



(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)



1-0034598

(51)⁷ C07D 471/04; C07D 401/06; A61K
31/4375; A61K 31/497

(13) B

(21) 1-2018-00023

(22) 03/06/2016

(86) PCT/KR2016/005911 03/06/2016

(87) WO2016/200101 15/12/2016

(30) 10-2015-0081021 09/06/2015 KR

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/09/2018 366A

(73) Onconic Therapeutics Inc. (KR)

11F, 12 Teheran-ro 26-gil, Gangnam-gu, Seoul 06236, Republic of Korea

(72) LEE, Hyunho (KR); CHUN, Kwangwoo (KR); JOE, Bo-Young (KR); KIM, Eun Seon (KR); JANG, Eun Sung (KR); OH, Hyeongchan (KR); KIM, Jeong-Min (KR); PARK, Jiseon (KR); LEE, Hanchang (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT BA VÒNG, PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP HỢP CHẤT NÀY VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ba vòng, và cụ thể hơn là hợp chất ba vòng, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính kháng lại PARP-1, tankyrase-1 hoặc tankyrase-2, phương pháp tổng hợp hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế kháng lại PARP-1, tankyrase-1 hoặc tankyrase-2, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả để phòng hoặc điều trị bệnh đau thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tim mạch, bệnh thần kinh tiểu đường, bệnh viêm, loãng xương, hoặc ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ba vòng (tricyclic) có hoạt tính ức chế kháng lại poly(ADP-riboza)polymeraza, và cụ thể hơn là đề cập đến hợp chất ba vòng có hoạt tính ức chế kháng lại poly(ADP-riboza)polymeraza-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, phương pháp tổng hợp hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Họ poly(ADP-riboza)polymeraza (PARP) bao gồm PARP-1, PARP-2, PARP-3, PARP-4 (vPARP), PARP-5 (tankyraza-1, tankyraza-2), PARP-7, PARP-10 và một số loại khác [Curr Pharm Des., 13(9), 933-962, 2007]. Tất cả các protein này đều cho thấy một mức độ đồng nhất nhất định trong miền xúc tác của nó nhưng khác nhau về chức năng tế bào [BioEssays., 26(8), 882-893, 2004].

Trong số các chức năng của PARP-1 và PARP-2, vai trò chính của nó là tạo thuận lợi cho việc sửa chữa ADN bởi ADP-ribosyl hóa và do đó phối hợp với một số protein sửa chữa ADN. Việc hoạt hóa PARP là do sự đứt gãy sợi đơn ADN sau khi phơi nhiễm với bức xạ, gốc oxy hóa tự do, hoặc nitơ oxit (NO), v.v... Sự đứt gãy ADN dẫn đến sự hoạt hóa PARP để sửa sợi đơn ADN bị đứt gãy, và do đó PARP có thể góp phần chống lại nhiều kiểu biến đổi có thể xảy ra có thể dẫn đến bệnh ung thư. Cụ thể là, chất ức chế PARP đã được báo cáo là hữu ích trong việc giết đặc hiệu khối u do sự khiếm khuyết trong các yếu tố sửa chữa sợi kép ADN, cụ thể như BRCA-1 và BRCA-2, và do đó đã được phát triển thành các tác nhân chống ung thư đặc hiệu cho bệnh nhân chống lại các loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt và một số bệnh ung thư khác có các bất thường về các yếu tố sửa chữa tổn thương sợi đôi ADN [Nature, 434, 913-916, 2005; Cancer Biology & Therapy, 4, 934-936, 2005]. Ngoài ra, khi được sử dụng kết hợp, chất ức chế PARP đã được biết đến là có thể nâng cao hiệu quả của thuốc chống ung thư, và được sử dụng trong liệu pháp chống ung thư thông thường

[Pharmacological Research, 52, 25-33, 2005; Mol Cancer Ther, 2, 371-382, 2003; Clin Cancer Res, 6, 2860-2867, 2000]. Thuốc chống ung thư tăng cường hiệu quả của chất ức chế PARP bao gồm hợp chất platin (cisplatin và carboplatin), chất ức chế topoisomeraza (irinotecan và topotecan), và temozolomit, v.v...

Hơn nữa, sự ức chế PARP nâng cao khả năng chống lại sự tổn thương não. Khi nhồi máu não xảy ra và các mạch máu não bị tắc nghẽn, thì oxy trong mạch máu não bị thiếu, và đồng thời, một lượng lớn glutamat được giải phóng và thụ thể glutamat hoạt động quá mức sinh ra một lượng lớn các loại chất oxy hóa làm phá hủy ADN. Sự hoạt hóa PARP được cho là gây ra bởi sự phá hủy ADN trong nhồi máu não nhanh chóng tiêu thụ một lượng quá lớn NAD^+ làm suy giảm năng lượng trong các tế bào não, gây tổn thương não do thiếu máu cục bộ [Cereb Blood Flow Metab., 17(11), 1143-1151, 1997]. Các chất ức chế PARP không chỉ có thể được sử dụng để điều trị các tổn thương não do thiếu máu cục bộ, mà còn được sử dụng để điều trị cả các bệnh thần kinh và bệnh tim mạch, bao gồm chứng động kinh, đột quỵ, bệnh mất trí nhớ Alzheimer, bệnh rối loạn vận động Parkinson, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh múa giật Huntington, tâm thần phân liệt, đau mãn tính hoặc cấp tính, tổn thương não do thiếu máu cục bộ, mất tế bào thần kinh sau khi bị thiếu oxy, chấn thương, và tổn thương thần kinh.

Hơn nữa, các chất ức chế PARP ức chế sự sản sinh nitric oxit syntaza cảm ứng (iNOS) trong các đại thực bào, P-selectin, và phân tử bám dính nội bào-1 (ICAM-1) trong tế bào nội mạc. Hoạt động này trở thành cơ sở của các hiệu ứng chống viêm mạnh có biểu hiện bởi chất ức chế PARP. Ngoài ra, sự ức chế PARP có thể làm giảm sự hoại tử bằng cách ngăn sự dịch chuyển và xâm nhập của bạch cầu trung tính vào mô bị tổn thương. Do đó, các chất ức chế PARP cũng hữu ích cho các triệu chứng viêm. Trong những năm gần đây, tiềm năng điều trị của chất ức chế PARP để điều trị bệnh thần kinh tiểu đường đã được đề xuất [Diabetes. 54 (12), 3435-3441, 2005].

Trong khi đó, tankyrase-1 và tankyrase-2, còn được gọi là PARP-5, được biết là có liên quan đến quá trình truyền tín hiệu Wnt/ β -catenin, quá trình sửa chữa ADN, và sự phân bào có liên quan rất lớn đến chu trình tế bào [Biochimica et

Biophysica Acta, 1846, 201-205, 2014]. Ngoài ra, tankyraza-1 và tankyraza-2 đóng vai trò điều hòa chủ động chiều dài telome mà ADP-ribosyl hóa TRF-1 cho phép telomeraza liên quan đến sự kéo dài telome. Do đó, sự ức chế tankyraza-1 và tankyraza-2 có thể ức chế đường dẫn tín hiệu Wnt/ β -catenin, quá trình sửa chữa ADN và sự kéo dài telome, do đó biểu hiện các hiệu quả chống ung thư thông qua các cơ chế khác với cơ chế của PARP-1 [Nature Reviews Drug Discovery, 11, 923-936, 2012].

Theo đó, các tác giả sáng chế đã tổng hợp các hợp chất ba vòng như các chất ức chế poly(ADN-riboza)polymeraza (PARP)-1 hoặc các chất ức chế tankyraza có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh khác nhau gây ra bởi hoạt tính poly(ADP-riboza)polymeraza (PARP), và đã phát hiện ra rằng các hợp chất này thể hiện hoạt tính kháng PARP-a, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, qua đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất hợp chất ba vòng có hoạt tính ức chế kháng lại PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, và phương pháp tổng hợp hợp chất này.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị các bệnh khác nhau gây ra bởi hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, được phẩm có chứa hợp chất ba vòng dưới dạng thành phần hoạt tính.

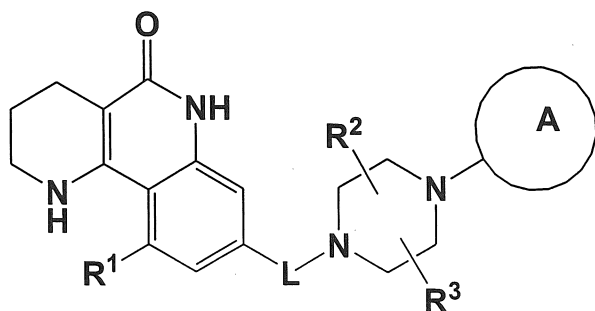
Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất hợp chất ba vòng được sử dụng để sản xuất thuốc phòng hoặc điều trị các bệnh khác nhau gây ra bởi hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2.

Theo sáng chế, hợp chất ba vòng được tổng hợp, và các hợp chất ba vòng được phát hiện ra rằng có khả năng ức chế hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, và do đó có ảnh hưởng đáng kể đến việc điều trị các bệnh khác nhau gây ra bởi hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, và ổn định trong cơ thể (*in vivo*).

Hợp chất ba vòng

Sáng chế đề xuất các hợp chất ba vòng được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang (raxemat) của nó, hoặc muối được dụng của nó.

[Công thức 1]



trong đó

L là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 là H, nguyên tử halogen, hoặc C_1 - C_3 alkoxy;

R^2 và R^3 độc lập với nhau là H hoặc C_1 - C_3 alkyl, hoặc R^2 và R^3 có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng;

vòng A là aryl hoặc heteroaryl (dị aryl) bao gồm 1-3 dị nguyên tử, trong đó aryl và heteroaryl có thể không được thể độc lập với nhau, hoặc một hay nhiều nguyên tử H của nó được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: nguyên tử halogen,

$-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_1$ - C_3 alkyl, $-\text{C}_1$ - C_3 alkoxy, $-\text{CH}_2\text{-OR}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^4$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^4$, $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-R}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ và $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^6\text{R}^7$;

R^4 , R^5 và R^6 độc lập với nhau là H hoặc C_1 - C_3 alkyl; và

R^7 là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_3 - C_7 xycloalkyl.

Theo sáng chế, tốt nhất là, nguyên tử halogen được chọn từ các loại F, Cl và Br, nhưng không giới hạn.

Theo phương án thực hiện của sáng chế,

L có thể là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 có thể là H, nguyên tử halogen hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy;

R^2 và R^3 có thể độc lập với nhau là H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, hoặc R^2 và R^3 có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng;

vòng A có thể là aryl hoặc heteroaryl bao gồm 1-3 dị nguyên tử, trong đó một hay nhiều nguyên tử H của aryl được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{NO}_2$ và $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$, và heteroaryl có thể không được thế, hoặc một hay nhiều nguyên tử H của heteroaryl được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, $-\text{CH}_2\text{-OR}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^4$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^4$ và $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^6\text{R}^7$;

R^4 có thể là $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl;

R^6 có thể là H; và

R^7 có thể là $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl hoặc $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl.

Theo phương án thực hiện khác của sáng chế,

L có thể là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 có thể là H hoặc nguyên tử halogen;

R^2 và R^3 có thể độc lập với nhau là H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, hoặc R^2 và R^3 có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng;

vòng A có thể là aryl hoặc heteroaryl bao gồm 1-3 dị nguyên tử, trong đó một hay nhiều nguyên tử H của aryl được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{NO}_2$ và $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^6\text{R}^7$, và heteroaryl có thể không được thế, hoặc một hay nhiều nguyên tử H của heteroaryl được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử

halogen, -CN, -C₁-C₃ alkyl, -C₁-C₃ alkoxy, -C(=O)-OR⁴, -S(=O)₂-R⁴ và -C(=O)-NR⁶R⁷;

R⁴ có thể là C₁-C₃ alkyl;

R⁶ có thể là H; và

R⁷ có thể là C₁-C₃ alkyl hoặc C₃-C₇ xycloalkyl.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, R² và R³ có thể độc lập với nhau là H hoặc C₁-C₃ alkyl. Trong trường hợp này, vòng A tốt nhất là được thế bởi ít nhất một nhóm thế.

Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, R² và R³ có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng.

Theo sáng chế, aryl có thể là vòng benzen, và heteroaryl có thể là vòng đơn hoặc vòng đôi. Vòng đơn tốt nhất là vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, thiophen, thiazol, thiadiazol, oxazol và oxadiazol, và vòng đôi tốt nhất là vòng được chọn từ nhóm bao gồm indol, indazol, xyclopentapyridin, dihydroxyclopentapyridin, furopyridin, dihydrofuropyridin, oxazolopyridin, benzoxazol, và benzoisoxazol.

Trong các hợp chất ba vòng có công thức 1 theo sáng chế, tốt nhất là các hợp chất như sau:

- 1) 8-{[4-(4-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 2) 8-{[4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-10-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 3) 10-etoxi-8-{[4-(4-flopphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- 4) 10-etoxy-8-{{4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 5) 10-etoxy-8-{{4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 6) 10-etoxy-8-{{4-(5-flopyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 7) 10-etoxy-8-{{4-(5-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 8) 10-etoxy-8-{{4-(6-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 9) 10-etoxy-8-{{4-(3-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 10) 8-{{4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 11) 10-etoxy-8-{{4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 12) 8-({4-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}metyl)-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 13) 8-{{4-(5-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 14) 8-{{4-(6-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 15) 8-{{4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- 16) 8-{[4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 17) 10-etoxy-8-{[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 18) 6-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperzin-1-yl}-N-metyl nicotinamit;
- 19) 6-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-etyl nicotinamit;
- 20) N-xylopropyl-6-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} nicotinamit;
- 21) 8-{[4-(4-chlophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 22) 8-{[4-(4-bromophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 23) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 24) 3-flo-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 25) 3-clo-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 26) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-3-metyl benzonitril;
- 27) 10-etoxy-8-{[4-(4-flo-2-metylphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- 28) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-3,5-diflobenzonitril;
- 29) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-2-flobenzonitril;
- 30) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-N-etylbenzamid;
- 31) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-2-flo-N-metylbenzamid;
- 32) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-N-etyl-2-flobenzamid;
- 33) 3-clo-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-N-etylbenzamid;
- 34) 3-clo-N-xyclopropyl-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamid;
- 35) 3-clo-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-N-metylbenzamid;
- 36) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-N,3-dimetylbenzamid;
- 37) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-N-etyl-3-metylbenzamid;
- 38) N-xyclopropyl-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-3-metylbenzamid;
- 39) 10-metoxy-8-{[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- 40) 10-metoxo-8-{[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 41) 8-{[4-(5-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-10-metoxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 42) 4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 43) 8-{[4-(4-flo-2-metylphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-10-metoxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 44) 4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-3-metylbenzonitril;
- 45) 3-flo-4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 46) 3,5-diflo-4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 47) 2-flo-4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 48) 8-{[4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 49) 8-{[4-(4-flo-2-metylphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 50) 3-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 51) 3-clo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

52) 3-bromo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

53) 3-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

54) 3-metoxo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

55) 8-({4-[4-(diethylamino)-2-flophenyl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5-(6H)-on;

56) 3-axetyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

57) 4-flo-2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

58) 3,5-diflo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

59) 8-{[4-(2-flo-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

60) 2-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

61) 2-clo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

62) 4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-2-(triflometyl)benzonitril;

63) 2-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

- 64) N-etyl-3-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 65) N-xyclopropyl-3-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 66) 3-flo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 67) N-etyl-3-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 68) N-(3-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}phenyl)propionamid;
- 69) N-xyclopropyl-3-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 70) 3-clo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 71) 3-clo-N-etyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 72) 3-clo-N-xyclopropyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 73) 3-bromo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 74) 3-bromo-N-etyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 75) 3-bromo-N-xyclopropyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;

- 76) 2-flo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 77) N-etyl-2-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 78) N-xyclopropyl-2-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 79) N-etyl-2-flo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 80) 2-clo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 81) 2-clo-N-etyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 82) 2-clo-N-xyclopropyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 83) Etyl 2-clo-5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzoat;
- 84) N-etyl-3,5-diflo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 85) N-xyclopropyl-3,5-diflo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 86) 8-{[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 87) 8-({4-[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- 88) 8-({4-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 89) 6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 90) 8-{[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 91) 8-{[4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 92) 8-{[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 93) 8-{[4-(6-clopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 94) 8-{[4-(3,5-diclopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 95) N-metyl-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}nicotinamit;
- 96) N-etyl-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}nicotinamit;
- 97) N-xyclopropyl-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}nicotinamit;
- 98) 8-{[4-(thiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 99) etyl 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}thiazol-4-cacboxylat;

100) N-etyl 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}thiazol-4-cacboxamit;

101) 2-flo-4-{8-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-3-yl}benzonitril;

102) 6-{8-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-3-yl}nicotinonitril;

103) 2-flo-4-{(1S,4S)-5-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl}benzonitril;

104) 6-{(1S,4S)-5-[(oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl}nicotinonitril;

105) 10-etoxy-8-{[4-(5-flopyrimidin-2-yl)-2-metyl]piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

106) 10-etoxy-8-{[4-(5-flopyridin-2-yl)-2-metyl]piperazin-1-yl}metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

107) 3-flo-4-{3-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

108) (R)-3-flo-4-{3-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

109) (S)-3-flo-4-{3-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

110) (R)-3-flo-4-{2-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

111) 2-flo-4-{3-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

- 112) (R)-2-flo-4-{3-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 113) (S)-2-flo-4-{3-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 114) (R)-2-flo-4-{2-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 115) 8-({4-[4-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,2]naphthyridin-5(6H)-on;
- 116) 6-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} nicotinonitril;
- 117) 8-({4-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 118) 8-({4-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 119) 8-{[4-(3-flo-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 120) 8-{[4-(5-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 121) 8-({4-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 122) 8-({4-[5-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 123) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}picolinonitril;

- 124) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}isonicotinonitril;
- 125) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 126) 6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}picolinonitril;
- 127) 8-{[4-(4-metoxypyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 128) 8-({4-[5-(metoxymethyl)-pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 129) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}pyrazin-2-cacbonitril;
- 130) 8-{[4-(6-methylpyridazin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 131) 8-{[4-(6-metoxypyridazin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 132) 6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}pyridazin-3-cacbonitril;
- 133) 5-clo-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 134) 6-clo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 135) 4-clo-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;

- 136) 5-clo-2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}isonicotinonitril;
- 137) 4-metoxy-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 138) 8-{[4-(5-bromo-4-metoxypyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 139) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}thiazol-4-cacbonitril;
- 140) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}thiophen-2-cacbonitril;
- 141) etyl 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}thiazol-5-cacboxylat;
- 142) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}thiazol-5-cacbonitril;
- 143) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-cacbonitril;
- 144) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}oxazol-4-cacbonitril;
- 145) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-1,2,4-thiadiazol-3-cacbonitril;
- 146) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-cacbonitril;
- 147) 8-{[4-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- 148) 8-{[4-(2-methylbenzo[d]oxazol-6-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 149) 8-{[4-(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 150) 8-{[4-(1H-indol-6-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 151) 8-{[4-(1H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 152) 8-{[4-(1H-indazol-6-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 153) 8-{[4-(benzo[d]isoxazol-5-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 154) 8-{[4-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 155) 8-{[4-(oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 156) 8-{[4-(2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-6-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 157) 1-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-4-cacbonitril;
- 158) 8-{[3-(pyrazin-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 159) 6-{3-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}nicotinonitril;

160) 8-{[3-(6-clopyridazin-3-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

161) 3-flo-4-{(1S,4S)-5-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl} benzonitril;

162) 8-{[(1S,4S)-5-(2-flo-4-nitrophenyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

163) 8-{[(1S,4S)-5-(6-clopyridazin-3-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]methyl}-10-flo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

164) 10-flo-8-{[(1S,4S)-5-(pyridazin-2-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

165) (S)-2-flo-4-{2-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;

166) 10-flo-8-{[4-(2-flo-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

167) 10-flo-8-{[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

168) 10-flo-8-{[4-(3-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

169) 10-flo-8-{[4-(5-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

170) 6-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;

171) 2-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}thiazol-5-cacbonitril;

- 172) 10-flo-8-{[4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 173) 2-flo-4-{[4-(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 174) 4-{[4-(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(triflometyl)benzonitril;
- 175) 10-flo-8-{[4-(4-flo-2-metylphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 176) 3-flo-4-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 177) 6-{(1S,4S)-5-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl}nicotinonitril;
- 178) 10-flo-8-{[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 179) 8-{[4-(5-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-10-flo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 180) 5-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}picolinonitril;
- 181) 8-{[4-(6-clopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl]metyl}-10-flo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 182) 6-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}pyridazin-3-cacbonitril;
- 183) 5-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}thiophen-2-cacbonitril;

184) 6-{8-[(10-fluoro-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-yl}nicotinonitril;

185) 4-{4-[(10-fluoro-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-3-methoxybenzonitril;

186) 5-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carbonyl)piperazin-1-yl]thiophen-2-carbonitril;

187) 6-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carbonyl)piperazin-1-yl]nicotinonitril;

188) 2-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carbonyl)piperazin-1-yl]thiazol-4-carbonitril; và

189) 2-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carbonyl)piperazin-1-yl]thiazol-5-carbonitril.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, tốt nhất là, muối được dụng là muối bổ sung axit được tạo thành bởi muối được dụng không axit. Muối bổ sung axit có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Cụ thể là, muối bổ sung axit có thể được sản xuất bằng cách hòa tan hợp chất với lượng dư dung dịch axit và kết tủa muối bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ hòa tan trong nước như metanol, etanol, axeton hoặc axetonitril. Ngoài ra, muối bổ sung axit có thể được sản xuất bằng cách làm nóng một lượng bằng nhau của hợp chất và axit hoặc rượu (cụ thể như glycol monoetylete) trong nước, rồi tiếp đó sấy khô hỗn hợp bằng cách hút chân không hoặc lọc muối kết tủa bằng cách hút.

Axit tự do có thể được sử dụng theo sáng chế có thể bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ. Ví dụ về axit hữu cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, axit hydrocloric, axit phosphoric, axit sunfuric, axit nitric và nhiều loại axit khác, và ví dụ về axit hữu cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, axit metansufonic, axit p-toluensunfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit malic, axit succinic, axit oxalic,

axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascobic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic, và nhiều axit khác.

Ngoài ra, muối kim loại được dụng có thể được sản xuất bằng cách sử dụng bazơ. Muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất trong một lượng dư dung dịch hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, lọc muối hợp chất không hòa tan và làm bay hơi và sấy khô dịch lọc. Để sử dụng trong dược phẩm, muối của hợp chất tốt nhất là muối natri, muối kali hoặc muối canxi, nhưng không giới hạn. Ngoài ra, muối bạc tương ứng với chúng có thể thu được bằng cách cho muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ phản ứng với muối bạc phù hợp (cụ thể như bạc nitrat).

Trừ khi được chỉ rõ, muối được dụng của hợp chất có công thức 1 bao gồm muối của nhóm axit hoặc nhóm bazơ có thể có trong hợp chất có công thức 1. Cụ thể là, muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn, muối natri, muối canxi và muối kali, v.v... của nhóm hydroxyl, và các muối được dụng khác của nhóm amin bao gồm, nhưng không giới hạn, muối hydrobromua, muối sunfat, muối hydro sunfat, muối phosphat, muối hydro phosphat, muối dihydro phosphat, muối axetat, muối succinat, muối xitrat, muối tactrat, muối lactat, muối mandelat, muối metasunfonat (mesylat) và muối p-toluensunfonat (tosylat), v.v... Rõ ràng, những người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể biết rõ loại muối bất kỳ phù hợp với mục đích của sáng chế và các muối được sử dụng cũng có thể được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp muối thông thường đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức 1 có thể có tâm bất đối xứng và do đó tồn tại ở các dạng đồng phân đối hình khác nhau. Tất cả các đồng phân quang học và đồng phân đối hình (R) và (S) của các hợp chất có công thức 1, và hỗn hợp của nó, vẫn thuộc phạm vi của sáng chế. Sáng chế bao gồm việc sử dụng chất triệt quang (raxemat), một hay nhiều dạng đồng phân đối hình, một hay nhiều dạng đồng

phân lập thể, hoặc hỗn hợp của nó, và cũng bao gồm phương pháp tách các đồng phân hoặc quy trình sản xuất chúng.

Phương pháp tổng hợp các hợp chất ba vòng

Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp các hợp chất ba vòng được biểu diễn bởi công thức 1, các đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Tốt nhất là, các hợp chất có công thức 1 có thể được sản xuất theo phương pháp được trình bày theo sơ đồ phản ứng dưới đây, nhưng phạm vi của sáng chế không bị hạn chế bởi phương pháp này. Cụ thể là, bất kỳ người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật sẽ dễ dàng hiểu được các hợp chất có công thức 1 có thể được sản xuất bởi các phương pháp khác nhau bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Các sơ đồ phản ứng dưới đây minh họa từng bước của phương pháp tổng hợp các hợp chất được biểu diễn theo sáng chế, và một số hợp chất của sáng chế có thể được sản xuất bằng cách thay thế hoặc thay đổi một số yếu tố, bao gồm thay đổi chất phản ứng, dung môi và trình tự phản ứng được sử dụng trong quy trình sản xuất được trình bày trên các sơ đồ phản ứng 1-3.

Phương pháp tổng hợp 1

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 1 dưới đây, các dẫn xuất ba vòng của sáng chế, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối được dụng của nó có thể được sản xuất bằng phương pháp bao gồm các bước:

(1) sản xuất axit clorua bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển hợp chất axit nicotinic có công thức 2 thành axit clorua, và đưa axit clorua vào phản ứng amit hóa với anilin có công thức 3, hoặc đưa hợp chất axit nicotinic có công thức 2 vào phản ứng cộng hợp với anilin có công thức 3, theo đó tạo thành hợp chất có công thức 4;

(2) đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 4, được sản xuất ở bước (1), qua đó tạo thành hợp chất bảo vệ N có công thức 5;

(3) đóng vòng hợp chất có công thức 5, được sản xuất ở bước (2), với sự có mặt của xúc tác kim loại, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 6;

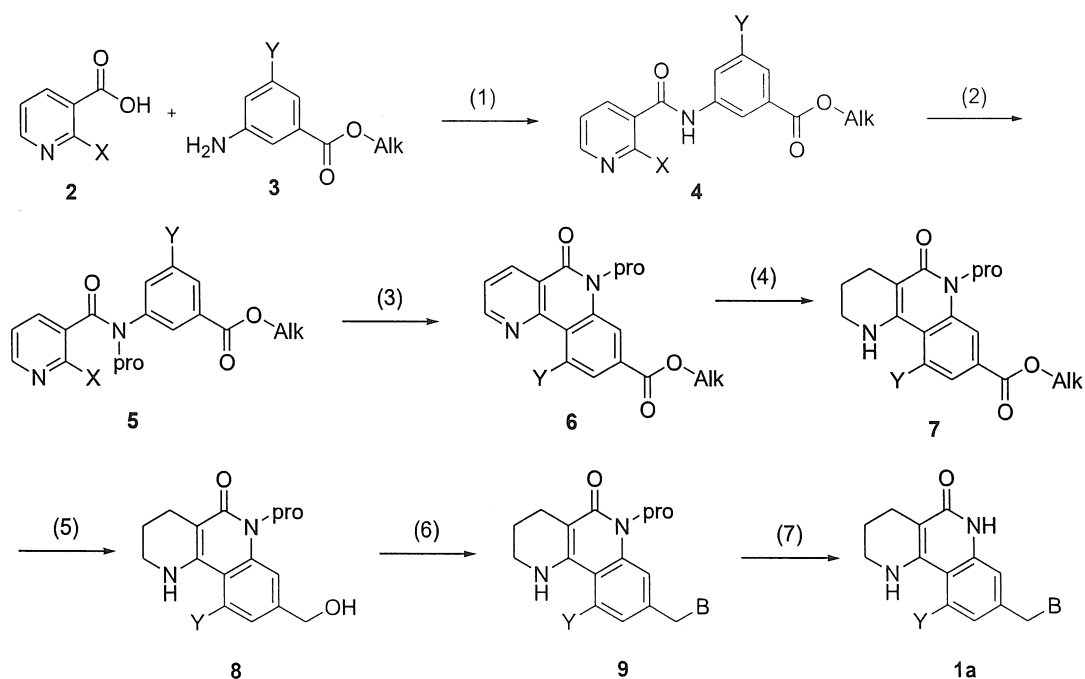
(4) đưa hợp chất có công thức 6, được sản xuất ở bước (3), vào phản ứng khử vòng với hydro với sự có mặt của xúc tác paladi (Pd), qua đó tạo thành hợp chất có công thức 7;

(5) khử hợp chất có công thức 7, được sản xuất ở bước (4), bằng chất khử như liti nhôm hydrua (LiAH), qua đó tạo thành hợp chất có công thức 8;

(6) đưa hợp chất có công thức 8, được sản xuất ở bước (5), vào phản ứng halogen hóa và amin hóa với sự có mặt của hợp chất amin, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 9; và

(7) loại bỏ nhóm bảo vệ khỏi hợp chất có công thức 9, được sản xuất ở bước (6), bằng phản ứng khử nhóm bảo vệ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 1a.

[Sơ đồ phản ứng 1]



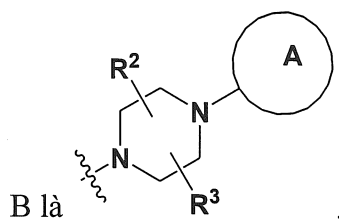
trong đó

X là nguyên tử halogen;

Y là H, C₁-C₃ alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Alk là C₁-C₁₀ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

pro là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm nhóm aryl, nhóm benzyl, nhóm benzyloxymetyl, nhóm para-metoxymetyl (PMB) và nhóm metoxymetyl (MOM); và



trong đó vòng A, R² và R³ được định nghĩa như ở trên.

Sau đây, từng bước sẽ được mô tả chi tiết.

