



(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)



1-0034712

(51)⁷ C07D 417/12; C07D 417/14; A61K
31/427; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2019-06716

(22) 01/06/2018

(86) PCT/EP2018/064399 01/06/2018

(87) WO 2018/220149 06/12/2018

(30) 17174334.7 02/06/2017 EP; 62/514,244 02/06/2017 US; 62/543,438 10/08/2017 US

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/09/2020 390A

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

(72) JAESCHKE, Georg (DE); RICCI, Antonio (IT); RUEHER, Daniel (CH); STEINER, Sandra (CH); DUPLESSIS, Martin (CA); NAGEL, Yvonne Alice (DE); KUHN, Bernd (CH).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất là chất ức chế biến cấu chọn lọc của các thể đột biến EGFR chứa TMLR, TMLRCS, LR, LRCS, quy trình điều chế các hợp chất này và được phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất là chất ức chế biến cấu chọn lọc của các thể đột biến thụ thể yếu tố phát triển biểu bì EGFR chứa TMLR, TMLRCS, LR, LRCS, quy trình điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tyrosin kinaza của thụ thể họ HER là các chất trung gian của sự phát triển, biệt hóa và sống sót tế bào. Họ thụ thể này bao gồm bốn thành viên khác biệt, tức là thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR, ErbB1, hoặc HER1) HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) và HER4 (ErbB4). Khi gắn kết phối tử, các thụ thể tạo thành homo- và heterodime và sau đó hoạt hóa hoạt tính tyrosin kinaza nội sinh dẫn đến sự tự phosphoryl hóa thụ thể và sự hoạt hóa của các phân tử tín hiệu xuôi dòng (Yarden et al.¹). Sự mất điều hòa của EGFR do sự biểu hiện quá mức hoặc sự đột biến đã được ngụ ý trong các loại bệnh ung thư ở người bao gồm bệnh ung thư trực tràng ruột kết, ung thư tuyến tụy, khối u thần kinh đệm, ung thư đầu và cổ và phổi, cụ thể là ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) và một số tác nhân nhắm đích EGFR đã được phát triển trong nhiều năm (Ciardiello et al.²). Erlotinib (Tarceva[®]), chất ức chế thuận nghịch của tyrosin kinaza EGFR đã được phê chuẩn ở nhiều nước để điều trị NSCLC tái phát.

Hoạt tính của tác nhân đơn mạnh nhất của các chất ức chế EGFR tyrosin kinaza được quan sát thấy ở tiểu quần thể của những bệnh nhân NSCLC mà các khối u của họ che giấu đột biến miền kinaza thân, ở đó lợi ích lâm sàng ở những bệnh nhân EGFR kiểu đại được giảm thiểu một cách đáng kể (Paez et al.³). Hầu hết những đột biến thân thông thường của EGFR là các khuyết đoạn exon 19 với delta 746-750, đột biến thân phổ biến nhất và sự thay thế axit amin của exon 21 bằng L858R, sự đột biến thường xuyên nhất (Sharma et al.⁴).

Việc kháng với điều trị phát sinh thường xuyên, thường là do sự đột biến của T790M thứ cấp ở vị trí ATP của thụ thể này. Một số chất ức chế thuận nghịch chọn lọc đột biến đã phát triển có hoạt tính mạnh kháng thể đột biến T790M, nhưng hiệu quả của chúng có thể được thỏa hiệp bằng cách đạt được sự đột biến của C797S, tức là gốc

xystein mà cùng với gốc này chúng tạo thành liên kết cộng hóa trị chính (Thress et al⁵). Sự đột biến C797S còn được báo cáo bởi Wang là cơ chế chính để kháng đối với các chất ức chế EGFR đích T790M (Wang et al.⁶). Sự đột biến khác có thể gây ra tính kháng đối với Osimertinib được mô tả bởi Yang, ví dụ L718Q.(Yang et al⁷.)

Vì hầu hết các chất ức chế EGFR tyrosin kinaza có sẵn nhắm đích điểm ATP của kinaza, vẫn cần có các tác nhân trị liệu mới mà hoạt động khác nhau, ví dụ thông qua việc nhắm đích các thể đột biến EGFR kháng thuốc. Tuy nhiên, thụ thể kiểu đại, giữ nguyên không bị ảnh hưởng.

