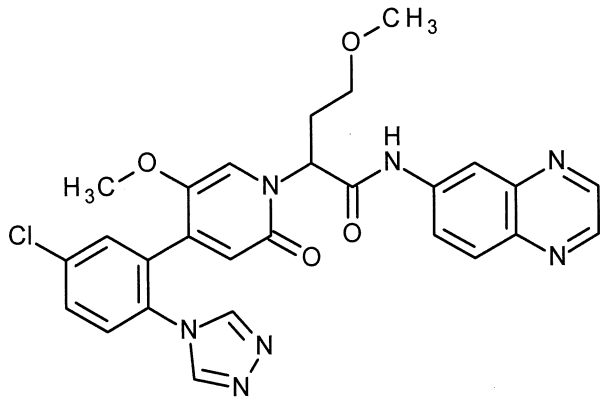
63,0mg (độ tinh khiết 70%, 97µmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 23,1mg (145µmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,8ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 22mg (41% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian lưu = 0,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,71-7,60 (m, 4H), 7,52 (br d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H).

Ví dụ 57

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanamit (chất triệt quang)



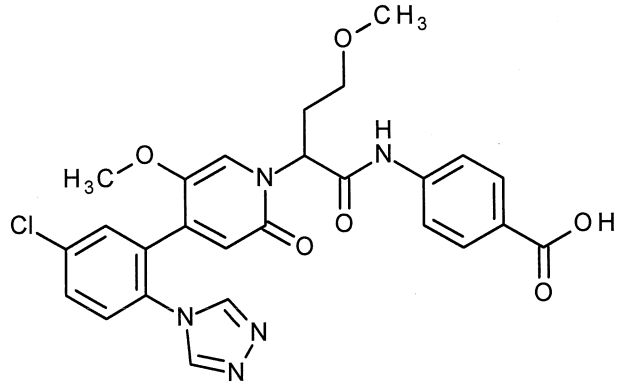
63,0mg (độ tinh khiết 70%, 97µmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 21,1mg (145µmol) quinoxalin-6-amin trong 0,8ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 39mg (74% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian lưu = 0,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 546 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 3,23-3,13 (m, 4H), 2,46-2,31 (m, 2H).

Ví dụ 58

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



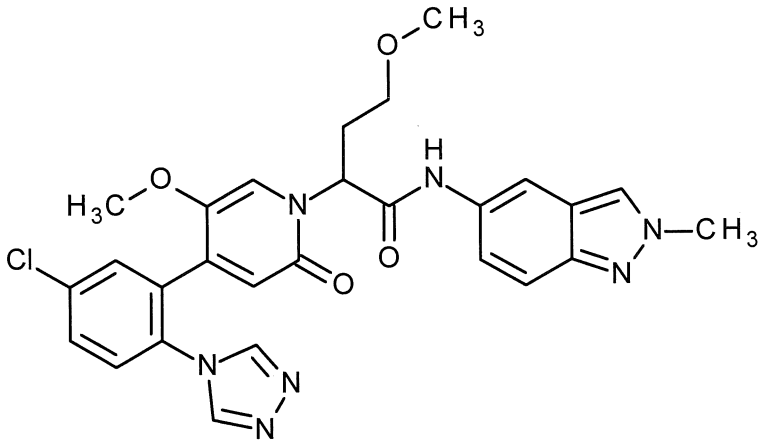
63,0mg (độ tinh khiết 70%, 97µmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 13,9mg (102µmol) axit 4-aminobenzoic trong 0,54ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 32mg (61% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian lưu = 0,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 2H).

Ví dụ 59

2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



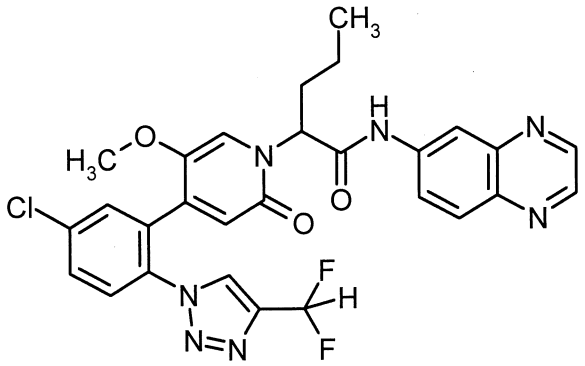
63,0mg (độ tinh khiết 70%, 97µmol) hydroclorua của axit 2-{4-[5-clo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 21,8mg (145µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,8ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 37mg (70% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian lưu = 0,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,29 (br s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H).

Ví dụ 60

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanamit (chất triệt quang)



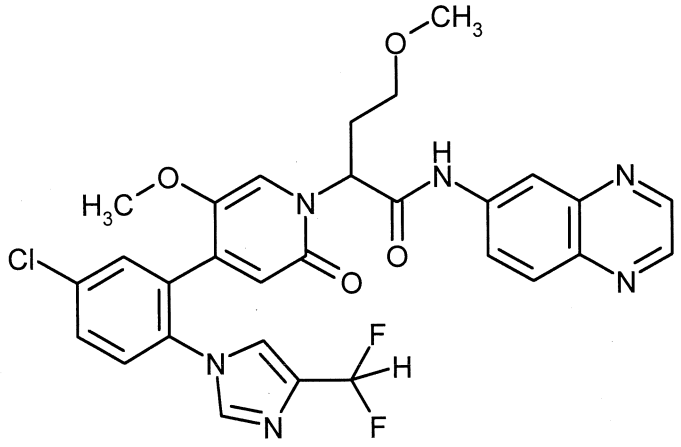
116mg (độ tinh khiết 81%, 207µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoic (chất triệt quang) và 45,0mg (310µmol) quinoxalin-6-amin trong 2ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 100mg (84% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,37-7,07 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br dd, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 61

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanamit (chất triệt quang)



35,0mg (độ tinh khiết 90%, 62,5µmol) hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 13,6mg (93,7µmol) quinoxalin-6-amin trong

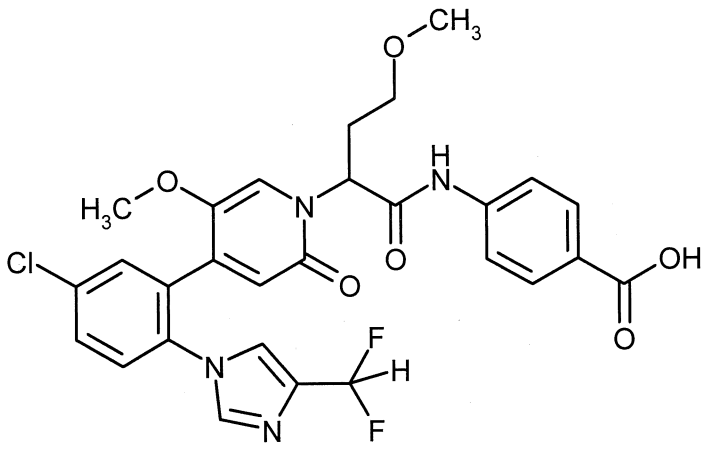
1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 30mg (80% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,55 phút; MS (ESIpos): m/z = 595 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,84 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,38-3,32 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 2H).

Ví dụ 62

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



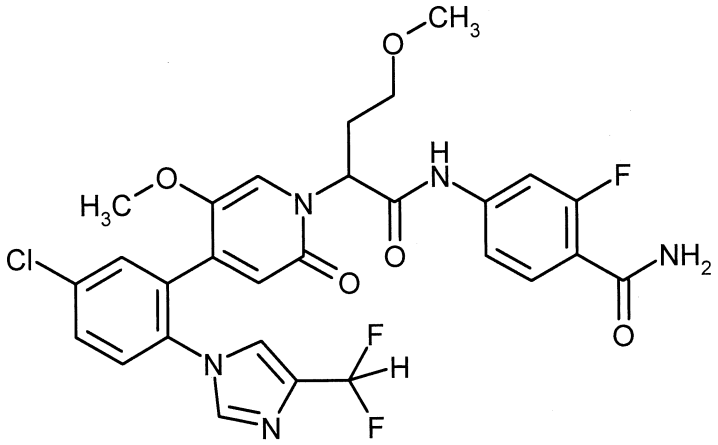
35,0mg (độ tinh khiết 90%, 62,5µmol) hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 9,0mg (65,6µmol) axit 4-aminobenzoic trong 0,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 26mg (70% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H). 1H theo tín hiệu của nước.

Ví dụ 63

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



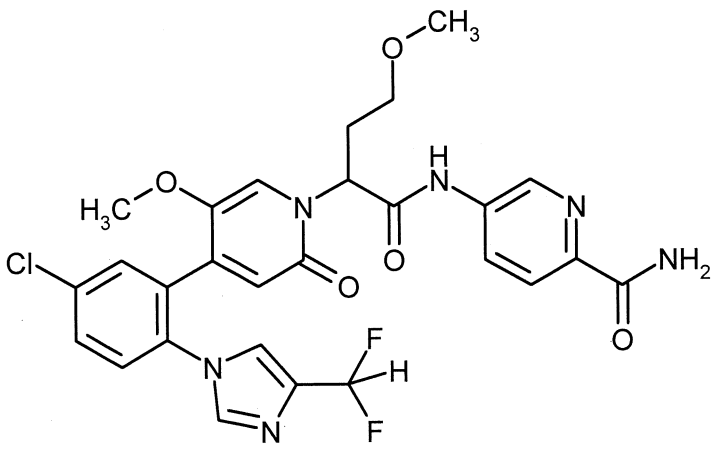
35,0mg (độ tinh khiết 90%, 62,5µmol) hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 14,9mg (93,7µmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 30mg (76% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,46 phút; MS (ESIpos): m/z = 604 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 64

5-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



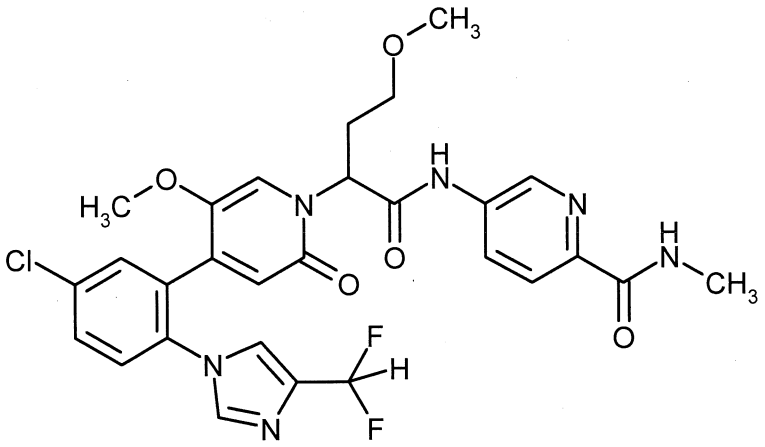
35,0mg (độ tinh khiết 90%, 62,5µmol) hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 13,5mg (93,7µmol) 5-aminopyridin-2-carboxamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31mg (81% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,39 phút; MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,77 (br s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H).

Ví dụ 65

5-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



35,0mg (độ tinh khiết 90%, 62,5µmol) hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-

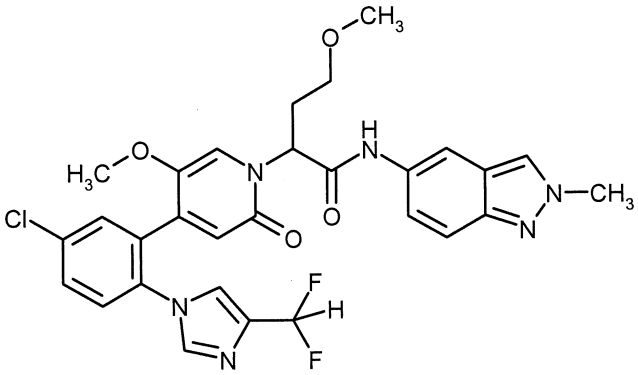
metoxybutanoic (chất triệt quang) và 14,5mg (93,7µmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31mg (81% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,47 phút; MS (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,75 (br s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H). 1H theo tín hiệu của nước.

Ví dụ 66

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



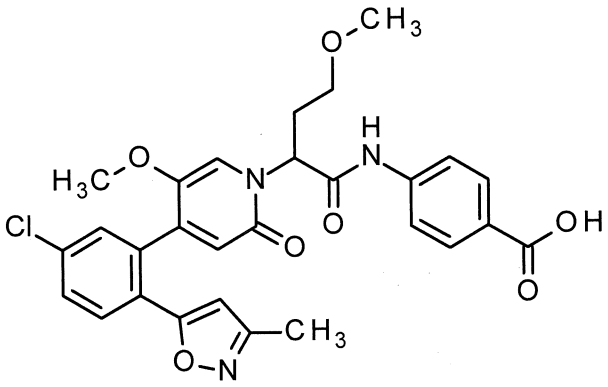
35,0mg (độ tinh khiết 90%, 62,5µmol) hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 13,8mg (93,7µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 36mg (97% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,50 phút; MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,28 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H).

Ví dụ 67

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



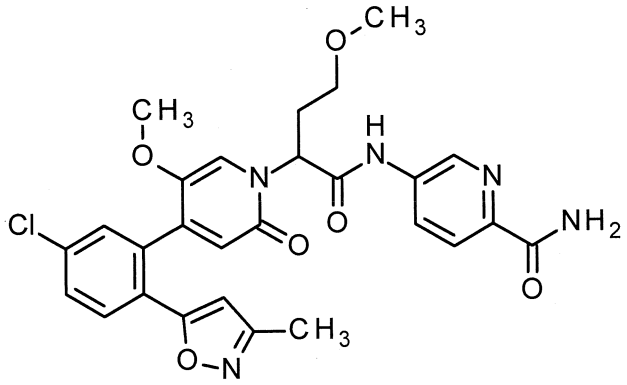
60mg (0,11mmol) metyl 4-[(2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang) được cho phản ứng theo phương pháp chung 2. Hiệu suất: 20mg (33% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian lưu = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,82 (brs, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,82-5,71 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 68

5-[(2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



20mg (0,046mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 10mg

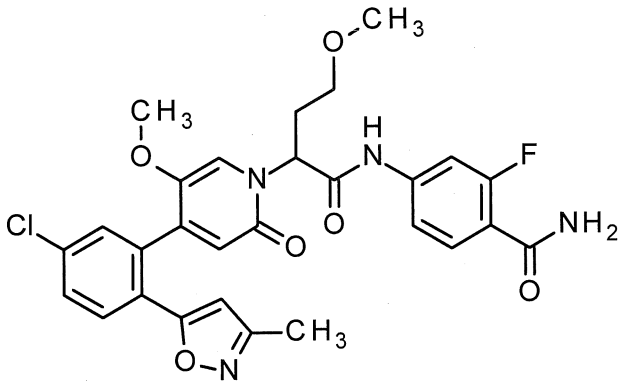
(0,069mmol, 1,5 đương lượng) 5-aminopyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 25mg (95% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian lưu = 1,13 phút; MS (ESIneg): m/z = 550 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,24 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 69

4-[(2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



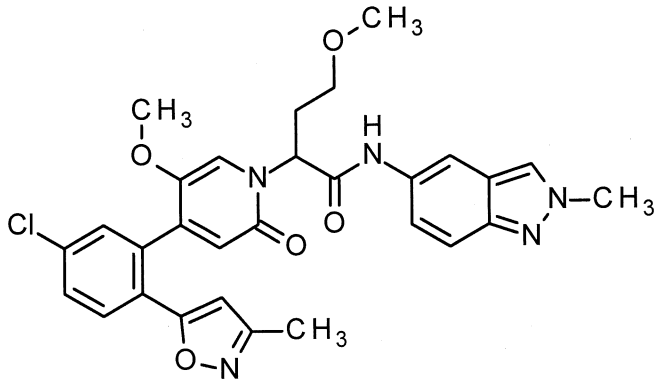
20mg (0,046mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 11mg (0,069mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flobenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 25mg (95% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian lưu = 1,17 phút; MS (ESIneg): m/z = 567 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,74 (brs, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Ví dụ 70

2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



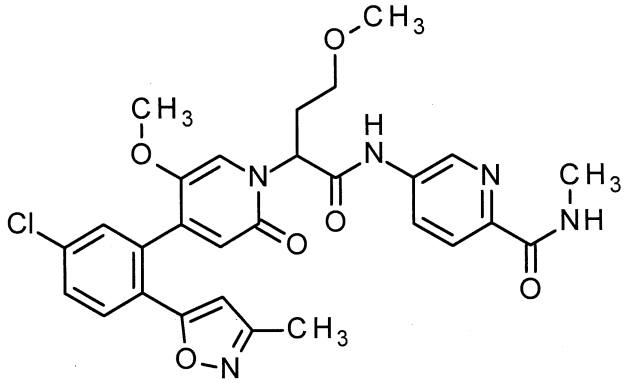
20mg (0,046mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 10mg (0,069mmol, 1,5 đương lượng) 2-metyl-2H-indazol-5-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 24mg (92% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian lưu = 1,20 phút; MS (ESIneg): m/z = 560 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,33 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 71

5-[(2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



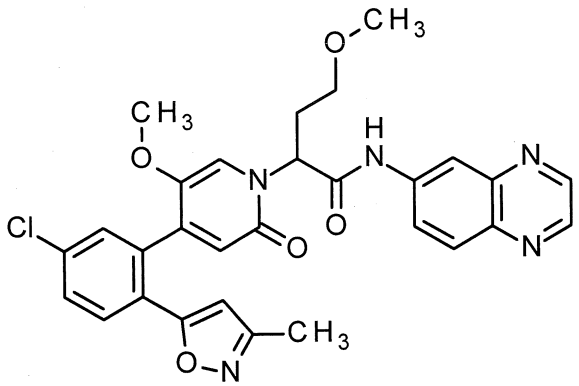
20mg (46µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 11mg (69µmol, 1,5 đương lượng) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 26mg (99% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,63 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,91-8,87 (m, 1H), 8,69-8,62 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 72

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanamit (chất triệt quang)



20mg (46mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 10mg (69µmol, 1,5 đương lượng) quinoxalin-6-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 25mg (93% so với lý thuyết).

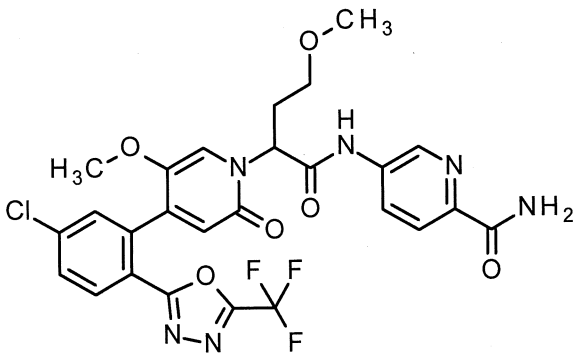
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,72 phút; MS (ESIpos): m/z = 560 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,90 (brs, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,89-5,76 (m, 1H), 3,48-3,49 (m, 4H, được ẩn một phần), 3,25 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 2H, được ẩn một phần), 2,19 (s, 3H).

Ví dụ 73

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-

oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



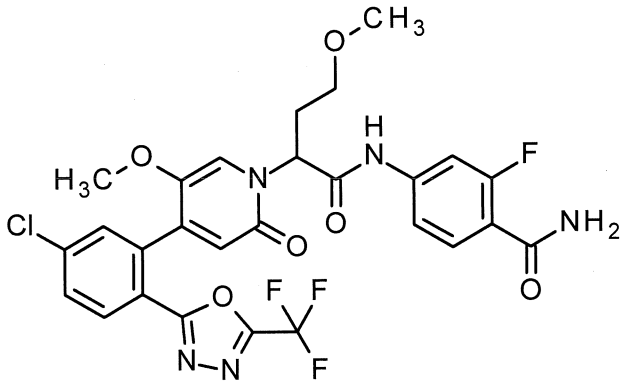
35mg (0,072mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 15mg (0,11mmol, 1,5 đương lượng) 5-aminopyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 35mg (80% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,69 phút; MS (ESIpos): m/z = 607 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,98-10,74 (m, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,91-5,59 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,35 (s, 3H, được ẩn một phần), 3,29-3,24 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,46-2,27 (m, 2H).

Ví dụ 74

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



35mg (0,072mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và

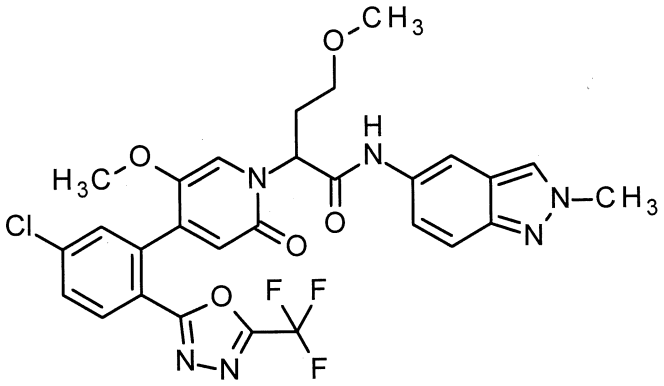
17mg (0,11mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flobenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 18mg (45% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 624 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,90-10,63 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,86-5,55 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,35 (s, 3H, được ẩn một phần), 3,29-3,23 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,22 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

Ví dụ 75

2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



35mg (0,072mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16mg (0,11mmol, 1,5 đương lượng) 2-metyl-2H-indazol-5-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 42mg (95% so với lý thuyết).

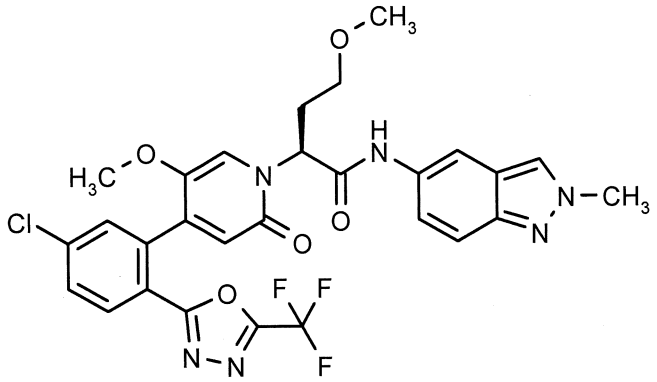
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 617 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,45-10,28 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,92-5,69 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

(s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,22-2,03 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 76

(2S)-2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (35,0mg, 72µmol) (chất triệt quang) tạo ra 12,3mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian lưu = 2,5 phút) và 12,4mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 76 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian lưu = 3,2 phút; 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

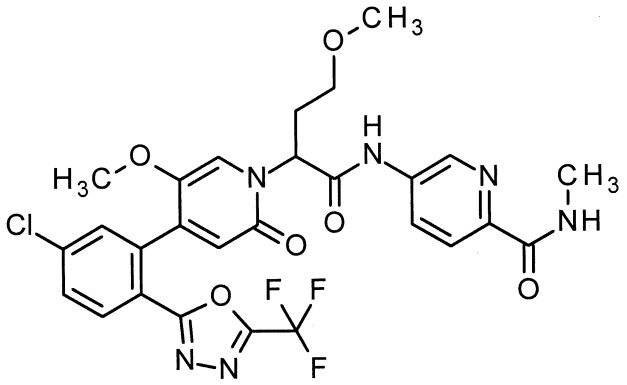
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak IA SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak IA SFC 3µm 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS (phương pháp 8): Thời gian lưu = 1,28 phút; MS (ESIneg): m/z = 615 $[M-H]^-$.

Ví dụ 77

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



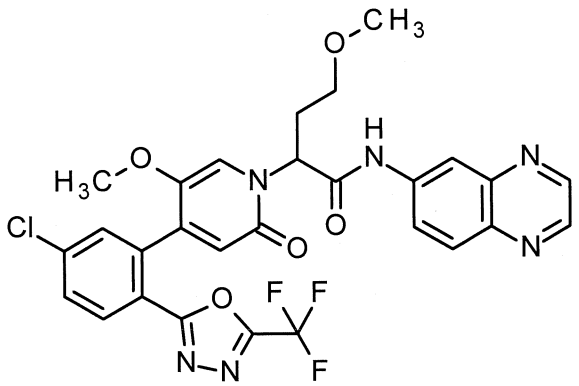
35mg (72µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16mg (0,11mmol, 1,5 đương lượng) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 39mg (82% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 621 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,99-10,72 (m, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,90-5,60 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H).

Ví dụ 78

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanamit (chất triệt quang)



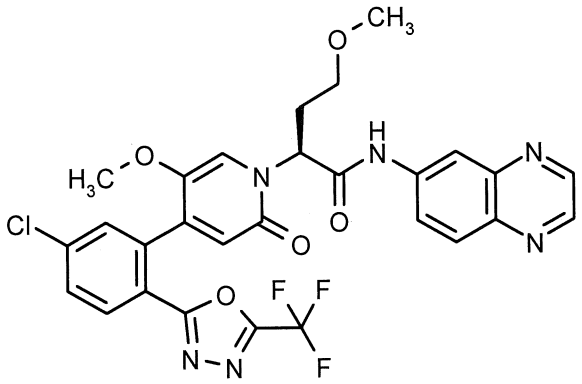
35mg (72µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16mg (0,11mmol, 1,5 đương lượng) quinoxalin-6-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 42mg (95% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 615 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,04-10,80 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,59 (1H), 5,95-5,71 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,38 (s, 3H, được ẩn một phần), 3,24 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H, được ẩn một phần).

Ví dụ 79

N-(Quinoxalin-6-yl)-(2S)-2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của N-(quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanamit (35,0mg, 72µmol) (chất triệt quang) tạo ra 10,2mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian lưu = 3,7 phút) và 8,9mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 79 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian lưu = 4,9 phút; lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%.

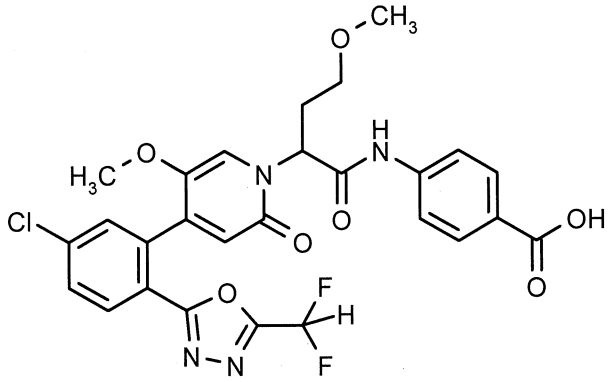
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak OJ-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 90% cacbon dioxit/10% metanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba (8,10^3 kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak OJ-H SFC 3µm 100mm x 4,6mm; pha động: 90% cacbon dioxit, 10% metanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS (phương pháp 10): Thời gian lưu = 1,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 615 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



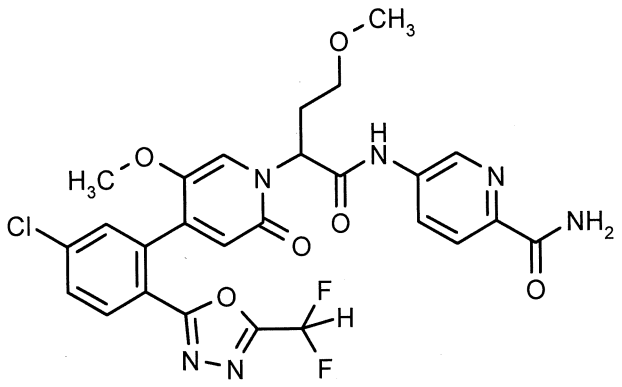
7mg (0,011mmol) tert-butyl 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)benzoat được hòa tan trong 0,3ml diclometan, và 42µl (0,54mmol, 50,0 đương lượng) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được xử lý trong bể siêu âm trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (250mm x 20mm, pha đảo, 38 phút, 10-100% axetonitril/nước được axit hóa bằng axit formic 0,1%, 25ml/phút). Hiệu suất: 5mg (76% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,67 phút; MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,82 (brs, 1H), 10,74 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,80-7,69 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,91-5,72 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,34 (s, 3H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 2H).

Ví dụ 81

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



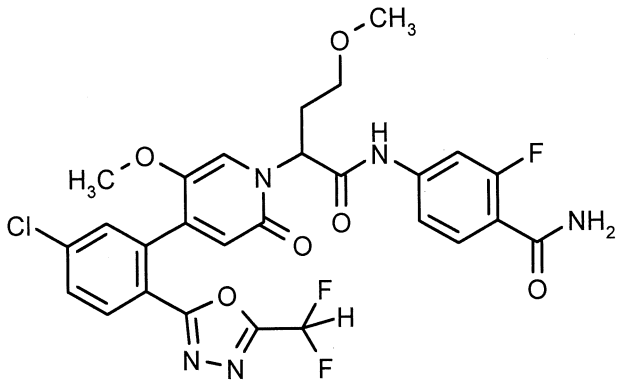
12mg (0,026mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,038mmol, 1,5 đương lượng) 5-aminopyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 10mg (66% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (brs, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,90-5,61 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,34 (s, 3H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H, được ẩn một phần).

Ví dụ 82

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



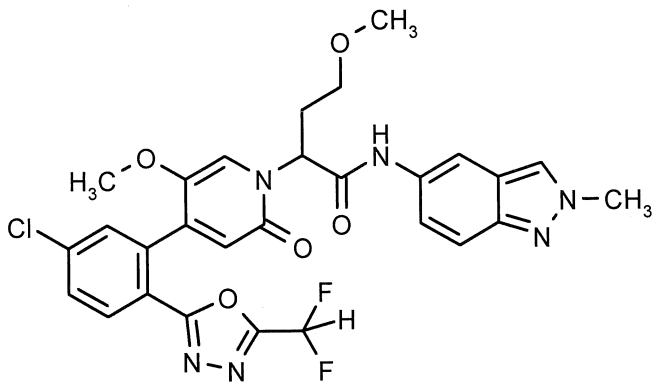
12mg (0,026mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 6mg (0,038mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flobenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 10mg (62% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 606 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, được ẩn một phần), 7,43 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,89-5,62 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,34 (s, 3H, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

Ví dụ 83

2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



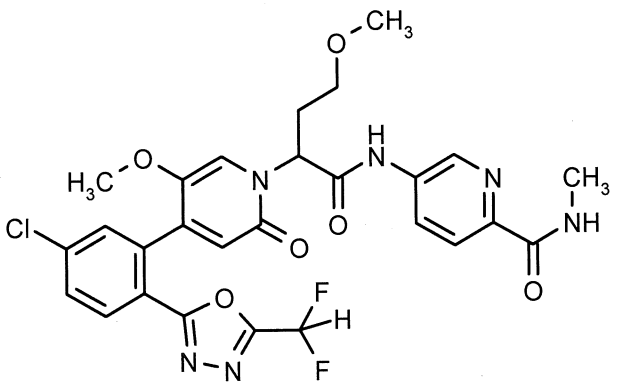
12mg (0,026mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 6mg (0,038mmol, 1,5 đương lượng) 2-metyl-2H-indazol-5-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 11mg (72% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,65 phút; MS (ESIpos): m/z = 599 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H, được ẩn một phần), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,90-5,68 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,34 (s, 3H, được ẩn một phần), 3,24 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H).