Trong bước (1), axit clorua được sản xuất bằng cách sử dụng chất phản ứng (chất phản ứng có thể chuyển axit cacboxylic dưới dạng thionyl clorua hoặc oxalyl clorua thành axit clorua) chuyển hợp chất axit nicotinic có sẵn trên thị trường có công thức 2 thành axit clorua. Phản ứng được thực hiện mà không cần sử dụng bất kỳ dung môi nào hoặc được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi diclometan, cloform, toluen hoặc dung môi tương tự mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ nóng, tốt nhất là nhiệt độ nóng. Axit clorua đã sản xuất được đưa vào phản ứng amit hóa cùng với hợp chất có công thức 3 là anilin để tạo thành hợp chất có công thức 4. Mặc dù phản ứng có thể được thực hiện mà không cần sử dụng bất kỳ bazơ nào, nhưng phản ứng thường được thực hiện bằng cách sử dụng diclometan, cloform, tetrahydrofuran, diethylete, toluen, N,N-dimetylformamit hoặc một số chất khác mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng, với sự có mặt của amin hữu cơ như pyridin, triethylamin hoặc diethyl isopropylamin, v.v..., vốn là bazơ có thể được sử

dụng trong phản ứng amit hóa. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là nhiệt độ lạnh cho đến nhiệt độ phòng, tốt nhất là nhiệt độ phòng. Ngoài ra, axit

2-halonicotinic (công thức 2) được đưa vào phản ứng amit hóa với anilin được thế (công thức 3) sử dụng chất phản ứng cộng hợp, qua đó tạo ra hợp chất có công thức 4. Nói chung, chất phản ứng cộng hợp được sử dụng là (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDCI), 1,3-dicyclohexyl carbodiimide (DCC), 1,1-carbonyldiimidazole hoặc một số chất tương tự khác sẵn có trên thị trường. Mặc dù phản ứng có thể được thực hiện mà không cần sử dụng bất kỳ bazơ nào, nhưng phản ứng thường được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi axetonitril, axetonitril, dimethylformamid, diclometan hoặc dung môi khác mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng với sự có mặt của 4-dimethylaminopyridin, pyridin, triethylamin, diethylisopropylamin, N-methylmorpholin hoặc dimethylphenylamin, v.v... vốn là bazơ có thể được sử dụng trong phản ứng amit hóa. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là nhiệt độ lạnh cho đến nhiệt độ nóng, tốt nhất là nhiệt độ lạnh đến nhiệt độ phòng.

Ở bước (2), nhóm bảo vệ được đưa vào hợp chất có công thức 4, được sản xuất ở bước (1), qua đó tổng hợp hợp chất có công thức 5 là sản phẩm trung gian amit được bảo vệ đầu N. Nhóm bảo vệ được đưa vào có thể là alkoxymethyl như metoxymethyl (MOM) hoặc benzyloxymethyl (BOM), benzyl (Bn) hoặc p-methoxybenzyl (PMB). Bazơ được sử dụng trong phản ứng là natri hydrua, kali t-butoxit, kali cacbonat, natri hydroxit hoặc một số chất khác, và dung môi được sử dụng trong phản ứng là tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, axetonitril, toluen, diclometan, nước, hoặc hỗn hợp của nó mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là nhiệt độ lạnh cho đến nhiệt độ nóng, tốt nhất là nhiệt độ phòng.

Ở bước (3), hợp chất có công thức 5 là sản phẩm trung gian amit được bảo vệ đầu N được sản xuất ở bước (2), được đưa vào phản ứng đóng vòng với sự có mặt của chất xúc tác kim loại, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 6. Chất xúc tác kim loại được sử dụng trong phản ứng thường là paladi (0) hoặc paladi (II). Ngoài ra, tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) ((PPh₃)Pd), paladi (II) axetat

(Pd(Oac)₂), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (Pd₂dba₃) hoặc bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (PdCl₂(PPh₃)₂), có thể được sử dụng làm chất xúc tác kim loại. Mặc dù phản ứng có thể được thực hiện mà không sử dụng bất kỳ phối tử nào, nhưng phản ứng thường được thực hiện bằng cách sử dụng triphenylphosphine (PPh₃)₄, tributylphosphine (Bu₃P), 1,2-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP) hoặc (R)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl ((R)-BINAP), là các phối tử thường được sử dụng trong phản ứng đóng vòng với sự có mặt của chất xúc tác kim loại. Các bazơ có thể được sử dụng trong phản ứng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, bạc cacbonat, diethylisopropylamine, và các chất tương tự khác, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi như N,N-dimethylformamide, benzen, xylen hoặc axetonitril, mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn, nhưng có thể là nhiệt độ phòng đến nhiệt độ nóng, nhưng tốt nhất là nhiệt độ nóng.

Ở bước (4), hợp chất có công thức 6, được sản xuất ở bước (3), được đưa vào phản ứng khử vòng bằng hydro với sự có mặt của chất xúc tác Pd, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 7. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ như rượu, cloform, diclometan, etyl axetat, hoặc hỗn hợp của nó mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng thường là nhiệt độ phòng.

Ở bước (5), hợp chất có công thức (7), được sản xuất ở bước (4), được khử bằng chất khử như liti nhôm hydrua (LAH) hoặc natri borohydrua (NaBH₄), theo đó thu được hợp chất có công thức (8). Chất khử được sử dụng có thể là liti nhôm hydrua (LAH), natri borohydrua (NaBH₄), diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H) hoặc chất tương tự sẵn có trên thị trường. Ngoài ra, tốt nhất là phản ứng được thực hiện trong dung môi không ảnh hưởng xấu đến phản ứng, và cụ thể như tetrahydrofuran, diethyl ether, rượu và dung môi tương tự. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là nhiệt độ lạnh đến nhiệt độ nóng, tốt nhất là nhiệt độ lạnh hoặc nhiệt độ phòng.

Ở bước (6), hợp chất có công thức 8, được sản xuất ở bước (5), được halogen hóa và amin hóa với hợp chất amin để tạo thành hợp chất có công thức 9. Ở bước

này, việc chuyển thành hợp chất halogen có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tribromophosphin, tetrabromometan, thionyl clorua hoặc hợp chất tương tự khác mà có thể chuyển nhóm hydroxy thành halogen, trong dung môi như cloform, axetonitril, diclometan mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là nhiệt độ lạnh đến nhiệt độ phòng. Hơn nữa, hợp chất halogen có thể được đưa vào phản ứng amin hóa để tạo thành hợp chất có công thức 9. Phản ứng thường được thực hiện bằng cách sử dụng rượu như metanol hoặc etanol, diclometan, cloform, tetrahydrofuran, diethylete, toluen, N,N-dimetylformamit hoặc tương tự mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng với sự có mặt của amin hữu cơ như pyridin, trietylamin hoặc diethylisopropylamin, hoặc kali cacbonat, vốn có thể được sử dụng làm bazơ trong phản ứng amin hóa. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là nhiệt độ lạnh đến nhiệt độ nóng, tốt nhất là nhiệt độ phòng đến nhiệt độ nóng.

Ở bước 7, hợp chất có công thức 9, được sản xuất ở bước (6), được khử nhóm bảo vệ theo phương pháp đã được biết đến trong tổng hợp hữu cơ, qua đó tạo thành hợp chất ba vòng có công thức 1a.

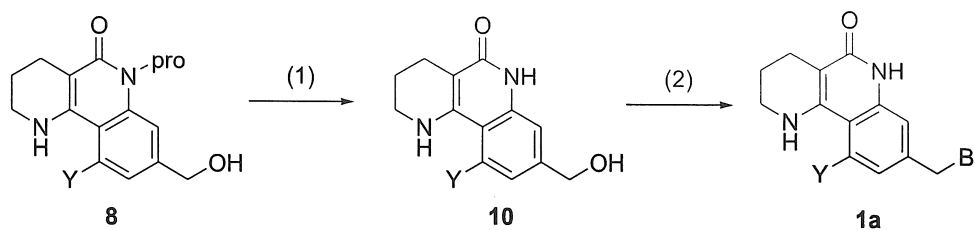
Phương pháp tổng hợp 2

Ngoài ra, theo sáng chế, như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 2 dưới đây, các hợp chất ba vòng của sáng chế, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối được dụng của nó có thể được sản xuất theo phương pháp bao gồm các bước:

(1) loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 8, được sản xuất ở bước (5) của sơ đồ phản ứng 1, nhờ phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 10; và

(2) đưa hợp chất có công thức 10, được sản xuất ở bước (1), vào phản ứng halogen hóa và amin hóa với hợp chất amin, qua đó sản xuất hợp chất có công thức 1a.

[Sơ đồ phản ứng 2]



trong đó Y, B và pro được định nghĩa như trên.

Sau đây, từng bước sẽ được mô tả chi tiết.

Ở bước (1), hợp chất có công thức 8, được sản xuất ở bước (5) của sơ đồ phản ứng 1, được khử nhóm bảo vệ theo phương pháp đã được biết đến trong tổng hợp hữu cơ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 10.

Ở bước (2), hợp chất có công thức 10, được sản xuất ở bước (1), được halogen hóa và amin hóa với amin hữu cơ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 1a. Ở bước này, việc chuyển hợp chất halogen có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tribromophosphin, tetrabromometan, thionyl clorua hoặc chất khác có thể chuyển nhóm hydroxyl thành halogen, trong dung môi như cloform, axetonitril, diclometan hoặc dung môi khác mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là từ nhiệt độ lạnh đến nhiệt độ phòng. Hơn nữa, hợp chất halogen hóa có thể được đưa vào phản ứng amin hóa để tạo thành hợp chất có công thức 9. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng rượu như metanol hoặc etanol, diclometan, cloform, tetrahydrofuran, diethylete, toluen, N,N-dimetylformamit mà không ảnh hưởng xấu đến phản ứng, với sự có mặt của amin hữu cơ như pyridin, trietylamin hoặc diethylisopropylamin, hoặc kali cacbonat vốn có thể được sử dụng làm bazơ trong phản ứng amin hóa. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là từ nhiệt độ lạnh đến nhiệt độ nóng, tốt nhất là nhiệt độ phòng đến nhiệt độ nóng.

Phương pháp tổng hợp 3

Ngoài ra, theo sáng chế, như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 3 dưới đây, các hợp chất ba vòng của sáng chế, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang

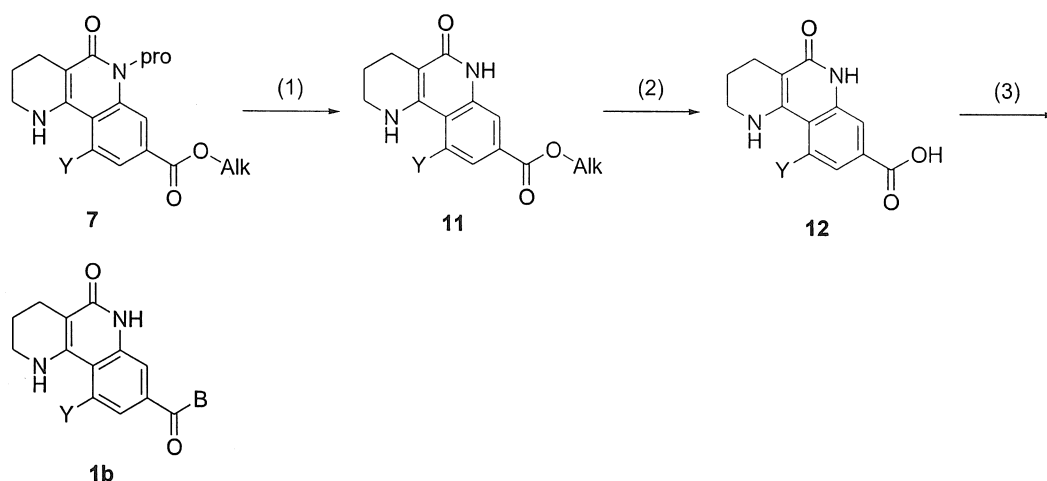
của nó, hoặc muối được dụng của nó có thể được sản xuất theo phương pháp bao gồm các bước:

(1) loại bỏ nhóm bảo vệ khỏi hợp chất có công thức 7, được sản xuất ở bước (4) của sơ đồ phản ứng 1, bằng phản ứng khử nhóm bảo vệ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 11;

(2) bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch kali hydroxit hoặc natri hydroxit vào hợp chất có công thức 11, được sản xuất ở bước (1), qua đó tạo thành hợp chất có công thức 12, là axit cacboxylic thủy phân; và

(3) đưa hợp chất có công thức 12, được sản xuất ở bước (2), vào phản ứng cộng hợp với amin hữu cơ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 1b.

[Sơ đồ phản ứng 3]



trong đó: Y và B được định nghĩa theo công thức 1 ở trên, Alk là C₁-C₁₀ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, và pro là nhóm bảo vệ như nhóm aryl, nhóm benzyl, nhóm benzyloxymetyl, nhóm para-metoxyl benzyl (PMB), nhóm metoxymetyl (MOM) hoặc nhóm tương tự khác, tốt nhất là nhóm para-metoxyl benzyl(PMB) hoặc nhóm metoxymetyl (MOM).

Sau đây, từng bước sẽ được mô tả chi tiết.

Ở bước (1), hợp chất có công thức 7, được sản xuất ở bước (4) của sơ đồ phản ứng 1, được khử nhóm bảo vệ theo phương pháp đã được biết đến trong tổng hợp hữu cơ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 11.

Ở bước (2), dung dịch of kali hydroxit hoặc natri hydroxit được nhỏ giọt từ từ vào hợp chất có công thức 11, được sản xuất ở bước (1), qua đó tạo thành hợp chất có công thức (12), là axit cacboxylic thủy phân. Phản ứng được thực hiện trong dung môi rượu như metanol hoặc etanol, là dung môi không ảnh hưởng xấu đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng thường được thực hiện ở nhiệt độ lạnh đến nhiệt độ nóng, tốt nhất là nhiệt độ phòng. Phản ứng có thể được thực hiện dưới điều kiện thủy phân este thông thường.

Ở bước (3), hợp chất có công thức 12, được sản xuất ở bước (2), được đưa vào phản ứng amit hóa với amin hữu cơ với sự có mặt của chất phản ứng cộng hợp, qua đó tạo thành hợp chất của công thức 1b. Thông thường, chất phản ứng cộng hợp được sử dụng là 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)- cacbodiimit (EDCI), 1,3-dioxyclohexyl cacboimit (DCC), 1,1-cacbonyl diimidazol hoặc chất tương tự khác có sẵn trên thị trường. Mặc dù phản ứng có thể được thực hiện mà không cần sử dụng bất kỳ bazơ nào, nhưng phản ứng thường được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi như axetonitril, dimetyl formamit, diclometan hoặc một số dung môi khác không ảnh hưởng xấu đến phản ứng, với sự có mặt của 4-dimethylaminopyridin, pyridin, trietylamin, diethylisopropylamin, N-metylmorpholin hoặc dimetylphenylamin, vốn là bazơ thường được sử dụng trong phản ứng amit hóa. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là từ nhiệt độ lạnh đến nhiệt độ nóng, tốt nhất là nhiệt độ lạnh hoặc nhiệt độ phòng.

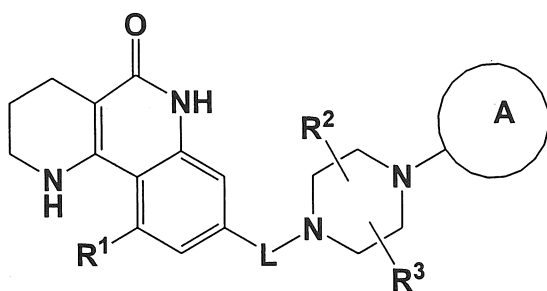
Sản phẩm mong muốn được sản xuất theo sơ đồ phản ứng như được mô tả trên đây có thể được tách và tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường như sắc ký cột, kết tinh, hoặc phương pháp phù hợp khác.

Các hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được bào chế thành muối được dụng và solvat theo phương pháp thông thường đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Dược phẩm bao gồm hợp chất ba vòng, cách sử dụng dược phẩm này, và phương pháp điều trị sử dụng dược phẩm này

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh gây ra bởi hoạt tính PARP-1, tankyrase-1 hoặc tankyrase-2, dược phẩm chứa thành phần hoạt tính là hợp chất ba vòng được biểu diễn bởi công thức 1, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó L, vòng A, R¹, R² và R³ được định nghĩa như trên.

Các bệnh gây ra bởi hoạt tính PARP-1, tankyrase-1 hoặc tankyrase-2 bao gồm đau thần kinh, động kinh, đột quỵ, bệnh mất trí nhớ Alzheimer, bệnh rối loạn vận động Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh múa giật Huntington, tâm thần phân liệt, đau mãn tính hoặc cấp tính, tổn thương não do thiếu máu cục bộ, tổn thương thần kinh, suy giảm thần kinh, chấn thương và tổn thương thần kinh, các bệnh thoái hóa thần kinh, các bệnh về tim mạch như chứng xơ vữa động mạch, tăng lipid máu, tổn thương mô tim mạch, bệnh động mạch vành, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, sốc tim và các bệnh tương tự, bệnh thần kinh tiểu đường, viêm xương khớp, loãng xương, ung thư và các bệnh tương tự.

Các hợp chất ba vòng theo sáng chế hoặc muối của nó có thể ức chế hoạt tính poly(ADP-riboza)polymeraza và do đó có thể được sử dụng có hiệu quả để phòng hoặc điều trị các bệnh do hoạt tính PARP-1, tankyrase-1 hoặc tankyrase-2, cụ thể như đau thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tim mạch, bệnh thần kinh tiểu đường, bệnh viêm, loãng xương, hoặc ung thư.

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng theo nhiều con đường khác nhau cho động vật, bao gồm chuột, gia súc và người. Theo sáng chế, con đường sử dụng dược phẩm của sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn, đường miệng, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, trong động mạch, trong tủy sống, trong màng cứng, trong tim, qua da, dưới da, trong ổ bụng, trong da, qua đường tiêu hóa, bôi ngoài da, dưới lưỡi hoặc đường trực tràng.

Ngoài ra, tốt nhất là dược phẩm được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ngoài đường tiêu hóa” bao gồm tiêm dưới da, tiêm trong da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm trong khớp, trong bao hoạt dịch, trong màng cứng, trong thương tổn, tiêm nội sọ và tiêm truyền.

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm một hay nhiều chất mang được dụng, một hay nhiều tá dược và/hoặc chất pha loãng.

Các ví dụ về chất mang được dụng bao gồm chất rắn và/hoặc chất lỏng như etanol, glyxerol, nước và chất tương tự khác. Lượng chất mang trong chế phẩm điều trị có thể trong khoảng 5-99% (w/w%) so với khối lượng tổng số của chế phẩm điều trị hoặc hỗn hợp trị liệu. Ví dụ về tá dược và chất pha loãng được dụng bao gồm chất độn tương thích không độc, chất kết dính, chất làm phân rã, chất đệm, chất bảo quản, chất làm ẩm, chất bôi trơn, hương liệu, chất làm dày, chất màu, chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù và các chất khác. Các tá dược và chất pha loãng như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn, lactoza, dextroza, saccharoza, sorbitol, mannitol, xyliton, erythritol, mantitol, tinh bột, cao su acacia, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metylxenluloza, xenluloza tinh thể, polyvinyl pyrrolidon, nước, metylhydroxy benzoat, propylhydroxy benzoat, bột tan (talc), magie stearat, và dầu khoáng, và những người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể biết được những chất mang, tá dược, và chất pha loãng được dụng khác có thể được sử dụng.

Để sử dụng, dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được bào chế thành dạng liều uống qua đường miệng như dạng viên, dạng bột, dạng hạt nhỏ, viên nén, viên nang, dạng huyền dịch, dung dịch để sử dụng

bên trong, dạng nhũ tương, xi-rô hoặc dạng khác, công thức để sử dụng ngoài đường tiêu hóa như thuốc đạn hoặc dung dịch tiêm vô trùng theo phương pháp của sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng chế phẩm vô trùng tiêm được, cụ thể như huyền dịch trong nước hoặc trong dầu vô trùng tiêm được. Huyền dịch có thể được công thức hóa theo kỹ thuật đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật sử dụng chất phân tán hoặc chất làm ẩm thích hợp (cụ thể như Tween 80), và chất tạo huyền phù. Công thức vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch vô trùng tiêm được hoặc huyền dịch vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi tiêm được không độc, cụ thể như dung dịch trong 1,3-butandiol. Chất dẫn và dung môi tương thích có thể được sử dụng là mannitol, nước, dung dịch Ringer hoặc dung dịch isotonic natri clorua. Ngoài ra, dầu cố định vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Với mục đích này, dầu cố định nhẹ bất kỳ có kích thích thấp có thể được sử dụng, bao gồm mono hoặc diglyxerit tổng hợp. Axit béo, như axit oleic và dẫn xuất glyxerit của nó hữu dụng trong bào chế chế phẩm tiêm được cũng như các dầu tự nhiên được dùng (cụ thể như dầu oliu hoặc dầu cọ), cụ thể là các dạng polyoxyetylat của nó.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường miệng ở dạng liều thích hợp theo đường miệng bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn, viên nang, viên nén, dung dịch và huyền dịch trong nước.

Dược phẩm theo sáng chế cũng được sử dụng ở dạng thuốc đạn qua đường hậu môn. Dược phẩm dạng thuốc đạn có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất của sáng chế với tá dược không kích thích phù hợp tạo thành dạng rắn ở nhiệt độ phòng nhưng chuyển thành dạng lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng. Tá dược bao gồm, nhưng không giới hạn, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Sử dụng bôi tại chỗ dược phẩm theo sáng chế hữu ích khi điều trị khu vực hoặc cơ quan có thể tiếp cận bằng cách bôi tại chỗ. Để bôi tại chỗ trên da, dược phẩm có thể được công thức hóa với thuốc mỡ phù hợp bao gồm thành phần hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang. Các chất mang hợp

chất của sáng chế để bôi tại chỗ bao gồm, nhưng không giới hạn, dầu khoáng, parafin lỏng, dầu trắng, propylen glycol, polyoxyetylen, hợp chất polyoxypropylen, sáp nhũ tương hóa và nước. Ngoài ra, dược phẩm có thể được công thức hóa với kem dưỡng phù hợp hoặc kem có chứa hợp chất hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang. Chất mang phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn, dầu khoáng, sorbital monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xetearyl, 2-octyldodecanol, rượu benzyl alcohol và nước. Dược phẩm của sáng chế cũng có thể ử dụng bôi tại chỗ đối với đường ruột dưới dạng chế phẩm thuốc đạn trực tràng hoặc chế phẩm dung nạp phù hợp. Miếng dán tại chỗ trên da cũng được sử dụng.

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng thuốc xịt mũi hoặc thuốc hít. Chế phẩm như vậy được bào chế theo kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm và có thể được bào chế thành dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng benzyl alcohol hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, các chất kích thích hấp thụ để làm tăng khả dụng sinh học, flocacbon, và/hoặc các chất hòa tan hoặc phân tán khác.

Hợp chất được mô tả trên đây có trong dược phẩm của sáng chế với lượng có hiệu quả trị liệu hoặc lượng có hiệu quả dự phòng. Mặc dù liều tốt nhất của hợp chất của sáng chế thay đổi tùy thuộc vào tình trạng và thể trọng của người bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh, loại thuốc, và con đường và thời gian dùng thuốc, nhưng liều dùng có thể được lựa chọn phù hợp bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả mong muốn, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được sử dụng một hoặc một vài lần mỗi ngày với liều 0,0001-1000 mg/kg, tốt nhất là 0,01-500 mg/kg. Dược phẩm của sáng chế có thể bao gồm hợp chất có công thức 1 với lượng 0,0001-50% (w/w) so với khối lượng tổng số của dược phẩm.

Dược phẩm của sáng chế còn có thể bao gồm một hay nhiều thành phần hoạt tính thể hiện hiệu quả giống hoặc tương tự ngoài hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất hợp chất ba vòng được sử dụng để bào chế thuốc dùng cho phòng hoặc điều trị các bệnh khác nhau gây ra bởi hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2. Để bào chế thuốc, hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 có thể được trộn với tá dược, chất pha loãng, chất mang được dùng hoặc thành phần cần thiết khác, và cũng có thể được kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác để tạo thành công thức hỗn hợp có hiệu quả hiệp lực.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh khác nhau gây ra bởi hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, phương pháp bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả hợp chất ba vòng cho động vật, bao gồm người. Phương pháp phòng hoặc điều trị theo sáng chế bao gồm ức chế hoặc ngăn ngừa triệu chứng của bệnh cũng như điều trị bệnh, trước khi xuất hiện các triệu chứng bằng cách sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1. Trong kiểm soát bệnh, liều dự phòng hoặc trị liệu của thành phần hoạt tính sẽ thay đổi theo tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và cũng có thể thay đổi theo con đường thành phần hoạt tính được sử dụng. Liều và tần suất liều cũng có thể thay đổi theo tuổi, thể trọng, và sự đáp ứng của bệnh nhân. Phác đồ liều dùng phù hợp có thể được lựa chọn dễ dàng bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cùng với việc xem xét các yếu tố trên. Ngoài ra, phương pháp phòng hoặc điều trị theo sáng chế còn có thể bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu của các thành phần hoạt tính bổ sung có lợi cho việc điều trị bệnh cùng với hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, trong đó thành phần hoạt tính bổ sung có thể thể hiện hiệu quả hiệp lực cùng với hợp chất có công thức 1 hoặc hiệu quả phụ trợ.

Các thông tin đề cập về dược phẩm, cách sử dụng và phương pháp điều trị của sáng chế có thể được sử dụng phù hợp với nhau trừ khi mâu thuẫn với nhau.

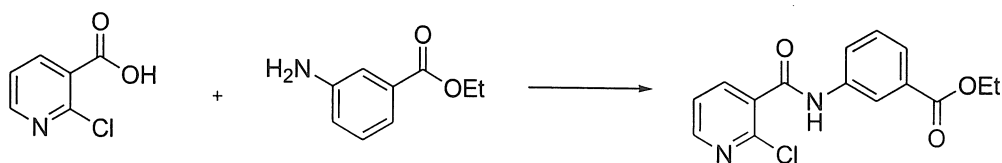
Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả để phòng hoặc điều trị bệnh đau thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tim mạch, bệnh thần kinh tiểu đường, bệnh viêm, loãng xương hoặc ung thư.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn cùng với việc tham khảo các ví dụ. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các ví dụ được mô tả nhằm mục đích làm rõ sáng chế để người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu được và làm theo được mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp 8-{[4-(4-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua

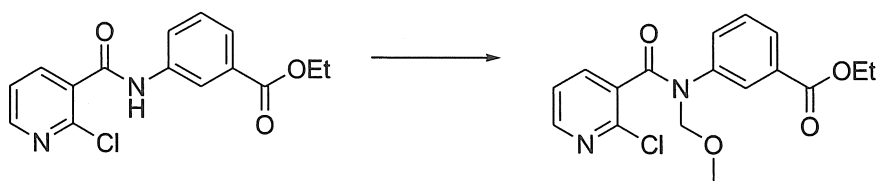
Bước 1: Tổng hợp etyl 3-(2-clonicotinamido)benzoat



Axit 2-clonicotinic (1,049 kg, 6,66 mol) được hòa tan trong diclometan (6 lít), rồi tiếp đó etyl-3-aminobenzoat (1,000 kg, 6,05 mol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được làm lạnh về 0°C, và 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-cacbodiimit hydroclorua (EDC, 1,600 kg, 9,08 mol) và 1-hydroxy-benzotrizol hydrat (HOBT, 245g, 1,82 mol) được bổ sung, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước, rồi tiếp đó lớp dung môi hữu cơ được tách khỏi lớp nước và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Sản phẩm được sấy bằng magie sunfat khan, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat và hexan, và được sấy dưới áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (1,584 kg, 86%, chất rắn màu vàng).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,53 (dd, $J=1,6\text{Hz}$, $4,4\text{Hz}$, 1H), 8,41(s, 1H), 8,21(dd, $J=2,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$, 1H), 8,14(s, 1H), 8,08-8,05(m, 1H), 7,89-7,87(m, 1H), 7,49(t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,42(dd, $J=4,8\text{Hz}$, $7,2\text{Hz}$, 1H), 4,37(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 1,38(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

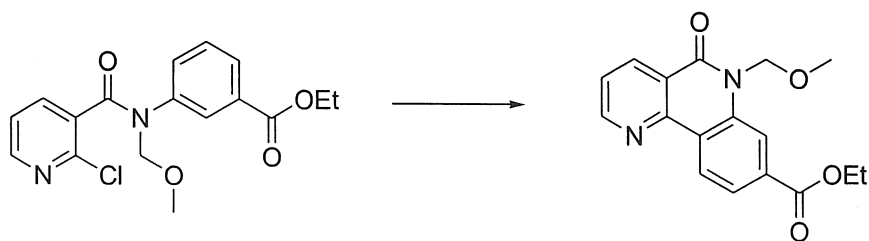
Bước 2: Tổng hợp etyl 3-[2-clo-N-(metoxymetyl)nicotinamido]benzoat



Hợp chất (527 g, 1,73 mol) được sản xuất ở bước 1 được hòa tan trong diclometan (5,27 l) và được làm lạnh về 0°C, rồi tiếp đó metoxymetyl clorua (278 g, 3,46 mol) được bổ sung. Bổ sung nhỏ giọt natri iodua (39 g, 0,15 mol) và tetrabutylamoni bromua (223 g, 0,69 mol). Dung dịch natri hydroxit được hòa tan trong nước (100 ml) được bổ sung trong 30 phút, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Phản ứng được dừng lại để bổ sung nước, rồi tiếp đó lớp dung môi hữu cơ được tách và được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat và nước được bổ sung vào căn cô đặc, và lớp dung môi hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy bằng magie sunfat khan, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn (517 g, 86%, chất rắn màu vàng) thu được mà không cần tinh chế thêm (517 g, 86%, chất rắn màu vàng).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,24(d, $J=4,8\text{Hz}$ 1H), 7,87-7,85(m, 2H), 7,53-7,41(m, 2H), 7,31(t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,12-7,09(m, 1H), 5,30(s, 2H), 4,34(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,55(s, 3H), 1,38(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Bước 3: Tổng hợp etyl 6-(metoxymetyl)-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-cacboxylat

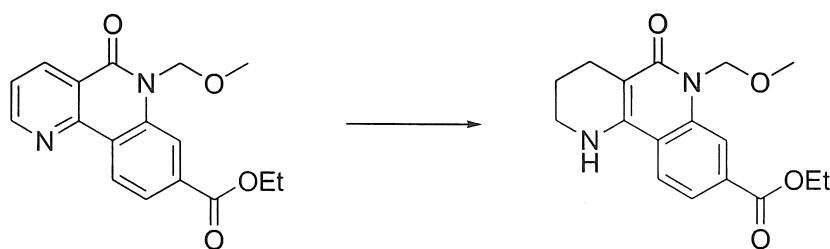


Hợp chất (774 g, 2,22 mol) được sản xuất ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4,5 l), rồi tiếp đó tributylphosphin (247 g, 1,23 mol), paladi(II) axetat (137 g, 0,61 mol) và kali cacbonat (676 g, 4,89 mol) được bổ sung, sau đó phản ứng ở 120°C trong 1 giờ. Nhiệt độ được hạ xuống 60°C, rồi tiếp đó phản ứng được dừng lại bằng nước đá, sau đó lọc để thu được chất rắn. Metanol được bổ sung

nhỏ giọt vào chất rắn thu được, sau đó khuấy trong 1,5 giờ, rồi tiếp đó lọc để thu được hợp chất mong muốn (308g, 44%, chất rắn màu trắng).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,05(dd, $J=2,0\text{Hz}$, 4,4Hz, 1H), 8,93-8,91(m, 1H), 8,78-8,74(m, 1H), 8,30(s, 1H), 8,05-8,03(m, 1H), 7,59(dd, $J=4,4\text{Hz}$, 8,0Hz, 1H), 5,88(s, 2H), 4,46(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,50(s, 3H), 1,46(t, $J=6,8\text{Hz}$, 1H).