Những nghiên cứu gần đây gợi ý rằng việc nhắm đích đầy đủ các điểm biến cấu có thể làm cho các chất ức chế đột biến chọn lọc (Jia et al⁸.)

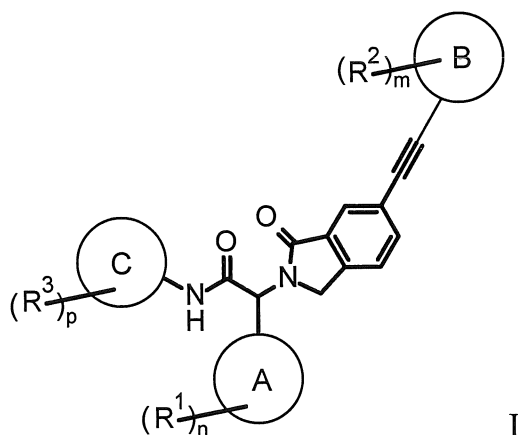
Chỉ cần tạo ra các phân tử chọn lọc mà ức chế một cách đặc hiệu các thể đột biến EGFR chứa TMLR, TMLRCS, LR, LRCS hữu ích để trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, cụ thể là các thể đột biến EGFR chứa T790M và C797S.

WO2009158369⁹ mô tả các tác nhân kháng khuẩn dị vòng nhất định. WO2016183534¹⁰ mô tả các hợp chất dị vòng nhất định thích hợp làm các chất ức chế EBNA1. WO2011128279 mô tả các hợp chất dị vòng nhất định thích hợp làm chất điều biến mGluR5.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất là chất ức chế biến cấu chọn lọc của các thể đột biến EGFR chứa TMLR, TMLRCS, LR, LRCS, quy trình điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất isoindolin-axetylen có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó,



I

trong đó các phần tử thể và các biến thể là như được mô tả dưới đây và trong các điểm yêu cầu bảo hộ, hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất của sáng chế hữu ích để trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I và các muối được dụng của chúng, quy trình điều chế các hợp chất này, thuốc chứa các hợp chất này và quy trình điều chế các hợp chất này cũng như việc sử dụng các hợp chất nêu trên để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Các định nghĩa dưới đây về các thuật ngữ chung được sử dụng trong bản mô tả này áp dụng bất kể là thuật ngữ đang nhắc đến đứng một mình hay kết hợp với các nhóm khác.

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ dưới đây được sử dụng trong đơn này, bao gồm cả phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, có định nghĩa được nêu dưới đây. Cần lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả các dạng số nhiều trừ khi có quy định rõ ràng.

Thuật ngữ "C₁₋₆-alkyl", đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ gốc hydrocacbon, các gốc này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một nhánh hoặc nhiều nhánh, trong đó nhìn chung nhóm alkyl bao gồm từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, methyl (Me), ethyl (Et), propyl, isopropyl (i-propyl), n-butyl, i-butyl (isobutyl), 2-butyl (sec-butyl), t-butyl (tert-butyl), isopentyl, 2-ethyl-propyl (2-methyl-propyl) và 1,2-dimethyl-propyl. Nhóm cụ thể là methyl.

Thuật ngữ "halogen-C₁₋₆-alkyl", đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ C₁₋₆-alkyl như được xác định trong bản mô tả, mà được thế bằng một hoặc nhiều halogen, cụ thể là từ 1 đến 5 halogen, cụ thể hơn là từ 1 đến 3 halogen. Halogen cụ thể là flo. "Halogen-C₁₋₆-alkyl" cụ thể là flo-C₁₋₆-alkyl và "halogen-C₁₋₃-alkyl" cụ thể là flo-C₁₋₃-alkyl. Các ví dụ là triflometyl, diflometyl và flometyl.

Thuật ngữ "xyano", đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ N≡C-(NC-).

Thuật ngữ "amino", đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ NH₂.

Thuật ngữ “hydroxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ OH.

Thuật ngữ "halogen", đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ clo (Cl), iot (I), flo (F) và brom (Br). Nhóm cụ thể là F.