Ví dụ 84

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



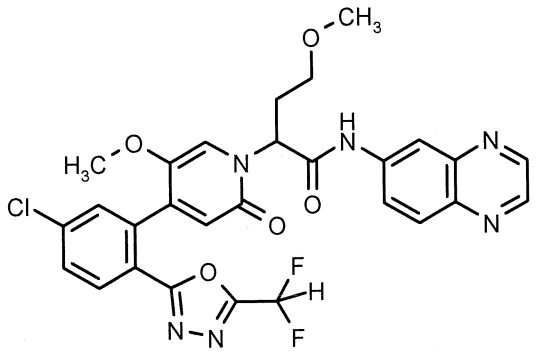
12mg (26µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 6mg (0,038mmol, 1,5 đương lượng) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 14mg (91% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 603 $(M+H)^+$,

Độ tinh khiết ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,69-8,62 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91-5,66 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H, được ẩn một phần), 3,34 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H).

Ví dụ 85

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanamit (chất triệt quang)



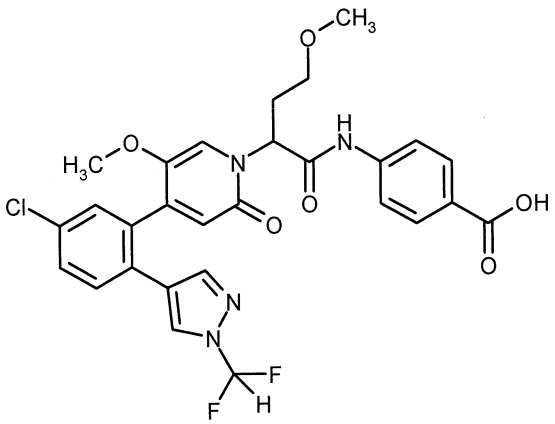
12mg (26µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diiflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 6mg (0,038mmol, 1,5 đương lượng) quinoxalin-6-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 14mg (92% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,97 (brs, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,99-5,75 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H).

Ví dụ 86

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



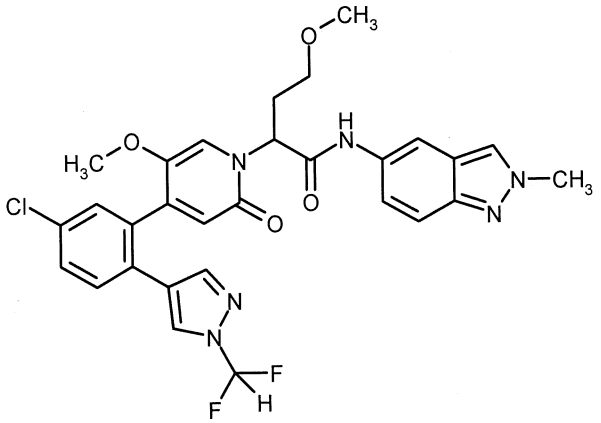
100mg (0,214mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 32,2mg (0,235mmol) axit 4-aminobenzoic trong 2,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 54mg (42% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,72 phút; MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,72 (br. s., 1H), 10,73 (br. s., 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,79 (br. s., 1H), 3,38-3,27 (m, được ẩn một phần), 3,21 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 2H).

Ví dụ 87

2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



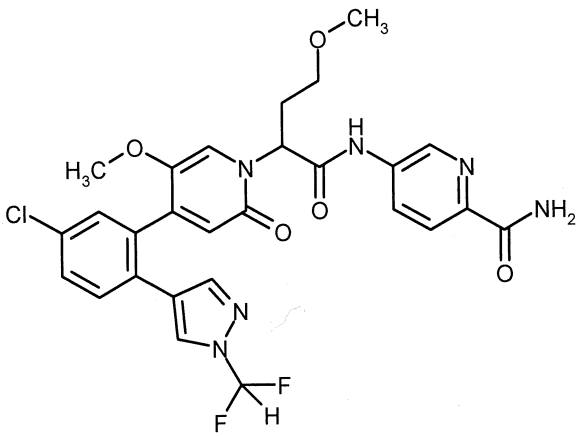
50,0mg (0,107mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 26,5mg (độ tinh khiết 89%, 0,160mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,6ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31mg (48% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,89-7,73 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,80 (br. s., 1H), 4,13 (s, 3H), 3,45-3,31 (m, được ẩn một phần), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 2H).

Ví dụ 88

5-({2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



50,0mg (0,107mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 22,7mg

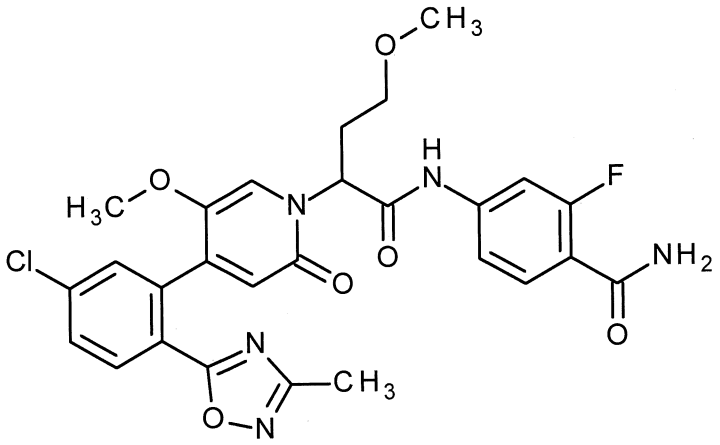
(0,160mmol) 5-aminopyridin-2-carboxamit trong 0,6ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 26mg (40% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,89 (br. s., 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,93-7,72 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,78 (br. s., 1H), 3,41-3,23 (m, được ẩn một phần), 3,22 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 2H).

Ví dụ 89

4-[(2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



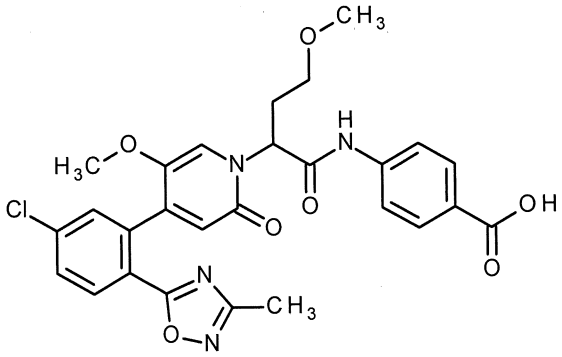
50,0mg (115µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 26,6mg (173µmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,6ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 58mg (87% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 570 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,87-10,70 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,78 (br. s., 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, được ẩn một phần), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ 90

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



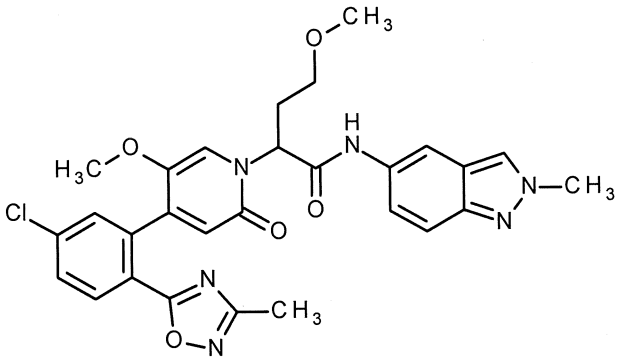
50,0mg (115µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 17,4mg (0,127mmol) axit 4-aminobenzoic trong 1,4ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 24mg (37% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian lưu = 1,67 phút; MS (ESIpos): m/z = 553 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,72 (br. s., 1H), 10,72 (br. s., 1H), 8,07 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,79 (br. s., 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, được ẩn một phần), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 91

2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



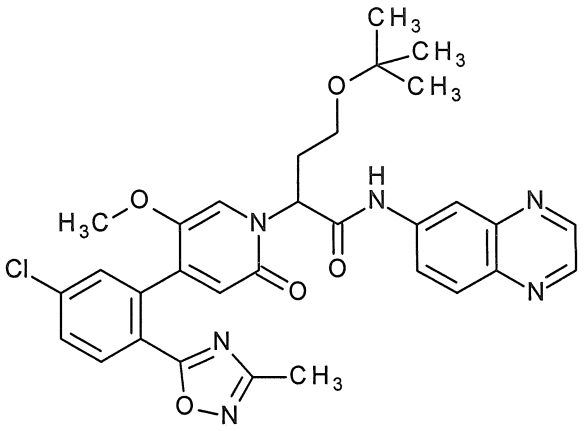
50,0mg (0,12mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 28,6mg (độ tinh khiết 89%, 0,46mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,6ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 29mg (44% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,65 phút; MS (ESIpos): m/z = 563 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,81 (br. s., 1H), 4,13 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, được ẩn một phần), 2,41-2,28 (m, 5H).

Ví dụ 92

4-tert-Butoxy-N-(quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanamit (chất triệt quang)



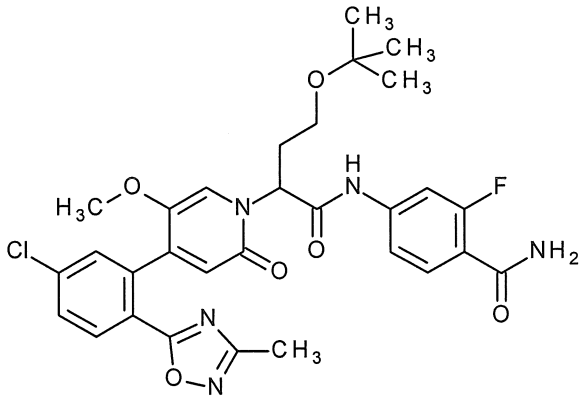
38,8mg (81μmol) axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 15,4mg (106μmol) quinoxalin-6-amin với 2,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 25mg (52% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 603 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,94 (br. s., 1H), 8,91-8,81 (m, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 3H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,33 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,88 (br. s., 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,45-2,30 (m, 5H), 1,09 (s, 9H).

Ví dụ 93

4-[(4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



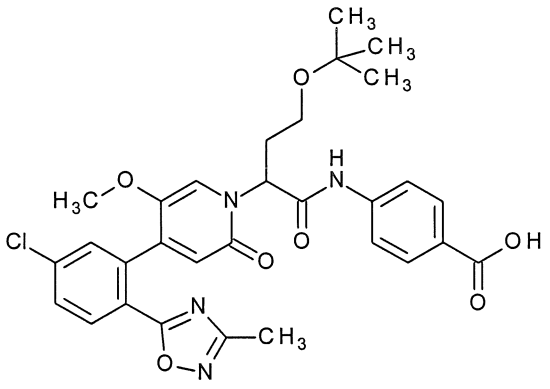
38,8mg (81µmol) axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 16,3mg (106µmol) 4-amino-2-flobenzamit với 2,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 23mg (45% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 612 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,79 (br. s., 1H), 8,06 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71-7,59 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,79 (br. s., 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 5H), 1,08 (s, 9H).

Ví dụ 94

axit 4-[(4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



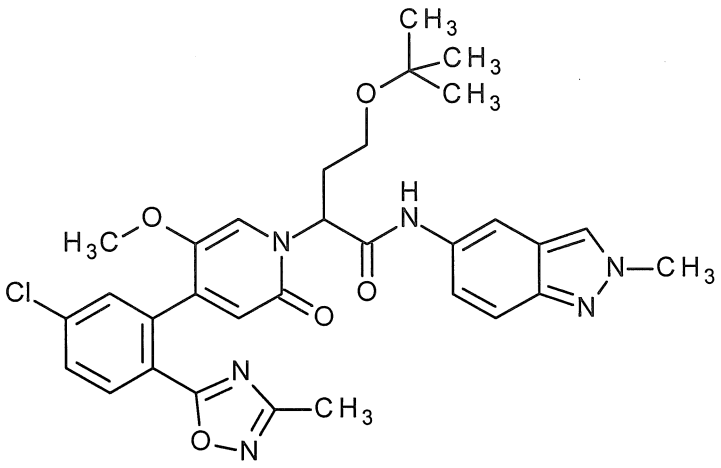
38,8mg (81µmol) axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 14,5mg (106µmol) axit 4-aminobenzoic trong 2,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 23mg (47% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 595 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (br. s., 1H), 10,71 (br. s., 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,63 (br. s., 1H), 7,28 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (br. s., 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, được ẩn một phần), 2,41-2,27 (m, 5H), 1,08 (s, 9H).

Ví dụ 95

4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



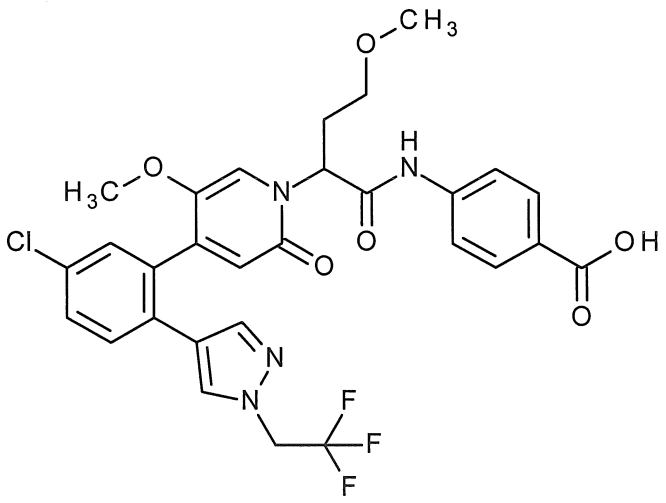
38,7mg (81µmol) axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 15,6mg (106µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin với 2,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 26mg (49% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 605 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,34 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (br. s., 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, được ẩn một phần), 2,40-2,25 (m, 5H), 1,09 (s, 9H).

Ví dụ 96

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



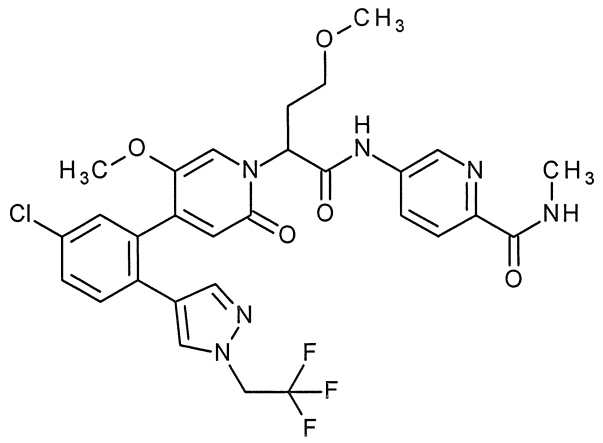
35,3mg (0,07mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 10,7mg (0,08mmol) axit 4-aminobenzoic trong 0,83ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 22mg (50% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,74 phút; MS (ESIpos): m/z = 619 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,76 (br. s., 1H), 10,71 (br. s., 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (br. s., 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,76 (br. s., 1H), 5,05 (br. s., 2H), 3,41-3,25 (m, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,27 (m, 2H).

Ví dụ 97

5-({2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



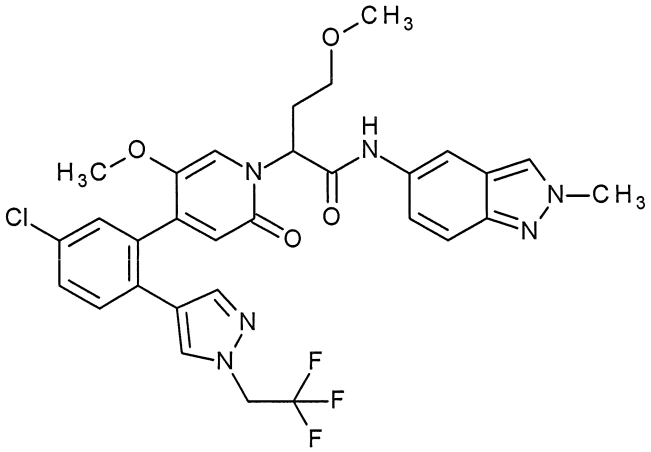
35,3mg (0,07mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 16,0mg (0,11mmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 0,38ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 22mg (48% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,69 phút; MS (ESIpos): m/z = 633 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,97-10,65 (m, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,68-8,61 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,75 (br. s., 1H), 5,05 (br. s., 2H), 3,45-3,24 (m, được ẩn một phần), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,46-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 98

2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



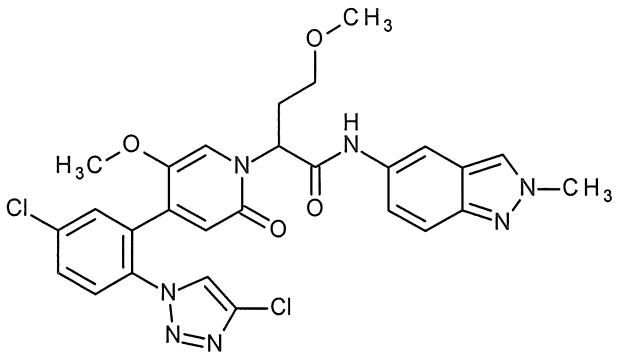
35,3mg (0,07mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 17,5mg (độ tinh khiết 89%, 0,11mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,38ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 13mg (30% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 629 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,34 (br. s., 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,61-7,46 (m, 4H), 7,39-7,26 (m, 42), 6,39 (s, 1H), 5,79 (br. s., 1H), 5,05 (br. s., 2H), 4,13 (s, 3H), 3,43-3,25 (m, được ẩn một phần), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,24 (m, 2H).

Ví dụ 99

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



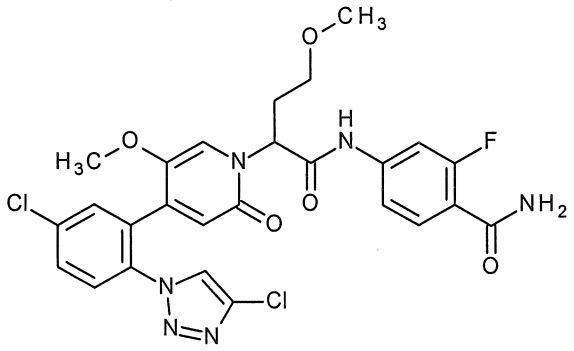
83,3mg (độ tinh khiết 81%, 0,15mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 36,9mg (độ tinh khiết 89%, 0,22mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,80ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 34mg (38% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 582 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,29 (br. s., 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, được ẩn một phần), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 2H).

Ví dụ 100

4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



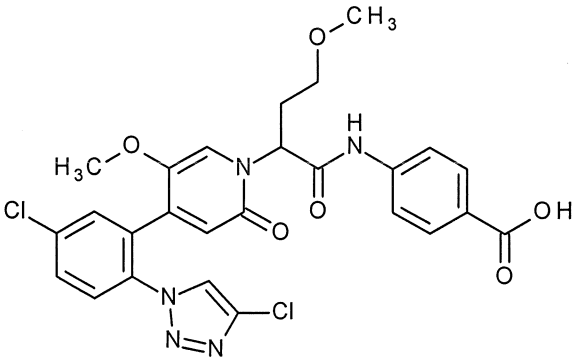
83,3mg (độ tinh khiết 81%, 0,15mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 34,4mg (0,22mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,8ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 21mg (22% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,53 phút; MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,70 (br. s., 1H), 8,63 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,63 (br. s., 1H), 3,40-3,25 (m, được ẩn một phần), 3,20 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H).

Ví dụ 101

Axit 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



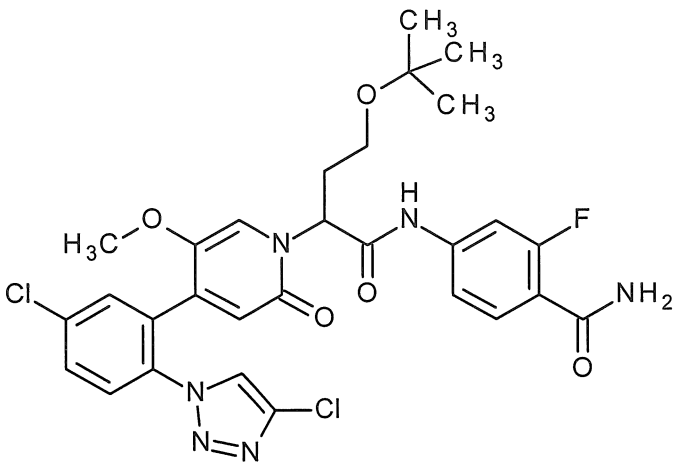
83,3mg (độ tinh khiết 81%, 0,15mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 22,5mg (0,16mmol) axit 4-aminobenzoic trong 1,75ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 3mg (3% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,59 phút; MS (ESIpos): m/z = 572 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,47 (br. s., 1H), 8,63 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,68 (br. s., 1H), 3,42-3,25 (m, được ẩn một phần), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H).

Ví dụ 102

4-[(4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



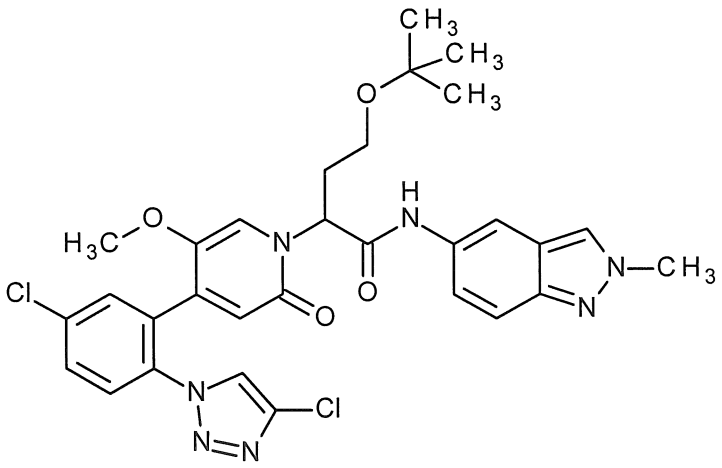
48mg (97µmol) axit 4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 19mg (126µmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 24mg (35% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 631 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,70 (br. s., 1H), 8,64 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, được ẩn một phần), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).

Ví dụ 103

4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



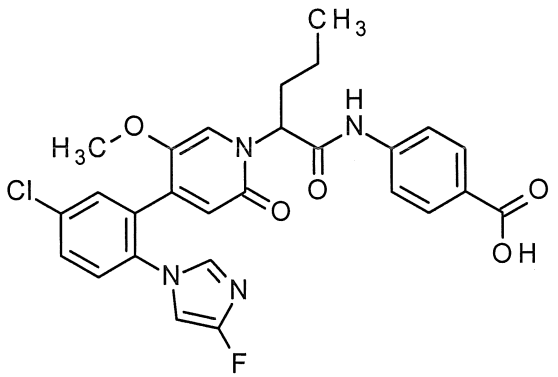
48,0mg (97µmol) axit 4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 18,5mg (126µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 40mg (63% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 624 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,77-5,66 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Ví dụ 104

Axit 4-{[2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}benzoic (chất triệt quang)



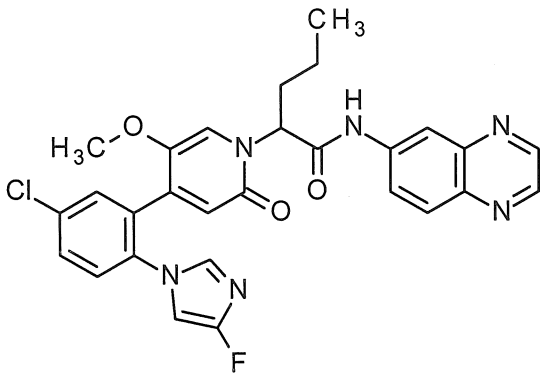
30,0mg (71,5µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 10,3mg (75,0µmol) axit 4-aminobenzoic trong 0,4ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 27mg (81% tinh khiết, 57% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 105

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanamit (chất triệt quang)



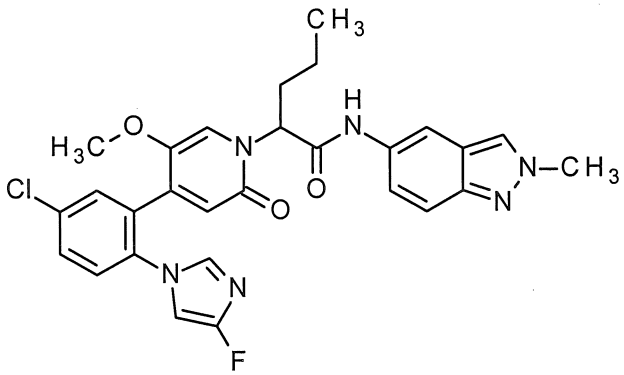
30,0mg (71,5µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 15,6mg (107µmol) quinoxalin-6-amin với 590µl pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 28,0mg (độ tinh khiết 83%, 59% so với lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 2]: Thời gian duy trì = 2,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,31-1,16 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 106

2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất triệt quang)



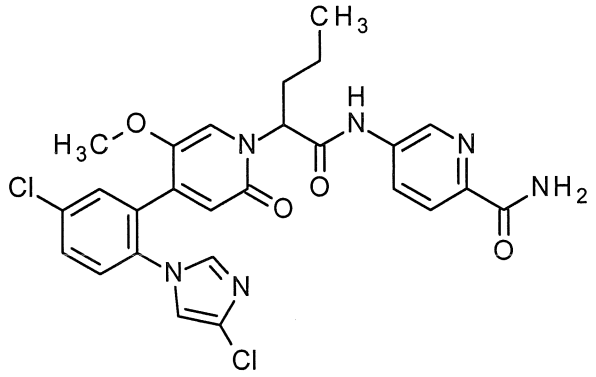
30,0mg (71,5µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 16,1mg (107µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 590µl pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 27,0mg (69% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,74-5,65 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,30-1,13 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 107

5-{[2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



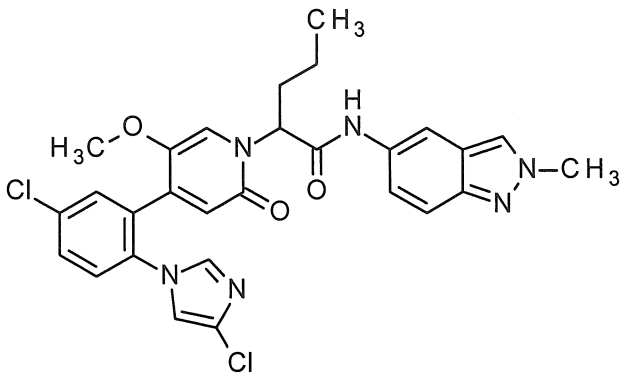
30,0mg (68,8µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 14,6mg (103µmol) 5-aminopyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 28,0mg (71% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,86 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,68 (br dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 3H).

Ví dụ 108

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất triệt quang)



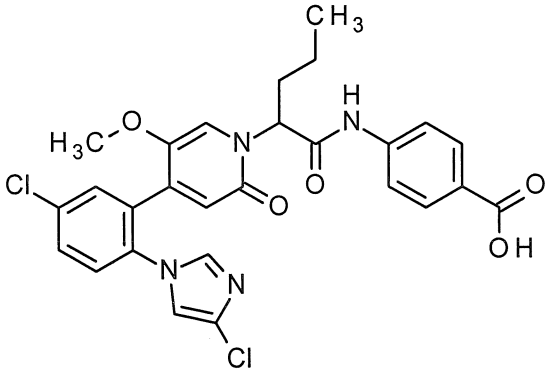
30,0mg (68,8µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 15,5mg (103µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 29mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,21 (br d, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 109

Axit 4-{[2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}benzoic (chất triệt quang)



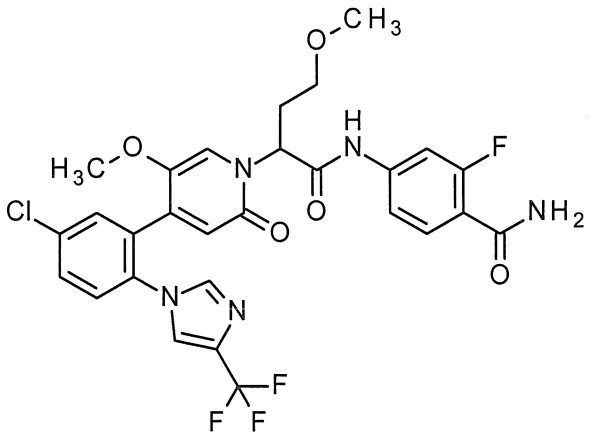
30,0mg (68,8µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 9,9mg (72,2µmol) axit 4-aminobenzoic được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 26,0mg (95% tinh khiết, 65% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,72-5,66 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 110

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



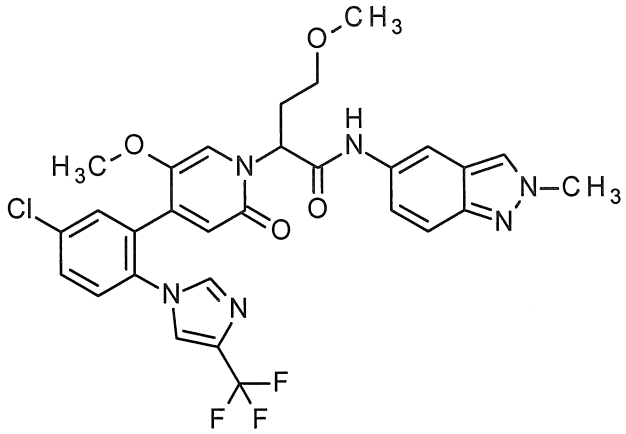
28,0mg (độ tinh khiết 80%, 42,9µmol) hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 10,2mg (64,3µmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 350µl pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 14,0mg (52% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,64 (br s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H).

Ví dụ 111

2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxy-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



28,0mg (độ tinh khiết 80%, 42,9µmol) hydroclorua của axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoic (chất triệt quang) và 9,66mg (64,3µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 350µl pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 12,0mg (45% so với lý thuyết).

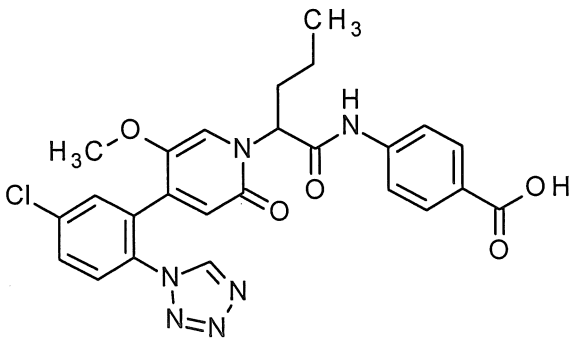
LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 615 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,28 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,29 (dd,

1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 2H).