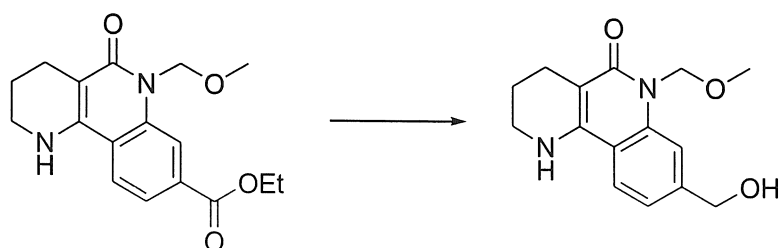
Bước 4: Tổng hợp etyl 6-(metoxymetyl)-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-cacboxylat



Hợp chất (257 g, 0,82 mol) được sản xuất ở bước 3, tetrahydrofuran (3 l) và nước (3 l) được bổ sung rồi tiếp đó 10%-paladi (51 g, 20 wt%) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện khí hydro (4 bar) trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc qua màng lọc xê-lit để loại bỏ paladi, rồi tiếp đó được chiết bằng diclometan. Sản phẩm chiết được cô đặc dưới áp suất thấp, và khi lượng còn lại của diclometan đạt đến 2 lít, hexan (3 lít) được bổ sung, sau đó khuấy trong 1,5 giờ. Sản phẩm rắn tạo ra được lọc để thu được hợp chất mong muốn (325 g, 52%, chất rắn màu trắng).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,22(d, $J=1,2\text{Hz}$, 1H), 7,86(dd, $J=1,2\text{Hz}$, 8,4Hz, 1H), 7,49(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,78(s, 2H), 4,42(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,49-3,46(m, 1H), 3,43(s, 3H), 2,72(t, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 2,00-1,98(m, 1H), 1,43(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

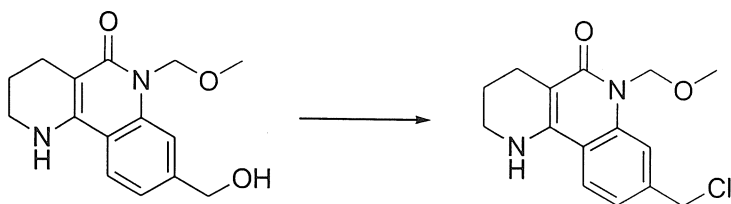
Bước 5: Tổng hợp 8-(hydroxymetyl)-6-(metoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5-(6H)-on



Bổ sung vào hợp chất (50 g, 160 mmol) được sản xuất ở bước 4 với tetrahydrofuran (1 l) và metanol (0,3 l), tiếp đó làm lạnh về 0°C. Natri borohydrua (36g, 96 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch rồi tiếp đó dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cho phản ứng ở 60°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh về nhiệt độ phòng, rồi tiếp đó phản ứng được dừng lại bằng nước, sau đó dung dịch phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 2N. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp, và chất rắn được lọc và được rửa bằng nước và axeton, qua đó thu được hợp chất mong muốn (44 g, 99 %, chất rắn màu vàng).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 7,82(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,41(s, 1H), 7,14(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,07(s, 1H), 5,58(s, 2H), 5,34(s, 1H), 4,59(s, 2H), 3,40-3,30(m, 2H), 3,25(s, 3H), 2,50-2,46(m, 2H), 1,83-1,80(m, 2H).

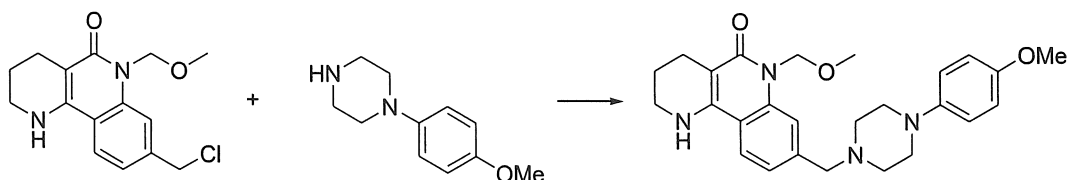
Bước 6: Tổng hợp 8-(clometyl)-6-(metoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on



Bổ sung vào hợp chất (54 mg, 0,19 mmol) được sản xuất ở bước 5 với diclometan (5 ml), rồi tiếp đó thionyl clorua (0,028 ml, 0,39 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ ở 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, diclometan và nước ở 0°C được bổ sung vào dung dịch phản ứng, dung dịch tiếp đó được sấy bằng magie sunfat khan. Sản phẩm thu được được cô đặc dưới áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (37 mg, hiệu suất: 44%, chất rắn màu vàng). Hợp chất thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD); δ 7,72(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7,30(s, 1H), 7,21(dd, $J=8,8\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 4,68(s, 2H), 3,41(t, $J=5,4\text{Hz}$, 2H), 2,59(t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 1,92-1,88(m, 2H).

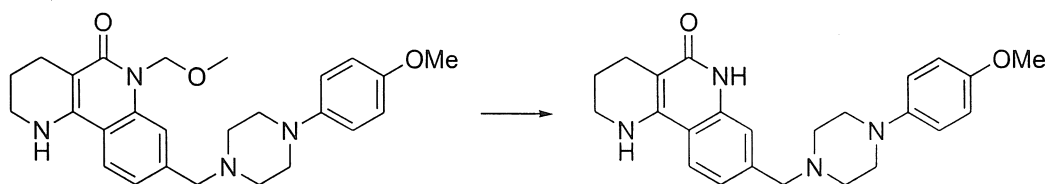
Bước 7: Tổng hợp 6-(metoxymetyl)-8-{[4-(4-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on



Bổ sung vào hợp chất (100 mg, 0,34 mmol) được sản xuất ở bước với metanol (5,0 ml) được bổ sung, rồi tiếp đó 1-(4-metoxyphenyl)piperazin (108 mg, 0,41 mmol) và trimetylamin. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được cô đặc, rồi tiếp đó được chiết bằng diclometan, và lớp dung môi hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:9) để thu được hợp chất mong muốn (115 mg, hiệu suất: 75%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7,52(s, 1H), 7,41-7,39(m, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,91-6,89(m, 2H), 6,85-6,82(m, 2H), 5,75(s, 2H), 3,77(s, 3H), 3,67(s, 2H), 3,49-3,43(m, 5H), 3,12-3,10(m, 4H), 2,70-2,63(m, 6H), 2,10-1,95(m, 2H).

Bước 8: Tổng hợp 8-{[4-(4-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on

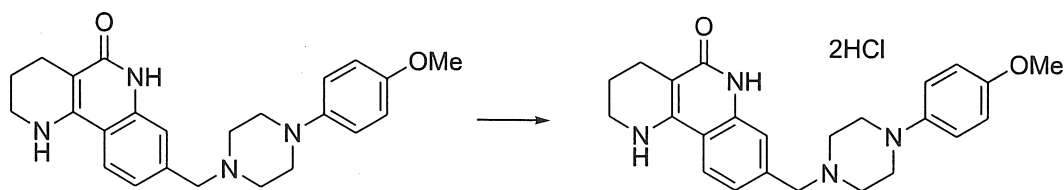


Hợp chất (115 mg, 0,26 mmol) được sản xuất ở bước 7 được hòa tan trong diclometan (10 ml), rồi tiếp đó được bổ sung axit trifloaxetic (2 ml) và được làm nóng bằng bình ngưng hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được chiết bằng diclometan, và được chiết một hoặc nhiều lần bằng

diclometan trong dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Sản phẩm chiết được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol =1:9) để thu được hợp chất mong muốn (68 mg, hiệu suất: 65%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,40(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,312(br, 1H), 7,25-7,20(m, 1H), 6,90(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,83(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 4,99(s, 1H), 3,77(s, 1H), 3,70(s, 2H), 3,49-3,46(m, 2H), 3,14-3,09(m, 6H), 2,73-2,71(m, 4H), 1,98-1,97(m, 2H).

Bước 9: Tổng hợp 8-{[4-(4-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua



Hợp chất (68 mg, 0,17 mmol) được sản xuất ở bước 8 được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó dung dịch axit clohydric 1,25 M trong metanol (2 ml) được bổ sung, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, chất rắn được tạo ra bằng etyl axetat và được lọc để thu được hợp chất mong muốn (83 mg, hiệu suất: 100%, chất rắn).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,05(s, 1H), 11,1-10,9(br, 1H), 8,34(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,84-7,78(m, 1H), 7,75(s, 1H), 7,35(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,27(d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 5,00-4,60(m, 2H), 4,10(s, 3H), 4,04(d, $J=13,2\text{Hz}$, 2H), 3,80-3,74(m, 4H), 3,63-3,58(m, 2H), 3,44-3,41(m, 2H), 2,92-2,88(m, 2H), 2,34-2,32(m, 2H).

Ví dụ 2: Tổng hợp 8-{[4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-10-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua

Sử dụng 8-clometyl-10-metoxy-6-metoxymetyl-2,3,4,6-tetrahydro-1H-benzo[h][1,6]naphthyridin-5-on và 1-(4-flophenyl)piperazin, hợp chất mong muốn

(17 mg, hiệu suất: 64%, chất rắn màu trắng) thu được theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 1.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,91(br, 1H), 11,66(br, 1H), 7,45(s, 1H), 7,15-6,95(m, 5H), 4,40(br, 2H), 4,01(s, 3H), 3,80-3,65(m, 2H), 3,45-3,30(m, 2H), 3,30-3,15(m, 4H), 2,70-2,30(m, 4H), 1,90-1,70(m, 2H).

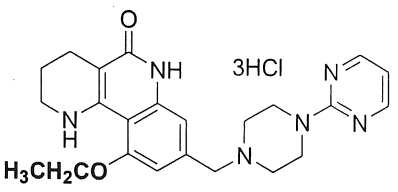
Ví dụ 3: Tổng hợp 10-etoxy-8-{[4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on trihydroclorua

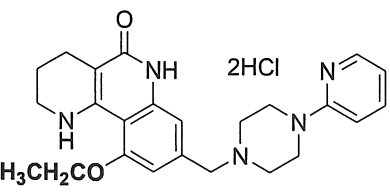
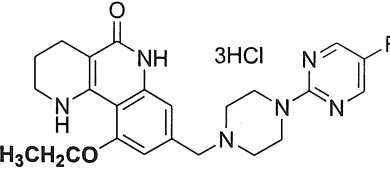
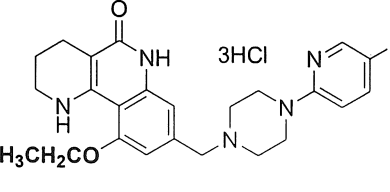
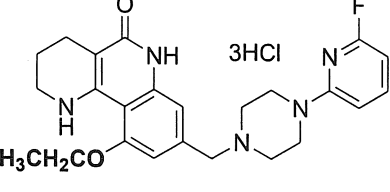
Sử dụng 8-clometyl-10-etoxy-6-metoxymetyl-2,3,4,6-tetrahydro-1H-benzo[h][1,6]naphthyridin-5-on và 1-(4-flophenyl)piperazin, hợp chất (36 mg, 0,07 mmol, 87%) thu được theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 1.

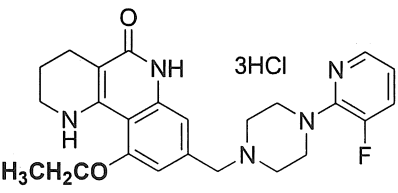
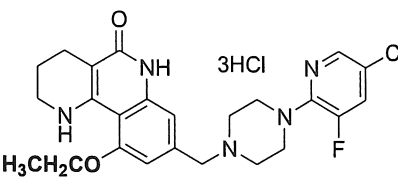
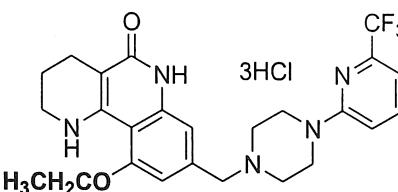
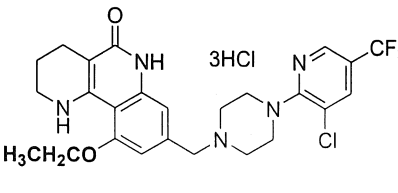
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,03(s, 1H), 10,60-10,45(br, 1H), 7,42(s, 1H), 7,12-7,08(m, 2H), 7,04-6,98(m, 2H), 6,88(s, 1H), 4,35(d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 4,26(q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,73(d, $J=12,8\text{Hz}$, 2H), 3,21-3,17(m, 4H), 3,17-3,06(m, 4H), 1,80-1,70(m, 2H), 1,45(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H).

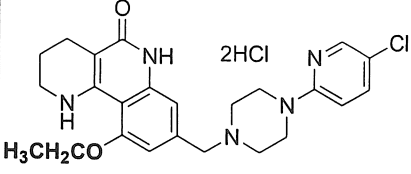
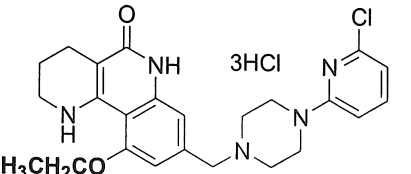
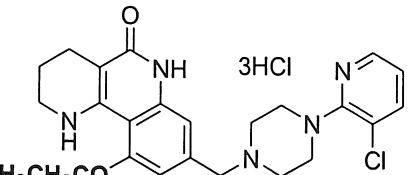
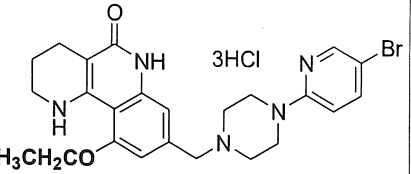
Hợp chất của ví dụ 4-114 được bào chế theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 1-3, ngoại trừ các chất thay thế được thay đổi như mô tả trên bảng 1 dưới đây.

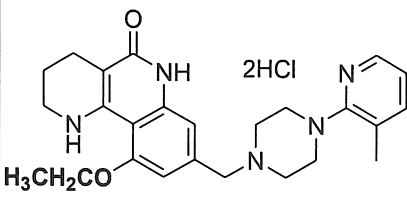
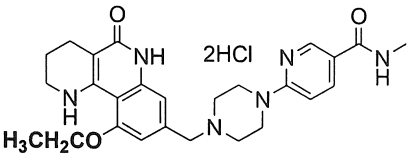
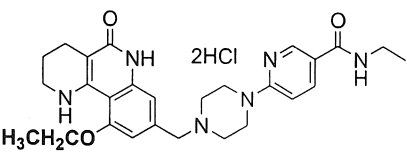
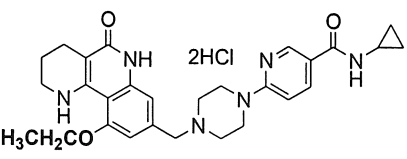
[Bảng 1]

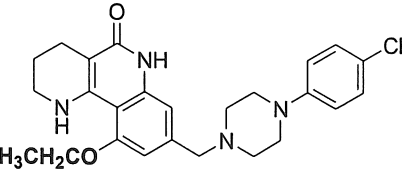
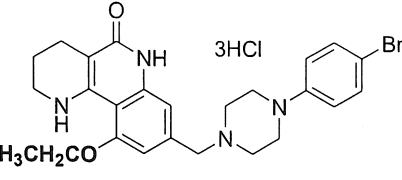
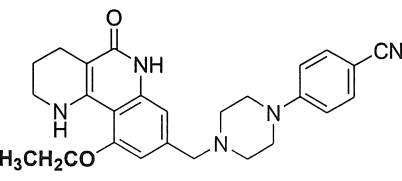
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
4		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,68(br s, 1H), 11,53(s, 1H), 8,44(s, 2H), 7,35(s, 1H), 6,95(s, 1H), 6,76(s, 1H), 4,69(d, $J=14,6\text{Hz}$, 2H), 4,32(s, 4H), 3,47(t, $J=12,4\text{Hz}$, 2H), 3,77(s, 4H), 3,07(s, 2H), 2,51(s, 2H), 1,78(s, 2H), 1,45(t, $J=5,3\text{Hz}$, 3H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
5		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12,10-11,90(m, 1H), 11,62(s, 1H), 8,12(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,94-7,92(m, 2H), 7,39(s, 1H), 7,27(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,00-7,69(m, 2H), 4,48-4,45(m, 2H), 4,36-4,31(m, 4H), 3,70-3,60(m, 2H), 3,45-3,30(m, 4H), 3,30-3,10(m, 2H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H), 1,45(t, $J=3,8$, 3H)
6		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,79(br, 1H), 11,69(br, 1H), 8,55(s, 2H), 7,41(s, 1H), 6,99(s, 1H), 4,62-4,50(m, 2H), 4,39-4,28(m, 4H), 3,33-3,51(m, 6H), 3,02-3,15(br, 2H), 2,38-2,50(m, 2H), 1,81-1,70(m, 2H), 1,47-1,44(m, 3H)
7		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,81(br, 2H), 8,15(s, 1H), 7,61(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,45(s, 1H), 7,02(s, 1H), 7,00(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,34-4,33(m, 4H), 4,27(d, $J=13,2\text{Hz}$, 4H), 3,40-3,31(m, 6H), 3,16-3,11(m, 2H), 1,79(br, 2H), 1,45(t, $J=6,6\text{Hz}$, 3H)
8		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,72(br, 1H), 11,56(s, 1H), 7,62-7,60(m, 1H), 7,24(s, 1H), 6,98-6,95(m, 2H), 6,76-6,71(m, 1H), 4,33-4,22(m, 6H), 3,48-3,37(m, 6H), 3,09(s, 2H), 2,51(s, 2H), 1,77(s, 2H), 1,43(t, $J=5,6\text{Hz}$, 3H)

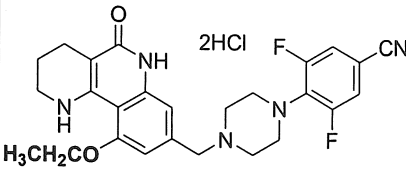
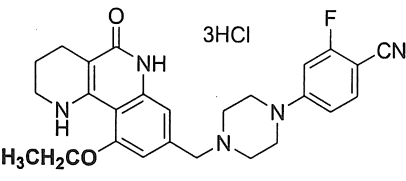
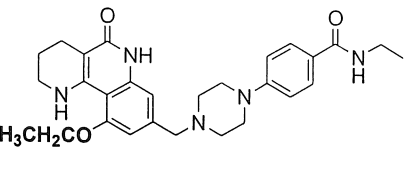
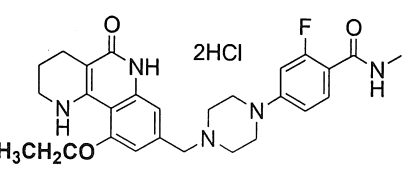
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
9		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,72(s, 1H), 11,65(br, 1H), 8,06(s, 1H), 7,62-7,57(m, 1H), 7,39(s, 1H), 7,00(s, 2H), 4,04-4,31(m, 4H), 3,49-3,33(m, 6H), 3,20-3,16(m, 2H), 1,78(s, 2H), 1,44(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)
10		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,65(s, 1H), 8,07(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,83(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,79(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,36(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,62(s, 1H), 4,18(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,47(s, 2H), 3,45-3,35(m, 4H), 3,35-3,25(m, 4H), 2,42(t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 1,75(t, $J=5,4\text{Hz}$, 2H), 1,41(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)
11		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,55(br, 1H), 11,35(s, 1H), 7,84-7,82(m, 1H), 7,32(s, 1H), 7,28-7,21(m, 1H), 7,17(d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 6,09(s, 1H), 4,42-4,30(m, 6H), 3,45-3,35(m, 6H), 3,12(s, 2H), 2,51(s, 2H), 1,98(s, 2H), 1,44(t, $J=6,3\text{Hz}$, 3H)
12		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,72(br, 1H), 11,20(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,28(s, 1H), 7,32(s, 1H), 6,91(s, 1H), 4,34-4,28(m, 6H), 4,10-4,07(m, 2H), 3,35-3,21(m, 6H), 2,51(s, 2H), 1,98(s, 2H), 1,50-1,44(m, 3H)

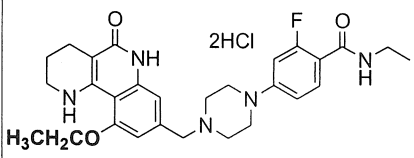
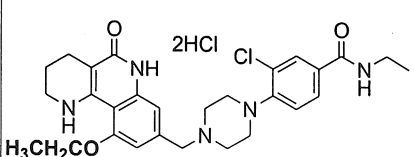
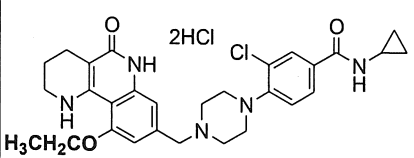
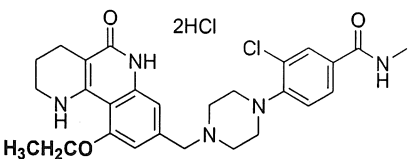
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
13		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,19(s, 1H), 11,10-11,00(m, 1H), 8,18(s, 1H), 7,72(d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 7,16(s, 1H), 6,98(d, <i>J</i> =9,2Hz, 1H), 6,87(s, 1H), 4,36-4,26(m, 4H), 3,35-3,29(m, 6H), 3,20-3,00(m, 4H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H), 1,45(t, <i>J</i> =7,0Hz, 3H)
14		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,49(br, 1H), 11,25(s, 1H), 7,64(t, <i>J</i> =7,3Hz, 1H), 7,26(s, 1H), 6,89-6,87(m, 2H), 6,78(d, <i>J</i> =6,8Hz, 1H), 4,31-4,29(m, 6H), 3,44-3,35(m, 6H), 3,10(s, 2H), 2,51(s, 2H), 1,77(s, 2H), 1,44(t, <i>J</i> =6,3Hz, 3H)
15		¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD); δ 8,23(dd, <i>J</i> =4,8, 1,2Hz, 1H), 7,83(dd, <i>J</i> =8,0, 1,6Hz, 1H), 7,36(s, 1H), 7,31(s, 1H), 7,08(q, <i>J</i> =2,8Hz, 1H), 4,52(s, 2H), 4,47(q, <i>J</i> =6,8Hz, 2H), 4,00(br, 2H), 3,60(t, <i>J</i> =5,6Hz, 4H), 3,43(br, 4H), 2,72(t, <i>J</i> =6,8Hz, 2H), 2,00-1,96(m, 2H), 1,58(t, <i>J</i> =6,8Hz, 3H)
16		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,49(s, 1H), 10,87(br, 1H), 8,23(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,80(dd, <i>J</i> =6,8, 1,9Hz, 1H), 7,54(d, <i>J</i> =8,3Hz, 1H), 7,19(s, 1H), 4,36-4,24(m, 6H), 3,38-3,22(m, 6H), 3,11(s, 2H), 2,51(s, 2H), 1,78(s, 2H), 1,45(t, <i>J</i> =6,8Hz, 3H)

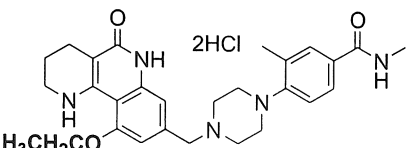
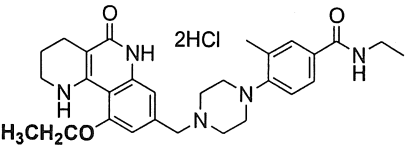
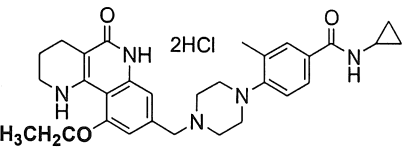
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
17		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,71(s, 1H), 11,59(br, 1H), 8,14(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,39(s, 1H), 7,15(s, 1H), 7,04(s, 1H), 4,39(s, 2H), 4,34-4,33(m, 4H), 3,38-3,34(m, 6H), 2,28(s, 3H), 1,77(s, 2H), 1,44(t, $J=6,3\text{Hz}$, 3H)
18		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,73(br, 1H), 11,55(s, 1H), 8,62(s, 1H), 8,39(br s, 1H), 8,07(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,35(s, 1H), 7,02(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 6,94(s, 1H), 4,32-4,26(m, 6H), 3,49-3,46(m, 2H), 3,36-3,33(m, 4H), 3,11-3,08(m, 2H), 2,76(s, 3H), 2,37-2,32(m, 2H), 1,77(s, 2H), 1,44(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)
19		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12,11(br, 1H), 12,02(s, 1H), 8,62(s, 1H), 8,16(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,49(s, 1H), 7,10(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,05(s, 1H), 4,55-4,52(m, 4H), 4,37-4,25(m, 6H), 3,59-3,56(m, 2), 3,41-3,14(m, 8H), 1,79(s, 2H), 1,45(t, $J=6,1\text{Hz}$, 3H), 1,10(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H)
20		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,76(br, 1H), 11,55(s, 1H), 8,67(s, 1H), 8,06-8,04(m, 1H), 7,36(s, 1H), 7,00(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 6,94(s, 1H), 4,45-4,48(m, 2H), 4,33-4,25(m, 4H), 3,51-3,49(m, 2H), 3,37-3,33(m, 4H), 3,11-3,08(m, 2H), 1,77(s, 2H), 1,44(t,

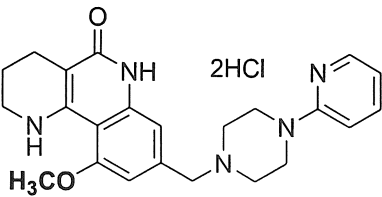
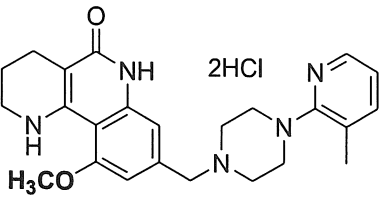
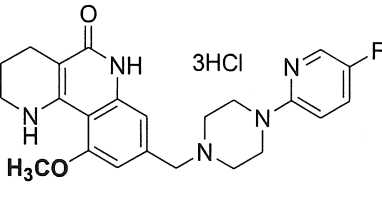
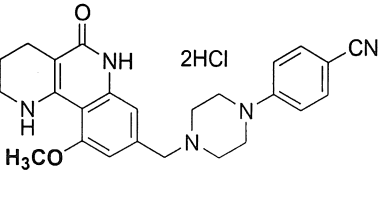
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
		$J=6,83\text{Hz}$, 3H), 0,69(s, 2H), 0,67(s, 2H), 0,55(s, 1H)
21		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,90-11,70(m, 2H), 7,44(s, 1H), 7,29(s, 1H), 7,27(s, 1H), 7,01-6,98(m, 3H), 4,80-4,10 (m, 6H), 3,80(d, $J=12,0\text{Hz}$, 2H), 3,40-3,17(m, 6H), 2,60-2,40(m, 2H), 1,85-1,17(m, 2H), 1,52-1,40(m, 3H)
22		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,50(s, 2H), 7,41(s, 1H), 7,39(s, 1H), 7,34(s, 1H), 6,95-6,93(m, 3H), 4,52-4,29(m, 6H), 3,80(d, $J=12,4\text{Hz}$, 2H), 3,37-3,14(m, 6H), 2,50-2,47(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H), 1,44(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H)
23		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,66(s, 1H), 7,78(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,36(s, 1H), 7,02(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 6,98(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 6,79(s, 1H), 6,26(s, 1H), 4,24-4,15(m, 6H), 3,48(s, 2H), 3,17(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 2,42(t, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 1,75(s, 2H), 1,41(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

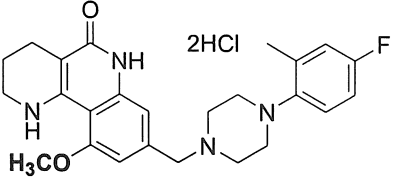
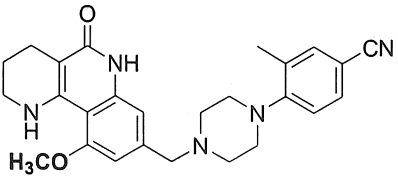
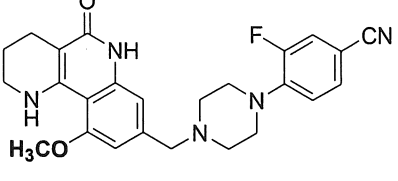
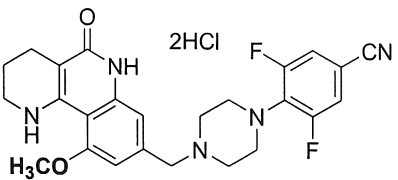
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
24		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,59(br, 1H), 11,38(s, 1H), 7,79(d, J =13,1Hz, 1H), 7,63(d, J =8,3Hz, 1H), 7,31(s, 1H), 7,21(d, J =8,5Hz, 1H), 6,93(s, 1H), 4,36-4,29(m, 6H), 3,70-3,67(m, 2H), 3,43-3,36(m, 6H), 3,24(s, 2H), 1,76(s, 2H), 1,44(t, J =6,5Hz, 3H)
25		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,60(br, 1H), 11,40(s, 1H), 7,81(d, J =13,3Hz, 1H), 7,66(d, J =8,5Hz, 1H), 7,31(s, 1H), 7,24(d, J =8,5Hz, 1H), 6,93(s, 1H), 4,33-4,29(m, 6H), 3,71-3,62(m, 2H), 3,43-3,36(m, 6H), 3,22(s, 2H), 1,76(s, 2H), 1,45(t, J =6,7Hz, 3H)
26		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,43(br, 1H), 11,41(s, 1H), 7,96(s, 1H), 7,64-7,62(m, 2H), 7,35(s, 1H), 7,15(d, J =8,3Hz, 1H), 6,95(s, 1H), 4,38(s, 2H), 4,32(d, J =6,8Hz, 2H), 3,67-3,64(m, 2H), 3,38-3,23(m, 10H), 2,31(s, 2H), 2,27(s, 3H), 1,77(s, 2H), 1,44(t, J =6,8Hz, 3H)
27		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,30(s, 1H), 11,09(s, 1H), 7,25(s, 1H), 7,07-6,93(m, 4H), 4,36(s, 2H), 4,29(d, J =7,2Hz, 1H), 3,35-3,32(m, 4H), 3,30-3,18(m, 2H), 3,12(br, 4H), 2,50-2,46(m, 2H), 2,26(s, 3H), 1,80-1,70(m, 2H), 1,45(t, J =6,6Hz, 3H)