Thuật ngữ "heteroaryl", đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm vòng cacbon thơm có một vòng gồm từ 4 đến 8 cạnh, cụ thể là từ 5 đến 8, hoặc nhiều vòng ngưng tụ chứa từ 6 đến 14, cụ thể là 6 đến 10 nguyên tử trong vòng và chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, cụ thể là 1N hoặc 2N, trong nhóm này ít nhất một vòng dị vòng là thơm. Thuật ngữ “heteroaryl 5 cạnh” dùng để chỉ một vòng thơm 5 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể là 1N và 1S, ví dụ thiazolyl. Nhóm cụ thể là thiazol-2-yl. Thuật ngữ “heteroaryl 6 cạnh” dùng để chỉ một vòng thơm 6 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể là 1N, ví dụ pyridinyl. Nhóm cụ thể là 2-pyridyl. Các ví dụ về "heteroaryl" bao gồm benzofuryl, benzoimidazolyl, 1H-benzoimidazolyl, benzooxazinyl, benzoxazolyl, benzothiazinyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzotriazolyl, furyl, imidazolyl, indazolyl, 1H-indazolyl, indolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl (pyrazyl), 1H-pyrazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinolinyl, tetrazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl và 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl. Các nhóm cụ thể là pyridinyl và thiazolyl.

Thuật ngữ "C₁₋₆-alkoxy", đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ gốc -O-C₁₋₆-alkyl, các gốc này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một nhánh hoặc nhiều nhánh, trong đó nhìn chung nhóm alkyl bao gồm từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metoxy (OMe, MeO), etoxy (OEt), propoxy, isopropoxy (i-propoxy), n-butoxy, i-butoxy (iso-butoxy), 2-butoxy (sec-butoxy), t-butoxy (tert-butoxy) và isopentyloxy (i-pentyloxy). “C₁₋₆-alkoxy” cụ thể là các nhóm có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm cụ thể là metoxy.

Thuật ngữ “halogen-C₁₋₆-alkoxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ C₁₋₆-alkoxy như được xác định trong bản mô tả, mà được thế bằng một hoặc nhiều halogen, cụ thể là từ 1 đến 5 halogen, cụ thể hơn là từ 1 đến 3 halogen.

Halogen cụ thể là flo. Cụ thể “halogen-C₁₋₆-alkoxy” là flo-C₁₋₆-alkoxy và cụ thể “halogen-C₁₋₃-alkoxy” là flo-C₁₋₃-alkoxy. Nhóm cụ thể là -O-CF₃.

Thuật ngữ “heteroxyclyl chứa N” hoặc “heteroxyclyl” dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc hai vòng, no hoặc chưa no một phần, hóa trị một có từ 4 đến 9 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng đó là N, các nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Hai vòng có nghĩa là bao gồm hai vòng thông thường có 2 nguyên tử trong vòng, tức là cầu tách hai vòng hoặc là liên kết đơn hoặc là chuỗi có một hoặc hai nguyên tử trong vòng. Các ví dụ là pyrolidinyl, piperidinyl và piperazinyl.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ hệ vòng cacbon thơm, một vòng hoặc hai vòng, hóa trị một chứa từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Các ví dụ về các gốc aryl bao gồm phenyl và naphthyl. Cụ thể “aryl” là phenyl.

Thuật ngữ “được dụng” dùng để chỉ thuộc tính của nguyên liệu mà hữu ích trong việc bào chế dược phẩm nhìn chung là an toàn, không độc, và không có thuộc tính sinh học hoặc các thuộc tính không mong muốn khác và có thể chấp nhận trong thú y cũng như sử dụng làm thuốc cho người.

Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối mà thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật. Các ví dụ về các muối thích hợp với các axit vô cơ và hữu cơ là axit axetic, axit xitric, axit formic, axit fumaric, axit clohydric, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit metan-sulfonic, axit nitric, axit phosphoric, axit p-toluensulphonic, axit suxinic, axit sulfuric (axit sulphuric), axit tartric và axit trifloaxetic. Cụ thể các axit là axit formic, axit trifloaxetic và axit clohydric. Các axit cụ thể là axit clohydric, axit trifloaxetic và axit fumaric.