Ví dụ 112

Axit 4-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}benzoic (chất triệt quang)



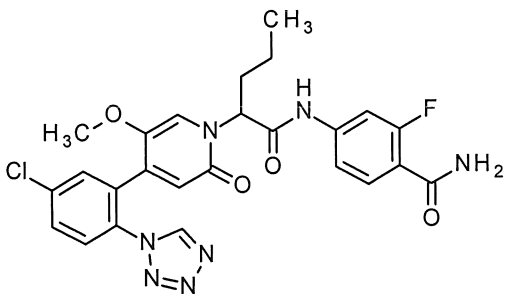
40,0mg (95,1µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 13,7mg (99,8µmol) axit 4-aminobenzoic trong 500µl pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 37,4mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,59 phút; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,67 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 113

4-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất triệt quang)



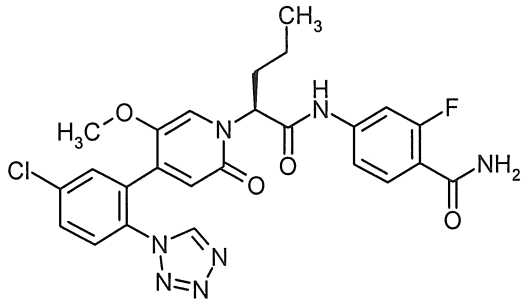
40,0mg (95,1µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 22,7mg (143µmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 41,3mg (80% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,53 phút; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,79 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,29-3,28 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,27-1,11 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 114

4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 1)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 96,4mg 4-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất triệt quang) tạo ra 42,8mg chất đồng phân đối ảnh 2 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 14,0 phút) và 41,2mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 114 (chất đồng phân đối ảnh 1): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 8,0 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

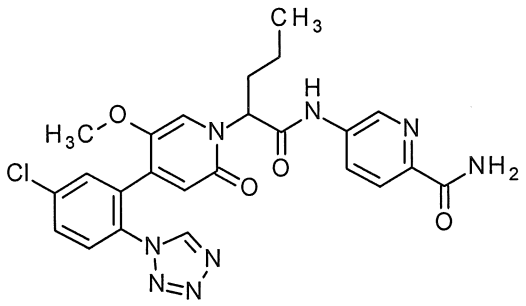
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak IC SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak IC SFC 5µm, 250mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,51 phút; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

Ví dụ 115

5-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



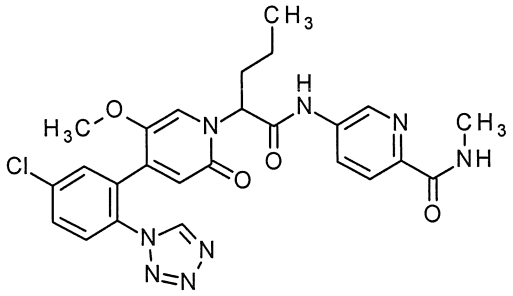
40,0mg (95,1µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 20,6mg (độ tinh khiết 95%, 143µmol) 5-aminopyridin-2-carboxamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 40,2mg (81% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,45 phút; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,88 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,29-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 116

5-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]-amino}-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



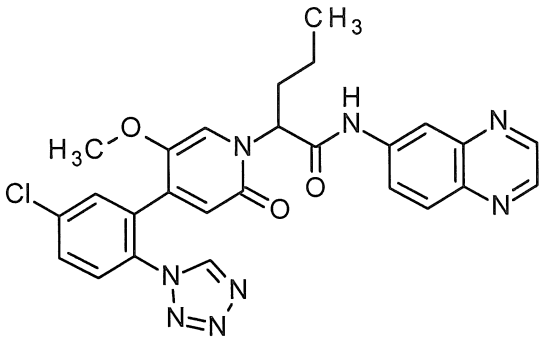
40,0mg (95,1µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 22mg (143µmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 39,6mg (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,53 phút; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 117

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanamit (chất triệt quang)



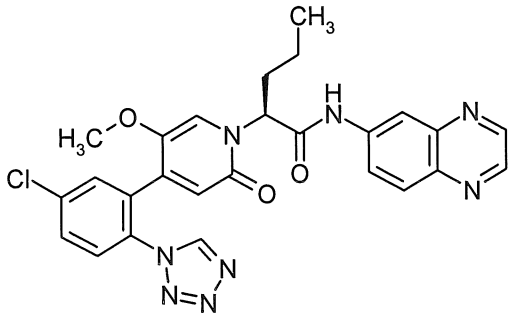
40,0mg (95,1µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 20,7mg (143µmol) quinoxalin-6-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 37,4mg (74% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,94 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,32-1,15 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Ví dụ 118

N-(Quinoxalin-6-yl)-(2S)-2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 103mg N-(quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanamit (chất triệt quang) tạo ra 47,3mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 7,1 phút) và 40,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 118 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 11,6 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

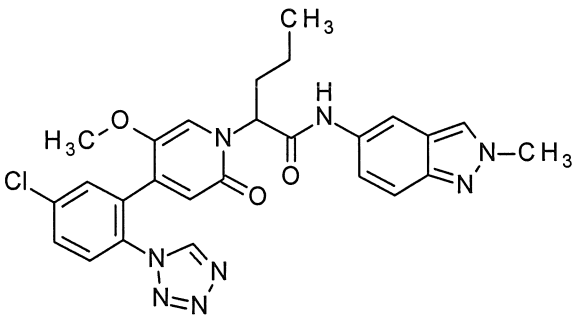
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak ID SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak ID SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

Ví dụ 119

2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất triệt quang)



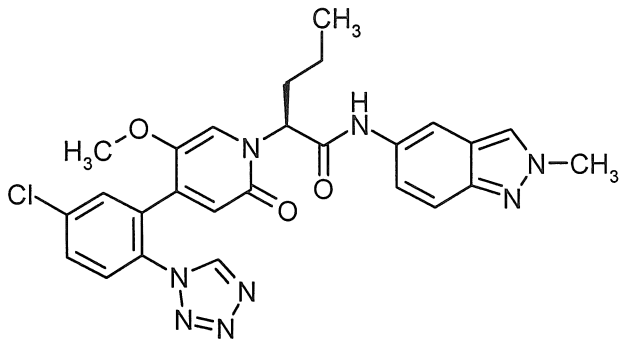
35mg (83,2µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 18,4mg (125µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 34mg (77% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,57 phút; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,37 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,01 (q, 2H), 1,21 (td, 2H), 0,94-0,89 (m, 3H).

Ví dụ 120

(2S)-2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (90,0mg, 169µmol) (chất triệt quang) tạo ra 41,1mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,8 phút) và 43,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 120 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 7,7 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

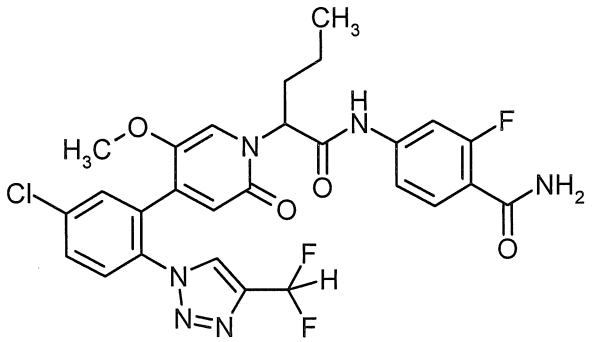
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak AZ SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

Ví dụ 121

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



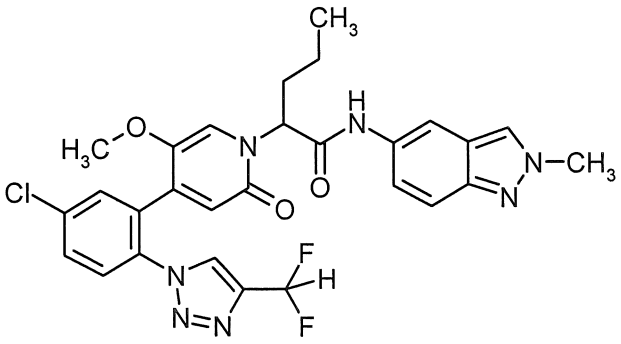
39,0mg (độ tinh khiết 85%, 73,2µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoic (chất triệt quang) và 17,4mg (110µmol) 4-amino-2-flobenzamit được trộn kết hợp trong 1,0ml pyridin. Sau đó, 139µl (0,22mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được đưa về nhiệt độ trong phòng và sau đó, tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 36mg (84% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,66 phút; MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 3H).

Ví dụ 122

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất triệt quang)



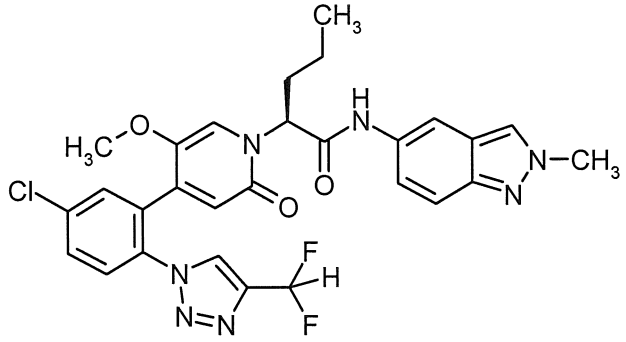
39,0mg (độ tinh khiết 85%, 73,2µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoic (chất triệt quang) và 16,2mg (110µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 38,4mg (90% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,72 phút; MS (ESIpos): m/z = 582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36-7,07 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,69 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,01 (q, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 123

(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 96,4mg 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất triệt quang) tạo ra 43,4mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 3,5 phút) và 35,1mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 123

(chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 5,1 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

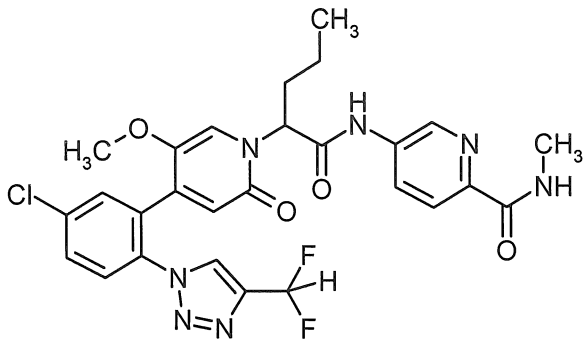
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak IA SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak IA SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 582 $[M+H]^+$

Ví dụ 124

5-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



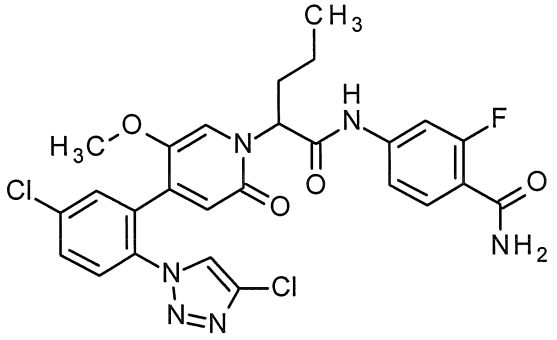
39,0mg (độ tinh khiết 85%, 73,2µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoic (chất triệt quang) và 16,9mg (110µmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 36,2mg (84% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,86 (br s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 125

4-{[2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất triệt quang)



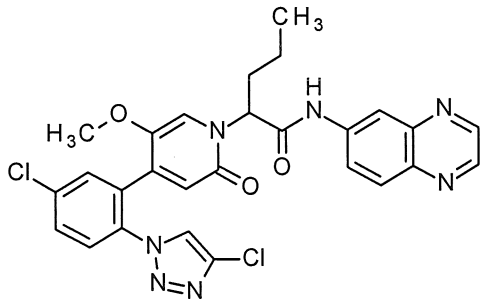
35,0mg (76,8µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 18,3mg (115µmol) 4-amino-2-flobenzamit được trộn kết hợp trong 1,0ml pyridin. Sau đó, 137µl (0,23mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được đưa về nhiệt độ trong phòng và sau đó, tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 33,1mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 573 $[M+H]^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,64 (br dd, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 126

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanamit (chất triệt quang)



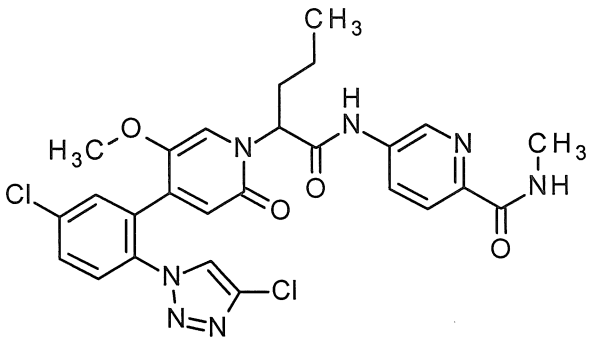
35,0mg (76,8µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 16,7mg (115µmol) quinoxalin-6-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 37,3mg (86% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 2H), 1,31-1,15 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Ví dụ 127

5-{[2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



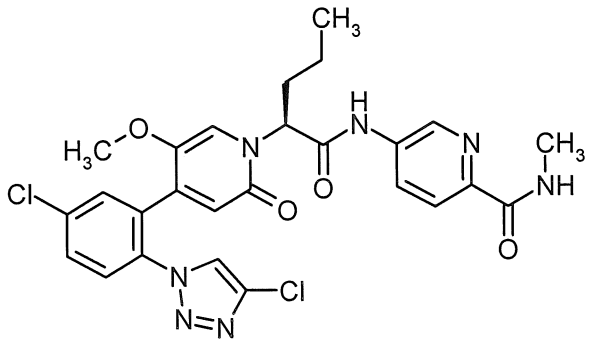
35,0mg (76,8µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 17,8mg (115µmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 36,8mg (84% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 128

5-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 5-{[2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-N-metylpyridin-2-carboxamit (122mg, 214µmol) (chất triệt quang) tạo ra 51,8mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,1 phút) và 52,7mg (độ tinh khiết 100%, 43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 128 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 7,1 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

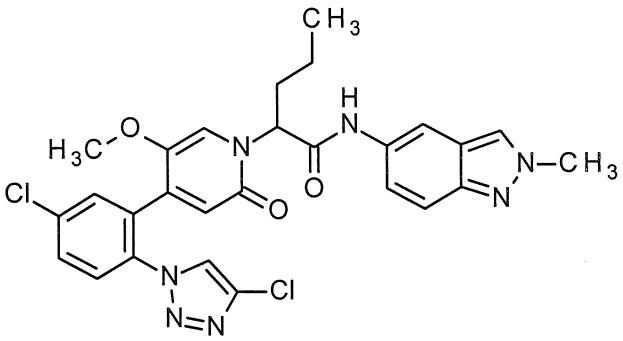
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak IA SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak IA SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,72 phút; MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$.

Ví dụ 129

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất triệt quang)



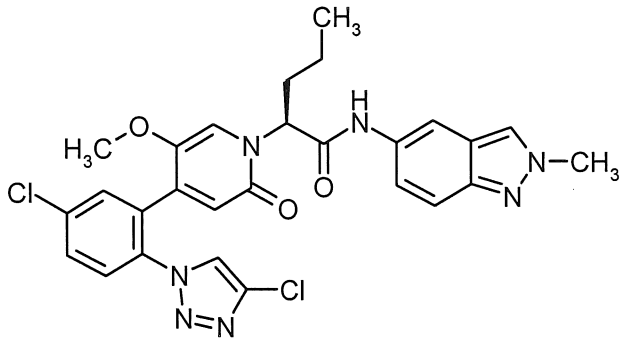
35,0mg (76,8µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 17,0mg (115µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 34,4mg (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,70 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,30-1,07 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 130

(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 122mg 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất triệt quang) tạo ra 50,1mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 3,9 phút) và 48,4mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 130 (chất đồng phân

đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 5,65 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

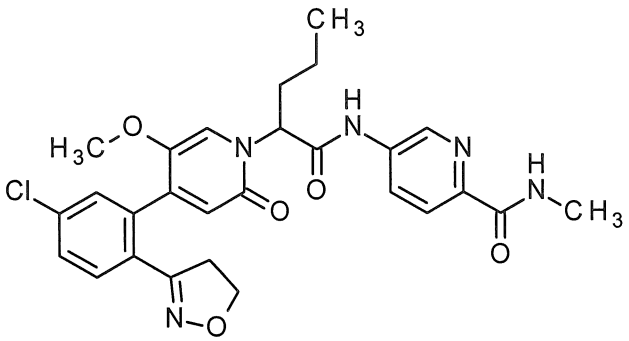
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak IA SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% metanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak IA SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% metanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,74 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

Ví dụ 131

5-{[2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



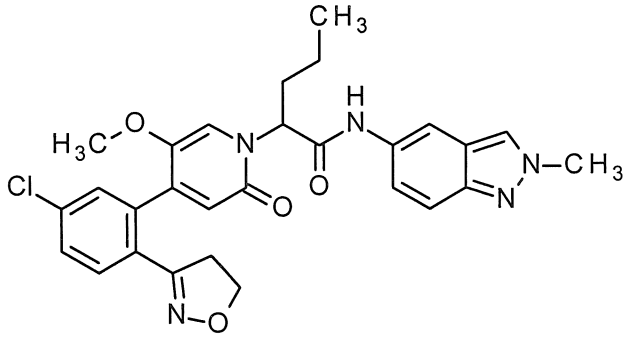
32,0mg (79,0µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 18,3mg (119µmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 0,65ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 33mg (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,92 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,66 (q, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Ví dụ 132

2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pentanamit (chất triệt quang)



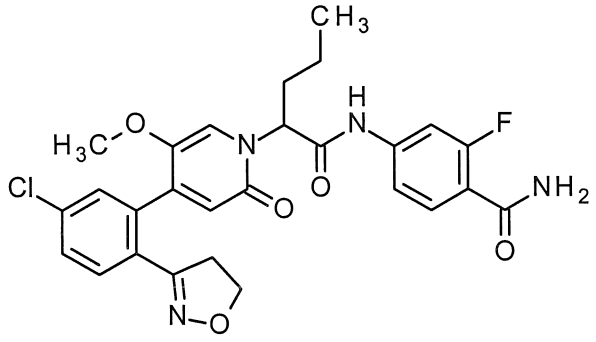
32,0mg (79,0µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 17,8mg (119µmol) 5-amino-2-metyl-2H-indazol trong 0,65ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 33mg (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Ví dụ 133

4-{[2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất triệt quang)



32,0mg (79,0µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 18,8mg (119µmol) 4-

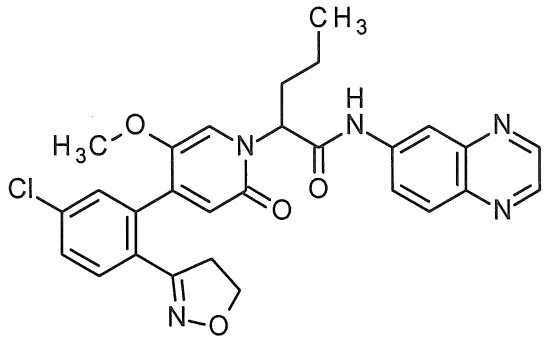
amino-2-flobenzamit trong 0,65ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 29mg (68% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,84 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Ví dụ 134

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanamit (chất triệt quang)



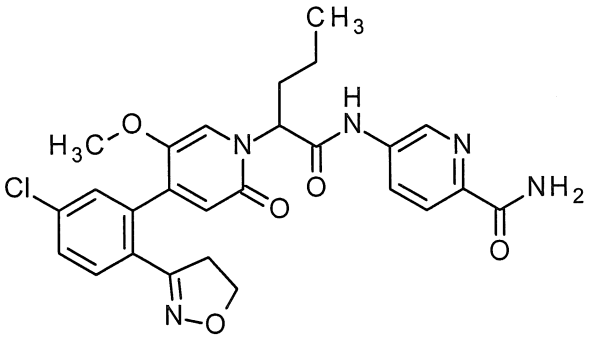
32,0mg (79,0µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 17,2mg (119µmol) quinoxalin-6-amin trong 0,65ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 30mg (71% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,99 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,78 (t, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,14 (q, 2H), 1,40-1,23 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

Ví dụ 135

5-{[2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



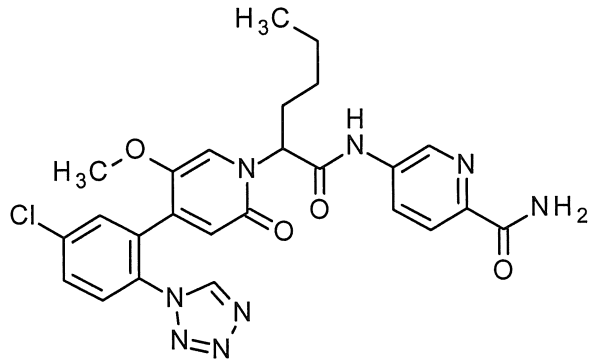
32,0mg (79,0µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoic (chất triệt quang) và 16,8mg (119µmol) 5-aminopyridin-2-carboxamit trong 0,65ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Ví dụ 136

5-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoyl]amino}pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



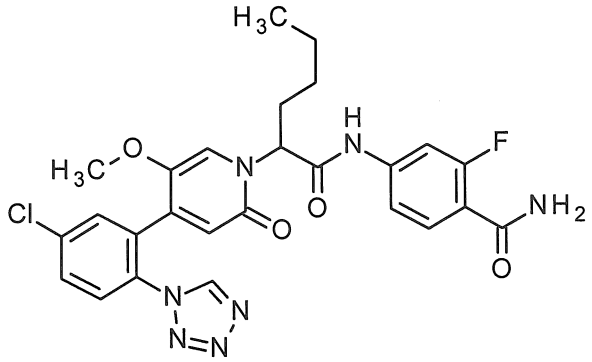
35,0mg (độ tinh khiết 93%, 77,9µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoic (chất triệt quang) và 16,9mg (độ tinh khiết 95%, 117µmol) 5-aminopyridin-2-carboxamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 32mg (77% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,55 phút; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,63 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,39-1,22 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ví dụ 137

4-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất triệt quang)



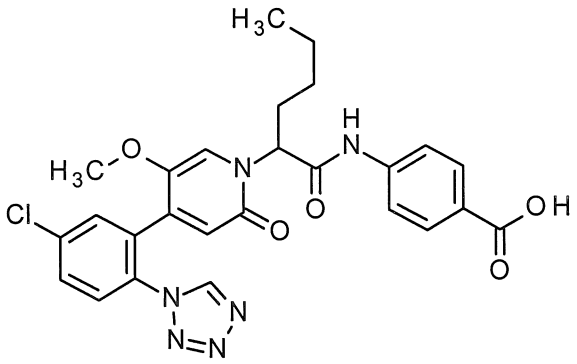
35,0mg (độ tinh khiết 93%, 77,9µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoic (chất triệt quang) và 18,6mg (117µmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31mg (72% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,60 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,21-1,05 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ví dụ 138

Axit 4-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoyl]amino}benzoic (chất triệt quang)



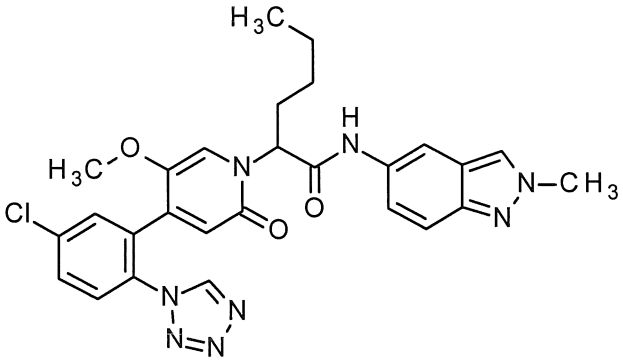
35,0mg (độ tinh khiết 93%, 77,9µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoic (chất triệt quang) và 11,2mg (81,8µmol) axit 4-aminobenzoic trong 0,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31,7mg (74% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ví dụ 139

2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)hexanamit (chất triệt quang)



35,0mg (độ tinh khiết 93%, 77,9µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoic (chất triệt quang) và 17,2mg

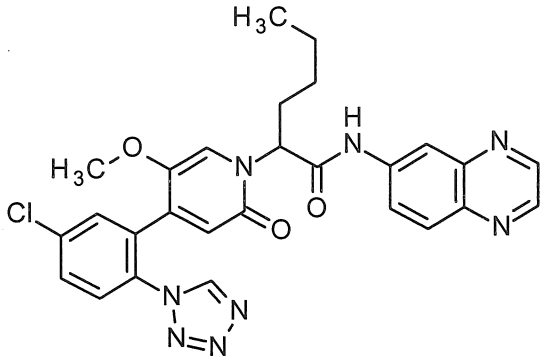
(117µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 32,8mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,37-1,24 (m, 2H), 1,23-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ví dụ 140

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanamit (chất triệt quang)



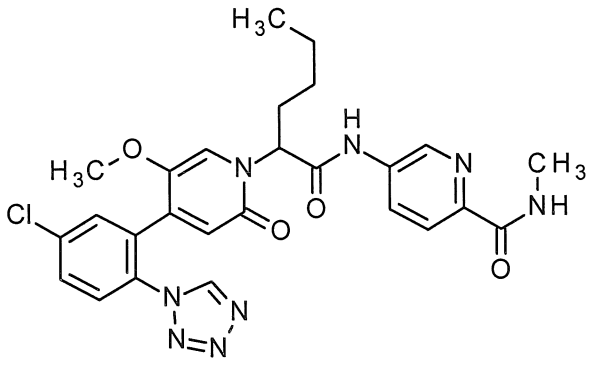
35,0mg (độ tinh khiết 93%, 77,9µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoic (chất triệt quang) và 17,0mg (117µmol) quinoxalin-6-amin trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 34,5mg (80% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,94 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,74-5,66 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,11 (q, 2H), 1,38-1,25 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Ví dụ 141

5-{[2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoyl]amino}-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



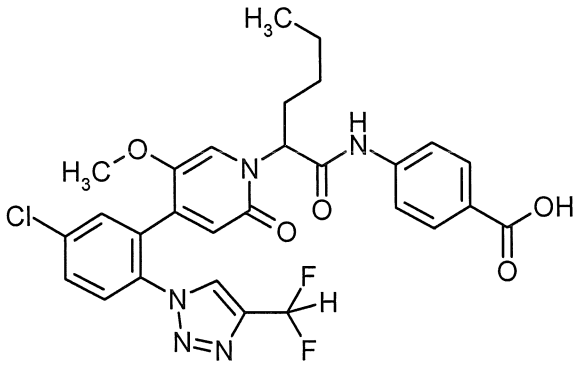
35,0mg (độ tinh khiết 93%, 77,9µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}hexanoic (chất triệt quang) và 18,0mg (117µmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 32,7mg (76% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ví dụ 142

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



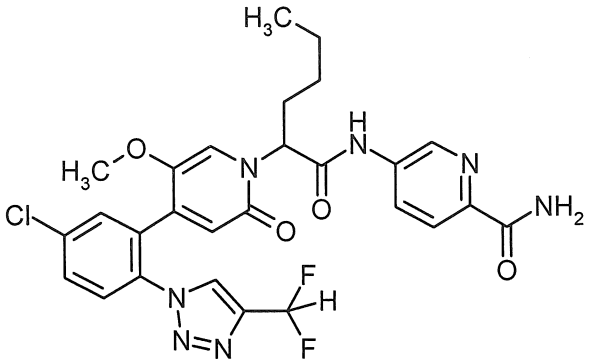
50,0mg (độ tinh khiết 81%, 86,7µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoic (chất triệt quang) và 12,5mg (91,1µmol) axit 4-aminobenzoic trong 0,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31,8mg (62% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 143

5-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



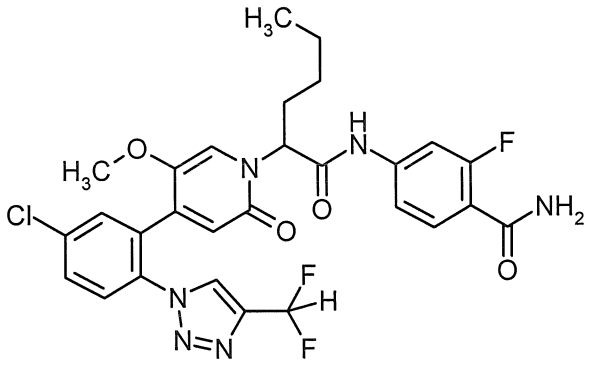
50,0mg (độ tinh khiết 81%, 86,7µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoic (chất triệt quang) và 18,8mg (độ tinh khiết 95%, 130µmol) 5-aminopyridin-2-carboxamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 35,8mg (70% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,52 (br s, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,68-5,58 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 144

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



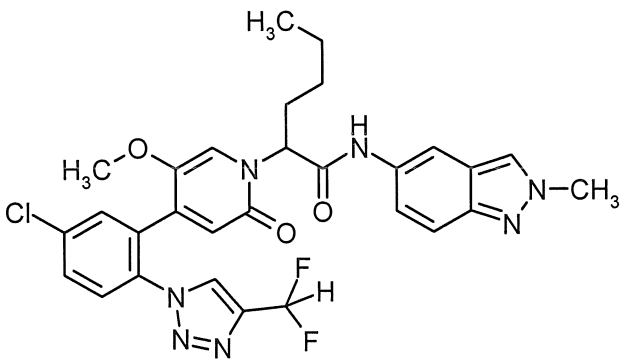
50,0mg (độ tinh khiết 81%, 86,7µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoic (chất triệt quang) và 20,7mg (130µmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 42,7mg (81% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,52 (br d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,35-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H), 1,14 (dt, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 145

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)hexanamit (chất triệt quang)



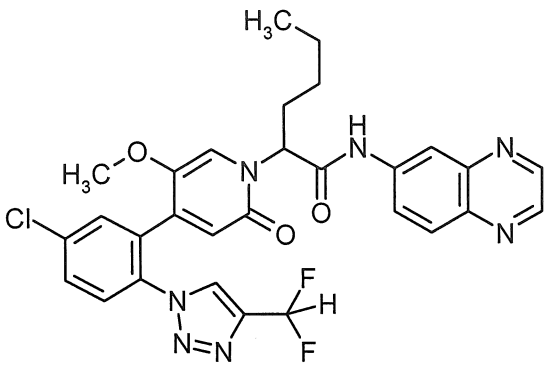
50,0mg (độ tinh khiết 81%, 86,7µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoic (chất triệt quang) và 19,2mg (130µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 22,9mg (44% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (br s, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 146

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanamit (chất triệt quang)



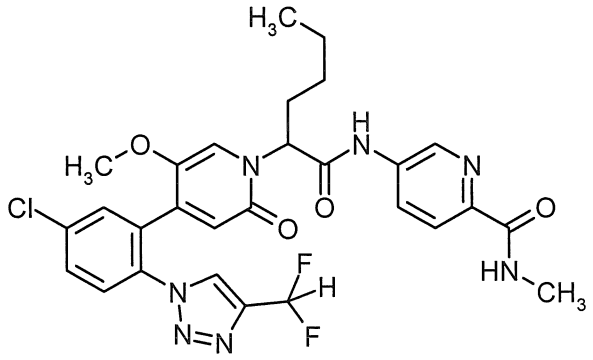
50,0mg (độ tinh khiết 81%, 86,7µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoic (chất triệt quang) và 18,9mg (130µmol) quinoxalin-6-amin trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 36,6mg (71% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,73-5,66 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,11 (q, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ví dụ 147

5-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



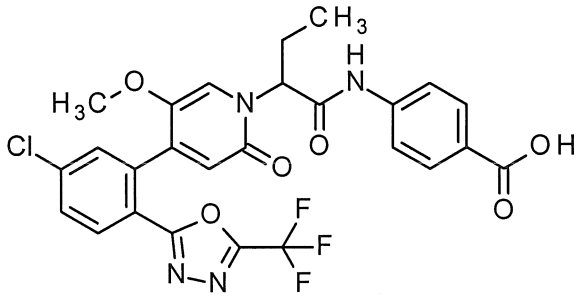
50,0mg (độ tinh khiết 81%, 86,7µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]hexanoic (chất triệt quang) và 20,1mg (130µmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 34,7mg (67% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 600 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 148

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



11mg (0,017mmol) tert-butyl 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)benzoat (chất triệt quang) được cho phản ứng theo phương pháp chung 1. Hiệu suất: 5mg (47% so với lý thuyết).