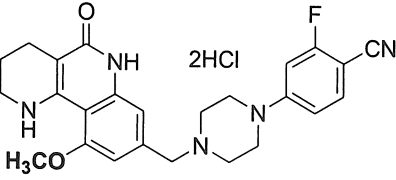
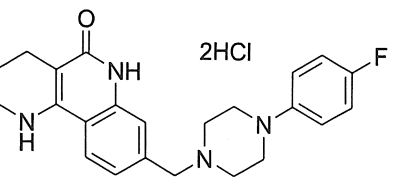
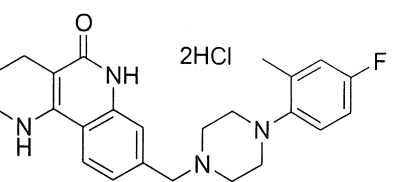
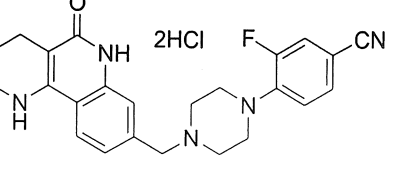
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
28		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,28(br, 2H), 7,78(s, 1H), 7,75(s, 1H), 7,24(s, 1H), 6,91(s, 1H), 4,35(br, 2H), 4,29(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,60-3,40(m, 6H), 3,40-3,30(m, 2H), 2,55-2,40(m, 4H), 1,80-1,70(m, 2H), 1,44(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)
29		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,62(br, 1H), 11,15(s, 1H), 7,78(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,19(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,03(s, 1H), 6,92(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 6,86(s, 1H), 4,32-4,27(m, 6H), 4,13-4,01(m, 2H), 3,43-3,34(m, 6H), 3,16(s, 2H), 1,76(s, 2H), 1,44(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)
30		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,64(s, 1H), 8,14(s, 1H), 7,69(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 7,35(s, 1H), 6,92(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,78(s, 1H), 6,61(s, 1H), 4,16(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 4,08-4,07(m, 2H), 3,24-3,15(m, 8H), 2,41(t, $J=5,6\text{Hz}$, 2H), 1,74(br, 2H), 1,56(s, 2H), 1,40(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,07(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H)
31		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,86-11,75(m, 1H), 11,52(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,60(t, 1H, 8,4), 7,41(s, 1H), 7,00-6,97(m, 1H), 6,86-6,78(m, 1H), 4,36-4,32(m, 4H), 3,38-3,30(m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,80-2,70(m, 2H), 2,60-2,40(m, 4H), 2,35-2,34(m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H), 1,45(t, $J=6,2\text{Hz}$, 3H)

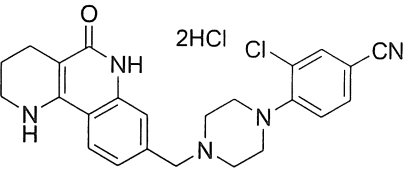
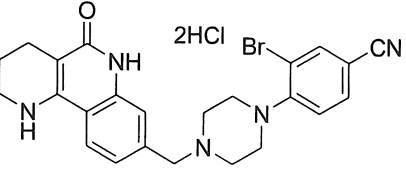
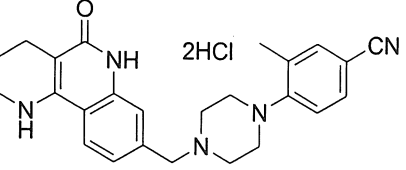
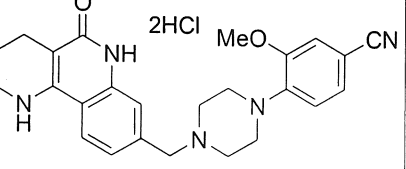
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
32		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,55-11,40(br, 1H), 11,30(s, 1H), 7,89-7,81(m, 2H), 7,32(s, 1H), 6,93(s, 1H), 6,83-6,80(m, 1H), 4,35-4,30(m, 4H), 3,36-3,17(m, 6H), 2,81(t, $J=6,2\text{Hz}$, 2h), 2,5(br, 4H), 1,85-1,70(m, 2H), 1,50-1,40(m, 3H), 1,15(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H)
33		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,32(s, 1H), 8,51(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,83(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,28(s, 1H), 7,30(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 6,95(s, 1H), 4,39(s, 2H), 4,33(d, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,52-3,41(m, 4H), 3,41-3,33(m, 6H), 3,26-3,24(m, 4H), 2,75(s, 3H), 1,77(s, 2H), 1,45(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)
34		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,65(br, 1H), 11,54(s, 1H), 8,49(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,80(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,39(s, 1H), 7,24(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 6,99(s, 2H), 4,40(s, 2H), 4,33(s, 2H), 3,49(d, $J=9,7\text{Hz}$, 2H), 3,37-3,27(m, 8H), 2,82(s, 1H), 1,77(s, 2H), 1,44(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 0,68(s, 2H), 0,55(s, 2H)
35		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,34(s, 1H), 8,51(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,82(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,28(s, 1H), 7,26(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 6,95(s, 1H), 4,39(s, 2H), 4,31(d, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,56-3,45(m, 4H), 3,40-

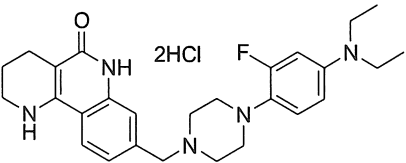
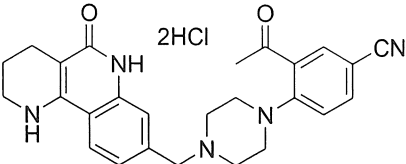
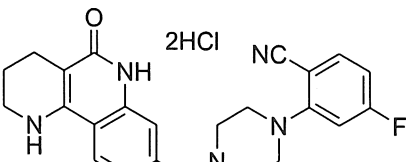
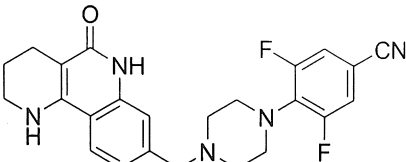
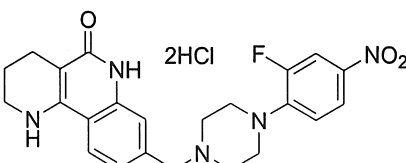
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
		3,36(m, 6H), 3,26-3,24(m, 4H), 2,75(s, 3H), 1,77(s, 2H), 1,44(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)
36		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,50(s, 1H), 11,44(br s, 1H), 8,33(d, $J=3,9\text{Hz}$, 1H), 7,68(s, 1H), 7,66(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,37(s, 1H), 7,06(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 6,98(s, 1H), 4,38(s, 2H), 4,34-4,29(m, 8H), 2,74(s, 3H), 2,27(s, 3H), 1,77(s, 2H), 1,45(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)
37		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,58(s, 2H), 8,36(s, 1H), 7,68-7,65(m, 2H), 7,42(s, 1H), 7,05(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,00(s, 1H), 4,39(s, 2H), 4,34-4,32(m, 2H), 3,56-3,33(m, 10H), 2,27(s, 3H), 1,77(s, 2H), 1,45(s, 3H), 1,10(s, 3H)
38		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,32(s, 2H), 11,22(br, 1H), 8,31(s, 1H), 7,66(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,28(s, 1H), 7,05(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 6,94(s, 1H), 4,37(s, 2H), 4,32(d, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 3,49-3,45(m, 2H), 3,38-3,19(m, 8H), 2,81(s, 1H), 2,26(s, 3H), 1,76(s, 2H), 1,44(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 0,67(d, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 0,53(s, 2H)

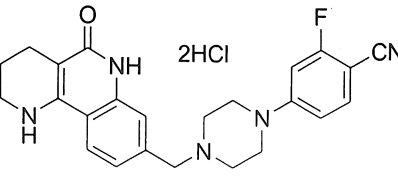
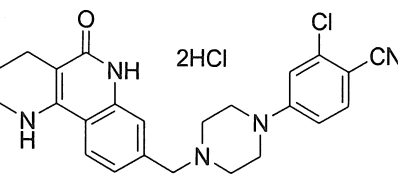
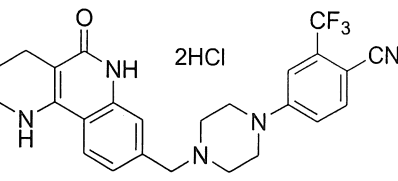
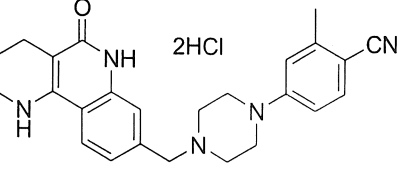
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
39		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,21(br, 2H), 8,13(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 7,80-7,65(m, 1H), 7,16(s, 1H), 7,10-7,00(m, 1H), 6,87(s, 1H), 6,90-6,80(m, 1H), 4,40-4,20(m, 4H), 3,95(s, 3H), 3,45-3,25(m, 4H), 3,20-3,05(m, 2H), 2,55-2,40(m, 4H), 1,80-1,70(m, 2H)
40		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,72(br, 2H), 8,13(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1 H), 7,75(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,40(s, 1H), 7,12(t, $J=7,2\text{ Hz}$, 1H), 7,01(s, 1H), 4,60-4,10(m, 6H), 3,98(s, 3H), 3,70-3,60(m, 2H), 3,60-3,40(m, 2H), 3,40-3,20(m, 4H), 2,26(s, 3H), 1,80-1,70(m, 2H)
41		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,68(br, 2H), 8,17(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1 H), 7,72(d, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 7,40(s, 1H), 7,12(t, $J=7,2\text{ Hz}$, 1H), 7,01(s, 1H), 4,64-4,07(m, 6H), 3,99(s, 3H), 3,73-3,24(m, 2H), 3,63-3,41(m, 2H), 3,42-3,22(m, 4H), 1,81-1,73(m, 2H)
42		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12,02(br, 2H), 7,70-7,60(m, 2H), 7,55-7,40(br, 1H), 7,10-6,95(m, 3H), 4,39(br, 2H), 4,30-3,90(m, 9H), 3,50-3,20(m, 4H), 3,20-3,10(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H)

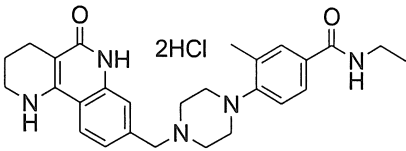
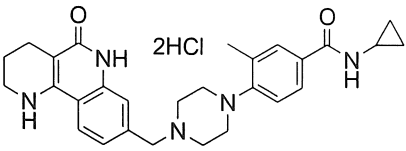
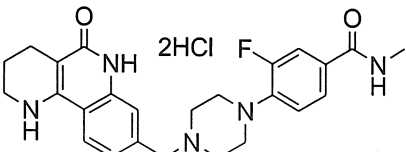
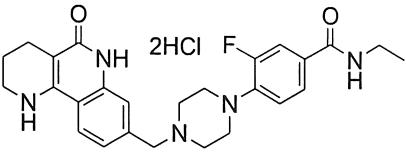
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
43		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12,09(br, 1H), 11,74(br, 1H), 7,50(s, 1H), 7,09(s, 1H), 7,05-6,90(m, 3H), 4,37(br, 2H), 3,96(s, 3H), 3,40-3,30(m, 2H), 3,25-3,10(m, 4H), 3,10-2,95(m, 4H), 2,45-2,40(m, 2H), 1,80-1,65(m, 2H)
44		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 7,53-7,51(m, 2H), 7,37-7,34(m, 2H), 7,18-7,16(m, 1H), 4,63(s, 2H), 4,13(s, 3H), 3,61-3,55(m, 4H), 3,46-3,27(m, 2H), 2,72-2,67(m, 2H), 2,34(s, 3H), 2,05-1,90(m, 2H)
45		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,68(br, 1H), 7,70(d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 7,57(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,42(s, 1H), 7,12(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,79(s, 1H), 6,61(s, 1H), 4,07(s, 3H), 3,88(br, 2H), 3,45-3,25(m, 6H), 3,25-3,15(m, 4H), 2,45-2,35(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)
46		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,89(br, 1H), 11,81(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,74(s, 1H), 7,45(s, 1H), 7,04(s, 1H), 4,40(br, 2H), 4,00(s, 3H), 3,80-3,60(m, 2H), 3,60-3,25(m, 6H), 3,30-3,10(m, 2H), 2,55-2,45(m, 4H), 1,77(m, 2H)

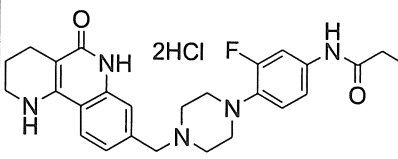
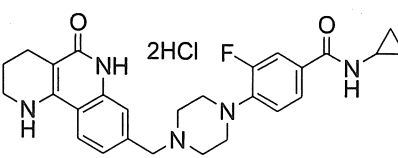
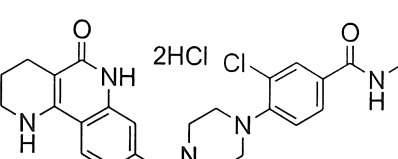
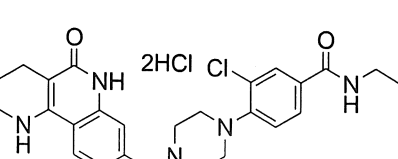
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
47		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,74(br, 1H), 11,53(br, 1H), 7,69(t, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07(d, <i>J</i> =14Hz, 1H), 7,00-6,90(m, 2H), 4,35(br, 2H), 4,15-4,05(m, 2H), 3,98(s, 3H), 3,90-3,60(m, 2H), 3,20-3,10(m, 4H), 2,65-2,45(m, 4H), 1,80-1,70(m, 2H)
48		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,76(br, 1H), 11,37(br, 1H), 8,06(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,59(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,48(s, 1H), 7,15-7,05(m, 2H), 7,05-6,95(m, 2H), 4,44(br, 2H), 3,75-3,65(m, 2H), 3,40-3,30(m, 2H), 3,30-3,10(m, 4H), 2,60-2,45(m, 4H), 1,85-1,75(m, 2H)
49		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,44(br, 1H), 11,00(br, 1H), 7,97(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,51(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,40(s, 1H), 7,10-6,95(m, 3H), 4,44(d, <i>J</i> =4,0 Hz, 2H), 4,20-3,80(m, 2H), 3,30-3,20(m, 2H), 3,15-3,00(m, 4H), 2,60-2,40(m, 4H), 2,25(s, 3H), 1,90-1,70(m, 2H)
50		¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD); δ 8,15(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,88(s, 1H), 7,67(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,45-7,43(m, 2H), 7,15-7,11(m, 1H), 4,57(s, 2H), 3,72(d, <i>J</i> =12,0Hz, 2H), 3,65-3,48(m, 4H), 3,53-3,24(m, 4H), 2,70-2,68(m, 2H), 1,97-1,96(m, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
51		^1H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 8,17(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,86(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,68(d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,30(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,62(s, 2H), 3,70-3,56(m, 4H), 3,46(t, $J=10,8\text{Hz}$, 2H), 3,34-3,25(m, 4H), 2,74(t, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 2,03-2,00(m, 2H)
52		^1H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 7,92(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,72(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,65(dd, $J=8,4$, 2,0Hz, 1H), 7,30(s, 1H), 7,24-7,19(m, 2H), 3,67(s, 2H), 3,43(t, $J=3,4\text{Hz}$, 2H), 3,17(br, 4H), 2,69(br, 4H), 2,61(t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,93(t, $J=5,6\text{Hz}$, 2H)
53		^1H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 7,46-7,44(m, 2H), 7,07(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 6,85(s, 1H), 6,77(s, 1H), 3,94(s, 3H), 3,58(s, 2H), 3,38-3,36(m, 2H), 2,99(br, 4H), 2,63(br, 4H), 2,55(t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 2,27(s, 3H), 1,85-1,82(m, 2H)
54		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,08(s, 1H), 10,73(br, 1H), 7,87(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,37-7,35(m, 3H), 7,30(s, 1H), 7,01(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 4,39(s, 1H), 3,82(s, 3H), 3,66-3,05(m, 12H), 1,82-1,70(m, 2H)

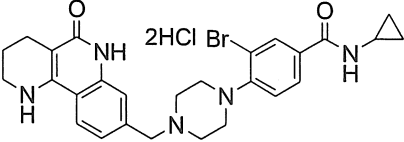
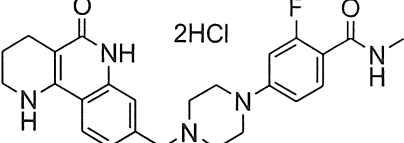
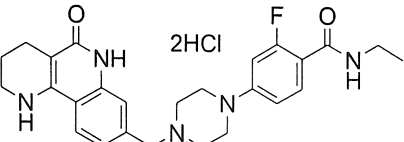
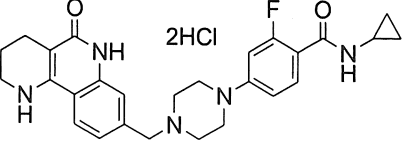
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
55		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,99(s, 1H), 7,06-7,02(m, 2H), 6,95-6,92(m, 2H), 6,84(d, $J=14,4\text{Hz}$, 1H), 6,54(d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 3,52(s, 2H), 3,50-3,30(m, 4H), 3,12-3,02(m, 2H), 2,72-2,65(m, 2H), 2,60-2,38(m, 4H), 2,38-2,30(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)
56		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,19(s, 1H), 10,73(br, 1H), 7,94(s, 1H), 7,90-7,85(m, 2H), 7,37(d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,29(s, 1H), 7,25(d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 4,42(br, 2H), 3,42-3,15(m, 12H), 2,57(s, 3H), 1,78(br, 2H)
57		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,47(s, 1H), 11,38(br, 1H), 7,98(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,53(s, 1H), 7,40(s, 2H), 7,14(s, 2H), 7,00(s, 1H), 4,42(s, 2H), 3,64-3,62(m, 2H), 3,40-3,23(m, 10H), 1,80(s, 2H)
58		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 8,15(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,82(s, 1H), 7,64(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42(s, 1H), 4,57(s, 2H), 3,60-3,50(m, 8H), 3,37-2,27(m, 2H), 2,71(t, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 2,00-1,98(m, 2H)
59		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,26(s, 2H), 8,10-8,00(m, 2H), 7,94(d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,47(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,35(s, 1H), 7,28-7,24(m, 1H), 4,42(s, 2H), 3,87-3,79(m, 4H), 3,50-3,20(m, 6H), 2,50-2,47(m, 2H), 1,82-1,79(m, 2H)

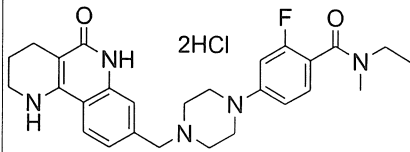
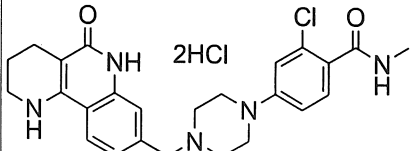
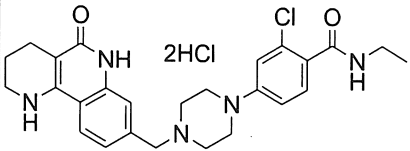
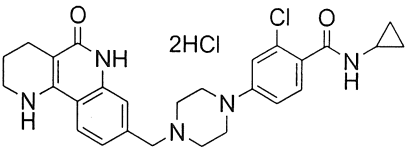
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
60		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,38(br, 2H), 7,95(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,69(t, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,48(d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,34(s, 1H), 7,06(d, <i>J</i> =13,6Hz, 1H), 6,92(dd, <i>J</i> =9,2Hz, 1,6Hz, 1H), 4,39(br, 2H), 4,18-4,05(m, 2H), 3,48-3,25(m, 4H), 3,20-3,05(m, 2H), 2,50-2,40(m, 4H), 1,85-1,70(m, 2H)
61		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,38-11,31(m, 2H), 7,95(d, <i>J</i> =8,3Hz, 1H), 7,76(d, <i>J</i> =8,3Hz, 1H), 7,47(d, <i>J</i> =8,3Hz, 1H), 7,32(s, 1H), 7,26(s, 1H), 7,05(d, <i>J</i> =8,7Hz, 1H), 4,38(s, 2H), 4,15(d, <i>J</i> =13,6Hz, 2H), 3,43-3,29(m, 6H), 3,16-3,04(m, 4H), 1,80(s, 2H)
62		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,18(s, 1H), 11,10-10,95(br, 1H), 7,93-7,88(m, 2H), 7,39-7,36(m, 2H), 7,30-7,27(m, 2H), 4,37(s, 2H), 4,21(d, <i>J</i> =13,6Hz, 2H), 3,41-3,01(m, 4H), 3,14-3,12(m, 2H), 2,50(br, 4H), 1,79-1,78(m, 2H)
63		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,24(s, 1H), 11,01(m, 1H), 7,91(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,58(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,48-7,36(m, 1H), 7,30(s, 1H), 7,01(s, 1H), 6,91(d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 4,40-4,39(m, 2H), 4,08-4,01(m, 2H), 3,80-3,50(m, 2H), 3,32-3,25(m, 4H), 3,16-3,11(m, 2H), 2,50-2,47(m, 2H), 2,40(s, 3H), 1,85-1,75(m, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
64		^1H NMR 400MHz, DMSO- d_6 ; δ 11,27(s, 1H), 10,82(br , 1H), 8,34(s, 1H), 7,94(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,68-7,65(m, 2H), 7,46(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,35(s, 1H), 7,06(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 4,44(s, 2H), 3,38-3,23(m, 8H), 3,12-3,06(m, 2H), 2,27(s, 3H), 1,80(s, 2H), 1,09(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H)
65		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,37(s, 1H), 11,10(br , 1H), 8,32(s, 1H), 7,97(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,66-7,63(m, 2H), 7,52(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,39(s, 1H), 7,04(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 4,44(s, 2H), 3,33-3,22(m, 8H), 3,16-3,13(m, 2H), 2,80(s, 1H), 2,27(s, 3H), 1,80(s, 2H), 0,66(d, $J=5,8\text{Hz}$, 3H), 0,54(s, 2H)
66		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,14(s, 1H), 10,55(m, 1H), 8,43-8,34(m, 1H), 7,66-7,62(m, 2H), 7,36-7,31(m, 1H), 7,14-,12(m, 1H), 4,43(s, 2H), 3,41-3,16(m, 10H), 2,75(s, 3H), 2,50-2,46(m, 2H), 1,22-1,20(m, 2H)
67		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,41(s, 1H), 11,26(br s, 1H), 8,47(s, 1H), 7,97(s, 1H), 7,66-7,63(m, 2H), 7,51(s, 1H), 7,39(s, 1H), 7,13(s, 1H), 4,43(s, 2H), 3,58(s, 2H), 3,34-3,16(m, 8H), 1,80(s, 2H), 1,09(s, 3H)

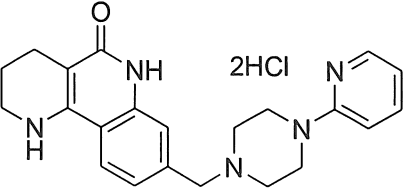
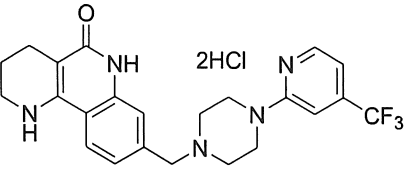
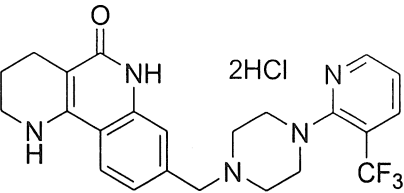
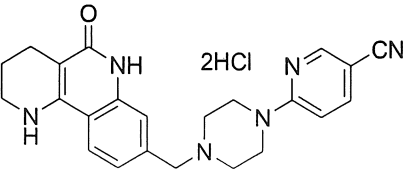
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
68		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,33(s, 1H), 11,10-11,00(m, 1H), 7,94(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,44(m, 1H), 7,37(s, 1H), 7,25-7,00(m, 3H), 4,42(s, 2H), 3,96-3,82(m, 2H), 3,47-3,12(m, 10H), 2,60-2,40(m, 2H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,06(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H)
69		^1H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 8,17(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,90(s, 1H), 7,69(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,57-7,49(m, 2H), 7,08-7,04(m, 1H), 4,58(s, 1H), 3,67-3,64(m, 2H), 3,54(s, 4H), 3,40-3,38(m, 2H), 2,75-2,69(m, 3H), 1,96-1,94(m, 2H), 0,74-0,71(m, 2H), 0,56-0,55(m, 2H)
70		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,18(s, 1H), 10,62(br, 1H), 8,50(s, 1H), 7,91-7,89(m, 2H), 7,81(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,39(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,33(s, 1H), 7,26(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 4,46(s, 2H), 3,57-3,53(m, 2H), 3,49-3,43(m, 2H), 3,41-3,23(m, 8H), 3,13-3,10(m, 2H), 2,76(s, 3H), 1,79(s, 2H)
71		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,17(s, 1H), 10,66(br, 1H), 8,51(s, 1H), 7,94-7,89(m, 2H), 7,82(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,39(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,33(s, 1H), 7,25(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 4,46(s, 2H), 3,52-3,49(m, 2H), 3,43-3,41(m, 2H), 3,32-3,24(m, 8H), 3,16-3,14(m, 2H), 1,80(s, 2H), 1,09(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H)

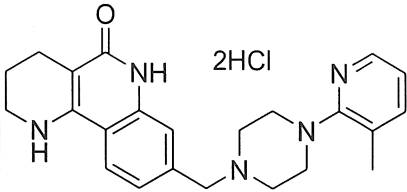
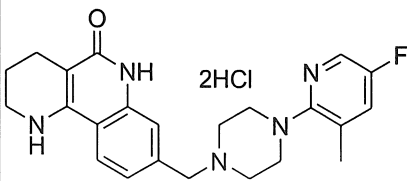
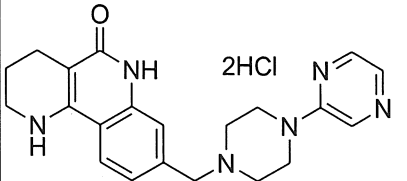
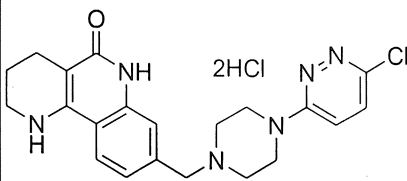
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
		3H)
72		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,16(s, 1H), 10,65(s, 1H), 8,47(d, <i>J</i> =4,0Hz, 1H), 7,90(s, 1H), 7,79(d, <i>J</i> =9,6Hz, 1H), 7,38(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,32(s, 1H), 7,24(d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 4,45(s, 2H), 3,51(d, <i>J</i> =11,6Hz, 2H), 3,42(d, <i>J</i> =11,6Hz, 2H), 3,32(s, 2H), 3,26(d, <i>J</i> =10,0Hz, 2H), 3,16-3,10(m, 3H), 2,84-2,81(m, 1H), 2,50-2,45(m, 2H), 1,60-1,90(m, 2H), 0,71-0,67(m, 2H), 0,50-0,60(m, 2H)
73		¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃); δ 8,84(br, 1H), 7,96(d, <i>J</i> =2,0Hz, 1H), 7,66(dd, <i>J</i> =8,0, 2,0Hz, 1H), 7,35(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,17(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,07(s, 1H), 7,04(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 3,64(s, 2H), 3,46(br, 2H), 3,14-3,13(m, 4H), 2,99(s, 3H), 2,80-2,67(m, 6H), 2,17-1,96(m, 2H)
74		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,46(s, 1H), 11,27(br s, 1H), 8,55(t, <i>J</i> =5,1Hz, 1H), 8,09(s, 1H), 7,99(d, <i>J</i> =8,3Hz, 1H), 7,87(d, <i>J</i> =6,8Hz, 1H), 7,54(d, <i>J</i> =8,3Hz, 1H), 7,42(s, 1H), 7,25(d, <i>J</i> =8,3Hz, 1H), 4,46(s, 2H), 3,48-3,16(m, 14H), 1,80(s, 2H), 1,09(t, <i>J</i> =7,3Hz, 3H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
75		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,12(br, 1H), 8,48(d, <i>J</i> =3,6Hz, 1H), 8,07(s, 1H), 7,89(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,84(d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 7,32(s, 1H), 7,24(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 4,47(s, 2H), 3,39(br, 4H), 3,40-3,30(m, 2H), 2,70-2,60(m, 2H), 2,5(br, 4H), 1,99(s, 1H), 1,85-1,70(m, 2H), 0,69-0,67(m, 2H), 0,55(br, 1H)
76		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,40-11,30(m, 2H), 7,94(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,90-7,80(m, 1H), 7,62-7,57(m, 1H), 7,49(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 6,86-6,83(m, 2H), 4,40(s, 1H), 4,00-3,90(m, 2H), 3,38-3,27(m, 4H), 3,15-3,00(m, 2H), 2,75(s, 3H), 2,50-2,47(m, 4H), 1,90-1,80(m, 2H)
77		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,53(s, 1H), 11,39(br, 1H), 8,00(d, <i>J</i> =8,3Hz, 1H), 7,94-7,90(m, 1H), 7,57(d, <i>J</i> =9,2Hz, 1H), 7,54(d, <i>J</i> =8,7Hz, 1H), 7,39(s, 1H), 6,86-6,82(m, 2H), 4,41(s, 2H), 4,00(d, <i>J</i> =13,1Hz, 1H), 3,34-3,13(m, 12H), 1,80(s, 2H), 1,08(t, <i>J</i> =7,3Hz, 3H)
78		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,15(s, 1H), 10,69(br, 1H), 7,95(br, 1H), 7,88(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,50(br, 1H), 7,34(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,27(s, 1H), 6,83-6,79(m, 2H), 4,39(br, 2H), 3,97(d, <i>J</i> =11,2Hz, 2H), 3,34-3,31(m, 4H), 3,18-3,14(m, 2H),