Các thuật ngữ “chất phụ trợ được dụng” dùng để chỉ các chất mang và các chất phụ trợ như các chất pha loãng hoặc tá dược mà có thể tương hợp với các thành phần khác của chế phẩm.

Thuật ngữ "dược phẩm" bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể theo lượng hoặc tỷ lệ định trước, cũng như sản phẩm bất kỳ mà tạo ra, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ việc kết hợp các thành phần cụ thể với lượng cụ thể. Cụ thể là, dược phẩm này bao gồm sản phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, và chất mang tùy ý chứa các thành phần không phản ứng, cũng như sản phẩm bất kỳ mà tạo ra, trực tiếp hoặc

gián tiếp, từ việc kết hợp, tạo phức hoặc kết tụ hai hoặc nhiều thành phần bất kỳ, hoặc từ sự phân ly của một hoặc nhiều thành phần, hoặc từ loại khác của phản ứng hoặc sự tương tác của một hoặc nhiều thành phần.

Thuật ngữ “chất ức chế” dùng để chỉ hợp chất mà cạnh tranh với, làm giảm hoặc ngăn ngừa việc gắn kết của phối tử cụ thể với thụ thể cụ thể hoặc làm giảm hoặc ngăn ngừa sự ức chế chức năng của protein cụ thể.

Thuật ngữ “nồng độ ức chế bán tối đa” (IC_{50}) dùng để chỉ nồng độ của một hợp chất cụ thể cần để thu được sự ức chế 50% của quá trình sinh học in vitro. Giá trị IC_{50} có thể được biến đổi theo logarit thành giá trị pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), trong đó giá trị cao hơn chỉ hoạt lực lớn hơn theo cấp số mũ. Giá trị IC_{50} không phải là giá trị tuyệt đối nhưng tùy thuộc vào các điều kiện thử nghiệm ví dụ nồng độ được sử dụng. Giá trị IC_{50} có thể được biến đổi thành hằng số ức chế tuyệt đối (K_i) bằng cách sử dụng phương trình Cheng-Prusoff¹¹.

“Lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị” có nghĩa là lượng hợp chất mà, khi được sử dụng cho đối tượng để điều trị tình trạng bệnh, đủ để tác động đến việc điều trị này đối với tình trạng bệnh. “Lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị” sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị, độ tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, đường dùng và dạng dùng, đánh giá của bác sĩ kê đơn hoặc bác sĩ thú y và các yếu tố khác.

Các thuật ngữ “điều trị”, “tiếp xúc” và “phản ứng” khi đề cập đến phản ứng hóa học có nghĩa là bổ sung hoặc trộn hai hoặc nhiều tác nhân phản ứng trong các điều kiện thích hợp để tạo ra sản phẩm đã định và/hoặc sản phẩm mong muốn. Cần hiểu rằng phản ứng mà tạo ra sản phẩm đã định và/hoặc sản phẩm mong muốn có thể không cần tạo ra một cách trực tiếp từ sự kết hợp của hai chất phản ứng mà được bổ sung ban đầu, tức là có thể có một hoặc nhiều hợp chất trung gian mà được tạo ra trong hỗn hợp mà cuối cùng dẫn đến sự hình thành của sản phẩm đã định và/hoặc sản phẩm mong muốn.

Thuật ngữ “thơm” dùng để chỉ khái niệm thơm thông thường như được xác định trong tài liệu chuyên ngành, cụ thể là trong tài liệu: IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

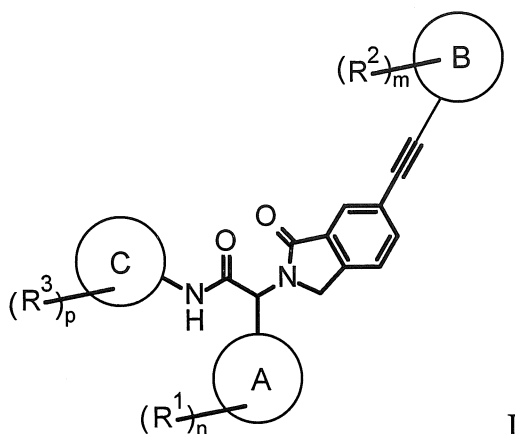
Thuật ngữ “tá dược được dụng” dùng để chỉ thành phần bất kỳ không có tác dụng trị liệu và không độc như các chất phân rã, chất liên kết, chất độn, dung môi, chất đệm, chất đẳng trương, các chất làm ổn định, các chất chống oxy hóa, các chất hoạt động bề mặt hoặc các chất bôi trơn được sử dụng trong việc bào chế các sản phẩm thuốc.