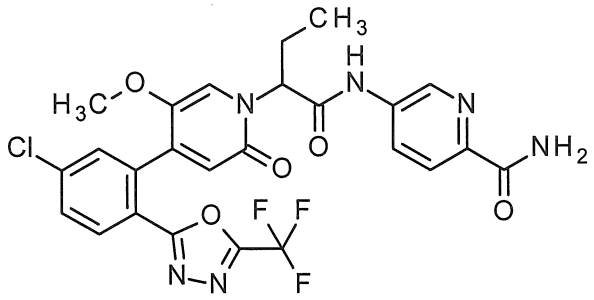
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,31 phút; MS (ESIneg): m/z = 575 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,73 (brs, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,79-5,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Ví dụ 149

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



10mg (0,022mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 5-aminopyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 8mg (63% so với lý thuyết).

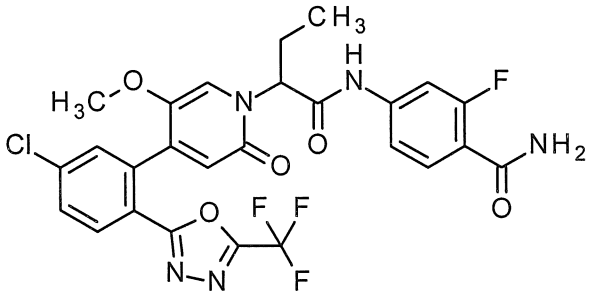
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,22 phút; MS (ESIneg): m/z = 575 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,95 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,78-5,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,29-2,02 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 150

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



10mg (0,022mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flobenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 8mg (58% so với lý thuyết).

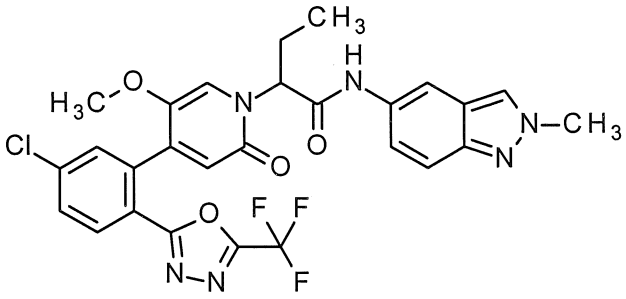
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,26 phút; MS (ESIneg): m/z = 592 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,85 (brs, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,71-5,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H, được ẩn một phần), 2,23-2,04 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Ví dụ 151

2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



10mg (0,022mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 2-metyl-2H-indazol-5-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 8mg (62% so với lý thuyết).

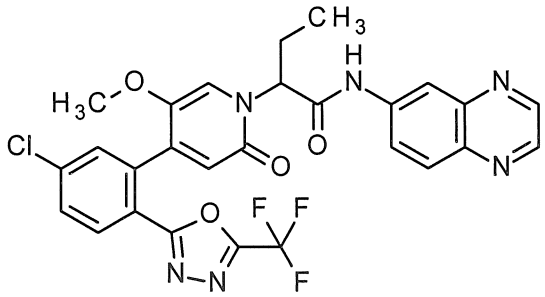
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,31 phút; MS (ESIneg): m/z = 585 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,40 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,74-5,62 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,22-2,01 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 152

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamit (chất triệt quang)



10mg (22µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) quinoxalin-6-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 11mg (99% so với lý thuyết).

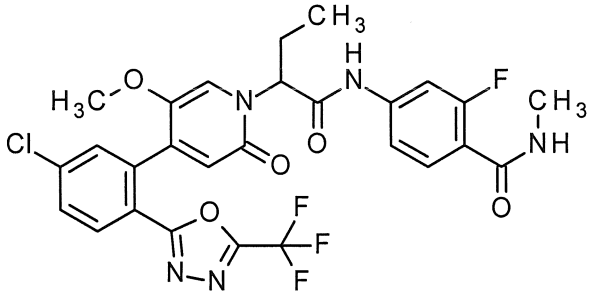
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,34 phút; MS (ESIneg): m/z = 583 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,99 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,79-5,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,28-2,09 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 153

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flo-N-metylbenzamit (chất triệt quang)



10mg (22µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 6mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flo-N-metylbenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 8mg (59% so với lý thuyết).

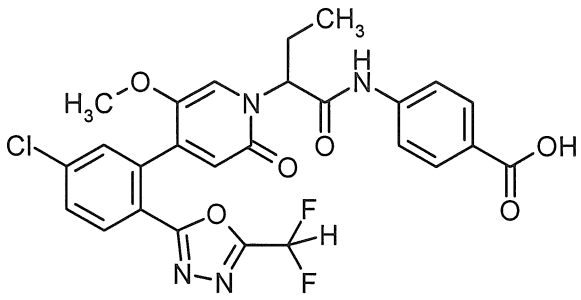
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,32 phút; MS (ESIneg): m/z = 606 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,15-8,03 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,70-5,52 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,22-2,05 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Ví dụ 154

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



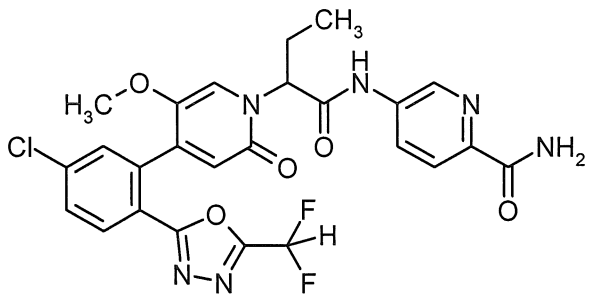
11mg (0,018mmol) tert-butyl 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)benzoat (chất triệt quang) được cho phản ứng theo phương pháp chung 1. Hiệu suất: 2mg (20% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,72 phút; MS (ESIneg): m/z = 557 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (brs, 1H), 10,76 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,74-5,57 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 155

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



10mg (0,023mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 5-aminopyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 8mg (63% so với lý thuyết).

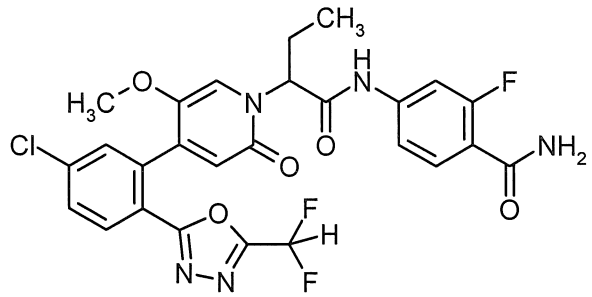
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,13 phút; MS (ESIneg): m/z = 557 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62-7,42 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,74-5,56 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,25-2,07 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 156

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



10mg (0,023mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flobenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 9mg (69% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,19 phút; MS (ESIneg): m/z = 574 $(M-H)^-$

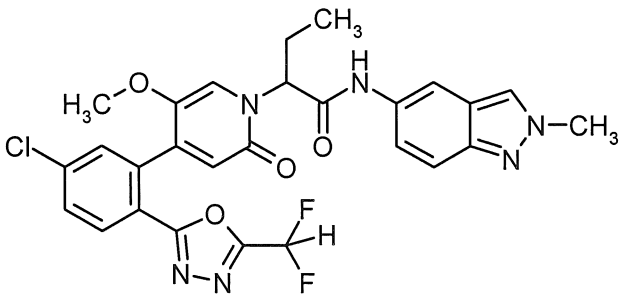
,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,85 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H),

7,74-7,62 (m, 3H), 7,60-7,33 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,71-5,55 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 157

2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



10mg (0,023mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 2-metyl-2H-indazol-5-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 7mg (54% so với lý thuyết).

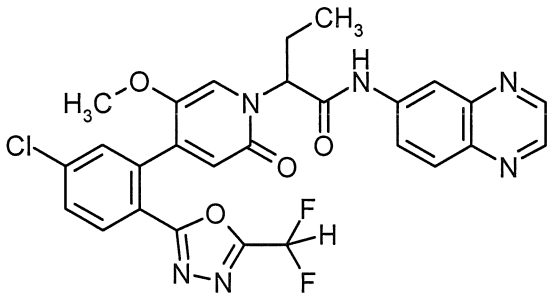
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,22 phút; MS (ESIneg): m/z = 567 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,4 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,22-1,98 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 158

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamit (chất triệt quang)



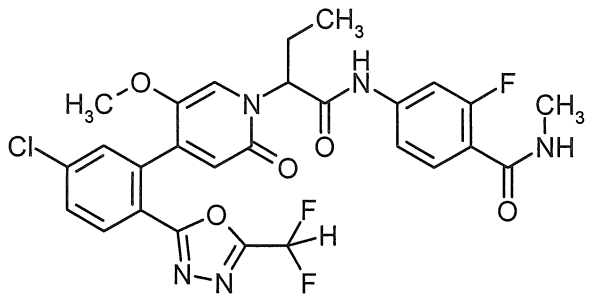
10mg (23µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) quinoxalin-6-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 11mg (85% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 567 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,98 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,80-5,64 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,29-2,08 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Ví dụ 159

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flo-N-metylbenzamit (chất triệt quang)



10mg (23µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 6mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flo-N-metylbenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 7mg (52% so với lý thuyết).

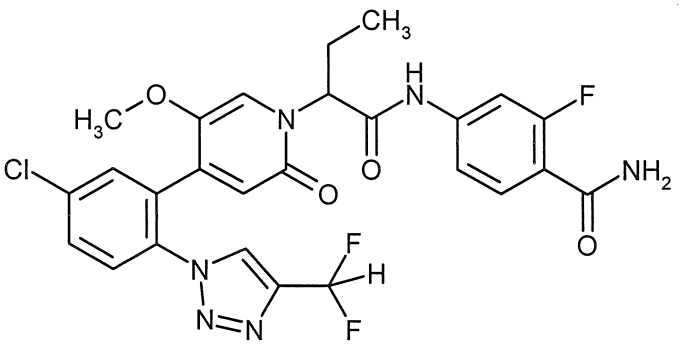
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,24 phút; MS (ESIneg): m/z = 588 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,70-5,50 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,22-2,03 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ví dụ 160

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-

oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



122,0mg (0,28mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 64,3mg (0,42mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 2,3ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 30mg (18% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$,

Theo cách khác, hợp chất được điều chế theo phương thức sau:

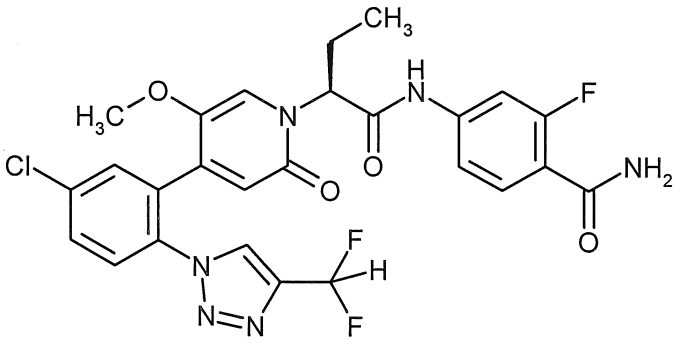
350,0mg (0,80mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) được hòa tan trong 16,7ml pyridin và 0,76ml (1,28mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 40°C và sau đó, 159,8mg (1,04mmol) 4-amino-2-flobenzamit được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 15 phút nữa ở nhiệt độ 40°C và sau đó, cô đặc ngay trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào trong 10ml axetonitril, được axit hóa bằng 3ml axit clohydric (1M) và sau đó, tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 270mg (59% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,78 (br. s., 1H), 8,72 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,57-5,48 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Ví dụ 161

4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



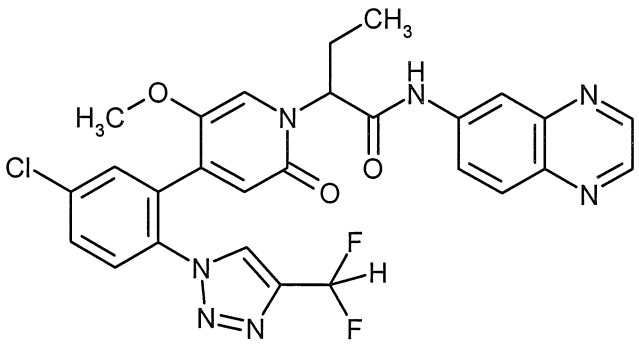
Tách chất đồng phân đối ảnh của 122mg 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang) tạo ra 11,3mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 161 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,2 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, độ tinh khiết 100%.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AS-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AS SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Ví dụ 162

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamit (chất triệt quang)



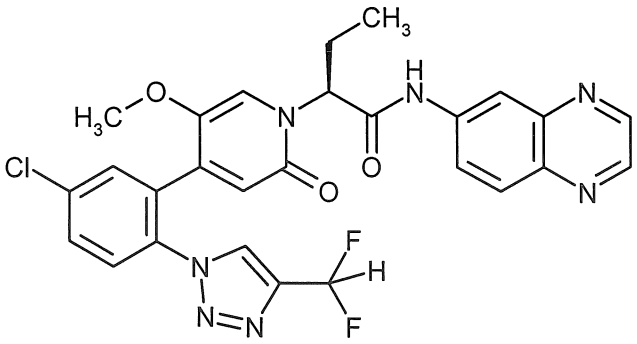
122,0mg (0,28mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 60,5mg (0,42mmol) quinoxalin-6-amin trong 2,3ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 115mg (73% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,92-8,81 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 7,39-7,05 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,25-2,04 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

Ví dụ 163

N-(Quinoxalin-6-yl)-(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



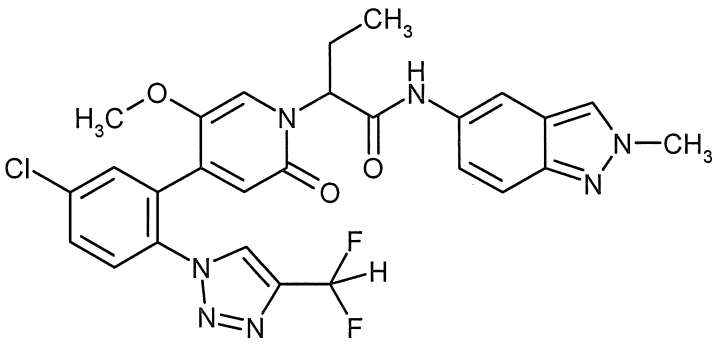
Tách chất đồng phân đối ảnh của 115mg N-(quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamit (chất triệt quang) tạo ra 42,2mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 163 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,6 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, độ tinh khiết 100%.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% metanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% metanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Ví dụ 164

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



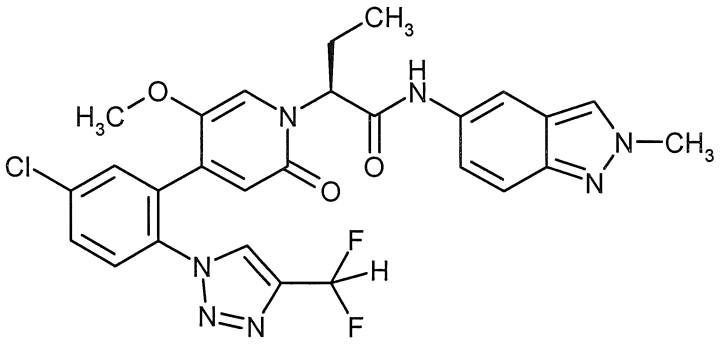
122,0mg (0,28mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 61,4mg (0,42mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 111mg (73% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,63 phút; MS (ESIpos): m/z = 568 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,37-7,06 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,64-5,55 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,17-1,95 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

Ví dụ 165

(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



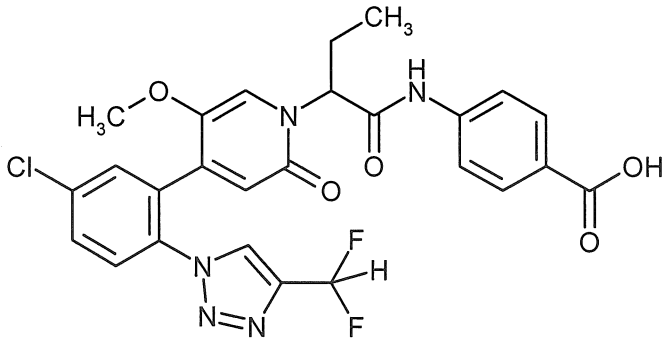
Tách chất đồng phân đối ảnh của 110mg 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang) tạo ra 42,7mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 165 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,9 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, độ tinh khiết 100%.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Ví dụ 166

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



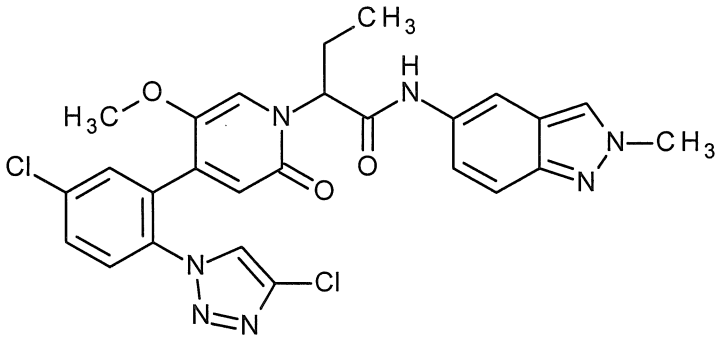
48,3mg (0,11mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 16,6mg (0,12mmol) axit 4-aminobenzoic trong 1,3ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 14mg (22% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 558 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,80 (br. s., 1H), 10,69 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,81-7,66 (m, 5H), 7,38-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,61-5,52 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,18-1,97 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

Ví dụ 167

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



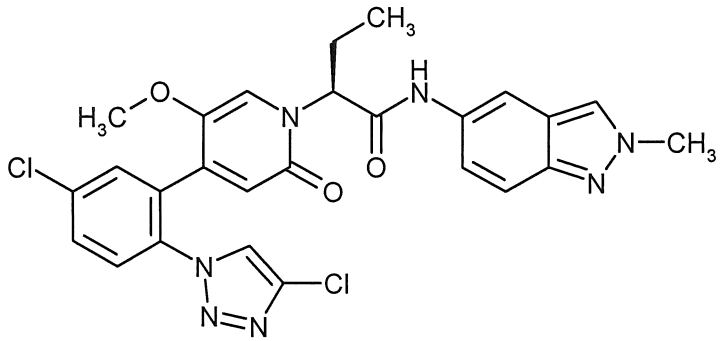
101,0mg (0,24mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 45,7mg (0,31mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 6,3ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 93mg (70% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,65 phút; MS (ESIneg): m/z = 550 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,32 (s, 3H, được ẩn một phần), 2,17-1,98 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 168

(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 101mg 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang) tạo ra 33,9mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 168 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 3,6 phút; 100% lượng dư chất đồng

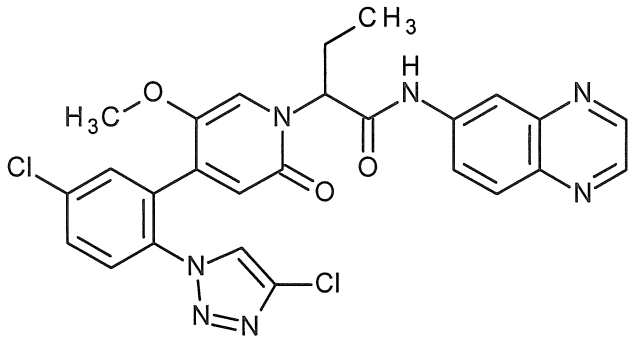
phân đối ảnh, độ tinh khiết 100%.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% metanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 60% cacbon dioxit/metanol 40%; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Ví dụ 169

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanamit (chất triệt quang)



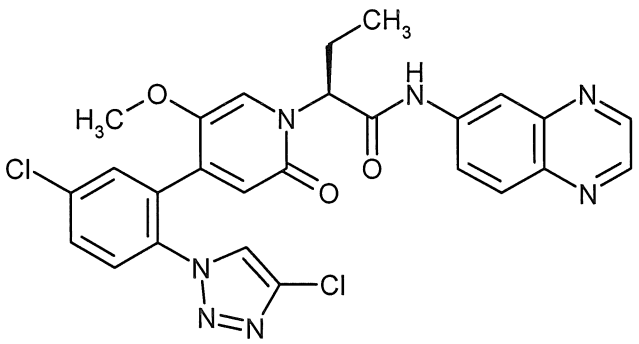
101,0mg (0,24mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 52,0mg (0,36mmol) quinoxalin-6-amin trong 2,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 102mg (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,90-8,83 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 170

N-(Quinoxalin-6-yl)-(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



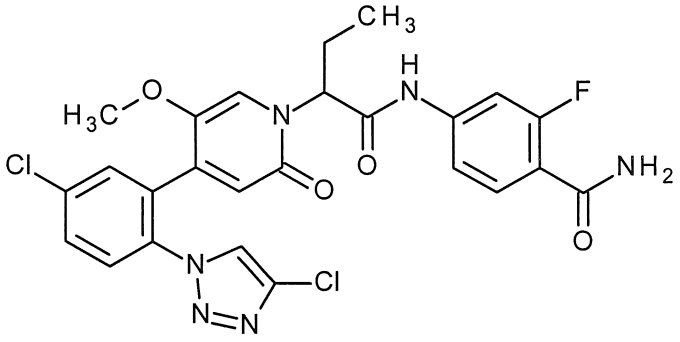
Tách chất đồng phân đối ảnh của 101mg N-(quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanamit (chất triệt quang) tạo ra 35,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 170 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,2 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, độ tinh khiết 98%.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD-H SFC, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Ví dụ 171

4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



101,0mg (0,24mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 47,8mg (0,31mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 6,3ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 28mg (20% so với lý thuyết).

Theo cách khác, hợp chất được điều chế theo phương thức sau:

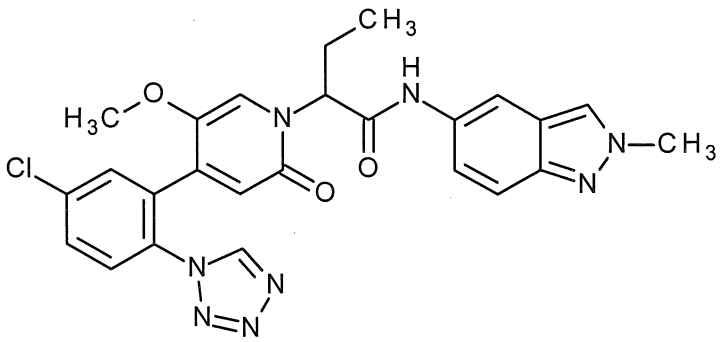
239mg (0,57mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) được hòa tan trong 15,0ml pyridin và sau đó, 605 µl (1,02mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C và sau đó, 113mg (0,74mmol) 4-amino-2-flobenzamit được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C và sau đó, được đưa trở về nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng 5ml axetonitril/nước (tỷ lệ 1:1) và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 180mg (57% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,60 phút; MS (ESIpos): m/z = 559 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Ví dụ 172

2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



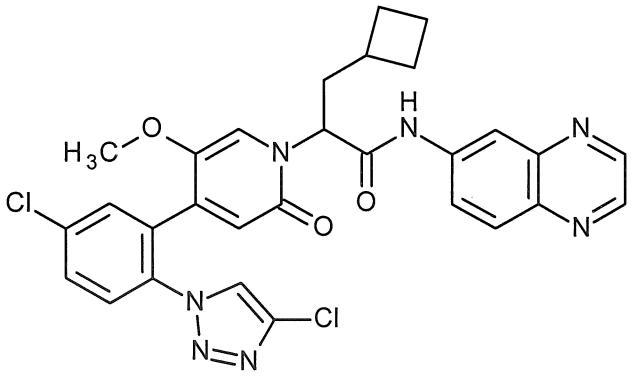
48,1mg (0,12mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 27,2mg (0,19mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,7ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 41mg (63% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,45 phút; MS (ESIneg): m/z = 517 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,17-1,93 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Ví dụ 173

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-xyclobutylpropanamit (chất triệt quang)



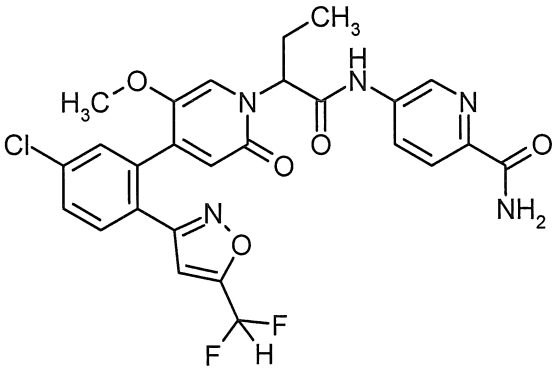
70,0mg (0,15mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-xyclobutylpropanoic (chất triệt quang) và 28,5mg (0,20mmol) quinoxalin-6-amin trong 4,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 40mg (44% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,90 (s, 1H), 8,92-8,80 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,84-7,70 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,74-5,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,98-1,69 (m, 6H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Ví dụ 174

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



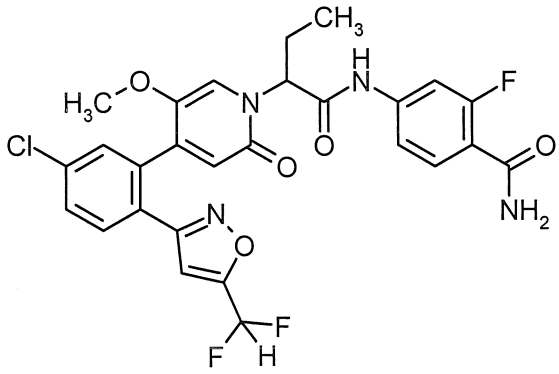
10mg (23µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 5-aminopyridin-2-carboxamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 10mg (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 558 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,88 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,97-6,93 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 175

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



10mg (0,023mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flobenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất:

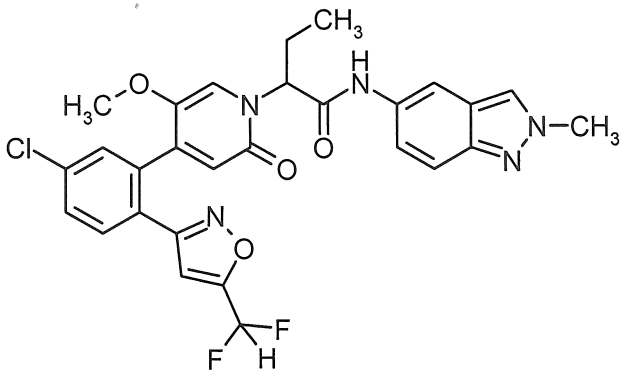
8mg (59% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,77 phút; MS (ESIneg): m/z = 573 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,80 (brs, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,62-5,54 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 176

2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



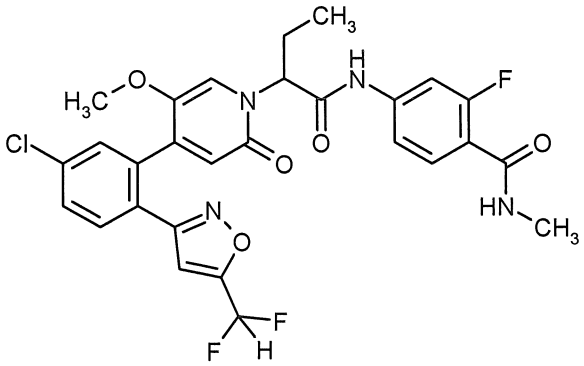
10mg (0,022mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 2-metyl-2H-indazol-5-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 12mg (90% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 568 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,37 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (t, 1H, được ẩn một phần), 7,32-7,26 (m, 2H, được ẩn một phần), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 177

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flo-N-metylbenzamit (chất triệt quang)



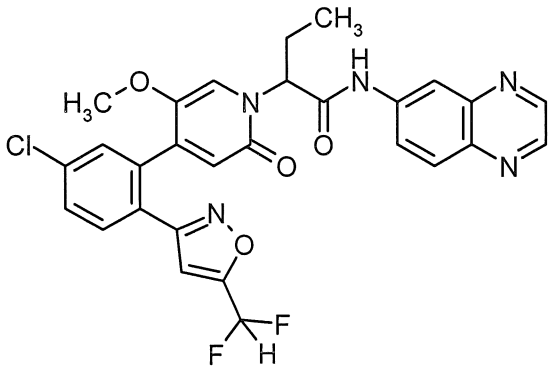
10mg (23µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 6mg (0,03mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flo-N-metylbenzamit được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 12mg (86% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,79 (brs, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,63-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 178

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamit (chất triệt quang)



10mg (23µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 5mg (0,03mmol, 1,5 đương

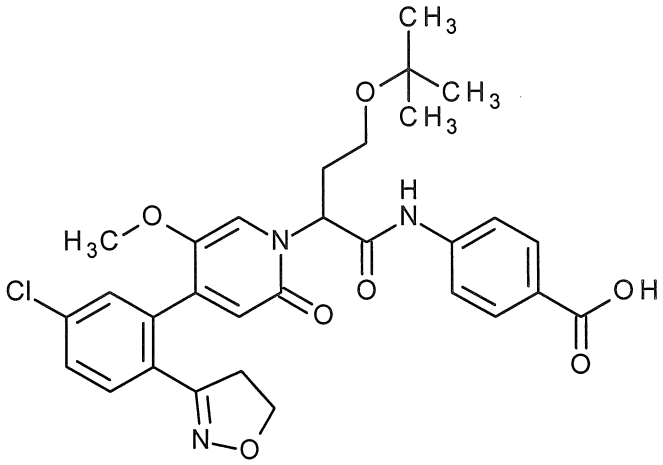
lượng) quinoxalin-6-amin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 8mg (60% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,94 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H, được ẩn một phần), 7,32 (t, 1H, được ẩn một phần), 6,97 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Ví dụ 179

Axit 4-[(4-tert-Butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoic (chất triệt quang)



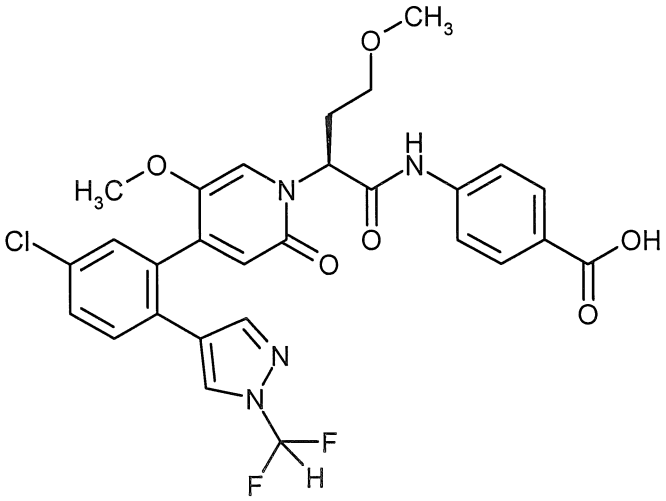
51mg (0,086mmol) metyl 4-[(4-tert-butoxy-2-{4-[5-clo-2-(4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]benzoat (chất triệt quang) được cho phản ứng với 0,86ml dung dịch nước lithi hydroxit (1M) trong 2,48ml THF theo phương pháp chung 2. Hiệu suất: 31mg (62% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 582 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,74 (br. s., 1H), 10,68 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,10 (m, được ẩn một phần), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Ví dụ 180

Axit 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)benzoic (chất đồng phân đối ảnh 2)



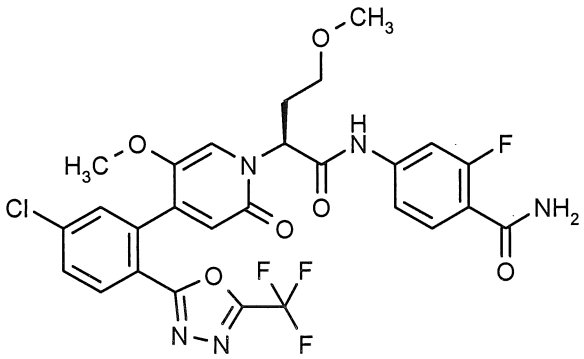
Tách chất đồng phân đối ảnh của 32,6mg axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang) (ví dụ 86) tạo ra 3,3mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 180 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,6 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, độ tinh khiết 95%.

Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralcel OX-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 83% cacbon dioxit/17% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: OX 20 SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 80% cacbon dioxit/20% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Ví dụ 181

4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-metoxybutanoyl}amino)-2-flobenzamit (14,5mg, 23µmol) (chất triệt quang) (ví dụ 74) tạo ra 3,4mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,8 phút) và 2,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 181 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,9 phút; 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

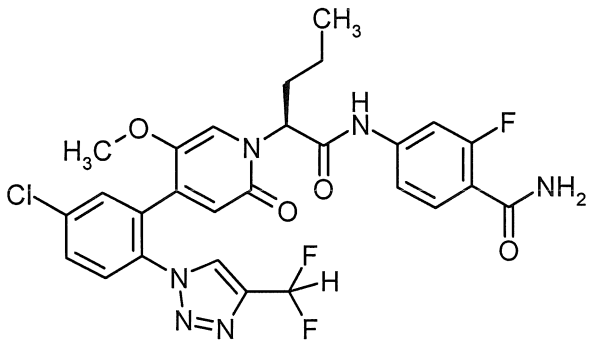
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm 250mm x 20mm; pha động: 80% cacbon dioxit/20% metanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% metanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS (phương pháp 10): Thời gian duy trì = 1,76 phút; MS (ESIneg): m/z = 622 $[M-H]^-$.

Ví dụ 182

4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 85,8mg 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang) (ví dụ 121) tạo ra 39,3mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,3 phút) và 32,5mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 182 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 12,6 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

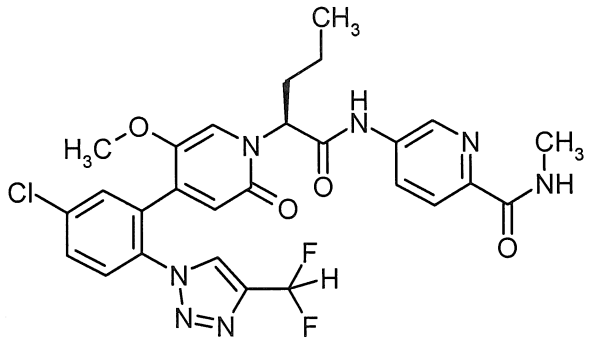
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AS-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AS SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$.

Ví dụ 183

5-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 104mg 5-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang) (ví dụ 124) tạo ra 43,4mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,6 phút) và 36,2mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 183 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 7,2 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

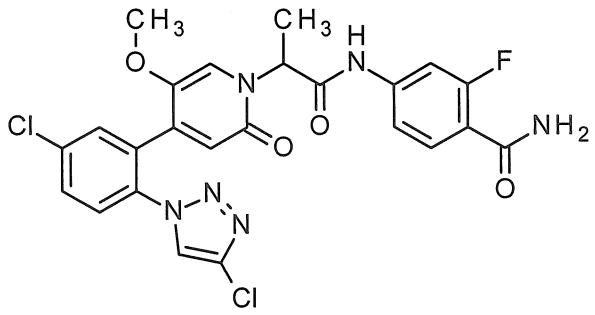
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak ID SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak ID SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$.

Ví dụ 184

4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



38,0mg (0,093mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoic (chất triệt quang) và 18,6mg (0,121mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 2,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 33,0mg (65% theo lý thuyết)

Theo cách khác, hợp chất được điều chế theo phương thức sau:

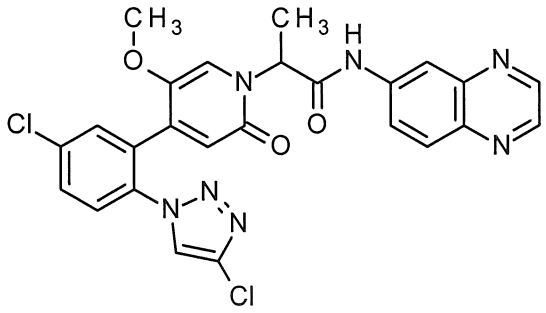
300mg (độ tinh khiết 86%, 0,63mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoic (chất triệt quang) được hòa tan trong 16,7ml pyridin và sau đó, 600µl (1,01mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C và sau đó, 126mg (0,82mmol) 4-amino-2-flobenzamit được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C và sau đó, được đưa trở về nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng 5ml axetonitril/nước (tỷ lệ 1:1) và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 234mg (68% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 545 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,68 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,81-7,60 (m, 5H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,64 (d, 3H).

Ví dụ 185

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanamit (chất triệt quang)



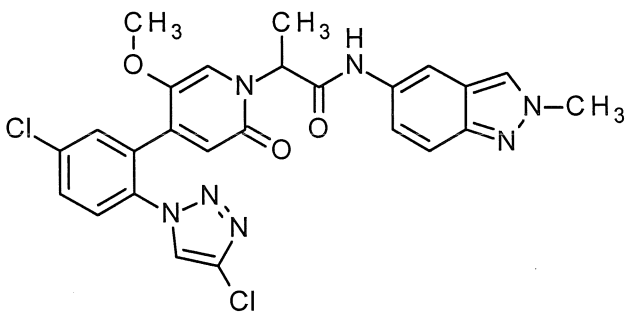
38,0mg (0,093mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoic (chất triệt quang) và 17,5mg (0,121mmol) quinoxalin-6-amin trong 2,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 34,2mg (69% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 536 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,84 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,82-7,71 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64-5,55 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,70 (d, 3H).

Ví dụ 186

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)propanamit (chất triệt quang)



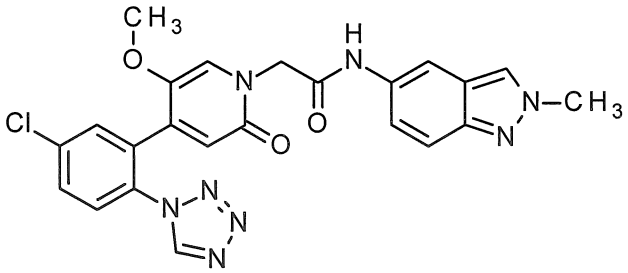
Hiệu suất: 26,7mg (52% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,24 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,65-5,57 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

Ví dụ 187

2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)axetamit



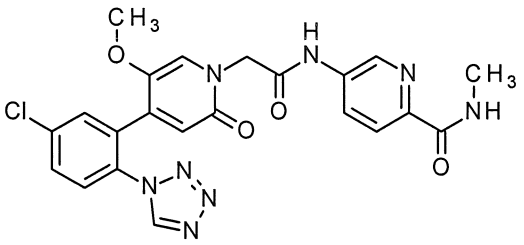
50,0mg (0,138mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetic và 26,4mg (0,180mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 3,7ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 19,3mg (29% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,69 phút; MS (ESIpos): m/z = 491 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,23 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,70 (br. s., 2H), 4,12 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Ví dụ 188

5-[({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetyl)amino]-N-metylpyridin-2-carboxamit



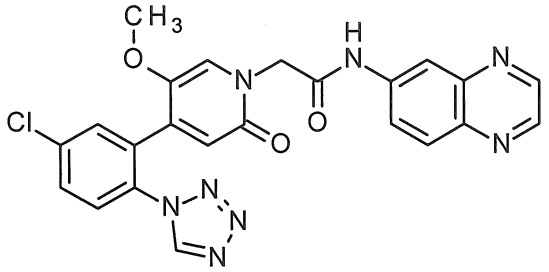
50,0mg (0,138mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetic và 27,2mg (0,180mmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 3,7ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 26,5mg (39% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,82 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,91-8,81 (m, 1H), 8,71-8,58 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,75 (br. s., 2H), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H).

Ví dụ 189

N-(Quinoxalin-6-yl)-2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetamit



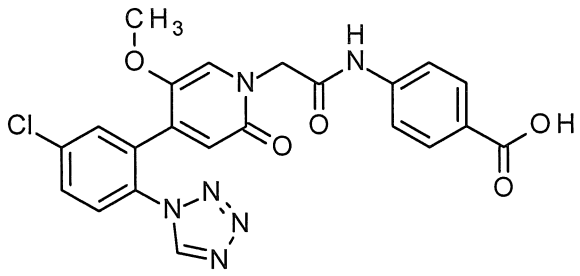
50,0mg (0,138mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetic và 26,1mg (0,180mmol) quinoxalin-6-amin trong 3,7ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 32,3mg (48% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 489 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,91-8,80 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,80 (br. s., 2H), 3,26 (s, 3H).

Ví dụ 190

Axit 4-[({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetyl)amino]benzoic



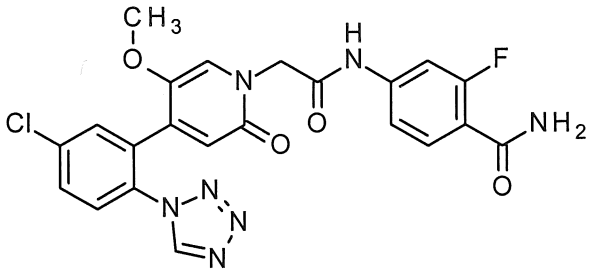
50,0mg (0,138mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetic và 24,6mg (0,180mmol) axit 4-aminobenzoic trong 3,7ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 16,2mg (24% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 481 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,72 (br. s., 1H), 10,64 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,77-4,66 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

Ví dụ 191

4-[({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetyl)amino]-2-flobenzamit



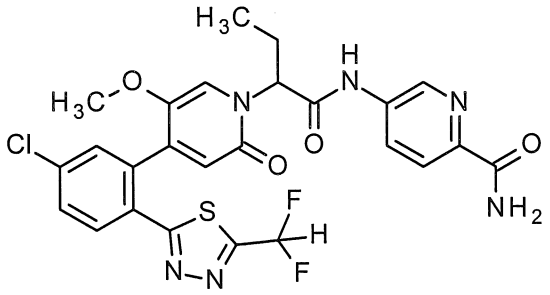
50,0mg (0,138mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}axetic và 27,7mg (0,180mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 3,7ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 15,5mg (22% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,67 phút; MS (ESIpos): m/z = 498 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,75 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,53 (br. s., 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,71 (br. s., 2H), 3,24 (s, 3H).

Ví dụ 192

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)pyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



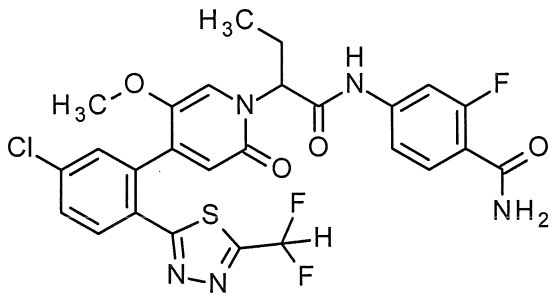
23mg (50µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 10mg (0,076mmol, 1,5 đương lượng) 5-aminopyridin-2-carboxamit trong 0,25ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 23mg (81% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,63 phút; MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,92 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,79-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ví dụ 193

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



23,0mg (0,050mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 12mg

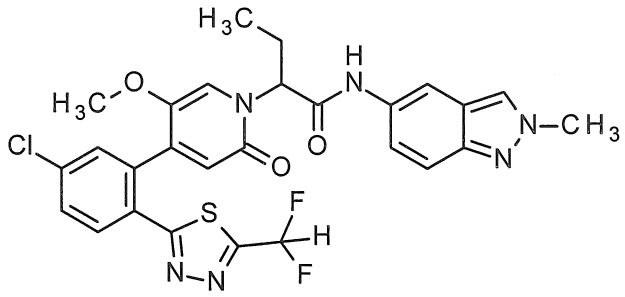
(0,076mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,25ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 22,0mg (75% theo lý thuyết)

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 592 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,73-7,64 (m, 3H), 7,59 (t, 1H, được ẩn một phần), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,68-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 194

2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



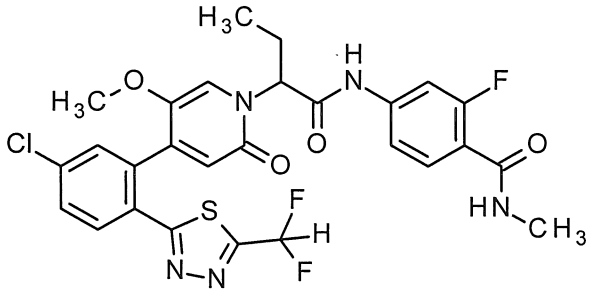
23,0mg (0,050mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 11mg (0,076mmol, 1,5 đương lượng) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,25ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 23mg (78% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 585 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ví dụ 195

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flo-N-metylbenzamit (chất triệt quang)



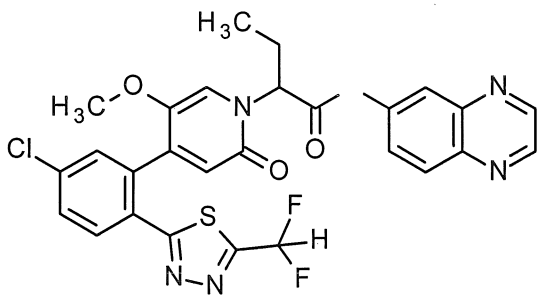
23mg (0,050mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 13mg (0,076mmol) 4-amino-2-flo-N-metylbenzamit trong 0,25ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 23mg (74% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 606 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,58 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,68-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 196

2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(quinoxalin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



23mg (0,050mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic và 11mg (0,076mmol)

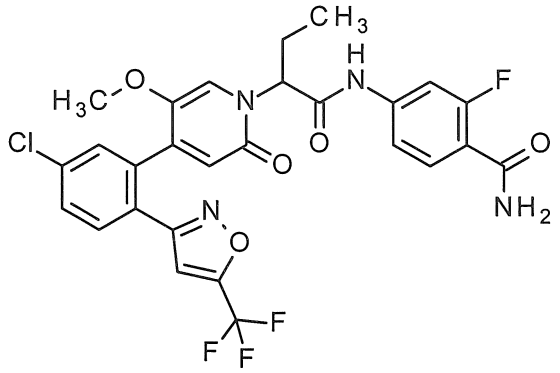
quinoxalin-6-amin trong 0,25ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 24mg (83% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 583 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,97 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (t, 1H, được ẩn một phần), 7,37 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,81-5,56 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ví dụ 197

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



28mg (61µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 14mg (0,092mmol, 1,5 đương lượng) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,34ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 34mg (92% so với lý thuyết).

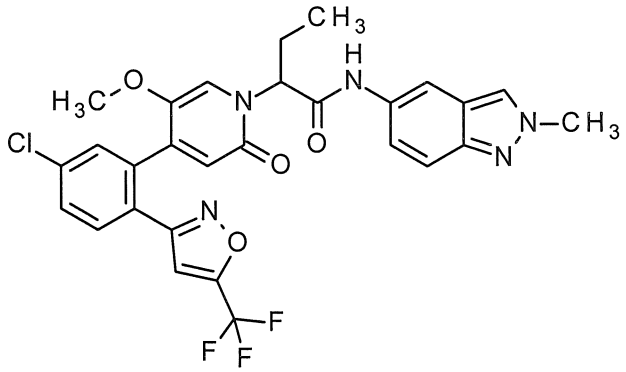
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,32 phút; MS (ESIneg): m/z = 591 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,78 (brs, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73-7,62 (m, 4H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,61-5,51 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

Ví dụ 198

2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



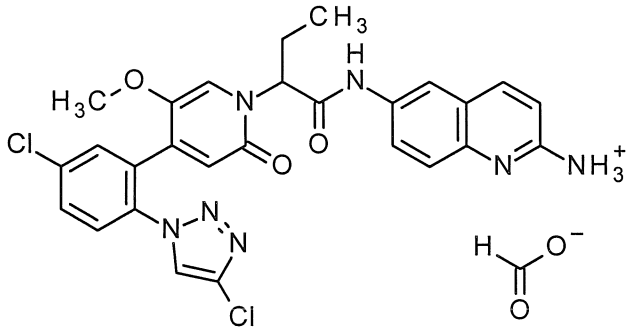
28mg (61µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 14mg (0,092mmol, 1,5 đương lượng) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 0,34ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 33mg (92% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,20-2,02 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 199

6-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]quinolin-2-aminium format (chất triệt quang)



40mg (95µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 23mg (0,142mmol, 1,5

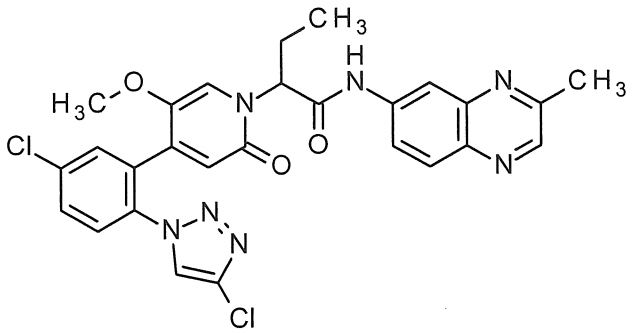
đương lượng) quinolin-2,6-diamin trong 0,52ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 4mg (7% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 564 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,46 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86-7,71 (m, 4H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,37 (brs, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,17-1,99 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 200

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(3-metylquinoxalin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



130mg (307µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 73mg (0,46mmol, 1,5 đương lượng) 3-metylquinoxalin-6-amin trong 1,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 126mg (73% so với lý thuyết).

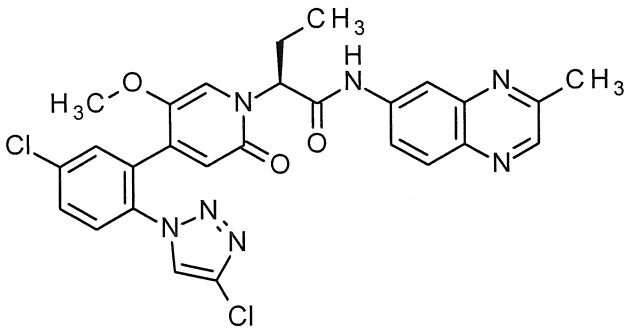
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,23 phút; MS (ESIneg): m/z = 562 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,57 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,23-2,05 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

Ví dụ 201

(S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(3-metylquinoxalin-6-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(3-metylquinoxalin-6-yl)butanamit (114mg, 0,202mmol) (chất triệt quang) (ví dụ 200) tạo ra 49mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 3,3 phút) và 50mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 201 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 6,4 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

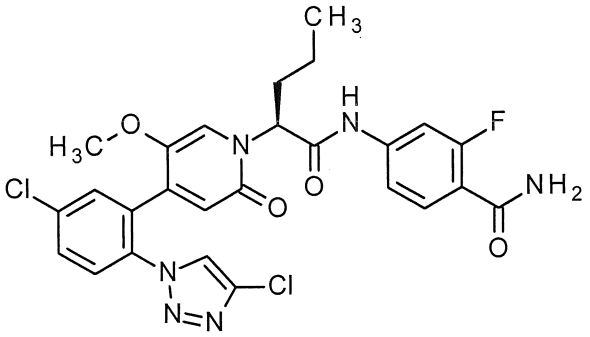
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 70ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS (phương pháp 10): Thời gian duy trì = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 564 $[M+H]^+$.

Ví dụ 202

4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 25mg 4-{[2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}pentanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất triệt quang) (ví dụ 125) tạo ra 10,6mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,6 phút) và 9,9mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 7,3 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

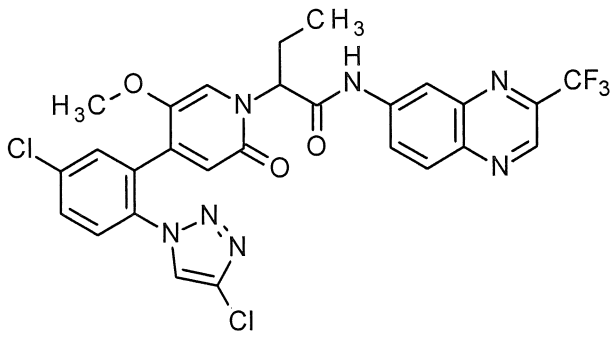
Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD-H SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: cacbon dioxit 78%/22% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 70ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 573 $[M+H]^+$

Ví dụ 203

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[3-(triflometyl)quinoxalin-6-yl]butanamit (chất triệt quang)



20mg (47µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 11mg (0,052mmol, 1,1 đương lượng) 3-(triflometyl)quinoxalin-6-amin trong 0,23ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 24mg (82% so với lý thuyết).

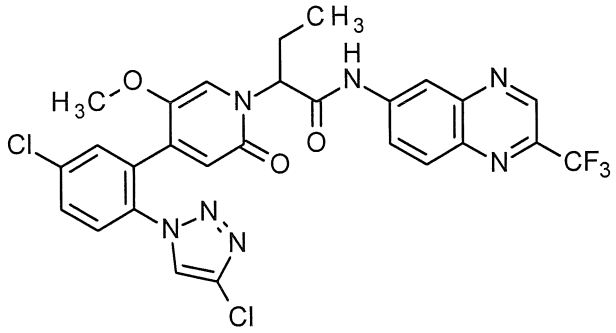
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,43 phút; MS (ESIneg): m/z = 616 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =11,10 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,65-8,61 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 204

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(triflometyl)quinoxalin-6-yl]butanamit (chất triệt quang)



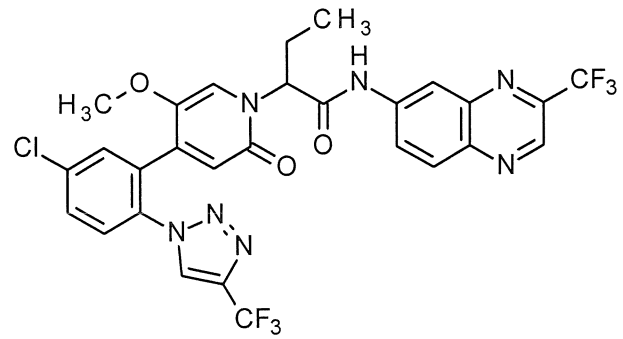
20mg (47µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 11mg (0,052mmol, 1,1 đương lượng) 2-(triflometyl)quinoxalin-6-amin trong 0,23ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 24mg (82% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,43 phút; MS (ESIneg): m/z = 616 $(M-H)^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =11,12 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 205

2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-[3-(triflometyl)quinoxalin-6-yl]butanamit (chất triệt quang)



20mg (31µmol, độ tinh khiết 70%) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 7mg (0,034mmol, 1,1 đương lượng) 3-(triflometyl)quinoxalin-6-amin trong 0,15ml

pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 17mg (85% so với lý thuyết).

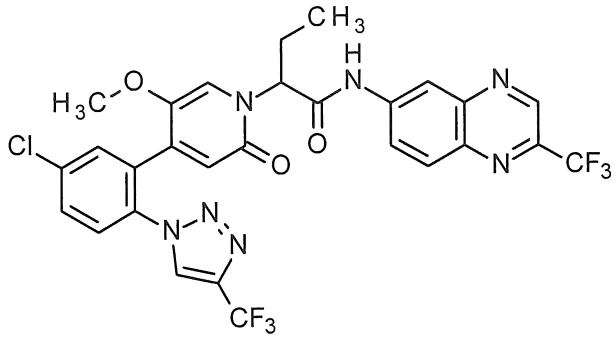
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,48 phút; MS (ESIneg): m/z = 650 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =11,08 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 206

2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-[2-(triflometyl)quinoxalin-6-yl]butanamit (chất triệt quang)



20mg (31μmol, độ tinh khiết 70%) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 7mg (0,034mmol, 1,1 đương lượng) 2-(triflometyl)quinoxalin-6-amin trong 0,15ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 17mg (82% so với lý thuyết).

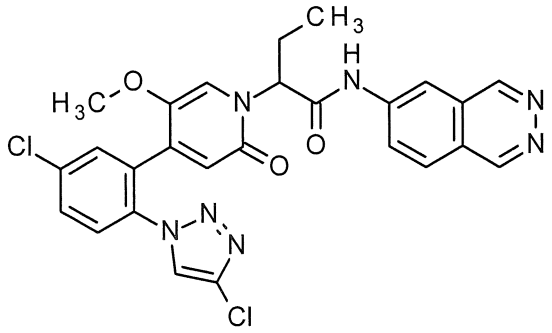
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,48 phút; MS (ESIneg): m/z = 650 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =11,11 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,69-8,66 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 207

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(phthalazin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



20mg (47µmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 9mg (0,052mmol, 1,1 đương lượng) phthalazin-6-aminium clorua trong 0,23ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 25mg (96% so với lý thuyết).

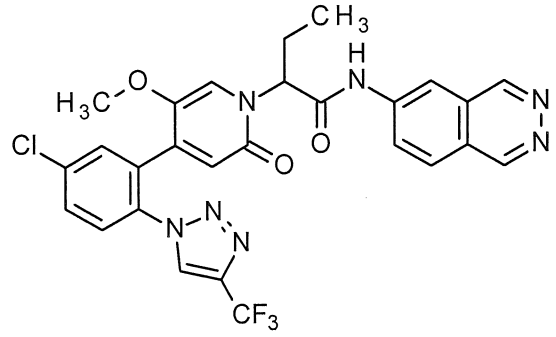
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,10 phút; MS (ESIneg): m/z = 548 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,06 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 208

2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(phthalazin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



30mg (46µmol, độ tinh khiết 70%) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 9mg (0,051mmol, 1,1 đương lượng) phthalazin-6-aminium clorua trong 0,23ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 16mg (60% so với lý thuyết).

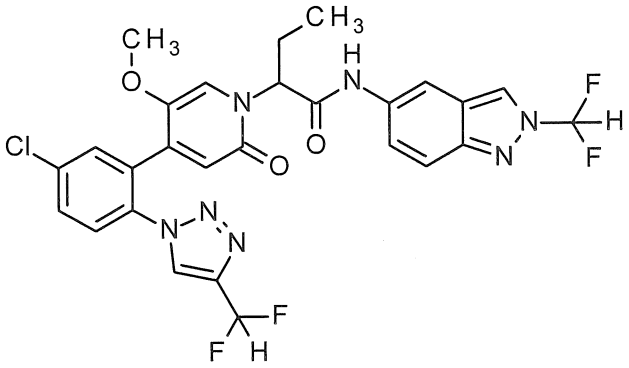
LC/MS [Phương pháp 8]: Thời gian duy trì = 1,17 phút; MS (ESIneg): m/z = 582 $(M-H)^-$

,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,04 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Ví dụ 209

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-[2-(diflometyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



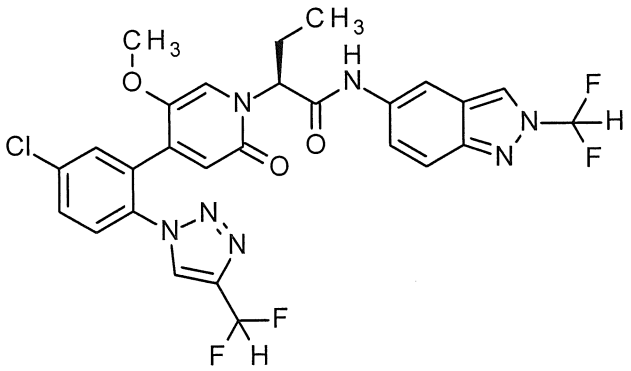
160,0mg (độ tinh khiết 80%, 0,292mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 85,4mg (độ tinh khiết 90%, 0,350mmol) 2-(diflometyl)-2H-indazol-5-amin hydroclorua trong 2,0ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 138mg (79% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 604 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,50 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,91 - 8,28 (m, 2H), 7,65 - 7,83 (m, 4H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,05 - 7,37 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,51 - 5,68 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,96 - 2,19 (m, 2H), 0,74 - 0,89 (m, 3H).

Ví dụ 210

(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-[2-(diflometyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 127mg 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-[2-(diflometyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang) (ví dụ 209) tạo ra 49mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,1 phút) và 46mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,2 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

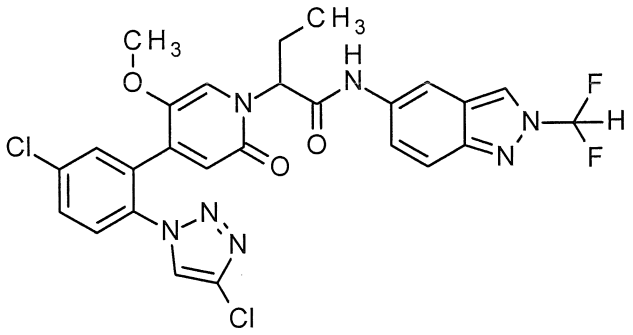
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 604 $[M+H]^+$.

Ví dụ 211

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(diflometyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



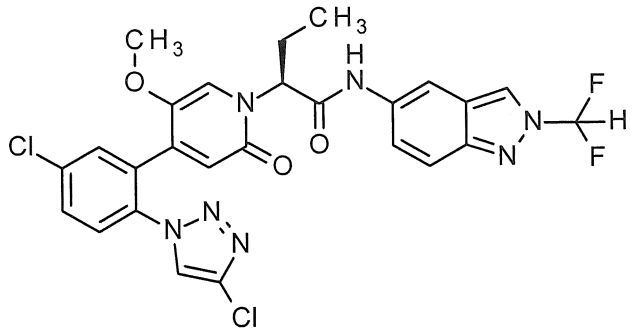
100,0mg (0,236mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 69,2mg (độ tinh khiết 90%, 0,284mmol) 2-(diflometyl)-2H-indazol-5-amin hydroclorua trong 1,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 104mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 588 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,92 - 8,29 (m, 2H), 7,66 - 7,83 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,56 - 5,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,99 - 2,20 (m, 2H), 0,78 - 0,89 (m, 3H).