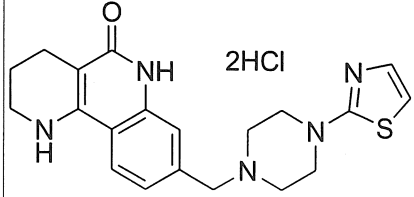
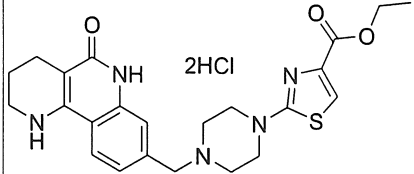
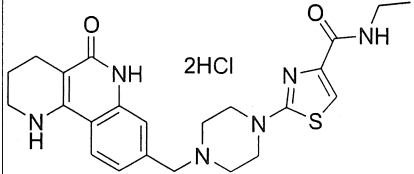
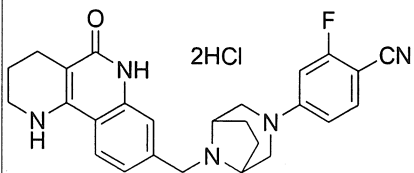
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
		2,65(br, 1H), 1,78(br, 2H), 0,65-0,64(m, 2H), 0,51(br, 2H)
79		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,66(s, 1H), 11,46(br s, 1H), 8,03(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,57(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,42(s, 1H), 7,20-7,19(m, 1H), 6,87-6,82(m, 2H), 4,44(s, 2H), 3,93(d, $J=11,7\text{Hz}$, 2H), 3,42-3,14(m, 12H), 1,79(s, 2H), 1,09-1,06(m, 3H)
80		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,27(s, 1H), 10,92(br s, 1H), 8,14-8,13(m, 1H), 7,93(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,43(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,34-7,32(m, 2H), 7,03(s, 2H), 6,95(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 4,40(s, 2H), 3,96(d, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 3,38-3,27(m, 4H), 3,23-3,16(m, 4H), 2,71(s, 3H), 1,80(s, 2H)
81		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 1,15(s, 1H), 10,70-10,50(m, 1H), 8,20-8,18(m, 1H), 7,90(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,35-7,29(m, 2H), 7,04(s, 1H), 6,94(d, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 4,40(s, 2H), 3,96-3,94(m, 2H), 3,35-3,30(m, 4H), 3,22-3,13(m, 6H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H), 1,08(t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H)
82		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,13(s, 1H), 10,49(br, 1H), 8,25(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 7,88(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,32-7,27(m, 2H), 7,02(s, 1H), 6,92(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 4,39(br, 2H), 3,93(d, $J=9,6\text{Hz}$, 4H), 3,33-3,30(m,

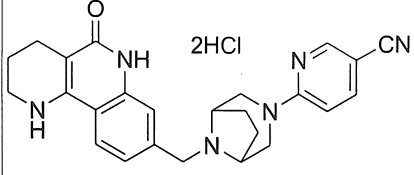
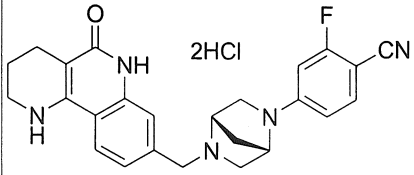
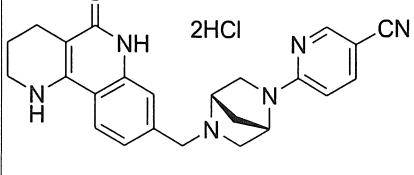
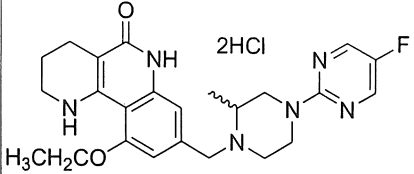
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
		2H), 3,15(br, 5H), 2,75-2,65(m, 2H), 1,78(br, 2H), 0,65-0,64(m, 2H), 0,47(br, 2H)
83		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,24(s, 1H), 11,01(m, 1H), 7,91(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,36(m, 1H), 7,30(s, 1H), 7,01(s, 1H), 6,91(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 4,40-4,39(m, 2H), 4,21(m, 2H), 4,08-4,01(m, 2H), 3,80-3,50(m, 2H), 3,32-3,25(m, 4H), 3,16-3,11(m, 2H), 2,50-2,47(m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H), 1,52(t, $J=6,9\text{Hz}$, 3H)
84		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,53(s, 1H), 11,39(br, 1H), 8,00(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,94-7,90(m, 1H), 7,57(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,54(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,39(s, 1H), 6,86-6,82(m, 2H), 4,41(s, 2H), 4,00(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H) 3,34-3,13(m, 12H), 1,80(s, 2H), 1,08(t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H)
85		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,22(s, 1H), 11,03(br, 1H), 8,48(d, $J=3,2\text{Hz}$, 1H), 7,71(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,53(d, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 7,44(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,34(s, 1H), 4,40(s, 2H), 3,57-3,51(m, 4H), 3,41-3,31(m, 6H), 3,19-3,16(m, 2H), 2,80-2,79(m, 1H), 1,80-1,70(m, 2H), 0,67(d, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 0,541(s, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
86		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,13(s, 1H), 10,75-10,60(br, 1H), 8,15(d, <i>J</i> =4,4Hz, 1H), 7,89(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,74-7,64(m, 1H), 7,34(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,28(s, 1H), 7,04-7,70(m, 1H), 6,81-6,80(m, 1H), 4,38(s, 2H), 3,44(br, 4H), 3,32(br, 2H), 2,70-2,65(m, 2H), 2,50(br, 4H), 2,40-2,30(m, 2H)
87		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,67(s, 1H), 11,45-1,35(br, 1H), 8,80(d, <i>J</i> =5,2Hz, 1H), 8,34(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,83(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,72(s, 1H), 7,66(s, 1H), 7,43(d, <i>J</i> =5,6Hz, 1H), 4,94(d, <i>J</i> =13,2Hz, 2H), 4,80-4,79(m, 2H), 3,78-3,75(m, 8H), 3,54-3,51(m, 2H), 2,25-2,15(m, 2H)
88		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,73(s, 1H), 11,43(br, 1H), 8,55(s, 1H), 8,12(d, <i>J</i> =7,8Hz, 1H), 8,04(d, <i>J</i> =8,6Hz, 1H), 7,60(d, <i>J</i> =8,2Hz, 1H), 7,48(s, 1H), 7,30-7,27(m, 1H), 4,44(s, 2H), 3,54-3,34(m, 10H), 3,31-3,18(s, 2H), 1,79(s, 2H)
89		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,19(s, 1H), 10,93(s, 1H), 8,60(s, 1H), 7,98(d, <i>J</i> =9,2Hz, 1H), 7,90(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,37(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,28(s, 1H), 7,04(d, <i>J</i> =9,2Hz, 1H), 4,56(d, <i>J</i> =13,6Hz, 2H), 4,37(s, 2H), 3,38-3,32(m, 2H), 3,20-3,00(m, 2H), 2,50-2,47(m, 2H), 1,90-1,70(m, 2H)

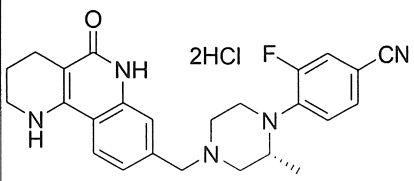
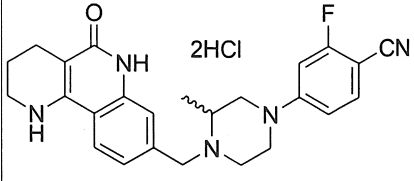
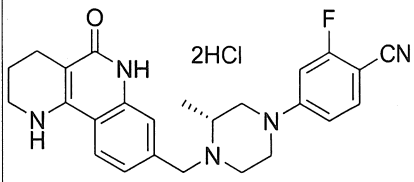
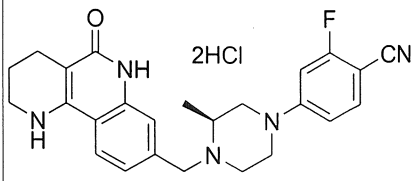
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
90		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,78(br, 1H), 11,67(br, 1H), 8,16(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 8,08(d, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,88(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,62(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,49(s, 1H), 7,20(t, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 4,47(br, 2H), 3,80-3,70(m, 2H), 3,60-3,45(m, 2H), 3,45-3,25(m, 4H), 2,60-2,45(m, 4H), 2,31(s, 3H), 1,85-1,75(m, 2H)
91		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,78(s, 1H), 11,36(br, 1H), 8,11(s, 1H), 8,07(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,62-7,57(m, 2H), 7,49(s, 1H), 4,44(s, 2H), 3,44-3,28(m, 12H), 2,25(s, 3H), 1,81(s, 2H)
92		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12,13(s, 1H), 11,78(br, 1H), 8,47(br, 1H), 8,20(s, 1H), 8,16(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,97(br s, 1H), 7,66(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,56(s, 1H), 4,43(s, 2H), 3,54-3,25(m, 8H), 3,13-3,09(s, 2H), 2,55(s, 2H), 1,80(s, 2H)
93		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,36(s, 1H), 11,16(br, 1H), 7,94(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,66(d, $J=9,3\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,42(m, 2H), 7,32(s, 1H), 4,44-4,36(m, 4H), 3,43-3,33(m, 8H), 3,14-3,11(m, 2H), 1,78(s, 2H)

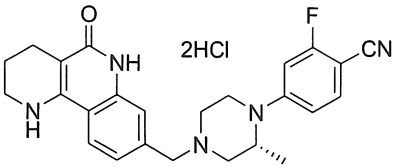
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
94		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,28(s, 1H), 10,92(br, 1H), 8,30(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,92(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,42(d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,33(s, 1H), 4,40(s, 2H), 3,83(d, $J=12,1\text{Hz}$, 1H), 3,38-3,18(m, 10H), 1,78(s, 2H)
95		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 8,56(s, 1H), 7,93(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 7,74(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 7,24(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 6,81(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 3,68(br, 6H), 3,43(t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 2,88(s, 3H), 2,63-2,62(m, 6H), 1,97-1,92(m, 2H)
96		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 8,56(d, $J=1,2\text{Hz}$, 1H), 7,83(dd, $J=9,0, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,73(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,30(s, 1H), 7,23(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 6,80(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 3,68(br, 6H), 3,44-3,34(m, 4H), 2,63-2,61(m, 6H), 1,93(t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 1,20(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)
97		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 8,54(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,91(dd, $J=8,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,73(d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,30(s, 1H), 7,22(d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 6,78(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 3,66-3,64(m, 6H), 3,43(t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 2,81-2,79(m, 1H), 2,63-2,57(m, 6H), 1,92(t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 0,78-0,75(m, 2H), 0,62-0,58(m, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
98		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,46(br, 2H), 7,98(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,50(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,37(s, 1H), 7,27(d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 7,02(d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 4,42(s, 2H), 4,08-3,14(m, 12H), 1,81(br, 2H)
99		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,64(s, 1H), 11,60(br, 1H), 8,01(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,81(s, 1H), 7,54(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,41(s, 1H), 4,41(s, 2H), 4,22(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 4,10-3,30(m, 10H), 2,50-1,75(m, 4H), 1,24(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)
100		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 7,70(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,34(s, 1H), 7,27(s, 1H), 7,20(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 3,62(s, 1H), 3,51-3,50(m, 4H), 3,40-3,27(m, 8H), 2,13(s, 2H), 1,90-1,89(m, 2H), 1,16-1,14(m, 3H), 0,88-0,84(m, 1H)
101		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,37(br, 1H), 11,32(s, 1H), 7,95(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,65(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,56(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,45(s, 1H), 6,94(d, $J=13,7\text{Hz}$, 1H), 6,80(d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 4,28(s, 3H), 3,96(s, 2H), 3,86(d, $J=12,2\text{Hz}$, 2H), 3,36-3,32(m, 4H), 2,30(s, 2H), 1,93-1,91(m, 2H), 1,78(s, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
102		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,24(s, 1H), 11,17(br, 1H), 8,52(s, 1H), 7,93(t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,51(d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,41(s, 1H), 6,92(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 4,28(s, 3H), 3,98(s, 1H), 3,31-3,30(m, 4H), 2,30-2,15(m, 4H), 1,84-1,78(m, 4H)
103		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,09(m, 2H), 7,90-7,87(m, 1H), 7,61(t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,50-7,30(m, 2H), 6,82-6,70(m, 1H), 6,70-6,50(m, 1H), 4,65-4,58(m, 1H), 4,53-4,41(m, 3H), 4,38-4,30(m, 1H), 3,70-3,60(m, 2H), 3,60-3,26(m, 2H), 2,67-2,59(m, 1H), 2,59-2,50(m, 1H), 2,19-2,17(m, 1H), 1,85-1,79(m, 2H)
104		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,70(br, 1H), 11,44(s, 1H), 10,68(br, 1H), 8,55(s, 1H), 7,98-7,50(m, 3H), 7,42(s, 1H), 5,20-3,97(m, 5H), 3,65-3,36(m, 5H), 2,63-1,76(m, 6H)
105		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,81(br, 1H), 11,52(s, 1H), 8,54-8,52(m, 2H), 7,53(s, 1H), 7,03(s, 1H), 4,82-4,78(m, 2H), 4,80(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,58(d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 4,51-4,24(m, 3H), 3,47-3,38(m, 2H), 3,32-3,24(m, 2H), 2,50(br, 2H), 1,90-1,78(m, 2H), 1,57(s, 3H), 1,46-1,43(m, 3H)

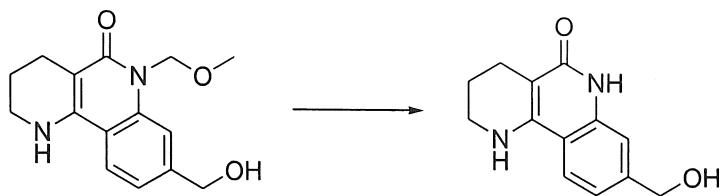
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
106		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,90-11,80(br, 1H), 11,72(s, 1H), 8,14(s, 1H), 7,62-7,61(m, 2H), 7,44(s, 1H), 7,02-6,99(m, 2H), 4,79(d, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 4,38-4,19(m, 4H), 4,06-4,01(m, 2H), 3,56-3,29(m, 6H), 3,05-2,90(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H), 1,57(d, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,46-1,43(m, 3H)
107		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,07(s, 1H), 10,63(s, 1H), 7,89(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,78(d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 7,63(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,35(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,05-7,03(m, 1H), 4,81-4,78(m, 1H), 4,44-4,39(m, 1H), 4,21-4,17(m, 1H), 3,86-3,65(m, 2H), 3,30-2,95(m, 4H), 2,45-2,33(m, 2H), 1,85-1,60(m, 2H), 1,54-1,53(m, 3H)
108		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,17(s, 1H), 10,98(br, 1H), 7,90(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,77(d, $J=13,3\text{Hz}$, 1H), 7,61(d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,41(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 7,22(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 4,78-4,76(m, 2H), 4,26(s, 2H), 3,66-3,12(m, 8H), 1,77(s, 2H), 1,53-1,52(m, 3H)
109		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,26(s, 1H), 11,14(br, 1H), 7,92-7,09(m, 6H), 4,79(d, $J=12,1\text{Hz}$, 2H), 4,15(s, 2H), 3,25-3,05(m, 8H), 1,78(s, 2H), 1,54-1,53(m, 3H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
110		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,36(s, 1H), 10,79(br, 1H), 7,94-7,15(m, 6H), 4,49-4,33(m, 4H), 3,66-3,12(m, 8H), 1,77(s, 2H), 1,53-1,52(m, 3H)
111		^1H NMR(400MHz, CD ₃ OD); δ 7,99(s, 1H), 7,62(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,37-7,33(m, 1H), 7,12(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,71-6,67(m, 1H), 4,82(s, 2H), 4,57(d, $J=19,6\text{Hz}$, 1H), 4,07(d, $J=13,6\text{Hz}$, 1H), 3,64-3,52(m, 1H), 3,35-3,31(m, 2H), 3,00-2,95(m, 1H), 2,83-2,72(m, 1H), 2,52(t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 2,40-2,20(m, 1H), 1,85-1,84(m, 1H), 0,81-0,78(m, 3H)
112		^1H NMR(400MHz, CD ₃ OD); δ 7,99(s, 1H), 7,61-6,64(m, 4H), 4,82(s, 2H), 4,55(d, $J=19,1\text{Hz}$, 1H), 4,07(d, $J=13,6\text{Hz}$, 1H), 3,61-3,33(m, 3H), 3,04-2,70(m, 2H), 2,50(t, $J=6,3\text{Hz}$, 2H), 2,41-2,23(m, 1H), 1,83-1,82(m, 1H), 0,81-0,78(m, 3H)
113		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,08(s, 1H), 10,59(br, 1H), 7,88(d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 7,67(t, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 7,08-7,04(m, 2H), 6,92(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 4,77-4,75(m, 2H), 3,45-3,22(m, 8H), 3,01(s, 2H), 1,77(s, 2H), 1,53-1,52(m, 3H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
114		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,37(s, 1H), 10,82(br, 1H), 7,91-7,06(m, 6H), 4,49-4,33(m, 4H), 3,66-3,12(m, 8H), 1,77(s, 2H), 1,53-1,52(m, 3H)

Ví dụ 115: Tổng hợp 8-({4-[4-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,2]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua

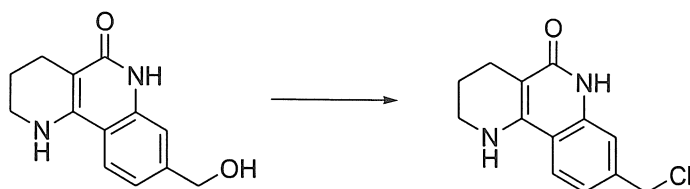
Bước 1: Tổng hợp 8-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5-(6H)-on



Bổ sung vào hợp chất (34 g, 123 mmol) được sản xuất ở bước (5) của ví dụ 1 với ethanol (0,38 l) rồi tiếp đó axit clohydric 12 N (0,34 l, 419 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Hỗn hợp được cho phản ứng ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh về 0°C, rồi tiếp đó được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 4 N. Sau khi khuấy trong 1 giờ, sản phẩm rắn tạo ra được lọc và được rửa bằng nước và ethanol để thu được hợp chất mong muốn (26 g, 92 %, chất rắn màu vàng).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 10,75(s, 1H), 7,71(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,17(s, 1H), 6,99(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,86(s, 1H), 5,26(br, 1H), 4,52(s, 2H), 3,35-3,25(m, 2H), 2,44(d, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,84-1,74(m, 2H).

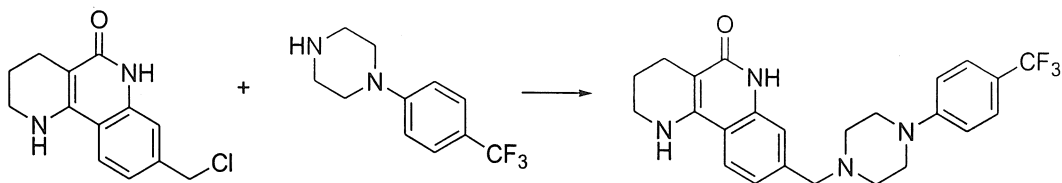
Bước 2: Tổng hợp 8-(clometyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5-(6H)-on



Bổ sung vào hợp chất (25 g, 110 mmol) được sản xuất ở bước (1) với diclometan (0,66 l), rồi tiếp đó thionyl clorua (14,5 ml, 199 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Nước (200 ml) được bổ sung ở 0°C, tiếp đó được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 4N. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và sản phẩm rắn tạo ra được rửa bằng etanol, qua đó thu được hợp chất mong muốn (27 g, 99%, chất rắn màu vàng).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,98(s, 1H), 7,80(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,26(s, 1H), 7,14(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,00(br, 1H), 4,79(s, 2H), 3,32-3,29(m, 2H), 2,46(d, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,83-1,75(m, 2H).

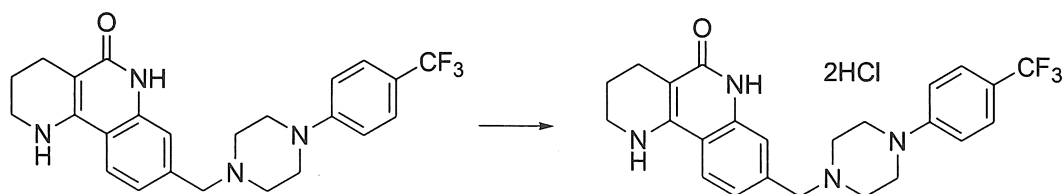
Bước 3: Tổng hợp 8-({4-[4-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,2]naphthyridin-5(6H)-on



Sử dụng 8-(clometyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5-(6H)-on (50 mg, 0,20 mmol) được sản xuất ở bước 2, hợp chất mong muốn (41 mg, hiệu suất: 46%, chất rắn màu vàng) thu được theo cách giống như bước 7 của ví dụ 1.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD); δ 7,73(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,46(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 7,30(s, 1H), 7,23(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,03(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 3,65(s, 2H), 3,45-3,41(m, 2H), 3,33-3,30(m, 4H), 2,66-2,60(m, 6H), 1,95-1,89(m, 2H).

Bước 4: Tổng hợp 8-({4-[4-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,2]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua



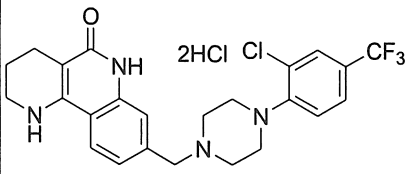
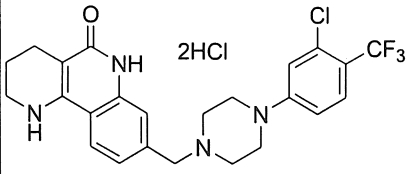
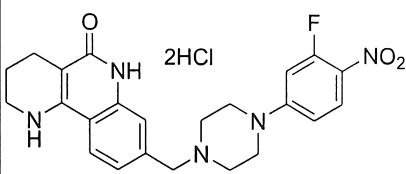
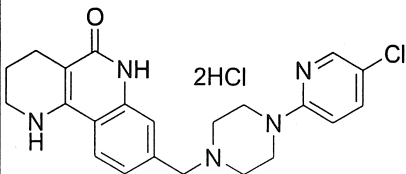
Sử dụng 8-({4-[4-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,2]naphthyridin-5(6H)-on (40 mg, 0,09 mmol) được sản xuất ở bước 3, hợp chất mong muốn (20 mg, hiệu suất: 43%, chất rắn màu vàng) thu được theo cách giống như ở bước 9 của ví dụ 1.

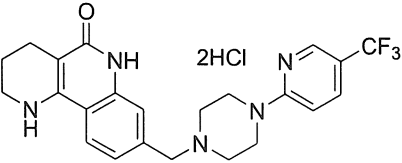
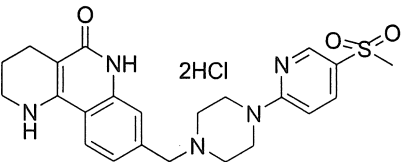
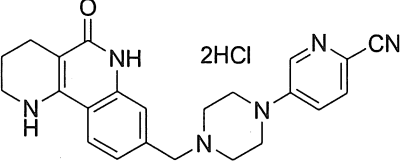
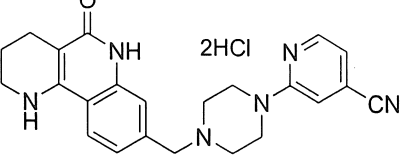
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,81(s, 1H), 11,70-11,50(br, 1H), 8,05(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,52(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 7,47(s, 1H), 7,08(d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,41(s, 2H), 3,94(br, 4H), 3,33-3,30(m, 6H), 2,52-2,46(m, 2H), 1,80-1,78(m, 2H).

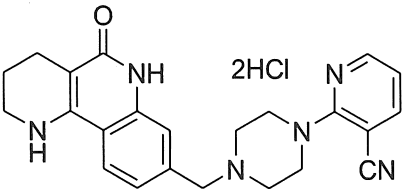
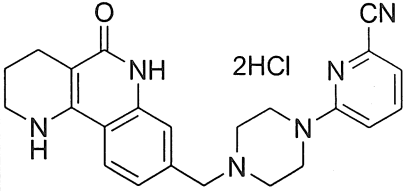
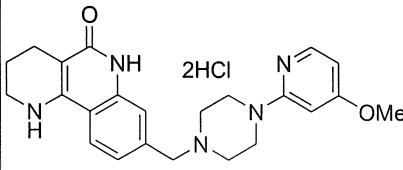
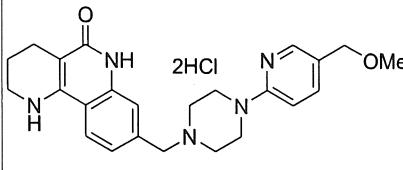
Hợp chất của ví dụ 116-165 được sản xuất theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 115, ngoại trừ các chất thay thế được thay đổi như được trình bày trên bảng 2 dưới đây.

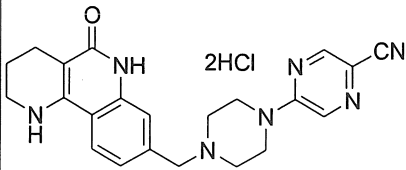
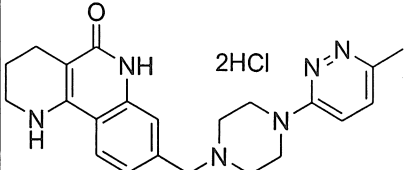
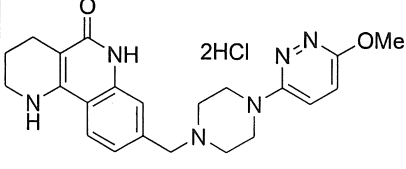
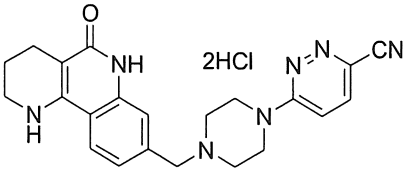
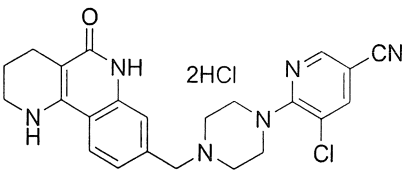
[Bảng 2]

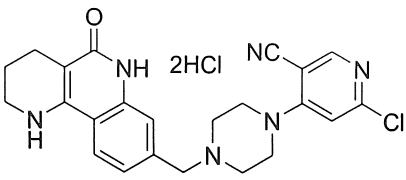
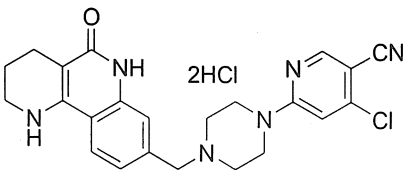
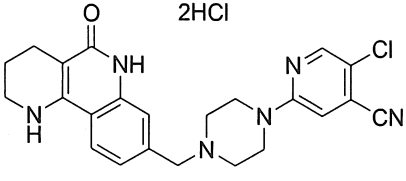
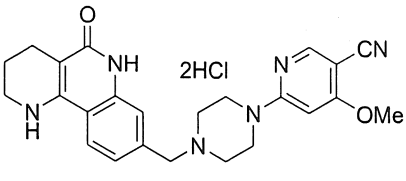
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
116		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,14(s, 1H), 11,06(br, 1H), 8,62(s, 1H), 7,98(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,45(br, 1H), 7,05-7,03(m, 2H), 6,85(s, 1H), 4,57-4,54(m, 2H), 4,31-4,26(m, 6H), 3,45-3,34(m, 4H), 3,09(br, 2H), 2,45(br, 2H), 1,76(br, 2H), 1,45(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
117		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,15(s, 1H), 11,00-10,90(br, 1H), 7,91(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,84(s, 1H), 7,70(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,41(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,38(s, 1H), 7,36-7,34(m, 1H), 4,46(s, 2H), 3,56(d, $J=11,6\text{Hz}$, 2H), 3,44-3,42(m, 2H), 3,36-3,18(m, 8H), 1,85-1,75(m, 2H)
118		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,17(s, 1H), 11,10-10,90(br, 1H), 7,91(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,64(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,40(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,30(s, 1H), 7,25(s, 1H), 7,03(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 4,39(s, 2H), 4,08(d, $J=13,2\text{Hz}$, 2H), 3,23(br, 8H), 3,20-3,10(m, 2H), 1,81-1,80(m, 2H)
119		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,24(s, 1H), 11,10-10,90(m, 1H), 7,91(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,36(m, 1H), 7,30(s, 1H), 7,01(s, 1H), 6,91(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 4,40-4,39(m, 2H), 4,08-4,01(m, 2H), 3,80-3,50(m, 2H), 3,32-3,25(m, 4H), 3,16-3,11(m, 2H), 2,50-2,47(m, 2H), 2,40(s, 3H), 1,85-1,75(m, 2H)
120		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,26(s, 1H), 10,88(br, 1H), 8,18(s, 1H), 7,92(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,73-7,70(m, 1H), 7,40(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 6,98(d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 4,90-4,33(m, 6H), 3,33-

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
		3,24(m, 6H), 3,09(d, $J=9,6\text{Hz}$, 2H), 1,90-1,80(m, 2H)
121		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,26(s, 1H), 11,04(br, 1H), 8,48(s, 1H), 7,92(d, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 7,41(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 7,07(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 4,53(d, $J=13,2\text{Hz}$, 2H), 4,39(s, 2H), 3,38-3,35(m, 8H), 3,20-3,05(m, 2H), 1,90-1,75(m, 2H)
122		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,21(br, 1H), 11,06(br, 1H), 8,57(s, 1H), 8,01(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,92(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,40(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 7,08(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 4,62-4,50(m, 2H), 4,45-4,30(m, 2H), 3,50-3,30(m, 6H), 3,25-3,00(m, 5H), 2,70-2,30(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H)
123		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12,02(br, 1H), 11,89(br, 1H), 8,47(s, 1H), 8,13(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,84(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,66(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,53(s, 1H), 7,45(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 4,45(s, 2H), 4,18-3,32 (m, 10H), 2,56 (br, 2H), 1,82 (br, 2H)
124		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,27(br, 1H), 10,94(br, 1H), 8,35(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,92(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,45(s, 1H), 7,45-7,35(m, 1H), 7,31(s, 1H), 7,09(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 4,50-4,40(m, 2H), 4,40-4,35(m, 2H), 3,40-3,25(m, 6H), 3,20-3,00(m, 2H), 1,85-

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
		1,70(m, 2H)
125		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,63(s, 2H), 8,46-8,44(m, 1H), 8,16-8,13(m, 1H), 8,01(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,56(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,44(s, 1H), 7,06-7,03(m, 1H), 4,42(s, 2H), 4,21(d, $J=13,2\text{Hz}$, 2H), 3,54(t, $J=12,4\text{Hz}$, 2H), 3,40-3,31(m, 4H), 3,3-3,1(m, 2H), 2,48-2,47(m, 2H), 1,81-1,80(m, 2H)
126		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,20(s, 1H), 11,09(br s, 1H), 7,91(d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,78-7,67(m, 1H), 7,42(d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,25(m, 2H), 4,42-4,36(m, 4H), 3,37-3,29(m, 8H), 3,17-3,09(m, 2H), 1,78(s, 2H)
127		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,74(br, 1H), 11,34(br, 1H), 7,99(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,96(d, $J=8,8\text{ Hz}$, 1H), 7,49(d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 7,33(s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,72(d, $J=6,4\text{ Hz}$, 1H), 4,55-4,42(m, 2H), 4,40(s, 2H), 3,97(s, 3H), 3,75-3,55(m, 2H), 3,45-3,10(m, 6H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,75-1,85(m, 2H)
128		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 8,09-8,06(m, 2H), 8,00(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,60(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,42(d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 4,57(s, 2H), 4,41(s, 2H), 3,58-3,51(m, 6H), 3,39(s, 3H), 3,28-3,27(m, 4H), 2,68-2,67(m, 2H), 1,99-1,95(m, 2H)