Ví dụ 212

(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(diflometyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 248mg 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(diflometyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang) (ví dụ 211) tạo ra 98mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 3,8 phút) và 97mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 8,4 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

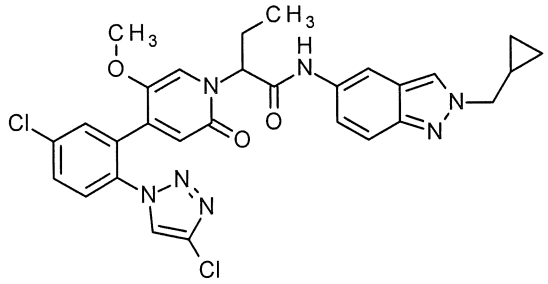
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 588 $[M+H]^+$.

Ví dụ 213

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(xyclopropylmetyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



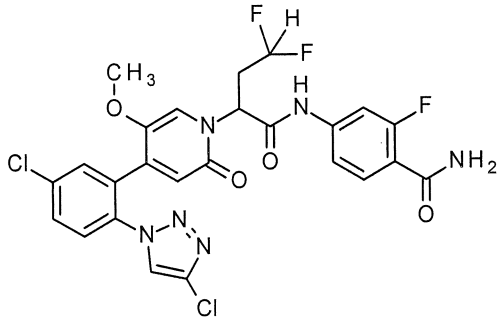
50,0mg (0,118mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 37,3mg (độ tinh khiết 85%, 0,142mmol) 2-(xyclopropylmetyl)-2H-indazol-5-amin hydroclorua trong 0,9ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 23mg (31% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 592 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,57 - 5,65 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,19 (m, 2H), 1,31 - 1,43 (m, 1H), 0,79 - 0,87 (m, 3H), 0,53 - 0,60 (m, 2H), 0,40 - 0,46 (m, 2H).

Ví dụ 214

4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflobutanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang)



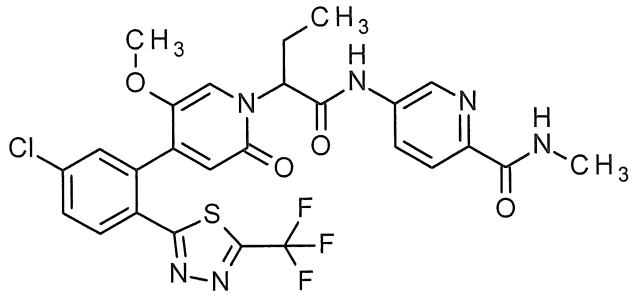
100,0mg (0,218mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflobutanoic (chất triệt quang) và 43,6mg (0,283mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 5,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 86mg (67% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 595 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,65 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,86 - 6,20 (m, 1H), 5,73 - 5,84 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,69 - 2,87 (m, 2H).

Ví dụ 215

5-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit (chất triệt quang)



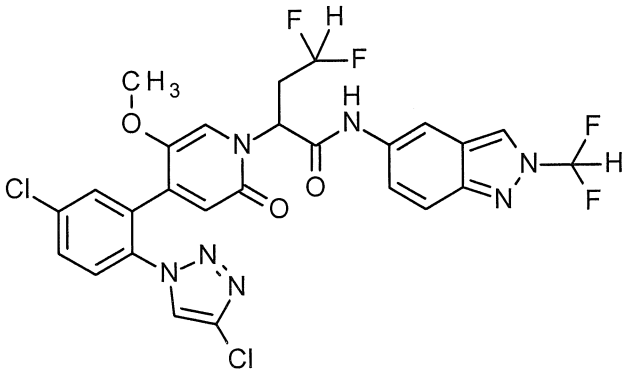
52,0mg (0,110mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 24,9mg (0,165mmol) 5-amino-N-metylpyridin-2-carboxamit trong 0,9ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 51mg (77% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 607 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,76 - 11,01 (m, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,61 - 8,71 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,51 - 5,72 (m, 1H), 3,33 - 3,36 (m, 3H), 2,77 - 2,83 (m, 3H), 2,13 - 2,26 (m, 2H), 0,80 - 0,95 (m, 3H).

Ví dụ 216

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(diflometyl)-2H-indazol-5-yl]-4,4-diflobutanamit (chất triệt quang)



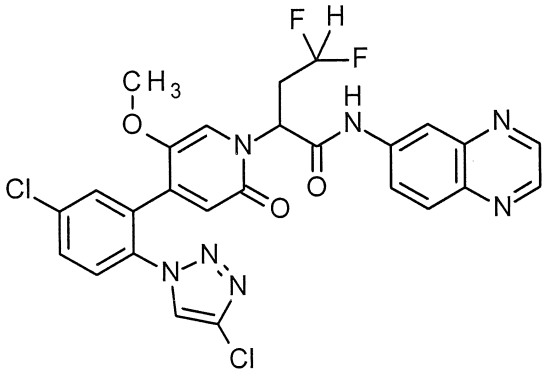
100,0mg (0,218mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflobutanoic (chất triệt quang) và 63,4mg (0,283mmol) 2-(diflometyl)-2H-indazol-5-amin hydroclorua trong 5,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 75mg (55% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 624 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,45 - 10,54 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 - 8,25 (m, 2H), 7,69 - 7,82 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,81 - 6,20 (m, 2H), 3,3 (s, partly covered by solvent signal), 2,72 - 2,90 (m, 2H).

Ví dụ 217

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflo-N-(quinoxalin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



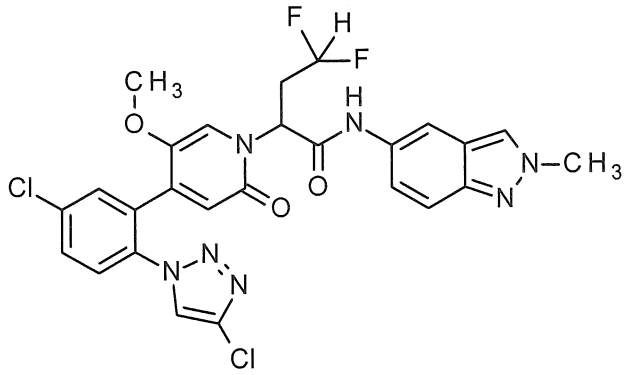
100,0mg (0,218mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflobutanoic (chất triệt quang) và 41,1mg (0,283mmol) quinoxalin-6-amin trong 5,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 34mg (27% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,82 (br s, 1H), 8,88 - 8,93 (m, 1H), 8,83 - 8,86 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 - 8,53 (m, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,82 - 6,23 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,76 - 2,93 (m, 2H).

Ví dụ 218

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflo-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



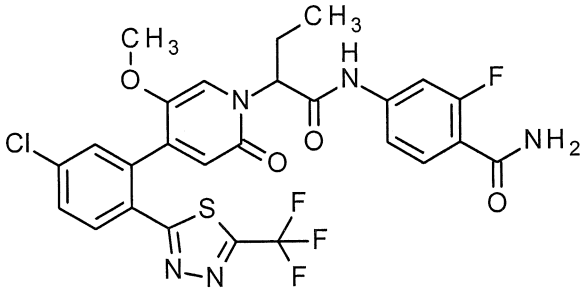
100,0mg (0,218mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflobutanoic (chất triệt quang) và 41,7mg (0,283mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 5,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 40mg (30% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,65 phút; MS (ESIpos): m/z = 588 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,27 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,81 - 6,20 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,69 - 2,86 (m, 2H).

Ví dụ 219

4-({2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



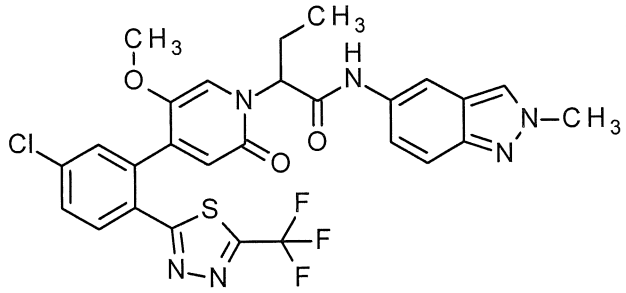
52,0mg (0,110mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 25,4mg (0,165mmol) 4-amino-2-flobenzamit trong 0,9ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 40mg (60% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 610 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,81 (br s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 3H), 7,49 - 7,58 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 0,82 - 0,94 (m, 3H).

Ví dụ 220

2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



52,0mg (0,110mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 21,0mg (0,143mmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 2,9ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 50mg (76% so với lý thuyết).

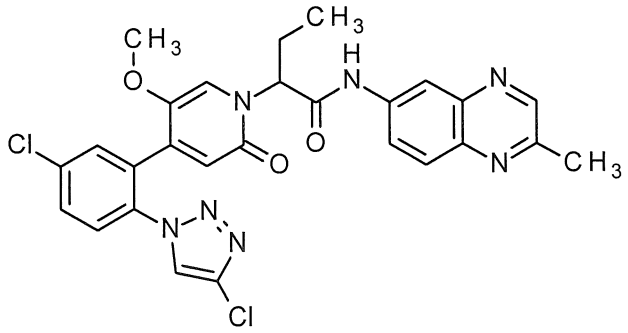
LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 603 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,38 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 -

7,32 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,06 - 2,23 (m, 2H), 0,80 - 0,96 (m, 3H).

Ví dụ 221

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metylquinoxalin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



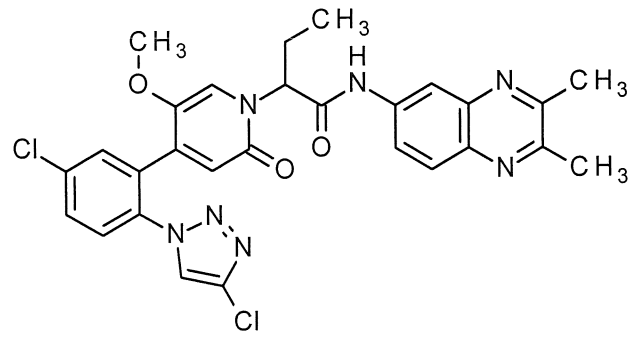
50,0mg (0,118mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 28,2mg (0,177mmol) 2-metylquinoxalin-6-amin trong 1,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 11mg (16% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 564 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,58 - 5,66 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,05 - 2,26 (m, 2H), 0,82 - 0,91 (m, 3H).

Ví dụ 222

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2,3-dimetylquinoxalin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



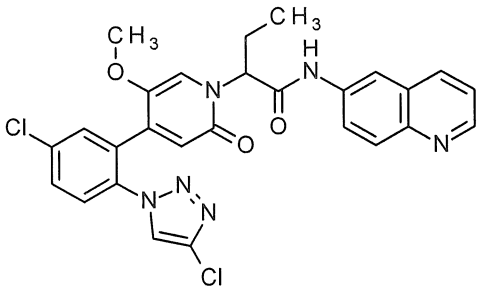
33,0mg (0,078mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 20,3mg (0,117mmol) 2,3-dimetylquinoxalin-6-amin trong 0,6ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 31mg (69% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 578 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,86 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,58 - 5,67 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,65 (d, 6H), 2,05 - 2,22 (m, 2H), 0,81 - 0,89 (m, 3H).

Ví dụ 223

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(quinolin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



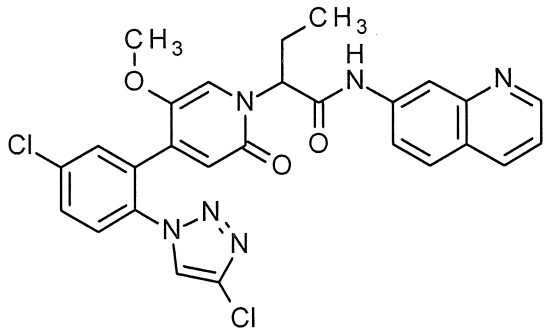
33,0mg (0,078mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 16,9mg (0,117mmol) quinolin-6-amin trong 0,6ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 22mg (51% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,76 (s, 1H), 8,77 - 8,82 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 - 8,43 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 - 7,86 (m, 4H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,60 - 5,69 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,03 - 2,25 (m, 2H), 0,81 - 0,90 (m, 3H).

Ví dụ 224

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(quinolin-7-yl)butanamit (chất triệt quang)



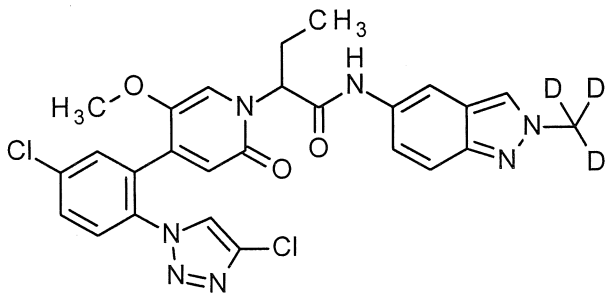
33,9mg (0,080mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 17,3mg (0,120mmol) quinolin-7-amin trong 0,7ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 23mg (52% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,51 phút; MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,77 (s, 1H), 8,82 - 8,88 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 - 8,45 (m, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 4H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,59 - 5,68 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,04 - 2,23 (m, 2H), 0,80 - 0,91 (m, 3H).

Ví dụ 225

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(trideutero)metyl-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



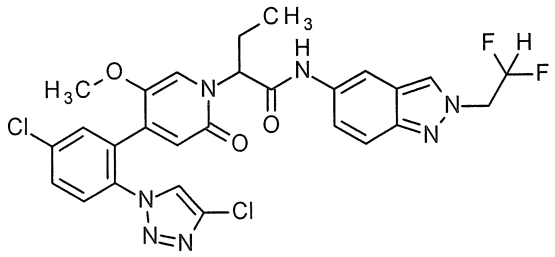
100,0mg (0,236mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 35,5mg (0,236mmol) 2-(trideutero)metyl-2H-indazol-6-amin trong 1,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 54mg (40% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 3H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,51 - 5,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,19 (m, 2H), 0,75 - 0,88 (m, 3H).

Ví dụ 226

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(2,2-difloetyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



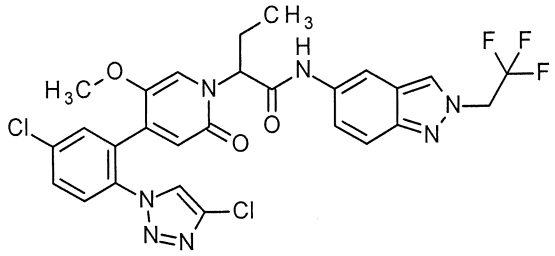
100,0mg (0,236mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 46,6mg (0,236mmol) 2-(2,2-difloetyl)-2H-indazol-5-amin trong 1,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 33mg (21% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 602 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,35 - 6,68 (m, 2H), 5,56 - 5,65 (m, 1H), 4,87 - 4,98 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 0,79 - 0,87 (m, 3H).

Ví dụ 227

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(2,2,2-trifloetyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



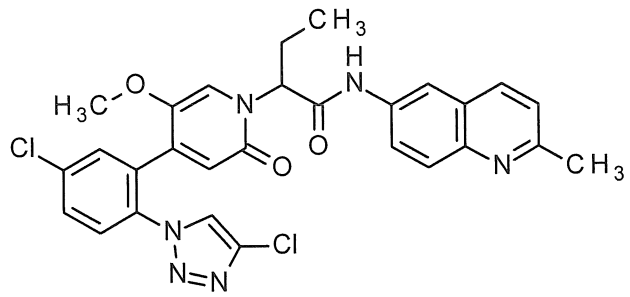
100,0mg (0,236mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 50,8mg (0,236mmol) 2-(2,2,2-trifloetyl)-2H-indazol-5-amin trong 1,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 35mg (23% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 620 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,42 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (dd, 1H), 5,45 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 0,78 - 0,90 (m, 3H).

Ví dụ 228

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metylquinolin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



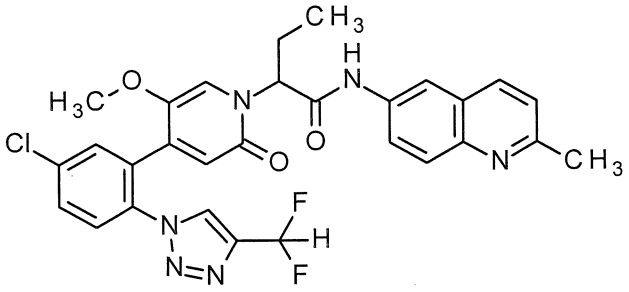
150,0mg (0,354mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 84,1mg (0,532mmol) 2-metylquinolin-6-amin trong 2,9ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 41mg (20% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 563 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,02 - 2,22 (m, 2H), 0,81 - 0,88 (m, 3H).

Ví dụ 229

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metylquinolin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



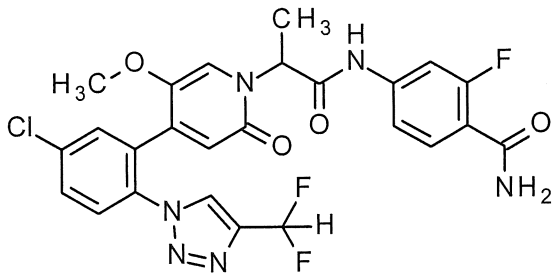
150,0mg (0,342mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 81,1mg (0,513mmol) 2-metylquinolin-6-amin trong 2,8ml pyridin được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 40mg (20% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 579 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,69 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 - 8,35 (m, 1H), 8,11 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,91 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 4H), 7,08 - 7,41 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,56 - 5,68 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,99 - 2,22 (m, 2H), 0,80 - 0,89 (m, 3H).

Ví dụ 230

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



400mg (0,94mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoic (chất triệt quang) được hòa tan trong 24,9ml pyridin và sau đó, 896µl (1,51mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C và sau đó, 189mg (1,22mmol) 4-amino-2-flobenzamit được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C và sau đó, được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng 5ml axetonitril/nước (tỷ lệ 1:1) và

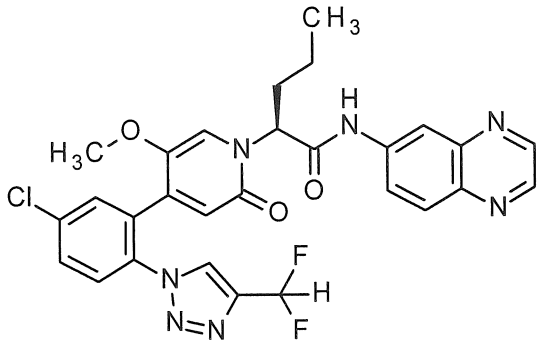
tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 229mg (43% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 561 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,68 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 - 7,83 (m, 2H), 7,59 - 7,73 (m, 3H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 - 7,15 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,45 - 5,57 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

Ví dụ 231

(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(quinoxalin-6-yl)pentanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 96mg 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(quinoxalin-6-yl)pentanamit (chất triệt quang) tạo ra 40,5mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 9,6 phút) và 40mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 16,1 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD-H SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 50ml/phút; áp suất: 100 ba ($8{,}10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

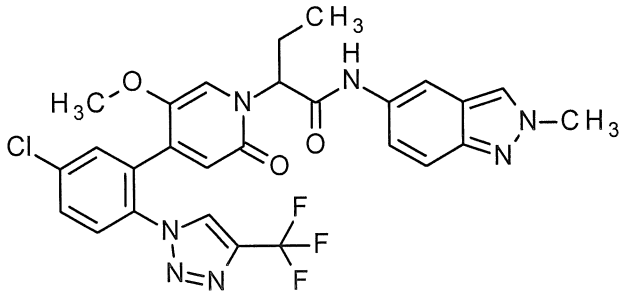
LC-MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,77-7,74 (m,

1H), 7,37-7,07 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br dd, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 232

2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



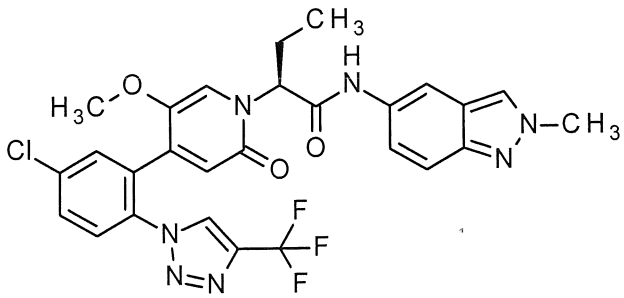
86,0mg (188µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 42,4mg (282µmol) 2-metyl-2H-indazol-5-amin trong 1,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 87mg (77% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,94 phút; MS (ESIneg): m/z = 584 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,59 (dd, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,15-1,97 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

Ví dụ 233

(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 84mg 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang) tạo ra 29mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,8 phút) và 31mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,7 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

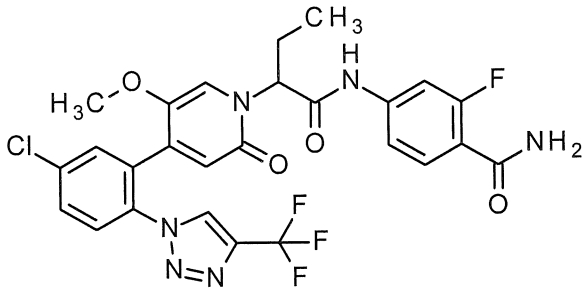
Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD-H SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 75% cacbon dioxit/25% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 75% cacbon dioxit, 25% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

Ví dụ 234

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



86,0mg (188µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 44,9mg (282µmol) 4-amino-2-flobenzamit được trộn kết hợp trong 1,5ml pyridin. Sau đó, 336µl (0,57mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy thêm 30 phút nữa ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được đưa về nhiệt độ trong phòng và sau đó, tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 60mg (54% so với lý thuyết).

Theo cách khác, hợp chất được điều chế theo phương thức sau:

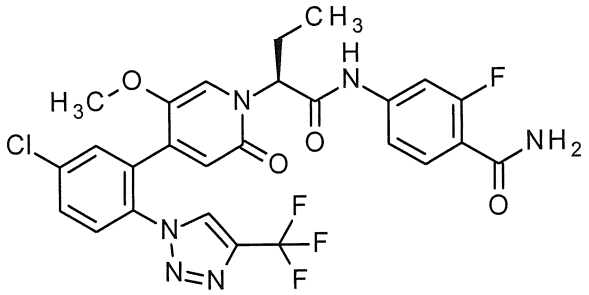
1,00g (độ tinh khiết 73%, 1,60mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) được hòa tan trong 13,1ml pyridin và 1,52ml (2,56mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 40°C và sau đó, 0,32g (2,08mmol) 4-amino-2-flobenzamit được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 15 phút nữa ở nhiệt độ 40°C và sau đó, cô đặc ngay trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào trong 10ml axetonitril, được axit hóa bằng 3ml axit clohydric (1M) và sau đó, tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 794mg (84% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 593 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

Ví dụ 235

4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 63mg 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang) tạo ra 25mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,6 phút) và 26mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 3,6 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

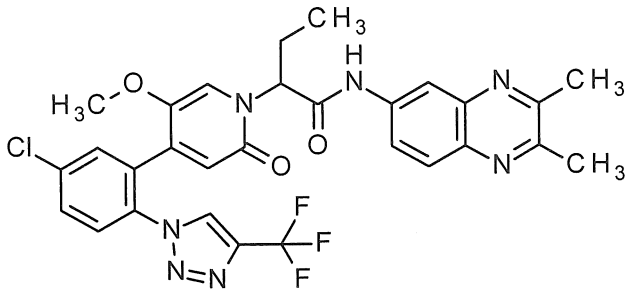
Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD-H SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 75% cacbon dioxit/25% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 75% cacbon dioxit, 25% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 593 $[M+H]^+$

Ví dụ 236

2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2,3-dimetylquinoxalin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



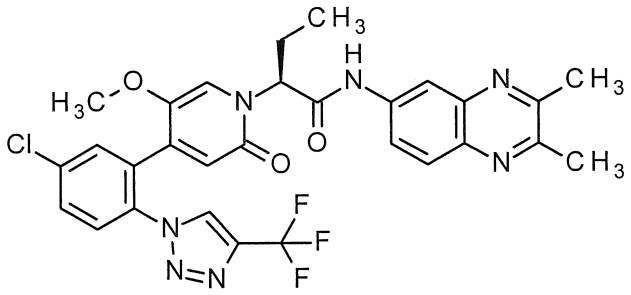
86,0mg (188µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 48,9mg (282µmol) 2,3-dimetylquinoxalin-6-amin trong 1,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 100mg (87% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 3H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,61 (dd, 1H), 3,29-3,27 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

Ví dụ 237

(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2,3-dimetylquinoxalin-6-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 88mg 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2,3-dimetylquinoxalin-6-yl)butanamit (chất triệt quang) tạo ra 34mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,9 phút) và 34mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 6,1 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

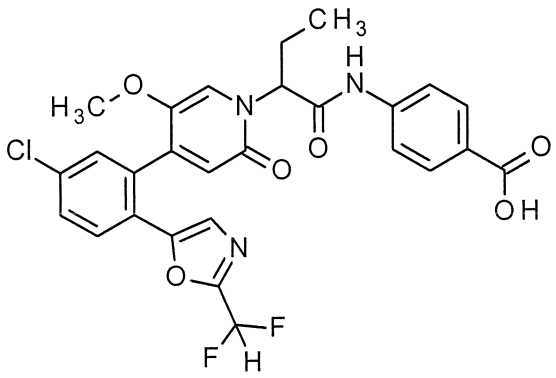
Phương pháp tách: cột: Chiralpak AD-H SFC, 5µm 250mm x 20mm; pha động: 75% cacbon dioxit/25% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 75% cacbon dioxit, 25% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC-MS [phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 612 $[M+H]^+$

Ví dụ 238

Axit 4-({2-[4-{5-clo-2-[2-(diflometyl)-1,3-oxazol-5-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)benzoic (chất triệt quang)



50,0mg (114µmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[2-(diflometyl)-1,3-oxazol-5-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 16,4mg (120µmol) axit 4-

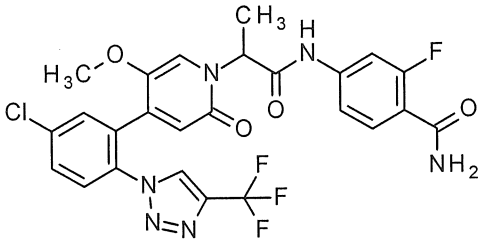
aminobenzoic trong 0,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 40mg (63% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,75 (br s, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,71-5,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ví dụ 239

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



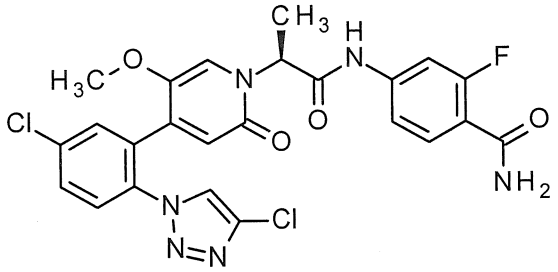
400mg (90% tinh khiết, 0,81mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoic được hòa tan trong 21,5ml pyridin và sau đó, 0,77ml propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 40°C và sau đó, 163mg (1,06mmol) 4-amino-2-flobenzamit được bổ sung vào đó. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy thêm 25 phút nữa ở nhiệt độ 40°C, sau đó được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào trong 10ml axetonitril, được axit hóa bằng axit clohydric 1M và sau đó, tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 231mg (49% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 579 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm]= 10,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,46 - 5,56 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

Ví dụ 240

4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 38mg 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}propanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang) (ví dụ 184) tạo ra 4,7mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,9 phút) và 4,8mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 5,2 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

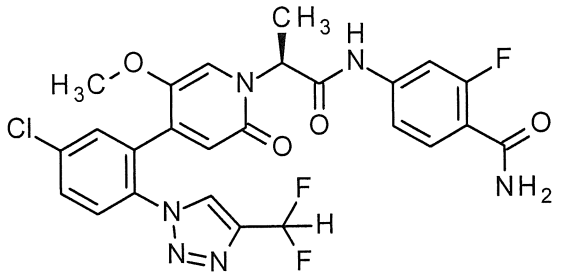
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 75% cacbon dioxit/25% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,49 phút; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$.

Ví dụ 241

4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 229mg 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang) (ví dụ 230) tạo ra 93mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,3 phút) và 92mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,2 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

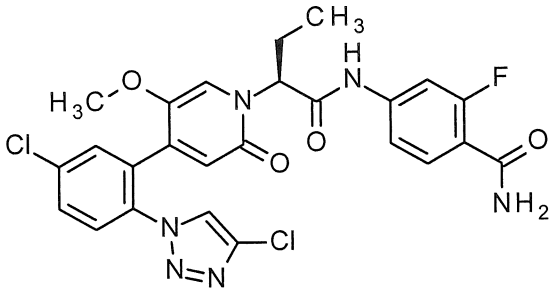
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 80% cacbon dioxit/20% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 75% cacbon dioxit, 25% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$.

Ví dụ 242

4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 170mg 4-[(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl)amino]-2-flobenzamit (chất triệt quang) (ví dụ 171) tạo ra 68mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,3 phút) và 68mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,6 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

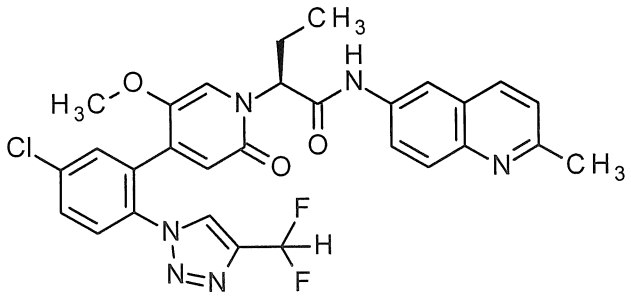
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 75% cacbon dioxit/25% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,59 phút; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$.

Ví dụ 243

(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metylquinolin-6-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 110mg 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-metylquinolin-6-yl)butanamit (chất triệt quang) (ví dụ 229) tạo ra 44mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,6 phút) và 42mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 243 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 3,5 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

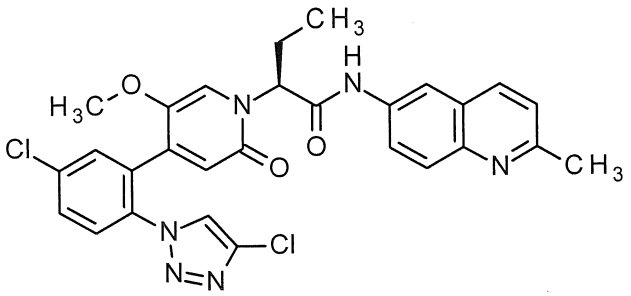
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AZ SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 60% cacbon dioxit, 40% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,41 phút; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$.

Ví dụ 244

(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metylquinolin-6-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 75mg 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metylquinolin-6-yl)butanamit (chất triệt quang) (ví dụ 228) tạo ra 31mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,4 phút) và 27mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 244 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 6,6 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

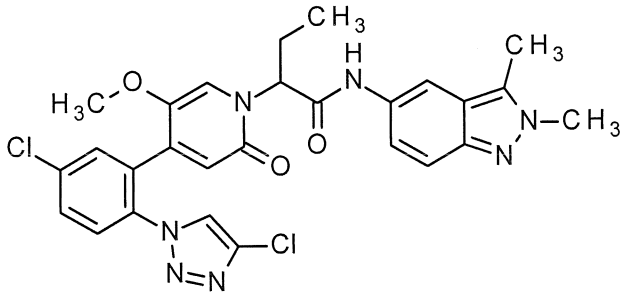
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 70% cacbon dioxit/30% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AZ SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 60% cacbon dioxit, 40% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,43 phút; MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$.

Ví dụ 245

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2,3-dimetyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



50,0mg (độ tinh khiết 70%, 0,12mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 28,6mg

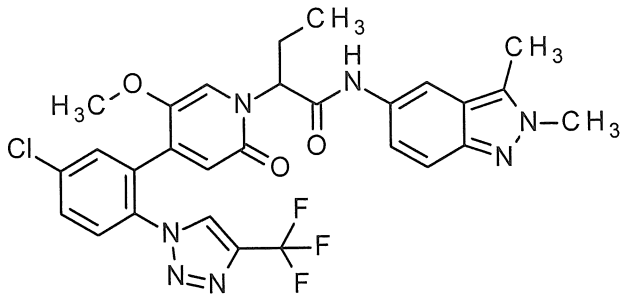
(0,18mmol) 2,3-dimetyl-2H-indazol-5-amin trong 0,98ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 50mg (74% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,69 phút; MS (ESIneg): m/z = 566 [M-H]$^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,32 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,82-7,71 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,20-1,96 (m, 2H), 0,90-0,79 (m, 3H).

Ví dụ 246

2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2,3-dimetyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



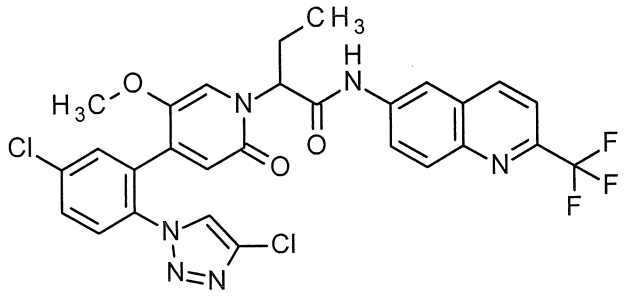
60,0mg (độ tinh khiết 70%, 0,09mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 22,2mg (0,14mmol) 2,3-dimetyl-2H-indazol-5-amin trong 0,76ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 51mg (55% so với lý thuyết).

LC-MS [phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,80 phút; MS (ESIneg): m/z = 600 [M-H]$^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 10,31 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,63-5,54 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,18-1,96 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 3H).

Ví dụ 247

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(triflometyl)quinolin-6-yl]butanamit (chất triệt quang)



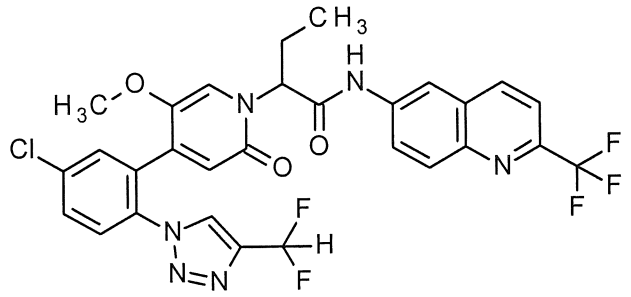
110,0mg (0,26mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 82,7mg (0,39mmol) 2-(triflometyl)quinolin-6-amin trong 2,2ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 125mg (77% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,15 phút; MS (ESIneg): m/z = 615 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,93 (s, 1H), 8,62 - 8,68 (m, 2H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,89 - 7,99 (m, 2H), 7,73 - 7,83 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,59 - 5,70 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,05 - 2,25 (m, 2H), 0,82 - 0,91 (m, 3H).

Ví dụ 248

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-[2-(triflometyl)quinolin-6-yl]butanamit (chất triệt quang)



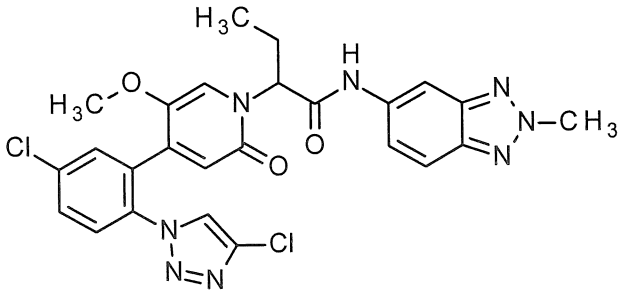
110,0mg (0,25mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 79,8mg (0,38mmol) 2-(triflometyl)quinolin-6-amin trong 2,1ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 106mg (66% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 2,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 633 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,93 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,55 - 8,60 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,88 - 8,00 (m, 2H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 7,06 - 7,38 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,58 - 5,68 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,04 - 2,23 (m, 2H), 0,79 - 0,91 (m, 3H).

Ví dụ 249

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-metyl-2H-benzotriazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



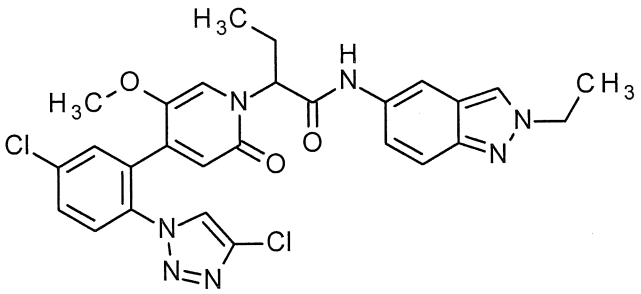
100mg (0,22mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) được hòa tan trong 5ml pyridin và sau đó, 0,52ml propylphosphonic anhydrit (T3P. dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C và sau đó, 42mg (0,28mmol) 2-metyl-2H-benzotriazol-5-amin được bổ sung vào đó. Sau ikhi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 50°C, sau đó được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Cột: Chromatorex C18 10µm 250mm x 30mm; dung môi rửa giải A: nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0,0 phút 30% B; 4,5 phút 50% B; 11,5 phút 70% B; 12 phút 100% B; 14,75 phút 30% B; dòng: 50ml/phút). Hiệu suất: 90mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 553 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

Ví dụ 250

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-etyl-2H-indazol-5-yl)butanamit (chất triệt quang)



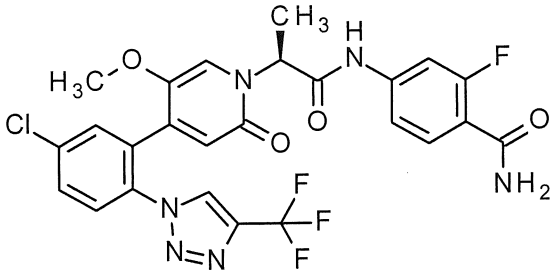
100mg (0,22mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) được hòa tan trong 5ml pyridin và sau đó, 0,52ml propylphosphonic anhydrit (T3P. dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C và sau đó, 46mg (0,28mmol) 2-etyl-2H-indazol-5-amin được bổ sung vào đó. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 50°C, sau đó được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (Cột: Chromatorex C18 10µm 250mm x 30mm; dung môi rửa giải A: nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0,0 phút 30% B; 4,5 phút 50% B; 11,5 phút 70% B; 12 phút 100% B; 14,75 phút 30% B; dòng: 50ml/phút). Hiệu suất: 95mg (77% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 19]: Thời gian duy trì = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 10,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 4,41 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,49 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 251

4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 230mg 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang) (ví dụ 239) tạo ra 106mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,0 phút) và 96mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,8 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

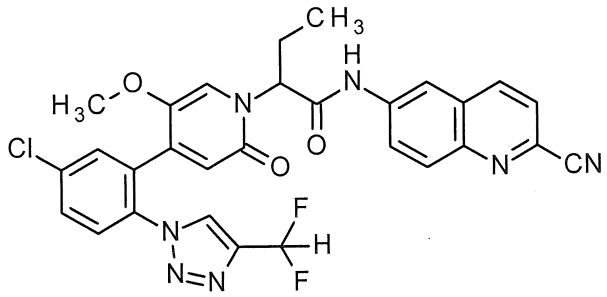
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 80% cacbon dioxit/20% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 70% cacbon dioxit, 30% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$.

Ví dụ 252

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-(2-xyanoquinolin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



100,0mg (0,23mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 57,8mg (0,34mmol) 6-aminoquinolin-2-cacbonitril trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 82mg (61% so với lý thuyết).

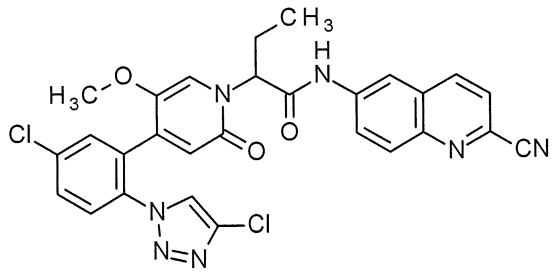
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61-8,54 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,38-7,08 (m, 2H),

6,53 (s, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 3H).

Ví dụ 253

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-(2-xyanoquinolin-6-yl)butanamit (chất triệt quang)



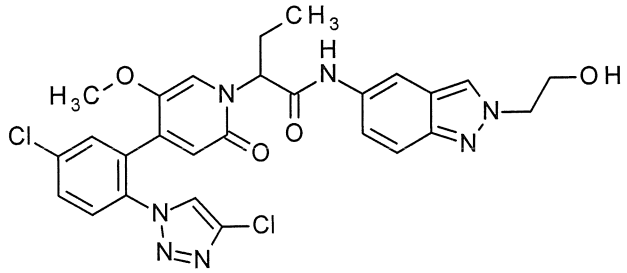
100,0mg (0,24mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 60,0mg (0,35mmol) 6-aminoquinolin-2-cacbonitril trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 103mg (75% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 574 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,98 (s, 1H), 8,67-8,54 (m, 3H), 8,12 (d, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,69-5,58 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 3H).

Ví dụ 254

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[2-(2-hydroxyetyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



50,0mg (0,12mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 25,1mg (0,14mmol) 2-(5-

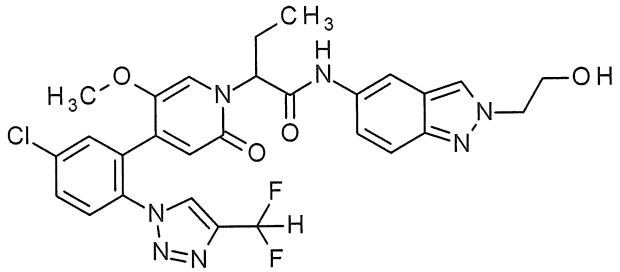
amino-2H-indazol-2-yl)etanol trong 0,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 24mg (35% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 582 $(M+H)^+$,

H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,37 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18-1,99 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 3H).

Ví dụ 255

2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N-[2-(2-hydroxyetyl)-2H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



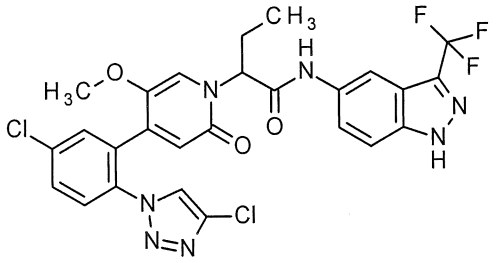
50,0mg (0,11mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(diflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (chất triệt quang) và 24,2mg (0,14mmol) 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)etanol trong 0,5ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 26mg (38% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,51 phút; MS (ESIpos): m/z = 598 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34-7,12 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,64-5,56 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,16-1,96 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 3H).

Ví dụ 256

2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-N-[3-(triflometyl)-1H-indazol-5-yl]butanamit (chất triệt quang)



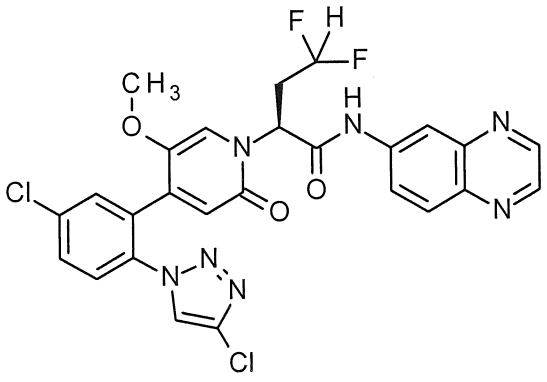
50,0mg (0,12mmol) axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (chất triệt quang) và 44,6mg (0,18mmol) 3-(triflometyl)-1H-indazol-5-amin trong 1,0ml pyridin được cho phản ứng theo phương pháp chung 5. Hiệu suất: 44mg (61% so với lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,92 phút; MS (ESIneg): m/z = 604 $(M-H)^-$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,96 (br s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,21-2,02 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 3H).

Ví dụ 257

(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflo-N-(quinoxalin-6-yl)butanamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 32mg 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4,4-diflo-N-(quinoxalin-6-yl)butanamit (chất triệt quang) tạo ra 9mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 2,2 phút) và 10mg hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC không đối xứng: Thời gian duy trì = 4,9 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

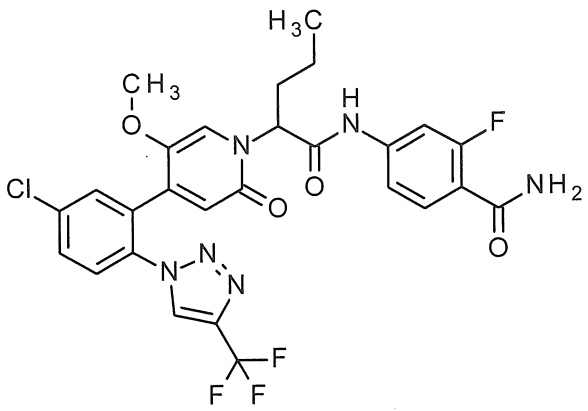
Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak OJ-H SFC 5µm, 250mm x 20mm; pha động: 75% cacbon dioxit/25% metanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Daicel OJ SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 80% cacbon dioxit, 20% metanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS [Phương pháp 1]: Thời gian duy trì = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$.

Ví dụ 258

4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất triệt quang)



300mg (độ tinh khiết 71%, 0,45mmol) axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoic (chất triệt quang) được hòa tan trong 2,4ml pyridin và sau đó, 430µl (0,72mmol) propylphosphonic anhydrit (T3P, dung dịch 50% trong etyl axetat) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 40°C và sau đó, 91mg (0,59mmol) 4-amino-2-flobenzamit được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 10 phút nữa ở nhiệt độ 40°C và sau đó, được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng 2ml DMF và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (gradien axit formic 0,1%/axetonitril). Hiệu suất: 184mg (67% so với lý thuyết).

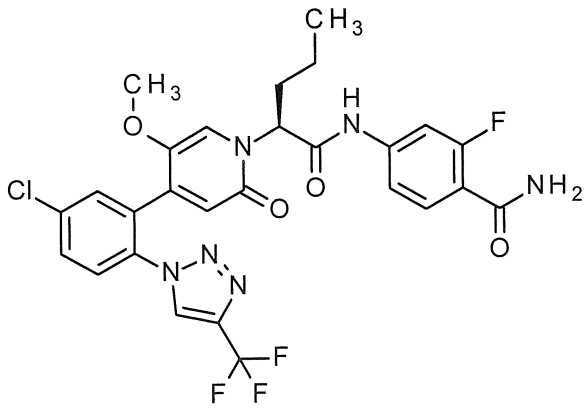
LC/MS [Phương pháp 10]: Thời gian duy trì = 1,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 607 $(M+H)^+$,

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,68-5,59 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,17-1,94 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 2H),

0,94-0,85 (m, 3H).

Ví dụ 259

4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tách chất đồng phân đối ảnh của 4-({2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]pentanoyl}amino)-2-flobenzamit (177mg, 0,292mmol) (chất triệt quang) (ví dụ 258) tạo ra 82mg chất đồng phân đối ảnh 1 (HPLC phân tích không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,15 phút) và 72mg hợp chất nêu ở tiêu đề của ví dụ 259 (chất đồng phân đối ảnh 2): HPLC phân tích không đối xứng: Thời gian duy trì = 1,75 phút; 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Phương pháp tách: cột: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5µm 250mm x 20mm; pha động: 75% cacbon dioxit/25% etanol; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 80ml/phút; áp suất: 100 ba ($8,10^3$ kPa); Phát hiện UV: 210nm.

Phân tích: cột: Chiralpak AD SFC 3µm, 100mm x 4,6mm; pha động: 75% cacbon dioxit, 25% etanol; tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

LC/MS (phương pháp 10): Thời gian duy trì = 1,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 607 $[M+H]^+$.

Đánh giá về hiệu quả sinh lý

Tính thích hợp của hợp chất theo sáng chế trong điều trị các rối loạn huyết khối tắc mạch có thể được chứng minh trong các hệ thử nghiệm sau:

a) Mô tả thử nghiệm (*in vitro*)

a.1) Xác định sự ức chế yếu tố FXIa

Sự ức chế yếu tố XIa của các chất theo sáng chế được xác định sử dụng hệ thử nghiệm phân tích sinh hóa, hệ này sử dụng phản ứng của chất nền peptit của yếu tố XIa để xác định hoạt tính enzym của yếu tố XIa của người. Ở đây, yếu tố XIa tách từ chất nền yếu tố XIa tiêu hóa aminometylcoumarin tận cùng C (AMC), huỳnh quang của chất này được xác định. Việc xác định được thực hiện trong các đĩa vi chuẩn độ.

Các chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulphoxit và được pha loãng hàng loạt trong dimetyl sulphoxit (3000µM đến 0,0078µM; tạo ra các nồng độ cuối trong thử nghiệm: 50µM đến 0,00013µM). Trong mỗi trường hợp, 1µl dung dịch chất pha loãng được đưa vào trong các lỗ của đĩa vi chuẩn độ màu trắng từ nhà cung cấp Greiner (384 lỗ). Sau đó, lần lượt 20µl dung dịch đệm phân tích (50mm Tris/HCl pH 7,4; 100mm natri clorua; 5mm canxi clorua; 0,1% albumin huyết thanh bò) và 20µl yếu tố XIa từ Kordia (0,45nM trong dung dịch đệm phân tích) được bổ sung vào đó. Sau thời gian ủ 15 phút, phản ứng enzym được khởi đầu bằng cách bổ sung 20µl chất nền yếu tố XIa Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC hòa tan trong dung dịch đệm phân tích (10µM trong dung dịch đệm phân tích) từ nhà cung cấp Bachem, hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ trong phòng (22°C) trong thời gian 30 phút và sau đó, huỳnh quang được xác định (sóng kích thích: 360nm, sóng bức xạ: 460nm). Các sóng bức xạ đo được của các mẻ thử nghiệm bằng chất thử nghiệm được so sánh với các mẻ đối chứng không có chất thử nghiệm (duy nhất dimetyl sulphoxit thay cho chất thử nghiệm trong dimetyl sulphoxit), và các giá trị IC_{50} được tính toán từ các mối quan hệ nồng độ/hoạt tính. Dữ liệu hoạt tính từ thử nghiệm này được liệt kê trong bảng A dưới đây (một số ở dạng giá trị trung bình từ nhiều xác định riêng biệt độc lập):

Bảng A

Ví dụ số	IC50 [nM]		Ví dụ số	IC50 [nM]
1	1,8		2	9,6
3	4,1		4	3,6
5	1,6		6	1,1
7	0,4		8	9,6
9	2,9		10	4,0
11	4,5		12	4,5
13	4,3		14	9,0
15	1,3		16	9,9

Ví dụ số	IC50 [nM]		Ví dụ số	IC50 [nM]
17	22		18	15
19	0,26		20	0,34
21	1,3		22	3,7
23	1,8		24	88
25	39		26	10
27	0,7		28	5,7
29	37		30	4,0
31	4,1		32	4,7
33	2,1		34	6,1
35	0,83		36	1,4
37	3,1		38	1,9
39	4,3		40	11
41	16		42	2,5
43	2,3		44	2,6
45	1,5		46	0,53
47	4,3		48	1,0
49	0,36		50	17
51	1,5		52	3,4
53	1,7		54	4,8
55	3,2		56	4,7
57	2,7		58	1,8
59	4,8		60	1,8
61	5,9		62	3,2
63	22		64	22
65	20		66	8,2
67	1,2		68	4,4
69	6,4		70	2,7
71	4,0		72	4,5
73	5,3		74	4,6
75	2,1		76	2,6
77	3,7		78	3,0

Ví dụ số	IC50 [nM]		Ví dụ số	IC50 [nM]
79	1,6		80	1,3
81	6,0		82	6,3
83	2,8		84	5,7
85	1,8		86	1,1
87	4,7		88	7,4
89	7,2		90	0,92
91	3,2		92	7,8
93	9,9		94	1,4
95	3,7		96	6,0
97	39		98	22
99	0,96		100	1,1
101	1,0		102	1,4
103	1,5		104	3,7
105	14		106	18
107	22		108	15
109	3,6		110	21
111	8,3		112	0,36
113	0,55		114	0,31
115	0,46		116	0,66
117	0,56		118	0,26
119	0,50		120	0,34
121	6,1		122	3,6
123	1,4		124	5,7
125	2,3		126	1,4
127	2,1		128	1,3
129	2,1		130	0,84
131	33		132	15
133	38		134	18
135	30		136	0,72
137	0,84		138	0,36
139	0,59		140	0,76

Ví dụ số	IC50 [nM]		Ví dụ số	IC50 [nM]
141	0,71		142	0,71
143	3,0		144	4,7
145	2,1		146	2,0
147	2,7		148	2,0
149	13		150	12
151	6,7		152	6,2
153	16		154	2,0
155	9,2		156	15
157	8,1		158	7,6
159	24		160	2,7
161	2,9		162	1,4
163	0,70		164	1,9
165	0,86		166	0,62
167	1,4		168	0,78
169	1,4		170	0,55
171	1,6		172	0,82
173	3,9		174	2,9
175	6,4		176	4,2
177	7,7		178	9,4
179	5,6		180	1,2
181	1,7		182	3,1
183	2,7		184	1,4
185	0,75		186	0,65
187	1,1		188	1,7
189	0,73		190	0,65
191	1,9		192	4,6
193	10		194	5,9
195	10		196	3,6
197	6,5		198	4,6
199	1,3		200	1,1
201	1,1		202	1,7

Ví dụ số	IC50 [nM]		Ví dụ số	IC50 [nM]
203	11		204	3,5
205	17		206	5,0
207	2,0		208	1,9
209	1,7		210	0,78
211	1,4		212	0,98
213	3,8		214	2,8
215	4,6		216	7,6
217	1,7		218	2,2
219	6,5		220	3,5
221	1,0		222	1,2
223	1,3		224	3,4
225	1,0		226	1,8
227	1,8		228	1,6
229	1,1		230	2,8
231	1,1		232	1,1
233	0,79		234	1,5
235	0,92		236	1,8
237	0,89		238	10
239	0,89		240	0,64
241	0,98		242	0,89
243	0,87		244	0,65
245	2,0		246	1,7
247	6,9		248	7,9
249	4,1		250	1,3
251	0,74		252	3,0
253	2,3		254	0,81
255	1,7		256	6,3
257	0,85		258	4,6

a.2) Xác định tính chọn lọc

Để chứng minh tính chọn lọc của các chất về khả năng ức chế FXIa, các chất thử nghiệm được khảo sát về khả năng ức chế của chúng đối với các serin proteaza người khác, như yếu tố Xa, trypsin và plasmin. Để xác định hoạt tính enzym của yếu tố Xa (1,3nmol/l từ Kordia), trypsin (83mU/ml từ Sigma) và plasmin (0,1µg/ml từ Kordia), các enzym này được hòa tan (50mmol/l dung dịch đệm Tris [C,C,C-tris(hydroxymetyl)aminometan], 100mmol/l NaCl, 0,1% BSA [albumin huyết thanh bò], 5mmol/l canxi clorua, pH 7,4) và được ủ trong thời gian 15 phút bằng chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dimetyl sulphoxit và cả với dimetyl sulphoxit không có chất thử nghiệm. Sau đó, phản ứng enzym được khởi đầu bằng cách bổ sung các chất nền thích hợp (5µmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC từ nhà cung cấp Bachem cho yếu tố Xa và trypsin, 50µmol/l MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC từ nhà cung cấp Bachem cho plasmin). Sau thời gian ủ 30 phút ở nhiệt độ 22°C, huỳnh quang được xác định (sóng kích thích: 360nm, sóng bức xạ: 460nm). Các sóng bức xạ đo được của các hỗn hợp thử nghiệm bằng chất thử nghiệm được so sánh với các hỗn hợp đối chứng không có chất thử nghiệm (duy nhất dimetyl sulphoxit thay cho chất thử nghiệm trong dimetyl sulphoxit) và các giá trị IC_{50} được tính toán từ các mối quan hệ nồng độ/hoạt tính.

a.3) Phân tích sự hình thành trombin (phép đo trombin)

Tác dụng của các chất thử nghiệm lên phép đo trombin (phân tích sự hình thành trombin theo Hemker) được xác định in vitro trong huyết tương người (Octaplas® từ nhà cung cấp Octapharma).

Trong thử nghiệm phân tích sự hình thành trombin theo Hemker, hoạt tính của trombin trong việc làm đông huyết tương được xác định bằng cách xác định các sản phẩm phân tách huỳnh quang của chất nền I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Phản ứng được tiến hành thực hiện với sự có mặt của các nồng độ khác nhau của chất thử nghiệm hoặc dung môi tương ứng. Để khởi đầu phản ứng, các thuốc thử từ nhà cung cấp Trombinoscope (30pM hoặc 0,1pM yếu tố mô tái tổ hợp, 24µM phospholipit trong HEPES) được sử dụng. Ngoài ra, chất chuẩn hóa trombin từ nhà cung cấp Trombinoscope được sử dụng mà hoạt tính phân hủy amit của nó cần thiết để tính toán hoạt tính trombin trong mẫu chứa lượng trombin chưa biết. Thử nghiệm được tiến hành thực hiện theo chỉ dẫn kỹ thuật của nhà sản xuất (Trombinoscope BV): 4µl chất thử nghiệm hoặc dung môi, 76µl huyết tương và 20µl chất phản ứng PPP hoặc chất định chuẩn trombin được ủ ở

nhiệt độ 37°C trong thời gian 5 phút. Sau khi bổ sung 20µl chất nền trombin 2,5mm trong 20mm Hepes, 60mg/ml BSA, 102mm canxi clorua, sự hình thành trombin được xác định cứ 20 giây trong thời gian 120 phút. Việc xác định được thực hiện sử dụng huỳnh quang kế (floskan Ascent) từ nhà cung cấp Thermo Electron có trang bị cặp bộ lọc 390/460 nm và bộ định lượng.

Sử dụng phần mềm Trombinoscope, phép đo trombin được tính toán và biểu diễn bằng đồ thị. Các thông số sau được tính toán: thời gian trễ, thời gian đạt đỉnh, đỉnh, ETP (tiềm năng trombin nội sinh) và đoạn khởi đầu.

a.4) Xác định hoạt tính chống đông

Hoạt tính chống đông của các chất thử nghiệm được xác định in vitro ở huyết tương người và huyết tương chuột. Về điểm này, máu được rút ra với tỷ lệ trộn của natri xitrat/máu bằng 1/9 nhờ sử dụng 0,11mol dung dịch natri xitrat làm dung dịch tiếp nhận. Ngay sau khi máu đã được rút ra, máu được trộn hoàn toàn và được ly tâm với tốc độ khoảng 4000g trong thời gian 15 phút. Lớp nổi trên bề mặt được hút ra.

Thời gian protrombin (PT, các thuật ngữ đồng nghĩa: thời gian thromboplastin, thử nghiệm Quick) được xác định với sự có mặt của các nồng độ khác nhau của chất thử nghiệm hoặc dung môi tương ứng sử dụng bộ kit thử nghiệm có sẵn trên thị trường (Neoplastin® từ nhà cung cấp Boehringer Mannheim hoặc Hemoliance® RecombiPlastin từ nhà cung cấp Instrumentation Laboratory). Các hợp chất thử nghiệm được ủ với huyết tương ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 3 phút. Sau đó, sự đông máu được khởi đầu bằng cách bổ sung tromboplastin, và thời gian khi sự đông máu xuất hiện được xác định. Nồng độ của chất thử nghiệm dẫn đến tăng gấp đôi thời gian protrombin được xác định.

Thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (APTT) được xác định với sự có mặt của các nồng độ khác nhau của chất thử nghiệm hoặc dung môi tương ứng sử dụng bộ kit thử nghiệm có sẵn trên thị trường (thuốc thử PTT từ nhà cung cấp Roche). Các hợp chất thử nghiệm được ủ với huyết tương và thuốc thử PTT (cephalin, cao lanh) ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 3 phút. Sau đó, sự đông máu được khởi đầu bằng cách bổ sung 25mm canxi clorua, và thời gian khi sự đông máu xuất hiện được xác định. Nồng độ của chất thử nghiệm mà dẫn tới kéo dài 50% hoặc gấp đôi thời gian APTT được xác định.

a.5) Xác định hoạt tính kallikrein huyết tương

Để xác định sự ức chế kallikrein huyết tương của các chất theo sáng chế, hệ thử nghiệm phân tích sinh hóa được sử dụng, hệ này sử dụng phản ứng của chất nền peptit của kallikrein huyết tương để xác định hoạt tính enzym của kallikrein huyết tương người. Ở đây, kallikrein huyết tương tách từ nền kallikrein huyết tương hệ tiêu hóa aminometylcoumarin tận cùng C (AMC), huỳnh quang của nó được xác định. Việc xác định được thực hiện trong các đĩa vi chuẩn độ.