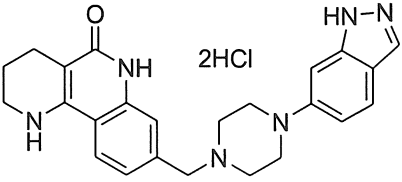
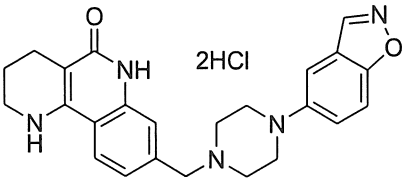
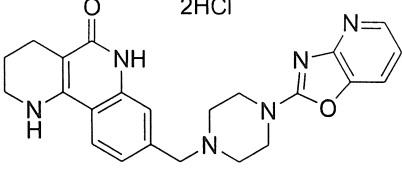
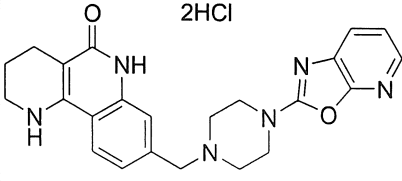
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
129		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,15(s, 1H), 10,98(br s, 1H), 8,65(s, 2H), 8,50(s, 1H), 7,90(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,35(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,26(s, 1H), 4,63-4,60(m, 2H), 4,35(s, 2H), 3,49-3,31(m, 8H), 3,15(s, 3H), 1,78(s, 2H)
130		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,18(s, 1H), 10,04(br s, 1H), 8,03-8,01(m, 2H), 7,92(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,47(d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 4,36(s, 2H), 3,54-3,25(m, 10H), 2,61(s, 3H), 1,77(s, 2H)
131		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,14(s, 1H), 9,78(br, 1H), 7,90-7,88(m, 1H), 7,64(d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 7,47(d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 7,39(s, 1H), 7,29(s, 1H), 4,44-4,36(m, 4H), 3,54-3,25(m, 8H), 1,78(s, 2H)
132		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,51(s, 1H), 11,37(s, 1H), 8,02-7,45(m, 4H), 7,36(s, 1H), 4,65(d, $J=13,6\text{Hz}$, 2H), 4,39(s, 2H), 3,63-3,12(m, 8H), 2,46(d, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 2,52-2,47(m, 2H), 1,86-1,78(m, 2H)
133		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,15(s, 1H), 10,94(br, 1H), 8,68(s, 1H), 8,39(s, 1H), 7,90(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,38(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 4,40(s, 2H), 4,19(d, $J=13,2\text{Hz}$, 2H), 3,45-3,39(m, 4H), 3,35-3,30(m, 2H), 3,22-3,15(m, 4H), 1,85-1,75(m, 2H)

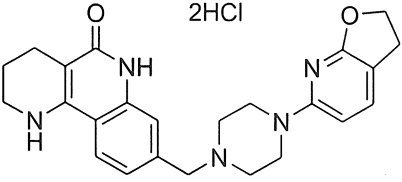
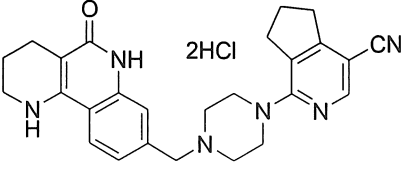
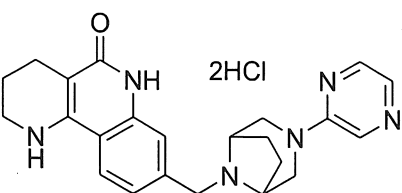
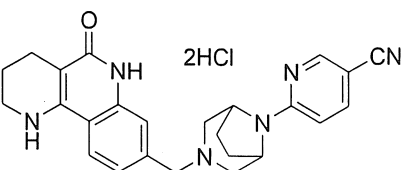
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
134		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,56(br, 1H), 11,46(br, 1H), 8,56(s, 1H), 7,98(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,51(d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,39(s, 1H), 7,29(s, 1H), 4,50-4,35(m, 2H), 4,30-3,80(m, 4H), 3,70-3,60(m, 2H), 3,45-3,30(m, 4H), 3,30-3,20(m, 2H), 1,90-1,80(m, 2H)
135		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,21(br, 1H), 11,06(br, 1H), 8,57(s, 1H), 8,01(d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,92(d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,40(d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,31(s, 1H), 7,08(d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,62-4,50(m, 2H), 4,45-4,30(m, 2H), 3,50-3,30(m, 6H), 3,25-3,00(m, 5H), 2,70-2,30(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H)
136		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,12(s, 1H), 10,80(br, 1H), 8,46(s, 1H), 7,89(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,62(s, 1H), 7,35(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,27(s, 1H), 4,44-4,36(m, 4H), 3,38-3,31(m, 6H), 3,12-3,09(m, 2H), 2,47-2,45(m, 2H), 1,80(br, 2H)
137		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,52(br, 2H), 8,37(s, 1H), 7,99(d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,51(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,37(s, 1H), 6,56(s, 1H), 4,65-4,50(m, 2H), 4,38(s, 2H), 3,94(s, 3H), 3,50-3,30(m, 6H), 3,10-3,00(m, 2H), 2,55-2,45(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)

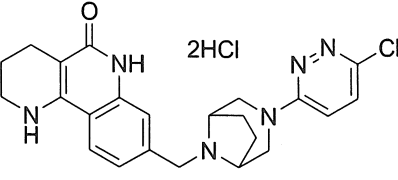
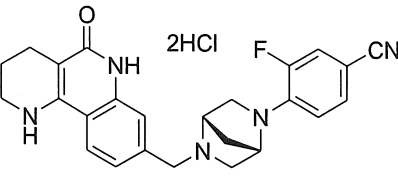
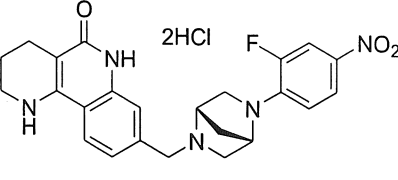
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
138		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,53(br, 1H), 11,44(br, 1H), 8,10(s, 1H), 7,98(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,51(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,37(s, 1H), 6,60(s, 1H), 4,50-4,35(m, 6H), 3,91(s, 3H), 3,40-3,25(m, 6H), 3,15-3,00(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H)
139		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,29(s, 1H), 11,28(br, 1H), 8,11(s, 1H), 7,93(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,43(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,31(s, 1H), 4,40(s, 2H), 4,09-3,16(m, 12H), 2,51-2,46(m, 2H), 1,83-1,76(m, 2H)
140		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,18(s, 1H), 10,93(br, 1H), 7,90(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,69(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,37(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,29(s, 1H), 7,14(br, 1H), 6,37(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,41(s, 2H), 3,84-3,16(m, 10H), 2,50-1,76(m, 4H)
141		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,76(br, 2H), 8,05(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,91(s, 1H), 7,58(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,45(s, 1H), 4,43(s, 2H), 4,26-3,17(m, 12H), 2,59-1,77(m, 4H), 1,25(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)
142		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,77(br, 1H), 11,51(s, 1H), 8,10(s, 1H), 8,00(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,53(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,39(s, 1H), 4,50(s, 2H), 4,18-3,17(m, 10H), 2,56-1,77(m, 4H)

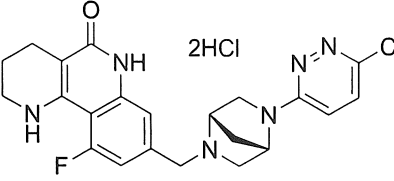
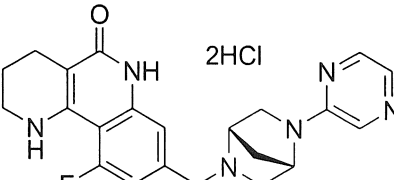
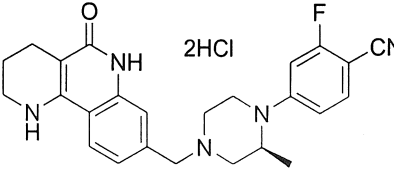
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
143		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 8,71(s, 1H), 7,74(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,32(s, 1H), 7,24(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 3,68(s, 2H), 3,62-3,54(m, 4H), 3,48-3,42(m, 2H), 2,68-2,58(m, 6H), 2,0-1,90(m, 2H)
144		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,79(br, 1H), 11,48(s, 1H), 8,10(s, 1H), 8,02(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,51(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,39(s, 1H), 4,50(s, 2H), 4,16-3,14(m, 10H), 2,57-1,79(m, 4H)
145		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,89(br, 1H), 7,71(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,14(s, 1H), 7,02(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,86(br, 1H), 3,54(s, 2H), 3,59-3,40(m, 6H), 3,40-3,20(m, 4H), 3,20-3,10(m, 1H), 2,60-2,38(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)
146		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 7,71(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,29(s, 1H), 7,21(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 3,94(s, 2H), 3,66-3,62(m, 4H), 3,44-3,40(m, 2H), 2,61(t, $J=5,2\text{Hz}$, 4H), 1,96-1,91(m, 2H), 1,34-1,32(m, 2H)
147		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,41(br, 1H), 11,40(s, 1H), 9,67(s, 1H), 7,98-7,00(m, 6H), 4,44-4,18(m, 4H), 3,70-3,20(m, 8H), 2,56-1,77(m, 4H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
148		^1H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 7,76-7,73(m, 1H), 7,56-7,54(m, 1H), 7,32(s, 1H), 7,26-7,23(m, 1H), 7,17-7,12(m, 1H), 6,96(s, 1H), 3,67(s, 2H), 3,48-3,46(m, 4H), 3,13(s, 2H), 2,67-2,62(m, 4H), 2,06-2,02(s, 2H), 1,92(s, 2H), 1,47(s, 3H)
149		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,19(s, 1H), 10,62(br s, 1H), 7,91(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,59(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 7,47-7,38(m, 1H), 7,31(s, 1H), 7,26(s, 1H), 4,42(s, 2H), 3,40-3,11(m, 12H), 1,78(s, 2H)
150		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,24(s, 1H), 1,91(s, 1H), 10,62(br, 1H), 7,93(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,43-7,40(m, 2H), 7,35(s, 1H), 7,20(s, 1H), 6,91(s, 1H), 6,81(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,31(s, 1H), 4,44(s, 2H), 3,70(d, $J=12,0\text{Hz}$, 2H), 3,43-3,40(m, 2H), 3,33-3,20(m, 8H), 3,12-3,0(m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H)
151		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,37(s, 1H), 10,86(br, 1H), 7,99-7,44(m, 4H), 7,38(s, 1H), 7,22-7,17(m, 2H), 4,44(s, 2H), 3,44-3,05(m, 10H), 2,50-1,77(m, 4H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
152		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,18-11,14(m, 1H), 7,90(s, 1H), 7,61(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,33(s, 2H), 6,93(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 6,85(s, 1H), 4,51(s, 2H), 3,86(d, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 3,40-3,33(m, 4H), 3,26-3,24(m, 4H), 3,17-3,12(m, 4H), 1,85-1,75(m, 2H)
153		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,14(s, 1H), 10,56(br s, 1H), 7,89(d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,35(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,29(s, 1H), 7,19-7,15(m, 3H), 6,94(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 4,47-4,42(m, 4H), 3,65(d, $J=12,5\text{Hz}$, 1H), 3,35-3,32(m, 4H), 3,17-3,14(m, 2H), 3,02-2,99(m, 2H), 1,78(s, 2H)
154		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,77(br, 1H), 11,34(s, 1H), 9,61(br, 1H), 8,21(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 8,07-7,92(m, 2H), 7,49(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,34(s, 1H), 7,23-7,12(m, 1H), 4,50-4,20(m, 4H), 4,00-3,92(m, 2H), 3,92-3,60(m, 2H), 3,50-3,15(m, 6H), 1,90-1,87(m, 2H)
155		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,72(br, 1H), 7,88(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,74(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,63(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,23-7,15(m, 2H), 7,05(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,87(br, 1H), 3,70-3,60(m, 4H), 3,56(s, 2H), 3,40-3,20(m, 2H), 2,55-2,40(m, 6H), 1,85-1,70(m, 2H)

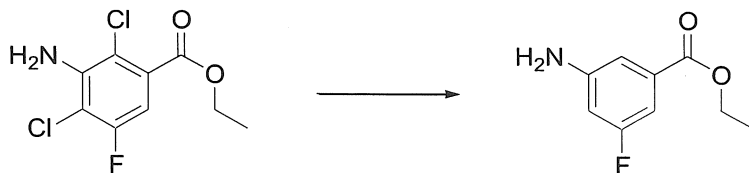
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
156		^1H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 7,71(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,37(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,29(s, 1H), 7,22(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,20(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,53(t, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 3,64(s, 2H), 3,43-3,40(m, 6H), 3,11(t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 2,63-2,57(m, 6H), 1,94-1,91(m, 2H)
157		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,40(br, 1H), 11,28(br, 1H), 8,42(s, 1H), 7,95(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,47(d, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,35(s, 1H), 4,50-4,20(m, 6H), 3,50-3,40(m, 2H), 3,40-3,30(m, 2H), 3,20-3,05(m, 2H), 3,00-2,90(m, 4H), 2,55-2,45(m, 2H), 2,10-2,00(m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H)
158		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,10(s, 1H), 11,10-10,90(br, 1H), 8,30(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,95-7,90(m, 2H), 7,57-7,44(m, 1H), 7,46-7,38(m, 1H), 4,35-4,30(m, 2H), 4,20-4,16(m, 2H), 3,55-3,40(m, 2H), 3,33(br, 4H), 2,40-2,30(m, 2H), 1,94-1,91(m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H)
159		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,49(s, 1H), 10,79(br, 1H), 8,57(s, 1H), 8,02-7,65(m, 3H), 7,37(s, 1H), 6,97(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 4,82(br, 2H), 4,30(s, 2H), 3,35(br, 2H), 3,32(br, 4H), 2,51-1,76(m, 8H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
160		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,11(s, 1H), 10,77(br, 1H), 7,91(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,64(d, <i>J</i> =10,0Hz, 1H), 7,43-7,37(m, 3H), 4,30(d, <i>J</i> =5,6Hz, 2H), 4,20(d, <i>J</i> =14,0Hz, 2H), 4,08-4,00(m, 2H), 3,49-3,46(m, 2H), 3,36-3,30(m, 2H), 2,50-2,47(m, 2H), 2,38-2,30(m, 2H), 1,96-1,91(m, 2H), 1,84-1,76(m, 2H)
161		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,12(s, 1H), 10,10-9,90(br, 1H), 7,87(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,69-7,65(m, 1H), 7,47(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,38(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,31(s, 1H), 6,95-6,91(m, 1H), 4,73(s, 2H), 4,60-4,57(m, 1H), 4,41(s, 1H), 4,37-4,32(m, 1H), 3,89-3,78(m, 2H), 3,60-3,40(m, 1H), 3,20-3,40(m, 2H), 2,60-2,57(m, 2H), 2,50-2,40(m, 2H), 2,19-2,16(m, 1H), 1,90-1,70(m, 2H)
162		¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃); δ 11,14(s, 1H), 10,16(s, 1H), 8,00-8,04(m, 1H), 7,92-7,95(m, 1H), 7,87(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,40(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 7,32(s, 1H), 7,06-6,94(m, 1H), 4,85(s, 1H), 4,53-4,61(m, 1H), 4,45(s, 1H), 4,34-4,39(m, 1H), 3,95(m, 1H), 3,87(m, 1H), 3,62(s, 2H), 3,31(m, 2H), 2,60-2,63(m, 1H), 2,44-2,45(m, 2H), 2,20-2,22(m, 1H), 1,78(m, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
163		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,22(s, 1H), 10,30-10,20(br, 1H), 7,89(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,60(d, <i>J</i> =9,6Hz, 1H), 7,45-7,42(m, 1H), 7,35(s, 1H), 7,19(d, <i>J</i> =10,0Hz, 1H), 4,97(s, 1H), 4,60-4,56(m, 1H), 4,78(s, 1H), 4,40-4,35(m, 1H), 4,30-4,10(m, 2H), 3,96-3,93(m, 1H), 3,65(d, <i>J</i> =10,8Hz, 1H), 3,45-3,41(m, 1H), 3,35-3,31(m, 1H), 2,60(d, <i>J</i> =10,8Hz, 1H), 2,20(d, <i>J</i> =11Hz, 1H), 1,85-1,75(m, 1H)
164		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,1136(s, 1H), 10,03(br, 1H), 8,07(d, <i>J</i> =13,2Hz, 1H), 7,87-7,85(m, 2H), 7,36(d, <i>J</i> =9,6Hz, 1H), 7,31(s, 1H), 4,95(s, 1H), 4,61-4,56(m, 1H), 4,45(s, 2H), 4,38-4,30(m, 1H), 3,84(d, <i>J</i> =12,4Hz, 1H), 3,61(d, <i>J</i> =10,4Hz, 1H), 3,37-3,35(m, 1H), 3,32-3,22(m, 2H), 2,48-2,44(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H)
165		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,20(s, 1H), 10,75-10,60(m, 1H), 7,90(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,68(t, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,46(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H), 7,31(s, 1H), 7,01(d, <i>J</i> =14,4Hz, 1H), 6,85(d, <i>J</i> =8,4HZ, 1H), 4,60-4,40(m, 2H), 4,40-4,25(m, 1H), 4,20-3,80(m, 2H), 3,42-3,38(m, 2H), 3,35-3,30(m, 2H), 3,30-3,10(m, 2H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H), 1,23(d, <i>J</i> =6,4Hz, 2H)

Ví dụ 166: Tổng hợp 10-flo-8-{[4-(2-flo-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua

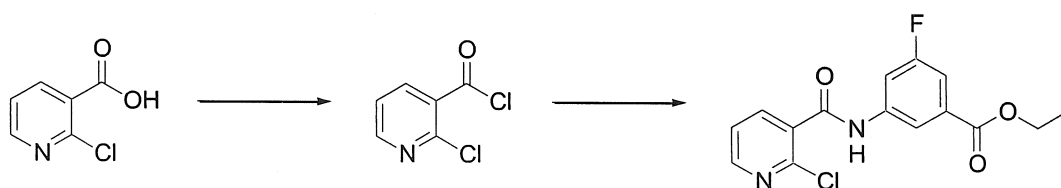
Bước 1: Tổng hợp etyl 3-amino-5-flobenzoat



Etyl 3-amino-2,4-diclo-5-flobenzoat (5,0 g, 17,73 mmol) được hòa tan trong metanol (70 ml), rồi tiếp đó 10% paladi (500 mg) được bổ sung dưới điều kiện khí hydro, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được lọc qua xê-lit và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol=10:1) để thu được hợp chất mong muốn (2266,6 mg, hiệu suất: 70%, chất rắn màu trắng).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7,13(s, 1H), 7,09(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,56-6,53(m, 1H), 4,35(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 1,38(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Tổng hợp etyl 3-(2-clonicotinamido)-5-flobenzoat

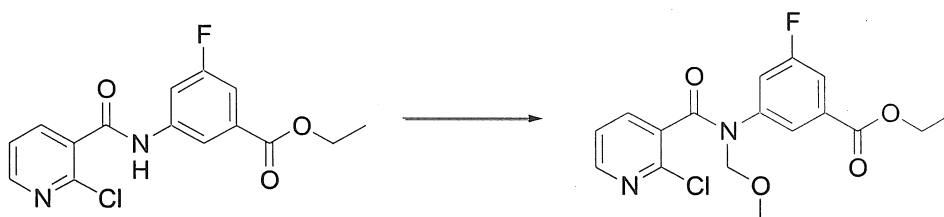


Axit 2-clonicotinic (3 g, 18,68 mmol) được hòa tan trong diclometan và được làm lạnh về 0°C , và oxalyl clorua được bổ sung nhỏ giọt. Tiếp theo một lượng xúc tác N,N-dimetylformamit được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm 2-clopyridin-3-cacbonyl clorua thu được được hòa tan trong diclometan và được làm lạnh về 0°C , và hợp chất (2,63 g, 14,37 mmol) thu được ở bước 1 và trimetylamin được bổ sung, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp, và etyl axetat được bổ sung vào cặn thu được bằng cách cô đặc dưới áp suất thấp, tiếp đó lọc dưới áp

suất thấp để loại bỏ chất rắn. Sau khi lọc, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất thấp, rồi tiếp đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 2:1) để thu được hợp chất mong muốn (4,20 g, hiệu suất: 91%, chất rắn màu trắng).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,36-8,35(m, 1H), 7,84-7,82(m, 2H), 7,73-7,71(m, 1H), 7,34-7,32(m, 1H), 7,24-7,22(m, 1H), 4,37(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 1,40-1,36(m, 3H).

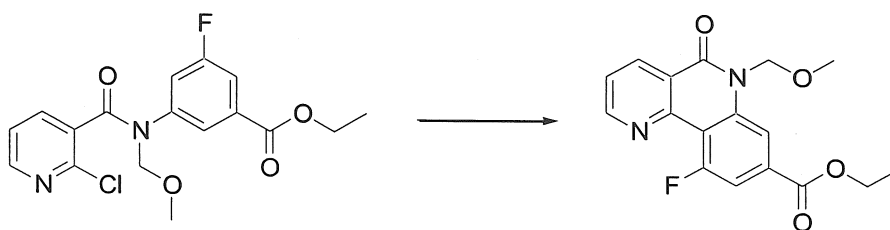
Bước 3: Tổng hợp etyl 3-{2-clo-N-(metoxymetyl)nicotinamido}-5-flobenzoat



Hợp chất (4,2 g, 13,01 mmol) được sản xuất ở bước 2 được hòa tan trong tetrahydrofuran và được làm lạnh về 0°C , rồi tiếp đó kali *t*-butoxit (1844,3 mg, 15,61 mmol) được bổ sung, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Metoxymetyl clorua được bổ sung nhỏ giọt từ từ to dung dịch phản ứng, sau đó được khuấy trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung từ từ để dừng phản ứng. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được chiết bằng diclometan, và lớp dung môi hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 10:1) để thu được hợp chất mong muốn (2,05 g, hiệu suất: 46%, chất rắn màu vàng).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8,28(s, 1H), 7,62-7,56(m, 3H), 7,19-7,15(m, 2H), 5,28(s, 2H), 4,35(s, 2H), 3,59(s, 3H), 1,37(br, 3H).

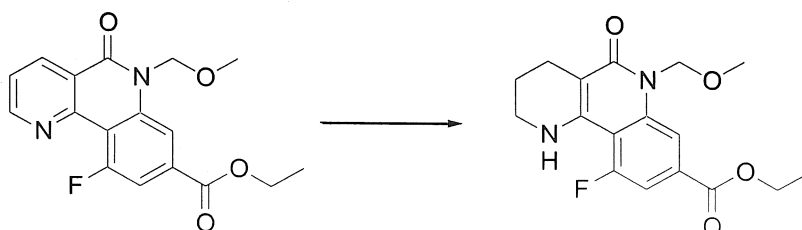
Bước 4: Tổng hợp etyl 10-flo-6-(metoxymetyl)-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-cacboxylat



Hợp chất (2,05 g, 5,93 mmol) được sản xuất ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit, rồi tiếp đó paladi(II) axetat (399,4 mg, 1,78 mmol), bis-diphenylphosphinopropan (733,8 mg, 1,78 mmol), tributylphosphin (1,46 ml, 5,93 mmol) và kali cacbonat (1639,2 mg, 11,86 mmol) lần lượt được bổ sung dung dịch rồi hỗn hợp được khuấy hồi lưu trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng để dừng phản ứng, và dung dịch phản ứng được chiết bằng diclometan. Lỏng dung môi hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp. Metanol được bổ sung vào cặn thu được bằng cách cô đặc dưới áp suất thấp, tiếp đó được lọc dưới áp suất thấp. Diclometan được bổ sung vào dịch lọc, tiếp đó hỗn hợp được lọc dưới áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (1145,3 mg, hiệu suất: 58%, chất rắn màu vàng).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3); δ 9,17(s, 1H), 8,83(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 8,16(s, 1H), 7,77(d, $J=12,4\text{Hz}$, 1H), 7,63-7,60(m, 1H), 5,87(s, 2H), 4,46(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,50(s, 3H), 1,45(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

Bước 5: Tổng hợp etyl 10-fluoro-6-(metoxymetyl)-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carboxylat

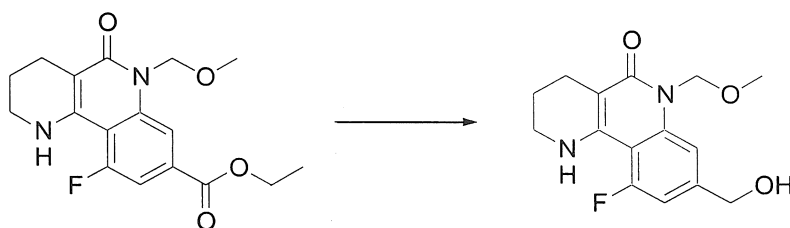


Hợp chất (945,3 mg, 2,86 mmol) được sản xuất ở bước 4 được hòa tan trong diclometan/metanol (15 ml), rồi tiếp đó 10% paladi (4 mg) được bổ sung dưới điều kiện khí hydro, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được lọc qua xê-lit và được cô đặc dưới áp suất thấp.

Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: ethyl axetat =1:1) để thu được hợp chất mong muốn (841,2 mg, hiệu suất: 90%, chất rắn màu trắng).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8,01(s, 1H), 7,49(d, $J=14,8\text{Hz}$, 1H), 6,08(d, $J=19,6\text{Hz}$, 1H), 5,73(s, 2H), 4,42(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,42(s, 5H), 2,70(t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,98-1,92(m, 2H), 1,42(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

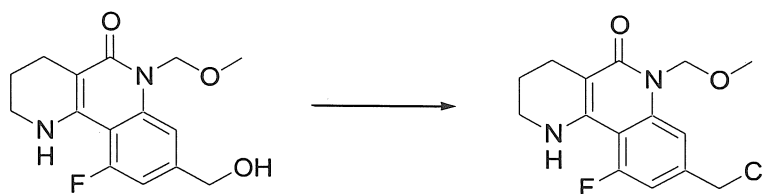
Bước 6: Tổng hợp 10-flo-8-(hydroxymetyl)-6-(metoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on



Hợp chất (200 mg, 0,60 mmol) được sản xuất ở bước 5 được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (10 ml), rồi tiếp đó liti nhôm hydrua (34,1 mg, 0,90 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào đó ở 0°C , sau đó hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước 0°C (0,034 ml), natri hydroxit 1,0 N (0,034 ml) và nước 0°C (0,068 ml) lần lượt được bổ sung, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch phản ứng được lọc qua xê-lit và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 30:1) để thu được hợp chất mong muốn (130,2 mg, hiệu suất: 74%, chất rắn màu trắng xám).

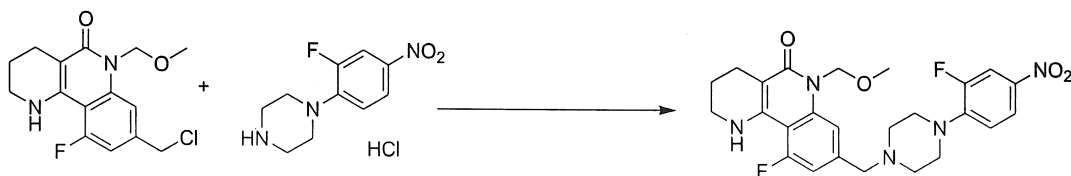
^1H NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7,28(s, 1H), 6,91(d, $J=14,4\text{Hz}$, 1H), 6,06(d, $J=20,0\text{Hz}$, 1H), 5,68(s, 2H), 4,76(d, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 3,41(s, 5H), 2,68(t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,94(t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H).

Bước 7: 8-(clometyl)-10-flo-6-(metoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on



Hợp chất (44,4 mg, 0,15 mmol) được sản xuất ở bước 6 được bổ sung vào diclometan khan (7 ml), rồi tiếp đó thionyl clorua (0,044 ml, 0,61 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, diclometan và nước 0°C được bổ sung, và lớp hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (33,4 mg, hiệu suất: 72 %, chất rắn màu trắng). Hợp chất thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

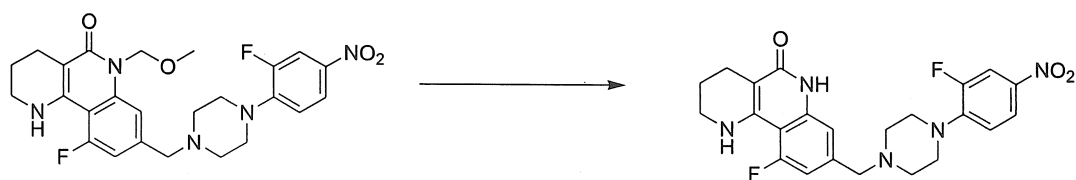
Bước 8: Tổng hợp 10-flo-8-{[4-(2-flo-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-6-(metoxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on



Sử dụng hợp chất (43 mg, 0,14 mmol) được sản xuất ở bước 7, hợp chất mong muốn (46 mg, hiệu suất: 66%, chất rắn màu trắng) thu được theo cách giống như ở bước 7 của ví dụ 1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,99(dd, $J=2,0$, 0,8Hz, 1H), 7,97(dd, $J=2,8$, 0,8Hz, 1H), 7,30(s, 1H), 6,97-6,88(m, 2H), 6,07(d, $J=19,6$ Hz, 1H), 5,70(s, 2H), 3,63(s, 2H), 3,48-3,40(m, 5H), 3,40-3,30(m, 4H), 2,72-2,63(m, 6H), 2,00-1,90(m, 2H).

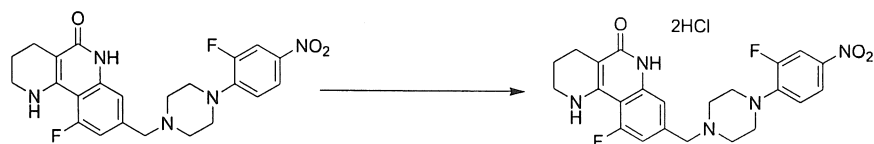
Bước 9: Tổng hợp 10-flo-8-{[4-(2-flo-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on



Sử dụng hợp chất (46 mg, 0,9 mmol) được sản xuất ở bước 8, hợp chất mong muốn (34 mg, 74%, chất rắn màu vàng) thu được theo cách giống như ở bước 8 của ví dụ 1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 11,71(br, 1H), 7,98(dd, $J=8,0$, 2,4Hz, 1H), 7,90(dd, $J=13,2$, 2,8Hz, 1H), 7,13(s, 1H), 6,94-6,81(m, 2H), 6,03(d, $J=17,6$ Hz, 1H), 3,60(s, 1H), 3,48-3,40(m, 2H), 3,38-3,32(m, 4H), 2,78-2,70(m, 2H), 2,70-2,62(m, 4H), 2,00-1,90(m, 2H).

Bước 10: Tổng hợp 10-flo-8- $\{[4-(2\text{-flo-4-nitrophenyl})\text{piperazin-1-yl}]\text{metyl}\}$ -1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua

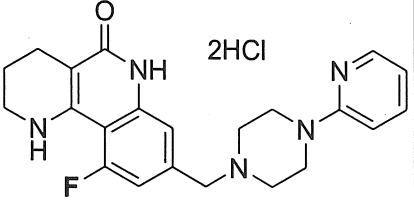
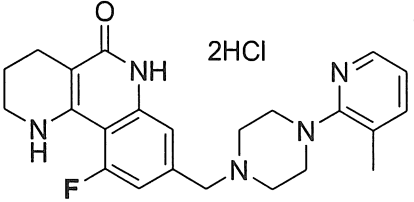
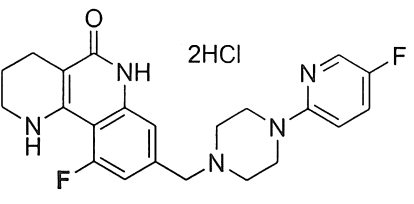
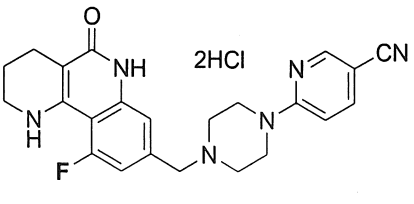


Sử dụng hợp chất (34 mg, 0,07 mmol) được sản xuất ở bước 9, hợp chất mong muốn (40 mg, 99%, chất rắn màu trắng) thu được theo cách giống như ở bước 9 của ví dụ 1.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,32(br, 1H), 11,20(br, 1H), 8,10-8,04(m, 2H), 7,33-7,25(m, 2H), 7,13(s, 1H), 4,40(br, 2H), 3,83-3,67(m, 2H), 3,50-3,20(m, 8H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H).

Hợp chất của ví dụ 167-177 được sản xuất theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 166, ngoại trừ các chất thay thế được thay đổi như trình bày trên bảng 3 dưới đây.

[Bảng 3]

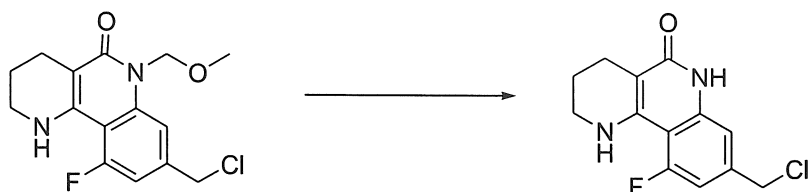
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
167		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,60-11,40(br, 1H), 11,36(s, 1H), 8,13(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 8,00-7,70(m, 1H), 7,37(s, 1H), 7,21(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 7,11(s, 1H), 6,92(t, $J=6,2\text{Hz}$, 1H), 4,37(s, 2H), 4,0-3,65(m, 4H), 3,65-3,55(m, 2H), 2,60-2,40(m, 4H), 1,76-1,70(m, 2H)
168		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,35(s, 1H), 11,10-10,98(br, 1H), 8,14(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 7,64(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,34(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 7,14(s, 1H), 7,07-7,04(m, 1H), 4,40(s, 2H), 3,53(br, 4H), 3,36-3,26(m, 2H), 2,67-2,44(m, 4H), 2,35-2,30(m, 2H), 2,25(s, 3H), 1,80-1,70(m, 2H)
169		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,36(s, 1H), 11,33(br, 1H), 8,15(s, 1H), 7,60(t, $J=7,32\text{Hz}$, 1H), 7,38(d, $J=14,16\text{Hz}$, 1H), 7,12(s, 1H), 7,00(d, $J=8,78\text{Hz}$, 1H), 4,35(s, 2H), 4,29(d, $J=13,18\text{Hz}$, 2H), 3,37-3,26(m, 6H), 3,10(s, 2H), 1,77(s, 2H)
170		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,76(br, 1H), 11,62(br, 1H), 8,56(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,98(dd, $J=9,2\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 7,42(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 7,13(s, 1H), 7,04(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 4,60-4,45(m, 2H), 4,35(br, 2H), 3,70-3,25(m, 8H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
171		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,96 (br, 1H), 8,02(s, 1H), 7,01(s, 1H), 6,83(d, $J=14,8\text{Hz}$, 1H), 6,52(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 3,60-3,50(m, 8H), 3,50-3,20(m, 4H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)
172		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,88(s, 2H), 7,60(d, $J=14,4\text{Hz}$, 1H), 7,29(s, 1H), 7,09-7,07(m, 2H), 7,01(s, 2H), 4,43(s, 2H), 3,80-3,65(m, 2H), 3,40-3,30(m, 4H), 3,21-3,15(m, 4H), 2,55-2,45(m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H)
173		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12,0-11,8(br, 1H), 11,4-11,2(s, 1H), 7,69(t, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,44-7,40(m, 1H), 7,16-7,05(m, 2H), 6,92(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,42(s, 2H), 3,71-3,12(m, 6H), 2,50-2,20(m, 6H), 1,80-1,70(m, 2H)
174		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,62(br, 1H), 11,40(s, 1H), 7,94(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,36(m, 2H), 7,31(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,10(s, 1H), 4,36(s, 4H), 4,24(d, $J=13,1\text{Hz}$, 2H), 3,50-3,16(m, 8H), 1,76(s, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
175		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,35(s, 1H), 10,40-10,25(br, 1H), 7,20(d, J =13,6Hz, 1H), 7,13(s, 1H), 7,09-7,05(m, 1H), 7,02-6,98(m, 1H), 6,65(d, J =12,8Hz, 1H), 4,41(d, J =4,4Hz, 1H), 3,16-3,11(m, 2H), 3,02-2,96(m, 2H), 2,70-2,60(m, 2H), 2,34-2,33(m, 2H), 2,26(s, 4H), 1,80-1,70(m, 2H)
176		^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD); δ 7,68(s, 1H), 7,49-7,42(m, 3H), 7,13(t, J =7,6Hz, 1H), 4,53(s, 2H), 3,73-3,70(m, 2H), 3,51(br, 4H), 3,35-3,24(m, 4H), 2,75-2,60(m, 2H), 2,00-1,85(m, 2H)
177		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,42(br, 1H), 11,10(br, 1H), 8,49(s, 1H), 7,89(d, J =9,2 Hz, 1H), 7,47(d, J =14,4 Hz, 1H), 7,21(s, 1H), 6,71(br, 1H), 5,08-4,98(m, 1H), 4,60-4,52(m, 1H), 4,47(br, 2H), 4,40-4,32(m, 1H), 3,68-3,54(m, 2H), 3,50-3,40(m, 1H), 3,36-3,20(m, 1H), 2,62-2,56(m, 1H), 2,54-2,40(m, 3H), 2,20-2,12(m, 1H), 1,82-1,70(m, 2H)

Ví dụ 178: Tổng hợp 10-flu-8-{[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua

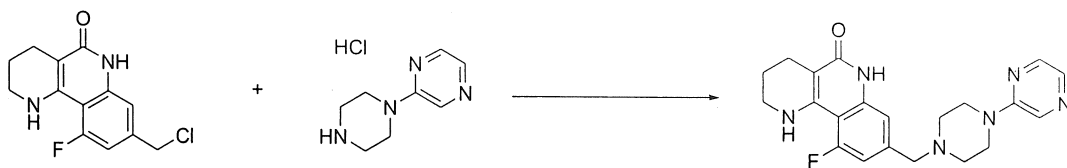
Bước 1: Tổng hợp 8-(clometyl)-10-flu-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on



Bổ sung vào hợp chất (163 mg, 0,52 mmol) được sản xuất ở bước 7 của ví dụ 166 với diclometan (8,0 ml), rồi tiếp đó axit trifloaxetic (1,5 ml) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện bằng cách khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh về nhiệt độ phòng, rồi tiếp đó được trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (124 mg, 89%, chất rắn màu vàng).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,11(br, 1H), 7,08(s, 1H), 6,94(d, $J=14,8\text{Hz}$, 1H), 6,56(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 4,75(s, 2H), 3,30-3,20(m, 2H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H).

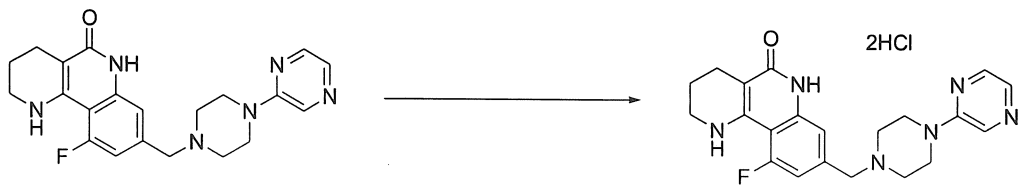
Bước 2: Tổng hợp 10-flo-8-{[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on



Sử dụng hợp chất (33 mg, 0,12 mmol) được sản xuất ở bước 1, hợp chất mong muốn (16 mg, hiệu suất: 33%, chất rắn màu trắng) thu được theo cách giống như ở bước 7 của ví dụ 1.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10,95(br, 1H), 8,29(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,82(d, $J=2,8\text{Hz}$, 1H), 7,03(s, 1H), 6,84(d, $J=14,4\text{Hz}$, 1H), 6,57(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 4,00-3,20(m, 12H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H).

Bước 3: Tổng hợp 10-flo-8-{[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on dihydroclorua



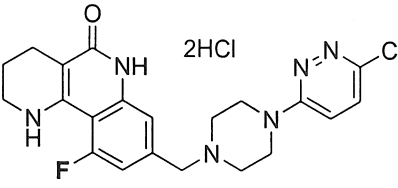
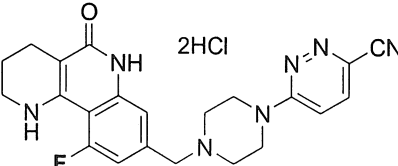
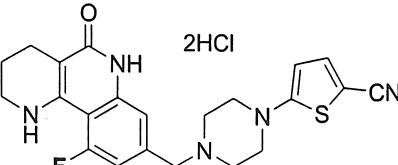
Sử dụng hợp chất (11 mg, 0,03 mmol) được sản xuất ở bước 2, hợp chất mong muốn (5 mg, hiệu suất: 38%, chất rắn màu trắng) thu được theo cách giống như ở bước 9 của ví dụ 1.

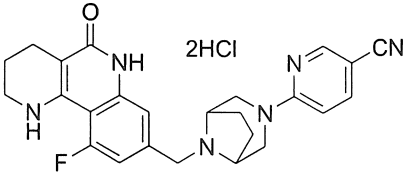
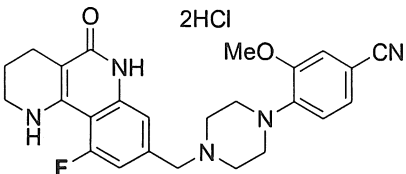
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,47(br, 1H), 11,37(br, 1H), 8,42(s, 1H), 8,16(s, 1H), 7,95(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,37(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 7,12(s, 1H), 4,50-4,30(m, 4H), 3,50-3,25(m, 6H), 3,20-3,05(m, 2H), 2,50-2,42(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H).

Hợp chất của ví dụ 179-185 được sản xuất theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 178, ngoại trừ các chất thay thế được thay đổi như trình bày trên bảng 4 dưới đây.

[Bảng 4]

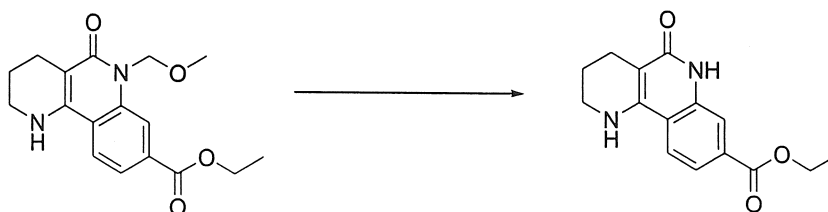
Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
179		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 8,17(s, 1H), 7,70(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,60(s, 1H), 7,40(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 6,99(d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 4,42(s, 2H), 4,40-4,25(m, 2H), 3,45-3,25(m, 6H), 3,15-3,00(m, 2H), 2,60-2,40(m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H)
180		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,39(br, 2H), 8,48(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,85(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,46(dd, $J_1=8,8\text{Hz}$, $J_2=3,2\text{Hz}$, 1H), 7,35(d, $J=14,4\text{Hz}$, 1H), 7,10(s, 1H), 4,37(s, 2H), 4,20-4,10(m, 2H), 3,50-3,25(m, 6H),

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
		3,22-3,10(m, 2H), 2,60-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)
181		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,78(br, 1H), 11,46(br, 1H), 7,66(d, <i>J</i> =9,2Hz, 1H), 7,49(d, <i>J</i> =9,2Hz, 1H), 7,44(d, <i>J</i> =14,0 Hz, 1H), 7,14(s, 1H), 5,00-4,50(br, 2H), 4,50-4,30(m, 6H), 3,55-3,40(m, 2H), 3,40-3,25(m, 4H), 2,50-2,40(m, 4H), 1,80-1,70(m, 2H)
182		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,37(br, 2H), 8,01(d, <i>J</i> =10 Hz, 1H), 7,47(d, <i>J</i> =10,4Hz, 1H), 7,32(d, <i>J</i> =14Hz, 1H), 7,09(s, 1H), 4,70-4,60(m, 2H), 4,35(s, 2H), 3,60-3,47(m, 2H), 3,47-3,37(m, 2H), 3,35-3,27(m, 2H), 3,22-3,10(m, 2H), 2,70-2,30(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)
183		¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ 11,43(br, 1H), 11,36(br, 1H), 7,69(d, <i>J</i> =4,4Hz, 1H), 7,33(d, <i>J</i> =15,6Hz, 1H), 7,10(s, 1H), 6,38(d, <i>J</i> =4Hz, 1H), 4,76(br, 2H), 4,00-3,50(m, 4H), 3,50-3,15(m, 6H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
184		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,78(br, 1H), 11,42(br, 1H), 8,54(s, 1H), 7,96(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,55(d, $J=14,4\text{Hz}$, 1H), 7,25(s, 1H), 4,35-4,20(m, 2H), 4,05-3,95(m, 2H), 3,70-3,60(m, 2H), 3,40-3,25(m, 2H), 2,50-2,40(m, 2H), 2,35-2,20(m, 2H), 1,90-1,70(m, 4H)
185		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,44(br, 1H), 11,29(br, 1H), 7,50-7,25(m, 3H), 7,20-6,90(m, 2H), 4,33(br, 2H), 4,20-2,90(m, 13H), 2,60-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H)

Ví dụ 186: Tổng hợp 5-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-cacbonyl)piperazin-1-yl]thiophen-2-cacbonitril dihydroclorua

Bước 1: Tổng hợp etyl 5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-cacboxylat

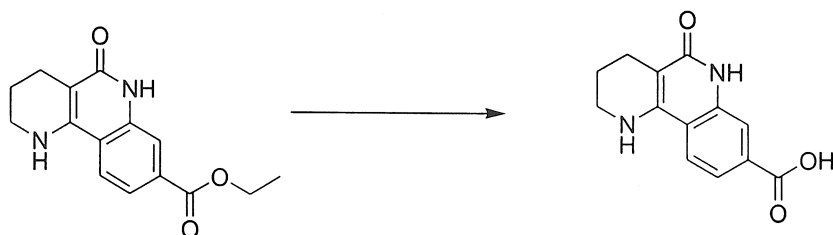


Bổ sung vào hợp chất (500 mg, 1,56 mmol) được sản xuất ở bước 4 của ví dụ 1 với etanol (50 m), rồi tiếp đó axit clohydric 12 N (5,0 ml, 15,60 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ, hỗn hợp được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ etanol, rồi tiếp đó được làm lạnh xuống 0°C bằng cách bổ sung nước (5,0 ml), sau đó sản phẩm phản ứng được

trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 4 N. Sau khi khuấy trong 1 giờ, sản phẩm rắn tạo ra được lọc và được rửa bằng nước để thu được hợp chất mong muốn (423 mg, 99 %, chất rắn màu vàng).

^1H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 7,91(s, 1H), 7,79(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,72(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,63(br, 2H), 3,45-3,00(m, 2H), 2,62-2,52(m, 2H), 1,95-1,80(m, 2H), 1,35(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

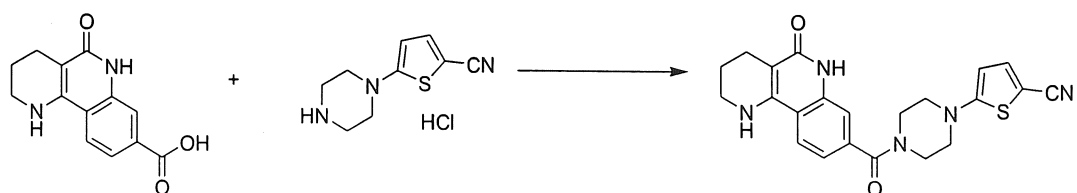
Bước 2: Tổng hợp axit 5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carboxylic



Hợp chất (150 mg, 0,55 mmol) được sản xuất ở bước 1 được hòa tan trong metanol (6 ml), rồi tiếp đó dung dịch natri hydroxit (200 mg natri hydroxit trong 3 ml nước) được bổ sung. Dung dịch phản ứng được làm lạnh hồi lưu trong 24 giờ, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Ethyl axetat được bổ sung vào cặn cô đặc, tiếp đó được trung hòa bằng axit clohydric 2 N. Sản phẩm rắn tạo ra được lọc và được rửa bằng ethyl axetat.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,04(br, 1H), 7,88(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,28(s, 1H), 7,59(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,06(br, 1H), 3,30-3,20(m, 2H), 2,50-2,40(m, 2H), 1,90-1,80(m, 2H).

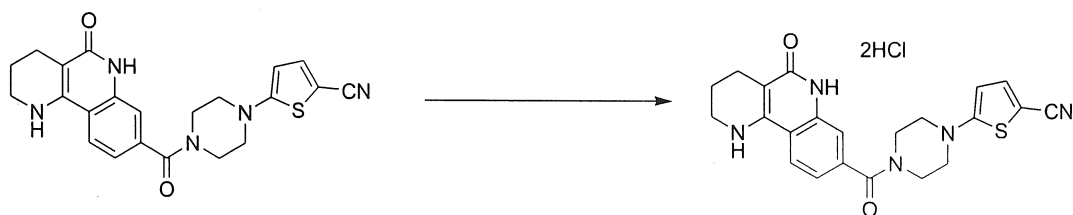
Bước 3: Tổng hợp 5-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carbonyl)piperazin-1-yl]thiophen-2-carbonitril



Hợp chất (30 mg, 0,12 mmol) được sản xuất ở bước 2 được hòa tan trong dimetylformamit (3 ml), rồi tiếp đó 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)cacbodiimit (35 mg, 0,18 mmol), hydroxybenzotriazol (25 mg, 0,18 mmol), 4-metylmorpholin (70 μ l, 0,64 mmol), 5-(piperazin-1-yl)-thiophen-cacbonitril hydroclorua (38 mg, 0,17 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung, sau đó sản phẩm được chiết ba lần etyl axetat. Lớp dung môi hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn thu được bằng cách cô đặc dưới áp suất thấp được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 20:1) để thu được hợp chất mong muốn (37 mg, hiệu suất: 71%, chất rắn màu trắng).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD); δ 7,88(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,48(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,38(d, $J=0,8\text{Hz}$, 1H), 7,28(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 6,26(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,96(br, 2H), 3,65(br, 2H), 3,50-3,20(m, 6H), 2,60-2,50(m, 2H), 2,00-1,90(m, 2H).

Bước 4: Tổng hợp 5-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-cacbonyl)piperazin-1-yl]thiophen-2-cacbonitril dihydroclorua

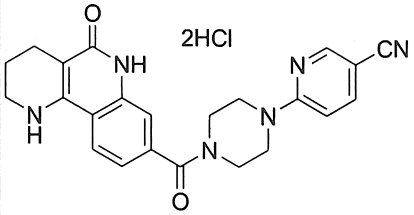
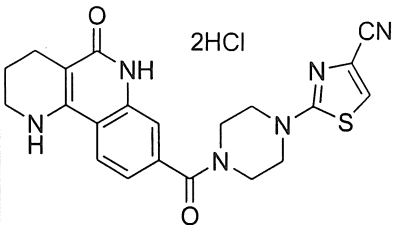
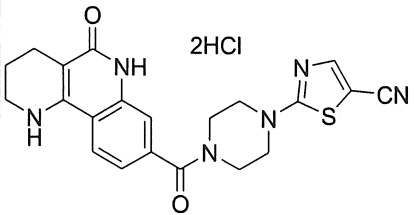


Sử dụng hợp chất (25 mg, 0,06 mmol) được sản xuất ở bước 3, hợp chất mong muốn (27 mg, hiệu suất: 91%, chất rắn màu trắng) thu được theo cách giống như ở bước 9 của ví dụ 1.

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,13(br, 1H), 7,90(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,64(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,28(s, 1H), 7,17(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,30(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 3,80-3,50(m, 4H), 3,45-3,20(m, 6H), 2,60-2,40(m, 2H), 1,80-1,70(m, 2H).

Hợp chất của ví dụ 187-189 được sản xuất theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 186, ngoại trừ các chất thay thế được thay đổi như trình bày trên bảng 5 dưới đây.

[Bảng 5]

Ví dụ	Cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
187		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,03(s, 1H), 8,52(s, 2H), 7,92-7,89(m, 2H), 7,27(s, 1H), 7,17(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,95(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 3,79-3,60(m, 8H), 3,60-3,40(m, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 1,85-1,75(m, 2H)
188		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,34(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,95(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,33(s, 1H), 7,20(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 4,78(br, 4H), 3,75-3,33(m, 8H), 1,80-1,65(m, 2H)
189		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11,20(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,90(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,29(s, 1H), 7,17(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,19(br, 4H), 3,75-3,62(m, 6H), 3,40-3,30(m, 2H), 1,97-1,80(m, 2H)

Ví dụ thí nghiệm 1: Thí nghiệm ức chế enzym Poly(ADP-Riboza)Polymeraza [PARP-1]

Hoạt tính ức chế enzym PARP-1 của hợp chất của sáng chế được kiểm tra theo cách sau đây bằng cách sử dụng bộ kit (cat, 80551) được mua từ BPS Bioscience.

Đĩa 96 giếng được cung cấp trong bộ kit BPS Bioscience được tráng histon và được ủ ở 4°C trong 16 giờ. Sau đó, đĩa được rửa bốn lần bằng dung dịch muối đệm phosphat Tween (PBST) (7,5 mM Na₂HPO₄, 2,5 mM NaH₂PO₄, 145 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4), và đệm phong tỏa (được cung cấp trong bột kit BPS Bioscience) được bổ sung để ngăn chặn phản ứng không đặc hiệu, tiếp đó ủ ở 25°C trong 1 giờ. Sau khi ủ trong 1 giờ, đĩa được rửa 4 lần bằng PBST, và các nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất của ví dụ được bổ sung vào dung dịch phản ứng có chứa enzym PARP-1 (50 ng/giếng), hỗn hợp kiểm tra là ADN hoạt hóa, và cho phép phản ứng ở 25°C trong 1 giờ, sau 1 giờ, mỗi giếng được rửa 4 lần bằng PBST, và để đo mức ribosyl hoá bởi enzym PARP, peroxidaza liên kết streptavidin (Strep-HRP, độ pha loãng 1:50) được bổ sung và để phản ứng ở 25°C trong 30 phút. Đĩa được rửa bốn lần bằng PBST, và cuối cùng cơ chất hóa phát quang HRP được bổ sung và cho phép phản ứng. Mức độ ribosyl hóa histon được hình thành bởi mỗi enzym được định lượng bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa vi thể đa chế độ lai Synergy™ H4 (BioTek Instruments, Mỹ). Các kết quả thu được ở các nồng độ khác nhau của hợp chất của sáng chế là giá trị trung bình thu được từ hai giếng, và các kết quả được phân tích bằng cách tính toán giá trị IC₅₀ của hợp chất sử dụng SigmaPlot 10 (Systat Software Mỹ) (xem bảng 6).

[Bảng 6]

Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)	Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)	Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)
1	4,99	66	5,51	128	4,50
2	13,70	67	6,59	129	6,28
3	29,57	68	4,74	130	17,35
		69	3,04	131	7,59
5	17,97	70	7,90	132	3,60
6	27,98	71	6,87	133	8,29
7	20,15	72	10,54	134	12,23
9	24,63	73	9,73	135	3,66
10	115,13	74	7,11	136	10,31

Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)	Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)	Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)
12	128,56	75	7,27	137	7,43
13	33,75	76	10,87	138	17,61
15	16,04	77	7,11	139	85,82
16	42,99	78	6,64	140	3,06
17	15,36	79	14,40	141	8,83
18	18,31	80	22,34	142	4,60
19	17,98	81	9,58	143	39,79
20	22,78	82	22,11	144	107,73
21	53,20	83	26,44	145	25,41
22	89,96	84	11,91	146	302,93
23	38,55	85	9,87	147	15,88
24	33,53	86	14,08	148	24,51
25	57,07	87	28,63	149	7,61
26	100,61	88	13,48	150	2,49
27	59,63	89	2,35	151	5,65
28	92,00	90	5,49	152	4,86
29	24,71	91	6,61	153	44,84
30	23,45	92	4,92	154	77,37
31	27,75	93	3,25	155	29,26
32	43,98	94	12,93	156	20,36
33	28,87	95	8,59	157	17,88
34	31,60	96	6,01	158	8,23
35	25,84	97	7,38	159	139,8
36	52,37	98	5,04	160	4,82
37	52,27	99	57,63	161	9,41
38	58,94	100	32,33	162	10,22
39	9,13	101	3,87	163	43,45

Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)	Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)	Ví dụ	Enzym PARP-1 (nM)
40	14,65	102	6,67	164	81,74
41	11,52	103	7,00	165	37,01
42	13,72	104	8,16	166	7,46
43	21,74	105	56,85	167	7,24
44	11,57	106	32,01	168	19,63
45	63,13	107	24,38	169	8,47
46	32,51	108	12,35	170	3,30
47	17,33	109	19,83	171	4,99
48	6,49	110	14,25	172	7,94
49	11,08	111	9,01	173	23,98
50	6,65	112	5,61	174	109,76
51	7,69	113	10,31	175	18,57
52	15,93	114	52,90	176	11,47
53	6,44	115	17,42	177	7,28
54	7,47	116	21,22	178	7,33
55	30,09	117	111,98	179	159,00
56	6,67	118	179,64	180	5,27
57	5,98	119	4,82	181	4,65
58	11,57	120	4,81	182	4,02
59	1,95	121	13,97	183	5,04
60	4,80	122	19,42	184	5,79
61	11,12	123	3,49	185	11,78
62	27,82	124	7,09	186	13,28
63	4,46	125	7,08	187	5,92
64	7,55	126	77,15	188	47,98
65	7,85	127	10,38	189	7,43

Ví dụ thí nghiệm 2: Thí nghiệm ức chế enzym Tankyaza-1 và Tankyaza-2

Hoạt tính ức chế enzym tankyrase-1 hoặc tankyrase-2 của hợp chất của sáng chế được kiểm tra theo cách sau đây bằng cách sử dụng bộ kit (cat, 80573 hoặc 80578) được mua từ BPS Bioscience.

Đĩa 96 giếng được cung cấp trong bộ kit BPS Bioscience được tráng histon và được ủ ở 4°C trong 16 giờ. Sau đó, đĩa được rửa bốn lần bằng dung dịch PBST (7,5 mM Na₂HPO₄, 2,5 mM NaH₂PO₄, 145 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4), và đệm phong tỏa (được cung cấp trong bộ kit BPS Bioscience) được bổ sung để ngăn chặn phản ứng không đặc hiệu, tiếp đó ủ ở 25°C trong 1 giờ. Sau khi ủ trong 1 giờ, đĩa được rửa 4 lần bằng PBST, và các nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất của ví dụ được bổ sung vào dung dịch phản ứng có chứa enzym tankyrase-1 (40 ng/giếng) hoặc tankyrase-2 (15 ng/giếng) và hỗn hợp kiểm tra, và cho phép phản ứng ở 25°C trong 1 giờ. Sau 1 giờ, mỗi giếng được rửa 4 lần bằng PBST, và để đo mức ribosyl hoá bởi enzym PARP, peroxidaza liên kết streptavidin (Strep-HRP, độ pha loãng 1:50) được bổ sung và để phản ứng ở 25°C trong 30 phút. Đĩa được rửa sạch bốn lần bằng PBST, và cuối cùng cơ chất hóa phát quang HRP được bổ sung và cho phép phản ứng. Mức độ ribosyl hóa histon được hình thành bởi mỗi enzym được định lượng bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa vi thể đa chế độ lai Synergy™ H4 (BioTek Instruments, Mỹ). Các kết quả thu được ở các nồng độ khác nhau của hợp chất của sáng chế là giá trị trung bình thu được từ hai giếng, và các kết quả được phân tích bằng cách tính toán giá trị IC₅₀ của hợp chất sử dụng SigmaPlot 10 (Systat Software Mỹ) (xem bảng 7 và 8).

Bảng 7

Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)	Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)	Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)
1	59,58	84	8,46	134	4,15
		85	11,76	135	4,04
7	34,03	89	5,07	137	3,36
39	35,18	90	30,98	139	10,57
48	89,07	91	35,20	140	18,53

Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)	Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)	Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)
50	34,95	92	12,87	141	5,82
51	31,35	93	3,59	142	4,42
52	56,42	94	42,44	143	21,45
53	20,10	95	11,45	145	6,29
54	16,75	96	6,77	149	14,26
56	4,96	97	8,81	150	18,05
57	26,52	98	36,72	151	56,67
59	1,37	99	5,59	152	16,97
60	12,11	100	18,92	158	17,33
61	13,68	101	25,16	160	10,65
62	26,18	102	28,81	161	32,04
63	15,02	103	12,46	166	36,28
64	16,17	104	50,71	167	97,20
65	13,87	107	11,40	169	32,39
66	13,21	108	25,12	170	9,65
67	14,03	110	38,47	171	16,65
68	49,19	111	18,77	172	162,00
69	5,77	112	12,55	174	90,32
70	12,37	113	10,66	176	116,40
71	14,19	119	5,00	177	14,78
72	16,34	120	10,20	178	27,33
73	15,55	122	7,28	180	8,05
74	17,26	123	3,92	181	11,57
75	11,38	124	10,43	182	3,33
76	11,28	125	10,40	183	46,16
77	16,28	128	25,76	184	37,08
78	10,96	129	5,56	185	35,79

Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)	Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)	Ví dụ	Enzym TNK-1 (nM)
80	39,86	131	9,89	186	47,13
81	45,93	132	2,77	187	22,92
82	35,07	133	14,19	189	16,05

Bảng 8

Ví dụ	Enzym TNK-2 (nM)	Ví dụ	Enzym TNK-2 (nM)	Ví dụ	Enzym TNK-2 (nM)
48	49,94	91	11,40	135	1,75nM
50	14,52	93	1,97	137	0,95nM
51	14,81	96	1,75	141	2,62nM
53	10,23	97	3,70	142	2,45nM
54	12,79	99	1,99	143	12,01nM
56	3,78	101	15,84	145	3,24nM
59	0,92	103	2,10	149	6,99nM
60	6,47	107	6,21	150	6,06nM
61	3,80	113	3,49	152	10,56nM
63	4,96	119	1,38	158	6,59nM
64	3,38	120	4,82	160	4,63nM
65	4,20	122	2,37	161	8,60nM
67	4,36	123	2,38	169	34,67nM
69	1,32	124	4,71	170	1,96nM
76	2,86	125	3,18	172	67,41nM
78	1,87	129	1,65	177	10,65nM
85	10,35	131	2,81	180	2,12nM
89	1,48	132	1,31	182	1,26nM
90	13,22	134	2,70	189	14,07nM

Ví dụ thí nghiệm 3: Thí nghiệm ức chế enzym PARP-1 bằng cách sử dụng tế bào

Để kiểm tra hoạt tính ức chế enzyme PARP-1 của hợp chất của sáng chế, lượng PAR được sản xuất trong tế bào đã được xác định.