Các chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulphoxit và được pha loãng hàng loạt trong dimetyl sulphoxit (3000µM đến 0,0078µM; tạo ra các nồng độ cuối trong thử nghiệm: 50µM đến 0,00013µM). Trong mỗi trường hợp, 1µl dung dịch chất pha loãng được đưa vào trong các lỗ của đĩa vi chuẩn độ màu trắng từ nhà cung cấp Greiner (384 lỗ). Sau đó, 20µl dung dịch đệm phân tích (50mm Tris/HCl pH 7,4; 100mm dung dịch natri clorua; 5mm dung dịch canxi clorua; 0,1% albumin huyết thanh bò) và 20µl kallikrein huyết tương từ Kordia (0,6 nM trong dung dịch đệm phân tích) lần lượt được bổ sung vào đó. Sau thời gian ủ 15 phút, phản ứng enzym được khởi đầu bằng cách bổ sung 20µl chất nền H-Pro-Phe-Arg-AMC hòa tan trong dung dịch đệm phân tích (10µm trong dung dịch đệm phân tích) từ nhà cung cấp Bachem, hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ trong phòng (22°C) trong thời gian và sau đó, huỳnh quang được xác định (sóng kích thích: 360nm, sóng bức xạ: 460nm). Các sóng bức xạ đo được của các mẻ thử nghiệm bằng chất thử nghiệm được so sánh với các mẻ đối chứng không có chất thử nghiệm (duy nhất dimetyl sulphoxit thay cho chất thử nghiệm trong dimetyl sulphoxit), và các giá trị IC_{50} được tính toán từ các mối quan hệ nồng độ/hoạt tính. Dữ liệu hoạt tính từ thử nghiệm này được liệt kê trong bảng B dưới đây (một số ở dạng giá trị trung bình từ nhiều xác định riêng biệt độc lập):

Bảng B

Ví dụ số	IC_{50} [nM]		Ví dụ số	IC_{50} [nM]
1	41		2	29
3	110		4	53
5	53		6	31
7	13		8	21
9	11		10	21
11	19		12	34
13	34		14	85

Ví dụ số	IC_{50} [nM]		Ví dụ số	IC_{50} [nM]
15	85		16	99
17	500		18	150
19	1,1		20	1,4
21	69		22	31
23	12		24	360
25	170		26	510
27	18		28	20
29	870		30	11
31	21		32	51
33	170		34	140
35	83		36	96
37	100		38	46
39	570		40	130
41	220		42	24
43	18		44	18
45	28		46	15
47	25		48	49
49	17		50	95
51	56		52	19
53	37		54	44
55	12		56	26
57	8,7		58	47
59	15		60	6,6
61	15		62	140
63	170		64	180
65	93		66	43
67	45		68	51
69	58		70	21
71	35		72	18
73	110		74	98
75	28		76	23

Ví dụ số	IC_{50} [nM]		Ví dụ số	IC_{50} [nM]
77	47		78	14
79	9,8		80	78
81	100		82	67
83	21		84	49
85	9,6		86	88
87	41		88	110
89	58		90	54
91	25		92	24
93	87		94	40
95	51		96	230
97	190		98	100
99	3,2		100	5,0
101	6,0		102	4,4
103	4,3		104	250
105	47		106	85
107	200		108	67
109	180		110	330
111	120		112	2,9
113	3,7		114	1,3
115	1,9		116	1,8
117	0,97		118	0,57
119	1,1		120	0,78
121	39		122	16
123	4,5		124	24
125	13		126	3,8
127	7,5		128	4,6
129	6,8		130	3,1
131	250		132	110
133	460		134	45
135	380		136	2,5
137	2,1		138	1,8

Ví dụ số	IC_{50} [nM]		Ví dụ số	IC_{50} [nM]
139	1,0		140	1,5
141	1,4		142	11
143	21		144	30
145	7,3		146	5,6
147	13		148	200
149	210		150	210
151	71		152	40
153	270		´154	170
155	140		156	170
157	65		158	32
159	230		160	18
161	14		162	5,9
163	1,7		164	8,2
165	3,2		166	20
167	6,3		168	2,1
169	3,8		170	1,5
171	9,6		172	1,7
173	5,9		174	15
175	38		176	14
177	43		178	24
179	260		180	71
181	31		182	19
183	9,6		184	9,0
185	1,5		186	3,0
187	2,7		188	5,4
189	1,0		190	9,4
191	7,9		192	32
193	56		194	23
195	72		196	11
197	34		198	20
199	3,6		200	2,4

Ví dụ số	IC_{50} [nM]		Ví dụ số	IC_{50} [nM]
201	2,2		202	9,8
203	29		204	10
205	47		206	24
207	3,5		208	4,4
209	9,1		210	3,5
211	5,4		212	1,5
213	12		214	21
215	20		216	10
217	4,9		218	10
219	43		220	14
221	2,8		222	2,4
223	3,6		224	4,6
225	3,5		226	6,0
227	6,0		228	2,9
229	3,9		230	17
231	3,3		232	5,2
233	3,5		234	14
235	5,7		236	5,8
237	2,4		238	850
239	6,9		240	3,5
241	6,0		242	5,4
243	1,7		244	1,4
245	5,8		246	7,8
247	17		248	21
249	7,6		250	4,7
251	4,6		252	11
253	6,8		254	3,5
255	8,9		256	17
257	2,7		258	34

a.6) Xác định tính toàn vẹn của nội mô

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế được mô tả đặc trưng thông qua thử nghiệm về tính thấm in vitro trên "tế bào tĩnh mạch rốn của người" (HUVEC). Sử dụng thiết bị EOS (EC IS: Electric Cell-substrate Impedance Sensing; Applied Biophysics Inc; Troy, NY), có thể đánh giá được những sự biến đổi liên tục về điện trở kháng qua nội mô (TEER) qua lớp đơn tế bào nội mô đặt trên các điện cực bằng vàng. Các tế bào HUVEC được gieo lên bản điện cực cảm biến 96 lỗ (96W1 E, Ibidi GmbH, Martinsried, Germany). Sự tăng tính thấm của đơn lớp tế bào hợp dòng tạo ra được gây ra bằng cách kích thích bằng kininogen, prekallikrein và yếu tố XII (100nM mỗi loại). Hợp chất theo sáng chế được bổ sung trước khi bổ sung các chất chỉ rõ ở trên. Nồng độ thông thường của các hợp chất là từ 1 x 10^{-10} đến 1 x 10-^{6} M.

a.7) Xác định tính thấm in vitro của các tế bào nội mô

Trong một mẫu tăng tính thấm khác, hoạt tính của các chất lên sự điều biến tính thấm của đại phân tử được xác định. Tế bào HUVEC được cấy lên màng lọc Transwell có phủ fibronectin (đĩa 24 lỗ, chi tiết chèn 6,5mm có màng polycacbonat 0,4 µM; Costar #3413). Màng lọc phân tách phía trên với khoang nuôi cấy tế bào phía dưới, với lớp tế bào nội mô hợp dòng trên sàn của khoang nuôi cấy tế bào phía trên. 250g/ml của FITC dextan 40 kDa (Invitrogen, D1844) được bổ sung vào môi trường của khoang phía trên. Sự tăng tính thấm của lớp đơn được gây ra bằng cách kích thích bằng kininogen, prekallikrein và yếu tố XII (100nM mỗi loại). Cứ 30 phút, các mẫu môi trường được lấy ra từ khoang phía dưới và huỳnh quang tương đối là thông số về sự thay đổi về tính thấm của đại phân tử làm hàm thời gian được xác định sử dụng huỳnh quang kế. Hợp chất theo sáng chế được bổ sung trước khi bổ sung các chất chỉ rõ ở trên. Nồng độ thông thường của các hợp chất nằm trong khoảng từ 1 x 10^{-10} đến 1 x 10^{-6} M.

b) Xác định hoạt tính chống huyết khối (*in vivo*)

b.1) Mẫu huyết khối động mạch (huyết khối gây ra bằng sắt(II) clorua) kết hợp với thời gian chảy máu tai ở thỏ

Hoạt tính chống huyết khối của các chất ức chế FXIa được thử nghiệm ở mẫu huyết khối động mạch. Ở đây, sự hình thành cục huyết khối được khởi phát bằng cách gây chấn thương bằng hóa học tại một vùng ở động mạch cảnh ở thỏ. Đồng thời, thời gian chảy máu tai được xác định.

Thỏ đực (Crl:KBL (NZW)BR, Charles River) tiếp nhận chế độ ăn bình thường và có trọng lượng cơ thể từ 2,2 đến 2,5kg được gây mê bằng cách sử dụng xylazin và ketamin theo đường trong cơ (Rompun, Bayer, 5mg/kg và Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40mg/kg thể trọng). Ngoài ra, việc gây mê được duy trì bằng các sử dụng cùng các chế phẩm nêu trên theo đường tĩnh mạch (tiêm nhanh: truyền liên tục) thông qua tĩnh mạch tai phải.

Động mạch cảnh phải được bộc lộ và sau đó, gây tổn thương mạch máu bằng cách quấn một mảnh giấy thấm (10mm x 10 mm) trên dải Parafilm® (25mm x 12mm) xung quanh động mạch cảnh không làm rối loạn dòng máu. Giấy thấm chứa 100µL dung dịch nồng độ 13% của sắt (II) clorua (Sigma) trong nước. Sau thời gian 5 phút, giấy lọc được loại bỏ và mạch máu được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri clorua nồng độ 0,9%. Thời gian 30 phút sau khi gây tổn thương, vùng tổn thương của động mạch cảnh được bóc tách ra bằng ngoại khoa và chất huyết khối bất kỳ được lấy ra và cân khối lượng.

Các chất thử nghiệm được sử dụng theo đường tĩnh mạch cho động vật đã gây mê thông qua tĩnh mạch đùi hoặc theo đường uống cho các động vật còn tỉnh thông qua ống thông, lần lượt mỗi trường hợp trong thời gian 5 phút và 2 giờ trước khi gây tổn thương.

Thời gian chảy máu tai được xác định 2 phút sau khi gây chấn thương ở động mạch cảnh. Về điểm này, tai trái được cạo sạch lông và một đường rạch dài 3mm (lưỡi dao Art. Number 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Germany) được rạch song song với trục dọc của tai. Ở đây cần phải thận trọng không làm tổn thương bất kỳ mạch máu nào nhìn thấy được. Lượng máu bất kỳ thoát mạch ra ngoài được tập hợp với khoảng cách cứ 15 giây nhờ sử dụng các mẩu giấy lọc được cân chính xác, không trực tiếp chạm vào vết thương. Thời gian chảy máu được tính là thời gian từ khi tạo vết rạch cho tới thời điểm mà không còn phát hiện thấy máu trên giấy lọc. Thể tích máu thoát mạch được tính toán sau khi cân các mẩu giấy lọc.

c) Xác định sự tác động lên sự hình thành thoát mạch/phù và/hoặc sự hình thành tân mạch ở mắt *(in vivo)*

c.1) Thử nghiệm về hiệu quả của các chất trong mẫu tân mạch hắc mạc gây ra bằng tia lade

Nghiên cứu này dùng để khảo sát tính hiệu quả của hợp chất thử nghiệm trong việc làm giảm tình trạng thoát mạch/sự hình thành phù và/hoặc sự tân tạo mạch máu màng mạch ở mẫu động vật chuột tân tạo mạch máu màng mạch cảm ứng bằng tia lade.

Về điểm này, chuột nhuộm màu thuộc chủng Brown-Norway không thể hiện bất kỳ dấu hiệu rối loạn nào về mắt được chọn và phân ngẫu nhiên thành các nhóm điều trị. Vào ngày 0, động vật được gây mê bằng cách tiêm theo đường trong phúc mạc (15mg/kg xylazine và 80mg/kg ketamine). Sau khi nhỏ một giọt dung dịch tropicamide nồng độ 0,5% để làm giãn đồng tử, tân mạch hắc mạc được khởi phát trên 6 vị trí xác định xung quanh dây thần kinh thị giác sử dụng hệ thống laser quang đông argon 532nm (đường kính 50-75µm, cường độ 150mW, thời gian 100miligiây). Chất thử nghiệm và chất mang thích hợp (ví dụ, PBS, nước muối đẳng trương) được dùng hệ thống theo đường uống hoặc đường trong phúc mạc hoặc tại chỗ cho mắt bằng cách nhỏ giọt vào mắt lặp đi lặp lại hoặc tiêm trong dịch kính. Trọng lượng cơ thể của tất cả các động vật được xác định trước khi bắt đầu nghiên cứu, và sau đó, hằng ngày trong quá trình nghiên cứu.

Vào ngày 21, phương pháp chụp mạch máu được thực hiện sử dụng camera huỳnh quang đáy mắt (ví dụ, Kowe, HRA). Trong điều kiện gây mê và sau khi giãn đồng tử, dung dịch natri fluorescein 10% được tiêm theo đường dưới da. Sau từ 2 đến 10 phút, tiến hành chụp hình ảnh phía sau mắt. Mức độ thoát mạch/phù, biểu hiện bằng sự dò fluorescein, được đánh giá bằng hai đến ba người quan sát không biết (mù) và được phân thành các mức độ nặng từ 0 (không có sự thoát mạch) đến 3 (sự nhuộm màu rõ rệt vượt ra ngoài tổn thương thực).

Động vật được giết vào ngày 23, sau đó mắt động vật được lấy ra và được cố định trong dung dịch paraformaldehyt nồng độ 4% trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau một lần rửa, võng mạc được bóc ra một cách cẩn thận và đám rối củng mạc - màng mạch được nhuộm màu sử dụng kháng thể FITC isolectin B4 và sau đó, phủ phẳng lên lam kính hiển vi. Chế phẩm thu được theo cách này được đánh giá sử dụng kính hiển vi huỳnh quang (Apotom, Zeiss) tại bước sóng kích thích 488nm. Diện tích hoặc thể tích của tân mạch hắc mạc (lần lượt tính theo μm^2 và μm^3) được tính toán bằng phương pháp phân tích trắc lượng hình thái sử dụng phần mềm Axiovision 4.6.

c.2) Thử nghiệm về tính hiệu quả của các chất ở mẫu bệnh lý võng mạc gây ra bởi oxy

Đã chứng minh được rằng, bệnh võng mạc cảm ứng bởi oxy là mẫu động vật hữu dụng trong nghiên cứu về quá trình tân tạo mạch võng mạc bệnh lý. Mẫu này là dựa vào việc quan sát, tình trạng tăng oxy trong thời gian phát triển sớm sau khi sinh ở võng mạc dẫn đến làm dừng hoặc làm chậm sự phát triển của các mạch máu võng mạc bình thường. Khi, sau giai đoạn tăng oxy 7 ngày, động vật được đưa trở lại không khí phòng oxy bình

thường, tình trạng này tương đương với giảm oxy huyết tương đối khi võng mạc mất các mạch máu bình thường mà chúng cần thiết để bảo đảm việc cung cấp đầy đủ cho mô thần kinh trong điều kiện oxy bình thường. Tình trạng thiếu oxy cục bộ gây ra theo cách này dẫn đến quá trình tân sinh mạch bất thường có những điểm tương tự như quá trình tân sinh mạch sinh bệnh học trong các rối loạn về mắt như thoái hóa điểm vàng do tuổi tác thể ướt. Ngoài ra, tân sinh mạch máu gây ra là một thông số có thể tái tạo được, định lượng được và rất quan trọng để khảo sát cơ chế gây bệnh và điều trị có thể cho nhiều dạng rối loạn võng mạc khác nhau.

Mục đích của nghiên cứu này là để khảo sát tính hiệu quả của liều lượng dùng theo đường hệ thống hàng ngày của hợp chất thử nghiệm lên sự phát triển của các mạch máu võng mạc ở mẫu bệnh lý võng mạc cảm ứng bằng oxy. Chuột non mới sinh C57Bl / 6 và mẹ của chúng được tiếp xúc với tình trạng tăng oxy (70% oxy) ở ngày thứ 7 sau khi sinh (PD7) trong thời gian 5 ngày. Từ PD12, chuột được duy trì trong điều kiện oxy bình thường (không khí trong phòng, 21% oxy) cho tới PD17. Từ ngày 12 đến ngày 17, chuột được xử lý hàng ngày bằng chất thử nghiệm hoặc chất mang tương ứng. Vào ngày 17, tất cả chuột được gây mê bằng isoflurane và sau đó, được giết bằng cách làm gãy cổ. Mắt của chúng được lấy ra và cố định trong Formalin 4%. Sau khi rửa trong nước muối đệm phosphat, võng mạc được cắt ra, tiêu bản phẳng của nó được tạo ra và tiêu bản này được nhuộm bằng kháng thể isolectin B4. Việc định lượng tân sinh mạch máu được thực hiện sử dụng công cụ Zeiss ApoTome.

d) Xác định tính thấm (thử nghiệm Caco)

Các tế bào Caco (có được từ Deutsche Sammlung für Mikroorganismen và Zellkulturen, DSMZ) được nuôi cấy trong các đĩa Transwell 24 lỗ trong thời gian 15 hoặc 16 ngày. Thử nghiệm được thực hiện sử dụng rô-bốt Hamilton. Mật độ các các lớp đơn tế bào được bảo đảm bằng cách xác định tính thấm màu vàng Lucifer. Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và sau đó, được pha loãng bằng dung dịch đệm phân tích tới nồng độ 2µm (nồng độ DMSO cuối là 1%). Tính thấm được kiểm tra theo cả hai chiều bằng cách bổ sung dung dịch chứa chất vào ngăn đỉnh hoặc ngăn đáy bên. Các đĩa bọc được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 2 giờ. Nồng độ trong hai ngăn được xác định bằng LC-MS/MS và các giá trị Papp được tính toán theo Artursson và Karlsson (PMID: 1673839).

e) Xác định các thông số dược động học sau khi dùng theo đường tĩnh mạch

Để khảo sát các đặc tính dược động học của chất thử nghiệm, các chất thử nghiệm tương ứng được dùng cho động vật ở dạng tiêm nhanh lượng lớn, truyền hoặc theo đường uống. Trong trường hợp các chuột, dạng phối chế ưu tiên để dùng theo đường tĩnh mạch của chất thử nghiệm là huyết tương/dimetyl sulphoxit theo tỷ lệ 99:1. Dung dịch truyền chứa chất thử nghiệm trong trường hợp chó và khỉ bao gồm polyetylen glycol/etanol/nước theo tỷ lệ 50/10/40. Dạng phối chế để dùng theo đường uống có thể là polyetylen glycol/etanol/nước hoặc solutol/etanol/nước theo tỷ lệ 50/10/40, hoặc các dạng phối chế khác khi thích hợp (ví dụ, nước, tylose, hệ phân tán thuốc tự nhũ hóa, v.v..). Thể tích dùng đối với chuột là 2-10 ml/kg, đối với chó và khỉ là 0,5-5 ml/kg.

Các mẫu máu được lấy từ động vật thử nghiệm vào trong các ống chứa natri EDTA (hoặc chất chống đông khác): trong trường hợp tiêm nhanh lượng lớn, các mẫu máu thường được lấy tại các thời điểm 0,033, 0,083, 0,167, 0,25, 0,283, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 giờ sau khi dùng chất thử nghiệm. Trong trường hợp truyền, các mẫu máu thường được lấy tại các thời điểm 0,083, 0,167, 0,25, 0,283, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 giờ sau khi dùng chất thử nghiệm. Trong trường hợp dùng theo đường uống, các mẫu máu thường được lấy tại các thời điểm 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 giờ sau khi dùng chất thử nghiệm. Các thời điểm khác có thể được chọn khi thích hợp.

Sau khi lấy ra, các mẫu máu được ly tâm ở tốc độ 1280g trong thời gian 10 phút. Lớp nổi trên bề mặt (huyết tương) được lấy ra và được xử lý trực tiếp thêm hoặc được làm lạnh để điều chế mẫu sau đó. Để điều chế mẫu, 50µl huyết tương được trộn kết hợp với 250µl axetonitril (tác nhân kết tủa axetonitril cũng chứa ISTD nội tiêu chuẩn để khẳng định bằng phân tích sau đó) và sau đó, để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được ly tâm ở tốc độ 16000g trong thời gian 3 phút. Lớp nổi trên bề mặt được lấy ra và 500µl dung dịch đệm thích hợp cho pha động được bổ sung vào đó. Sau đó, các mẫu được khảo sát bằng phân tích LC-MS/MS (ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng sử dụng cột Gemini 5µm C18 110A 50mm x 3mm (hoặc 150mm x 3mm) từ nhà cung cấp Phenomenex; bằng phương pháp phổ khối sử dụng API 5500 hoặc API 6500; SCIEX, Canada) để xác định nồng độ của chất thử nghiệm trong từng mẫu riêng biệt.

Ngoài nồng độ huyết tương, tỷ lệ nồng độ máu toàn phần trên huyết tương đối với chất thử nghiệm mong muốn được xác định. Về điểm này, chất thử nghiệm được ủ ở nồng độ xác định trong máu toàn phần trong thời gian 20 phút. Sau đó, các mẫu được xử lý như mô tả ở trên để xác định nồng độ của chất thử nghiệm trong huyết tương. Lấy

mồng độ đo được trong huyết tương chia cho nồng độ thiết đặt thu được thông số Cb/Cp.

Các thông số dược động học được tính toán bằng phân tích không khoanh vùng (NCA). Thuật toán để tính toán các thông số được xác định ở phần mô tả xử lý bên trong và được dựa trên các quy tắc được công bố trong các tài liệu tổng quan về dược động học.

Các thông số dược động học chủ yếu như độ thanh thải (CL) và thể tích phân phối (Vss) được tính toán như sau:

Thông số	**Công thức**
CLhuyết tương (độ thanh thải huyết tương)	CLhuyết tương = liều lượng / AUC (AUC = diện tích dưới đường cong)
CLmáu (độ thanh thải trong máu)	CLmáu = Clhuyết tương / (Cb/Cp)
Vss	Vss = CLhuyết tương * MRTiv
MRTiv	MRTiv = AUMC/AUC
AUMC	$AUMC = AUMC(0\text{-}t_{cuối\ cùng}) + t_{cuối\ cùng} * C_{cuối\ cùng,tính\ toán}/\lambda_z + C_{cuối\ cùng,tính\ toán}/\lambda_z^2$
λ_z	Hằng số tốc độ của pha cuối; được tính toán từ phép hồi quy tuyến tính logarit của dữ liệu không trọng số từ pha cuối với các điểm dữ liệu ở trên giới hạn phát hiện
AUC	$AUC = AUC(0\text{-t cuối cùng}) + C_{cuối\ cùng,tính\ toán}/\lambda_z$
AUCnorm	AUC được chia cho liều lượng (mg) trên kg thể trọng

Các thông số dược động học từ thử nghiệm này được liệt kê trong bảng C dưới đây:

Bảng C

Ví dụ số	AUCnorm [kg·giờ/L] chuột	CLmáu [L/giờ/kg] chuột	AUCnorm [kg·giờ/L] khỉ	CLmáu [L/giờ/kg] khỉ
235	2,16*	0,83*	9,27**	0,12**
242	1,96*	0,80*	4,22***	0,33***

* 0,3 mg/kg tiêm nhanh tĩnh mạch; **0,21mg/kg truyền tĩnh mạch trong thời gian 15 phút; ***0,3mg/kg truyền tính mạch trong thời gian 15 phút

Nhằm mục đích so sánh, các hợp chất lựa chọn mô tả trong tài liệu công bố đơn yêu cầu cấp patent Quốc tế số WO2014/154794 và WO2016/046164 cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm ức chế FXIa được mô tả trong mục a.1) ở trên. Các giá trị IC_{50} về sự ức chế FXIa của các hợp chất này cũng như các thông số dược động học thu được từ thử nghiệm phân tích mô tả trong mục e) ở trên được liệt kê trong bảng D dưới đây:

Bảng D

Đơn yêu cầu cấp patent Quốc tế	Ví dụ số	IC_{50} [nM]	AUCnorm [kg·giờ/L] chuột	CLmáu [L/giờ/kg] chuột	AUCnorm [kg·giờ/L] khỉ	CLmáu [L/giờ/kg] khỉ
WO2014/154794	103	0,5	1,02*	1,54*	0,76***	2,33***
WO2016/046164	7	25	0,43*	2,64*	n.m.	n.m.
WO2016/046164	24	27	0,73*	2,45*	n.m.	n.m.
Sáng chế này	235	0,92	2,16*	0,83*	9,27**	0,12**
Sáng chế này	242	0,89	1,96*	0,80*	4,22***	0,33***

* 0,3mg/kg tiêm nhanh tĩnh mạch; **0,21mg/kg truyền tĩnh mạch trong thời gian 15 phút; ***0,3mg/kg truyền tĩnh mạch trong thời gian 15 phút; n.m.: không xác định

Kết quả thể hiện trong bảng D chứng minh rằng, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế yếu tố XIa hiệu quả hơn và có độ thanh thải trong máu thấp hơn (CLmáu) và tương ứng, có giá trị chỉ tiêu AUC cao hơn so với các hợp chất so sánh, dẫn đến sự tiếp xúc lâu hơn của hợp chất như vậy trong máu ở trên mức nồng độ hiệu quả tối thiểu trong khoảng giãn cách định liều xác định. Đặc điểm như vậy dẫn đến tỷ lệ đỉnh - đáy được cải thiện (tỷ số của nồng độ tối đa trên tối thiểu) trong khoảng giãn cách định liều xác định, khoảng giãn cách định liều này có lợi thế ở chỗ, hợp chất có thể được dùng ít thường xuyên hơn và với liều thấp hơn đáng kể mà vẫn đạt được hiệu quả.

Các ví dụ thực hiện đối với dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển thành dạng dược phẩm như sau:

Viên nén:

Chế phẩm:

100mg hợp chất theo ví dụ 1, 50mg lactoza (monohydrat), 50mg tinh bột ngô, 10mg polyvinylpyrolidon (PVP 25) (từ BASF, Germany) và 2mg magie stearat.

Trọng lượng viên nén 212 mg. Đường kính 8mm, bán kính cong 12 mm.

Sản xuất:

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 1, lactoza và tinh bột được nghiền hạt với dung dịch PVP trong nước nồng độ 5% (khối lượng/khối lượng). Sau khi làm khô, hạt được trộn kết hợp với magie stearat trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được ép trong thiết bị ép viên nén thông tường (xem ở trên đối với định dạng viên nén).

Huyền phù uống:

Chế phẩm:

1000mg hợp chất trong ví dụ 1, 1000mg etanol (96%), 400mg Rhodigel (gôm xanthan) (từ nhà cung cấp FMC, USA) và 99g nước.

10ml hỗn dịch dùng qua đường miệng tương ứng với liều đơn 100mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

Rhodigel được tạo huyền phù trong etanol và hợp chất của ví dụ 1 được bổ sung vào huyền phù này. Nước được bổ sung trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng 6 giờ cho tới khi Rhodigel không còn trương phồng.

Dung dịch hoặc huyền phù để dùng tại chỗ ở mắt (nhỏ mắt):

Dược phẩm vô trùng để dùng tại chỗ ở mắt có thể được điều chế bằng cách hoàn nguyên sản phẩm đông khô của hợp chất trong nước muối vô trùng. Các chất bảo quản thích hợp cho dung dịch hoặc huyền phù như vậy là, ví dụ, benzalkoni clorua, thiomersal hoặc thủy ngân phenyl nitrat với khoảng nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% theo trong lượng.

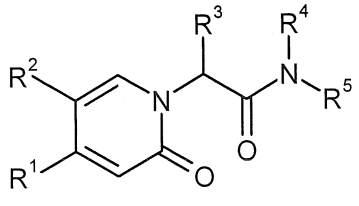
Dung dịch hoặc huyền phù để dùng tại chỗ ở mắt (nhỏ mắt):

Dược phẩm vô trùng để dùng tại chỗ ở mắt có thể được điều chế bằng cách hoàn nguyên sản phẩm đông khô của hợp chất trong nước muối vô trùng. Các chất bảo quản

thích hợp cho dung dịch hoặc huyền phù như vậy là, ví dụ, benzalkoni clorua, thiomersal hoặc thủy ngân phenyl nitrat với khoảng nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% theo trong lượng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

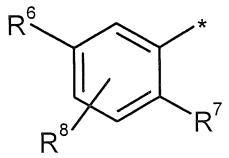
1. Hợp chất có công thức:



(I)

trong đó:

R^1 là nhóm có công thức



trong đó * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là triazolyl,

trong đó, triazolyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo, diflometyl và triflometyl,

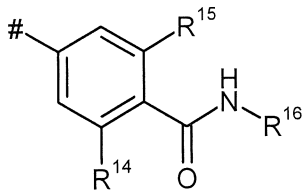
R^8 là hydro,

R^2 là metoxy,

R^3 là metyl, etyl hoặc n-propyl,

R^4 là hydro,

R^5 là nhóm có công thức



trong đó # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{14} là flo,

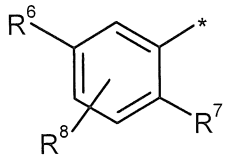
R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

hoặc một trong số các muối của chúng, solvat của chúng hoặc solvat của muối của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ:

R^1 là nhóm có công thức:



trong đó * là điểm gắn kết với vòng oxopyridin,

R^6 là clo,

R^7 là triazolyl,

trong đó, triazolyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo và triflometyl,

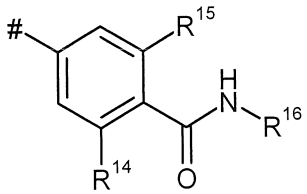
R^8 là hydro,

R^2 là metoxy,

R^3 là etyl,

R^4 là hydro,

R^5 là nhóm có công thức



trong đó # là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

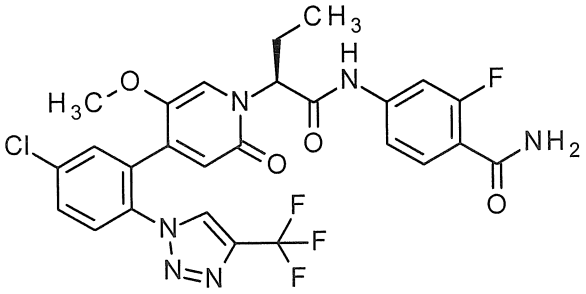
R^{14} là flo,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

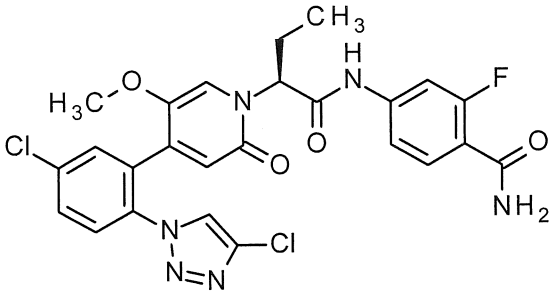
hoặc một trong số các muối của chúng, solvat của chúng hoặc solvat của muối của chúng.

3. Hợp chất 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2) theo điểm 1 có công thức dưới đây:



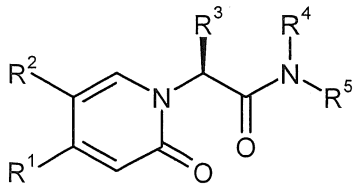
hoặc một trong số các muối của chúng, solvat của chúng hoặc solvat của muối của chúng.

4. Hợp chất 4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-flobenzamit (chất đồng phân đối ảnh 2) theo điểm 1 có công thức dưới đây:



hoặc một trong số các muối của chúng, solvat của chúng hoặc solvat của muối của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ hợp chất này có công thức:

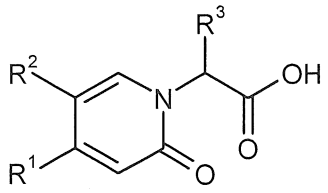


(Ia)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 là như được xác định trong các điểm 1 và 2.

6. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc một trong số các muối của hợp chất này, solvat của nó hoặc solvat của muối của hợp chất này theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ:

[C] hợp chất có công thức:

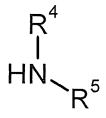


(III)

trong đó:

mỗi một R^1, R^2 và R^3 như được xác định trong điểm 1,

được phản ứng với hợp chất có công thức:



(IV)

trong đó:

mỗi một R^4 và R^5 như được xác định trong điểm 1,

với sự có mặt của tác nhân khử nước để tạo ra hợp chất có công thức (I).

7. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 kết hợp với tá dược trơ, không độc tính, dược dụng.