Tế bào ung thư kết tràng HCT-15 được nuôi cấy trong môi trường RPMI có chứa 10% huyết thanh bò (FBS). Tế bào HCT-15 đã nuôi cấy được tiếp giống lên đĩa 96 giếng ở mật độ 2×10^4 tế bào/giếng, rồi tiếp đó được nuôi cấy ở điều kiện 37°C và nồng độ CO_2 5% trong 16 giờ. Sau khi nuôi cấy, tế bào được xử lý bằng hợp chất của ví dụ với các nồng độ khác nhau, rồi tiếp đó được nuôi cấy ở 37°C trong 30 phút. Tiếp theo, tế bào được xử lý bằng 50 mM vật liệu H_2O_2 phân hủy ADN, rồi tiếp đó cho phản ứng ở 25°C trong 5 phút và được cố định bằng metanol/axeton (7/3) ở -20°C trong 10 phút. Sau 10 phút, đĩa được rửa ba lần bằng TBST, rồi tiếp đó sữa khô tách béo 5% được bổ sung để ngăn chặn phản ứng không đặc hiệu, tiếp đó ủ hỗn hợp ở 25°C trong 1 giờ. Sau 1 giờ, kháng thể kháng PAR (độ pha loãng 1:1000) được bổ sung và cho phép phản ứng ở 25°C trong 1 giờ, và đĩa được rửa ba lần bằng TBST. Tiếp đó, kháng thể kháng phần tử nhỏ di động liên hợp HRP (độ pha loãng 1:1000) được bổ sung và cho phép phản ứng ở 25°C trong 1 giờ. Đĩa được rửa ba lần bằng TBST, rồi cuối cùng cơ chất hóa phát quang HRP được bổ sung và cho phép phản ứng. Lượng PAR được sản xuất trong tế bào được định lượng bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa vi thể đa chế độ lai Synergy™ H4 (BioTek Instruments, Mỹ). Các kết quả thu được ở các nồng độ khác nhau của hợp chất của sáng chế là giá trị trung bình thu được từ ba giếng, và các kết quả được phân tích bằng cách tính toán giá trị IC_{50} của hợp chất sử dụng SigmaPlot 10 (Systat Software Mỹ) (xem bảng 9 và)

Bảng 9

Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)	Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)	Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)
1	3,56	80	58,77	132	20,05
		81	18,32	133	4,42
7	10,65	82	38,42	134	14,12
20	31,12	84	12,49	135	9,15

Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)	Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)	Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)
39	8,17	85	13,35	137	42,59
48	2,01	86	2,03	140	2,25
50	4,06	89	0,84	141	16,38
51	3,97	90	2,06	142	1,11
52	9,48	91	3,08	149	9,74
53	2,56	92	9,72	150	10,06
54	5,96	93	6,60	151	10,99
56	8,48	94	14,38	152	20,61
57	2,30	95	148,15	158	30,12
59	0,43	96	31,00	160	45,66
60	1,95	97	105,25	161	8,39
61	3,32	98	4,80	166	4,85
62	19,50	101	1,89	167	7,29
63	5,17	102	8,52	168	4,84
64	17,65	103	4,71	169	12,23
65	20,33	104	13,45	170	1,69
66	39,73	107	1,30	171	2,31
67	10,24	108	7,93	172	7,61
68	5,21	110	11,52	174	16,57
69	10,09	111	8,20	176	2,99
70	26,18	112	3,45	177	5,09
71	19,16	113	9,98	178	4,95
72	53,99	119	5,53	180	2,96
73	33,46	120	3,38	181	7,49
74	39,11	123	3,16	182	5,90

Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)	Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)	Ví dụ	Tế bào PARP-1 (nM)
75	31,32	124	10,55	183	10,93
76	12,31	125	11,74	184	9,35
77	11,04	128	6,76	187	8,71
78	12,78	129	8,79	189	161,11
79	38,26	131	33,79		

Hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả trong phòng hoặc điều trị bệnh đau thần kinh, bệnh thoái hóa khớp, bệnh tim mạch, bệnh thần kinh tiểu đường, bệnh viêm, loãng xương, hoặc ung thư.

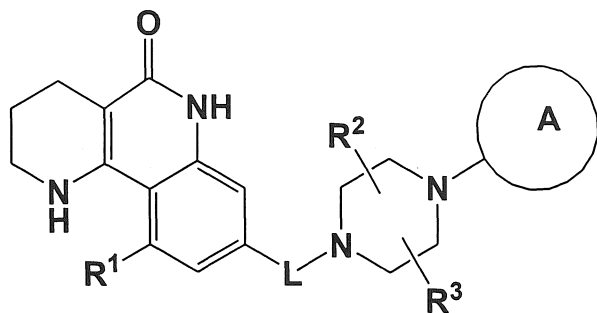
Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết với các đặc điểm cụ thể thông qua các phương án thực hiện và ví dụ mẫu, tuy nhiên các phương án thực hiện và ví dụ mẫu được mô tả chỉ nhằm mục đích làm rõ sáng chế để những người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu và làm theo được mà không giới hạn phạm vi của sáng chế. Phạm vi của sáng chế chỉ được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Như được mô tả trên đây, các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả trong phòng hoặc điều trị bệnh đau thần kinh, bệnh thoái hóa khớp, bệnh tim mạch, bệnh thần kinh tiểu đường, bệnh viêm, loãng xương, hoặc ung thư.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất ba vòng được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây, đồng phân quang học của nó, chất triết quang (raxemat) của nó, hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó:

L là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 là H, nguyên tử halogen, hoặc C_1 - C_3 alkoxy;

R^2 và R^3 độc lập với nhau là H hoặc C_1 - C_3 alkyl, hoặc R^2 và R^3 được liên kết với nhau để tạo thành vòng;

vòng A là phenyl hoặc heteroaryl (dị aryl) được chọn từ nhóm bao gồm pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, thiophen, thiazol, thiadiazol, oxazol, oxadiazol, indol, indazol, xyclopentapyridin, dihydroxyclopentapyridin, furopyridin, dihydrofuropyridin, oxazolopyridin, benzoxazol, và benzoisoxazol, trong đó phenyl và heteroaryl không được thể độc lập với nhau, hoặc một hay nhiều nguyên tử H của nó được thể độc lập với nhau bởi nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_1$ - C_3 alkyl, $-\text{C}_1$ - C_3 alkoxy, $-\text{CH}_2\text{-OR}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^4$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^4$, $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-R}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ và $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^6\text{R}^7$;

R^4 , R^5 và R^6 độc lập với nhau là H hoặc C_1 - C_3 alkyl; và

R^7 là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_3 - C_7 xycloalkyl.

2. Hợp chất, đồng phân quang học, chất triệt quang hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó:

L là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 là H, nguyên tử halogen hoặc C_1 - C_3 alkoxy;

R^2 và R^3 độc lập với nhau là H hoặc C_1 - C_3 alkyl, hoặc R^2 và R^3 được liên kết với nhau để tạo thành vòng;

vòng A là phenyl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, thiophen, thiazol, thiadiazol, oxazol, oxadiazol, indol, indazol, xyclopentapyridin, dihydroxyclopentapyridin, furopyridin, dihydrofuropyridin, oxazolopyridin, benzoxazol, và benzoisoxazol, trong đó một hay nhiều nguyên tử H của phenyl được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_1$ - C_3 alkyl, $-\text{C}_1$ - C_3 alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ và $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$, và heteroaryl không được thế, hoặc một hay nhiều nguyên tử H của heteroaryl được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_1$ - C_3 alkyl, $-\text{C}_1$ - C_3 alkoxy, $-\text{CH}_2-\text{OR}^4$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ và $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^4 là C_1 - C_3 alkyl;

R^5 là H hoặc C_1 - C_3 alkyl;

R^6 là H hoặc C_1 - C_3 alkyl; và

R^7 là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_3 - C_7 xycloalkyl.

3. Hợp chất, đồng phân quang học, chất triệt quang hoặc muối được dựng của nó theo điểm 2, trong đó:

L là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 là H, nguyên tử halogen hoặc C_1 - C_3 alkoxy;

R^2 và R^3 độc lập với nhau là H hoặc C_1-C_3 alkyl, hoặc R^2 và R^3 được liên kết với nhau để tạo thành vòng;

vòng A là phenyl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, thiophen, thiazol, thiadiazol, oxazol, oxadiazol, indol, indazol, xyclopentapyridin, dihydroxyclopentapyridin, furopyridin, dihydrofuropyridin, oxazolopyridin, benzoxazol, và benzoisoxazol, trong đó một hay nhiều nguyên tử H của phenyl được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen, -CN, $-CF_3$, $-C_1-C_3$ alkyl, $-C_1-C_3$ alkoxy, $-C(=O)-R^4$, $-C(=O)-OR^4$, $-NH-C(=O)-R^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$ và $-C(=O)-NR^6R^7$, và heteroaryl không được thế, hoặc một hay nhiều nguyên tử H của heteroaryl được thế bởi nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, -CN, $-CF_3$, $-C_1-C_3$ alkyl, $-C_1-C_3$ alkoxy, $-CH_2-OR^4$, $-C(=O)-OR^4$, $-S(=O)_2-R^4$ và $-C(=O)-NR^6R^7$;

R^4 là C_1-C_3 alkyl;

R^5 là H hoặc C_1-C_3 alkyl;

R^6 là H hoặc C_1-C_3 alkyl; và

R^7 là C_1-C_3 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl.

4. Hợp chất, đồng phân quang học, chất triệt quang hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó R^2 và R^3 độc lập với nhau là H hoặc C_1-C_3 alkyl.

5. Hợp chất, đồng phân quang học, chất triệt quang hoặc muối được dùng của nó theo điểm 4, trong đó vòng A được thế bởi một hay nhiều nhóm thế.

6. Hợp chất, đồng phân quang học, chất triệt quang hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó trong đó R^2 và R^3 được liên kết với nhau để tạo thành vòng.

7. Hợp chất, đồng phân quang học, chất triệt quang hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất là loại bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- 1) 8-{[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 2) 8-{[4-(4-florphenyl)piperazin-1-yl]methyl}-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 3) 10-etoxy-8-{[4-(4-florphenyl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 4) 10-etoxy-8-{[4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 5) 10-etoxy-8-{[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 6) 10-etoxy-8-{[4-(5-flopyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 7) 10-etoxy-8-{[4-(5-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 8) 10-etoxy-8-{[4-(6-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 9) 10-etoxy-8-{[4-(3-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 10) 8-{[4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 11) 10-etoxy-8-{[4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 12) 8-({4-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}methyl)-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 13) 8-{[4-(5-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- drobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 14) 8-{[4-(6-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahy
drobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
 - 15) 8-{[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahy
drobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
 - 16) 8-{[4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetr
ahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
 - 17) 10-etoxy-8-{[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetra
hydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
 - 18) 6-{4-((10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin
-8-yl)metyl)piperazin-1-yl}-N-metylnicotinamit;
 - 19) 6-{4-((10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin
-8-yl)metyl)piperazin-1-yl}-N-etylnicotinamit;
 - 20) N-xyclopropyl-6-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1
,6]naphthyridin-8-yl)metyl)piperazin-1-yl}nicotinamit;
 - 21) 8-{[4-(4-clophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahydrob
enzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
 - 22) 8-{[4-(4-bromophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-10-etoxy-1,2,3,4-tetrahyd
robenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
 - 23) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin
-8-yl)metyl)piperazin-1-yl}benzonitril;
 - 24) 3-flo-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphth
yridin-8-yl)metyl)piperazin-1-yl}benzonitril;
 - 25) 3-clo-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphth
yridin-8-yl)metyl)piperazin-1-yl}benzonitril;

- 26) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-3-metylbenzonitril;
- 27) 10-etoxy-8-{[4-(4-flo-2-metylphenyl)piperazin-1-yl)metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 28) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-3,5-diflobenzonitril;
- 29) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-flobenzonitril;
- 30) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-etylbenzamid;
- 31) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-flo-N-metylbenzamid;
- 32) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-etyl-2-flobenzamid;
- 33) 3-clo-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-etylbenzamid;
- 34) 3-clo-N-xyclopropyl-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzamid;
- 35) 3-clo-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-metylbenzamid;
- 36) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N,3-dimetylbenzamid;
- 37) 4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-etyl-3-metylbenzamid;
- 38) N-xyclopropyl-4-{4-[(10-etoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-etyl-3-metylbenzamid;

- ,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-3-methylbenzamid;
- 39) 10-metoxo-8-{[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 40) 10-metoxo-8-{[4-(3-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 41) 8-{[4-(5-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-10-metoxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 42) 4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 43) 8-{[4-(4-flo-2-methylphenyl)piperazin-1-yl]methyl}-10-metoxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 44) 4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-3-methylbenzonitril;
- 45) 3-flo-4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 46) 3,5-diflo-4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 47) 2-flo-4-{4-[(10-metoxo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 48) 8-{[4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 49) 8-{[4-(4-flo-2-methylphenyl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 50) 3-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;

- 51) 3-clo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 52) 3-bromo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 53) 3-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 54) 3-metoxi-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 55) 8-({4-[4-(diethylamino)-2-flophenyl]piperazin-1-yl} metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5-(6H)-on;
- 56) 3-axetyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 57) 4-flo-2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 58) 3,5-diflo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 59) 8-{[4-(2-flo-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 60) 2-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 61) 2-clo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 62) 4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-2-(triflometyl)benzonitril;
- 63) 2-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-

- 8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 64) N-etyl-3-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 65) N-xyclopropyl-3-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 66) 3-flo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 67) N-etyl-3-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 68) N-(3-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} phenyl)propionamit;
- 69) N-xyclopropyl-3-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 70) 3-clo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 71) 3-clo-N-etyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 72) 3-clo-N-xyclopropyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 73) 3-bromo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 74) 3-bromo-N-etyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 75) 3-bromo-N-xyclopropyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzamit;

- 76) 2-flo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 77) N-etyl-2-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 78) N-xyclopropyl-2-flo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 79) N-etyl-2-flo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 80) 2-clo-N-metyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 81) 2-clo-N-etyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 82) 2-clo-N-xyclopropyl-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 83) Etyl 2-clo-5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzoat;
- 84) N-etyl-3,5-diflo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 85) N-xyclopropyl-3,5-diflo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzamit;
- 86) 8-{[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 87) 8-({4-[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 88) 8-({4-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)metyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- drobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 89) 6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 90) 8-{[4-(3-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 91) 8-{[4-(5-flo-3-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 92) 8-{[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 93) 8-{[4-(6-clopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 94) 8-{[4-(3,5-diclopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 95) N-methyl-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinamit;
- 96) N-etyl-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinamit;
- 97) N-xyclopropyl-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinamit;
- 98) 8-{[4-(thiazol-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 99) etyl 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}thiazol-4-cacboxylat;
- 100) N-etyl 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}thiazol-4-cacboxamit;

- 101) 2-flo-4-{8-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-3-yl} benzonitril;
- 102) 6-{8-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-3-yl} nicotinonitril;
- 103) 2-flo-4-{(1S,4S)-5-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl} benzonitril;
- 104) 6-{(1S,4S)-5-[(oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl} nicotinonitril;
- 105) 10-etoxy-8-{[4-(5-flopyrimidin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 106) 10-etoxy-8-{[4-(5-flopyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 107) 3-flo-4-{3-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 108) (R)-3-flo-4-{3-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 109) (S)-3-flo-4-{3-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 110) (R)-3-flo-4-{2-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 111) 2-flo-4-{3-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 112) (R)-2-flo-4-{3-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 113) (S)-2-flo-4-{3-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;

- hthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 114) (R)-2-fluoro-4-{2-methyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 115) 8-({4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]piperazin-1-yl}methyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,2]naphthyridin-5(6H)-on;
- 116) 6-{4-[(10-ethoxy-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} nicotinonitril;
- 117) 8-({4-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]piperazin-1-yl}methyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 118) 8-({4-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]piperazin-1-yl}methyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 119) 8-{[4-(3-fluoro-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 120) 8-{[4-(5-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 121) 8-({4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}methyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 122) 8-({4-[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}methyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 123) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} picolinonitril;
- 124) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} isonicotinonitril;
- 125) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl} nicotinonitril;

- 126) 6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}picolinonitril;
- 127) 8-{[4-(4-metoxypyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 128) 8-({4-[5-(metoxymethyl)-pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}methyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 129) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}pyrazin-2-carbonitril;
- 130) 8-{[4-(6-methylpyridazin-3-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 131) 8-{[4-(6-metoxypyridazin-3-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 132) 6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}pyridazin-3-carbonitril;
- 133) 5-clo-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 134) 6-clo-4-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 135) 4-clo-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 136) 5-clo-2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}isonicotinonitril;
- 137) 4-metoxy-6-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 138) 8-{[4-(5-bromo-4-metoxypyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tet

- rahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 139) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}thiazol-4-carbonitril;
- 140) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}thiophen-2-carbonitril;
- 141) ethyl 2-{4-[[[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl]thiazol-5-carboxylat};
- 142) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}thiazol-5-carbonitril;
- 143) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-carbonitril;
- 144) 2-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}oxazol-4-carbonitril;
- 145) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-1,2,4-thiadiazol-3-carbonitril;
- 146) 5-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-carbonitril;
- 147) 8-{[4-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 148) 8-{[4-(2-methylbenzo[d]oxazol-6-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 149) 8-{[4-(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 150) 8-{[4-(1H-indol-6-yl)piperazin-1-yl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- 151) 8-{[4-(1H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 152) 8-{[4-(1H-indazol-6-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 153) 8-{[4-(benzo[d]isoxazol-5-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 154) 8-{[4-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 155) 8-{[4-(oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 156) 8-{[4-(2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-6-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 157) 1-{4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-4-carbonitril;
- 158) 8-{[3-(pyrazin-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 159) 6-{3-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}nicotinonitril;
- 160) 8-{[3-(6-clopyridazin-3-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 161) 3-flo-4-{(1S,4S)-5-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl}benzonitril;
- 162) 8-{[(1S,4S)-5-(2-flo-4-nitrophenyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 163) 8-{[(1S,4S)-5-(6-clopyridazin-3-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]

- metyl}-10-flo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 164) 10-flo-8-{[(1S,4S)-5-(pyridazin-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 165) (S)-2-flo-4-{2-metyl-4-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl} benzonitril;
- 166) 10-flo-8-{[4-(2-flo-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 167) 10-flo-8-{[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 168) 10-flo-8-{[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 169) 10-flo-8-{[4-(5-flopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 170) 6-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}nicotinonitril;
- 171) 2-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}thiazol-5-carbonitril;
- 172) 10-flo-8-{[4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 173) 2-flo-4-{[4-(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 174) 4-{[4-(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(triflometyl)benzonitril;
- 175) 10-flo-8-{[4-(4-flo-2-metylphenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;

- 176) 3-flo-4-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}benzonitril;
- 177) 6-{(1S,4S)-5-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl}nicotinonitril;
- 178) 10-flo-8-{[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 179) 8-{[4-(5-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl]-10-flo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 180) 5-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}picolinonitril;
- 181) 8-{[4-(6-clopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl]-10-flo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-on;
- 182) 6-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}pyridazin-3-carbonitril;
- 183) 5-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}thiophen-2-carbonitril;
- 184) 6-{8-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl}nicotinonitril;
- 185) 4-{4-[(10-flo-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl}-3-methoxybenzonitril;
- 186) 5-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carbonyl)piperazin-1-yl]thiophen-2-carbonitril;
- 187) 6-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carbonyl)piperazin-1-yl]nicotinonitril;
- 188) 2-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-carbonyl

l)piperazin-1-yl]thiazol-4-cacbonitril; và

189) 2-[4-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-8-cacbonyl)piperazin-1-yl]thiazol-5-cacbonitril.

8. Phương pháp tổng hợp hợp chất ba vòng được biểu diễn bởi công thức 1a sau đây, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó hoặc muối được dụng của nó, phương pháp bao gồm các bước:

(1) sản xuất axit clorua bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển hóa hợp chất axit nicotinic có công thức 2 thành axit clorua, và đưa axit clorua vào phản ứng amit hóa với anilin có công thức 3, hoặc đưa hợp chất axit nicotinic có công thức 2 vào phản ứng cộng hợp với anilin có công thức 3, theo đó tạo thành hợp chất có công thức 4;

(2) đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 4, được sản xuất ở bước (1), qua đó tạo thành hợp chất bảo vệ N có công thức 5;

(3) đóng vòng hợp chất có công thức 5, được sản xuất ở bước (2), với sự có mặt của xúc tác kim loại, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 6;

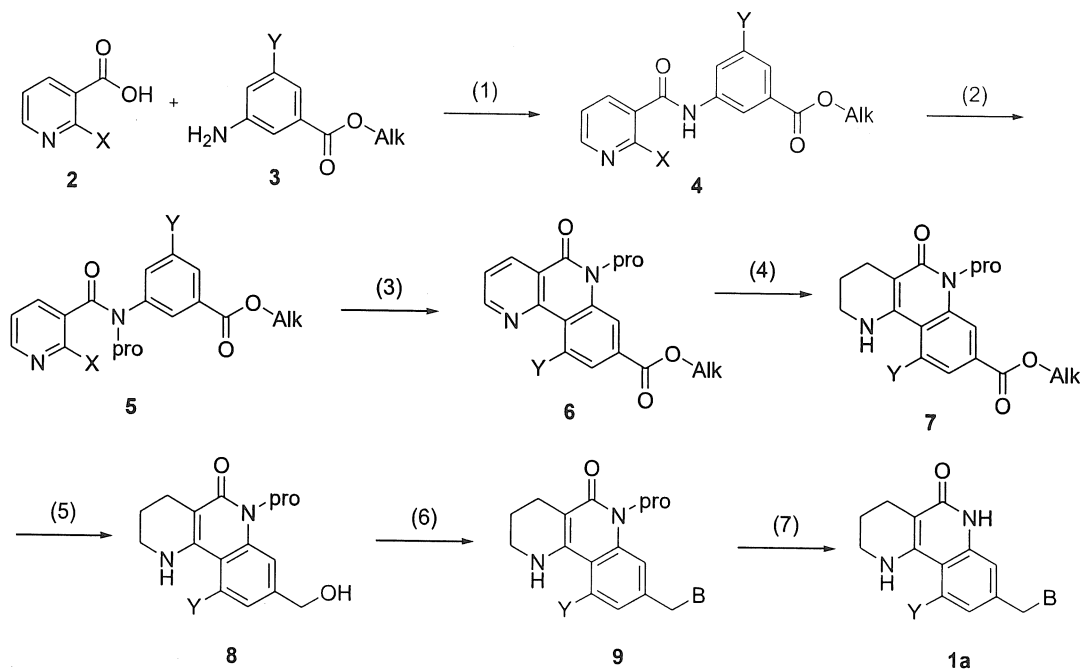
(4) đưa hợp chất có công thức 6, được sản xuất ở bước (3), vào phản ứng khử vòng bằng hydro với sự có mặt của xúc tác paladi (Pd), qua đó tạo thành hợp chất có công thức 7;

(5) khử hợp chất có công thức 7, được sản xuất ở bước (4), bằng chất khử, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 8;

(6) đưa hợp chất có công thức 8, được sản xuất ở bước (5), vào phản ứng halogen hóa và amin hóa với sự có mặt của hợp chất amin, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 9; và

(7) loại bỏ nhóm bảo vệ khỏi hợp chất có công thức 9, được sản xuất ở bước (6), bằng phản ứng khử nhóm bảo vệ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 1a.

[Sơ đồ phản ứng 1]:



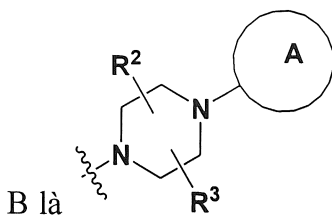
trong đó:

X là nguyên tử halogen;

Y là H, C₁-C₃ alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Alk là C₁-C₁₀ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

pro là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm nhóm aryl, nhóm benzyl, nhóm benzyloxymetyl, nhóm para-metoxymetyl (PMB) và nhóm metoxymetyl (MOM); và



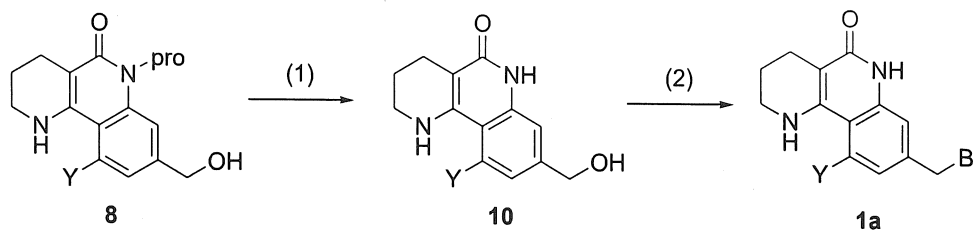
B là , trong đó vòng A, R² và R³ được định nghĩa như ở điểm 1.

9. Phương pháp tổng hợp hợp chất ba vòng được biểu diễn bởi công thức 1a, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối được dụng của nó, phương pháp bao gồm các bước:

(1) loại bỏ nhóm bảo vệ khỏi hợp chất có công thức 8 nhờ phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 10; và

(2) đưa hợp chất có công thức 10, được sản xuất ở bước (1), vào phản ứng halogen hóa và amin hóa với hợp chất amin, qua đó sản xuất hợp chất có công thức 1a,

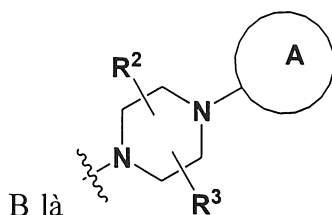
[Sơ đồ phản ứng 2]:



trong đó:

Y là H, C₁-C₃ alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

pro là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm nhóm aryl, nhóm benzyl, nhóm benzyloxymetyl, nhóm para-metoxymetyl (PMB) và nhóm metoxymetyl (MOM); và



B là , trong đó vòng A, R² và R³ được định nghĩa như ở điểm 1.

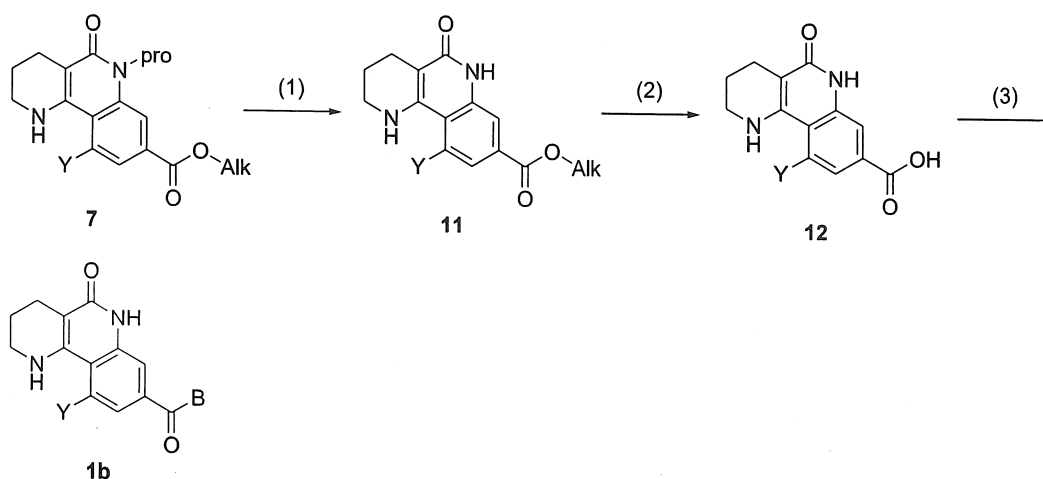
10. Phương pháp tổng hợp hợp chất ba vòng được biểu diễn bởi công thức 1b, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối được dụng của nó, phương pháp bao gồm các bước:

(1) loại bỏ nhóm bảo vệ khỏi hợp chất có công thức 7 bằng phản ứng khử nhóm bảo vệ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 11;

(2) bổ sung dung dịch kali hydroxit hoặc natri hydroxit vào hợp chất có công thức 11, được sản xuất ở bước (1), qua đó tạo thành hợp chất có công thức 12, là axit cacboxylic thủy phân; và

(3) đưa hợp chất có công thức 12, được sản xuất ở bước (2), vào phản ứng cộng hợp với amin hữu cơ, qua đó tạo thành hợp chất có công thức 1b.

[Sơ đồ phản ứng 3]:

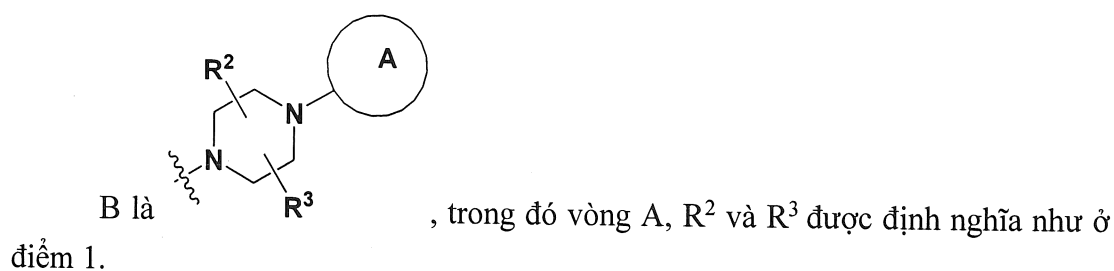


trong đó:

Y là H, C₁-C₃ alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Alk là C₁-C₁₀ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

pro là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm: nhóm aryl, nhóm benzyl, nhóm benzyloxymetyl, nhóm para-metoxi benzyl (PMB) và nhóm metoxymetyl (MOM); và



11. Dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh gây ra bởi hoạt tính PARP-1, tankyraza-1 hoặc tankyraza-2, dược phẩm có chứa thành phần hoạt tính là hợp chất ba vòng, đồng phân quang học của nó, chất triệt quang của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ 1-7.