Bất cứ khi nào nguyên tử cacbon không đối xứng có mặt trong cấu trúc hóa học, cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân lập thể có liên quan đến nguyên tử cacbon không đối xứng đó đều được bao gồm bởi cấu trúc dưới dạng các chất đồng phân lập thể tinh khiết cũng như các hỗn hợp của nó.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm, phương pháp sử dụng, và phương pháp điều chế các hợp chất nêu trên.

Tất cả các phương án riêng đều có thể được kết hợp.

Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl,

B là aryl hoặc heteroaryl,

C là heteroaryl,

R¹ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) amino,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) xyano,

- v) halogen,
- vi) halogen-C₁₋₆-alkyl,
- vii) halogen-C₁₋₆-alkoxy, và
- viii) hydroxy;

R² mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$,
- ii) $-(C=O)-N(R^4, R^5)$,
- iii) halogen,
- iv) $-NH-(C=O)-C_{1-6}\text{-alkyl}$, và
- v) C₁₋₆-alkyl;

R³ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) amino,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) xyano,
- v) halogen,
- vi) halogen-C₁₋₆-alkyl,
- vii) halogen-C₁₋₆-alkoxy, và
- viii) hydroxy;

R⁴ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) H, và
- ii) C₁₋₆-alkyl;

R⁵ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl, và
- iii) $-(C=O)-C_{1-6}\text{-alkyl}$;

hoặc R^4 và R^5 cùng với N mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6 .

R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) $-OH$,
- ii) C_{1-6} -alkyl, và
- iii) $-(C=O)-C_{1-6}$ -alkyl;

k bằng 0, 1 hoặc 2,

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

m bằng 0, 1 hoặc 2

p bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl,

B là aryl hoặc heteroaryl,

C là heteroaryl,

R^1 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) amino,
- ii) C_{1-6} -alkyl,
- iii) C_{1-6} -alkoxy,
- iv) xyano,
- v) halogen,
- vi) halogen- C_{1-6} -alkyl,
- vii) halogen- C_{1-6} -alkoxy, và
- viii) hydroxy;

R^2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) $-(\text{CH}_2)_k-\text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$,
- ii) $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$,
- iii) $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, và
- iv) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$;

R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) amino,
- ii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$,
- iii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkoxy}$,
- iv) xyano,
- v) halogen,
- vi) halogen- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$,
- vii) halogen- $\text{C}_{1-6}\text{-alkoxy}$, và
- viii) hydroxy;

R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) H, và
- ii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$;

R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) H,
- ii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, và
- iii) $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$;

hoặc R^4 và R^5 tạo thành cùng với N chúng được gắn vào heterocyclyl;

- k bằng 0, 1 hoặc 2,
- n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;
- m bằng 0, 1 hoặc 2
- p bằng 0 hoặc 1.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là aryl, cụ thể là phenyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là aryl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là pyridinyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó B là aryl, cụ thể là phenyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó B là aryl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó B là phenyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó B là heteroaryl, cụ thể là pyridinyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó B là heteroaryl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó B là pyridinyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó B là phenyl hoặc pyridinyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó C là heteroaryl, cụ thể là thiazolyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó C là heteroaryl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó C là heteroaryl, cụ thể là thiazolyl hoặc pyridinyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó C là thiazolyl hoặc pyridinyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó C là pyridinyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n bằng 0.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n bằng 1.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n bằng 2.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m bằng 1.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m bằng 0.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó p bằng 0.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó p bằng 1.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là halogen.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là F.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là-(C=O)-morpholinyl, -

(C=O)N(H,CH₃), -CH₂-(4-methylpiperazinyl), -CH₂-(4-axetyl piperazinyl), -CH₂-(4-etyl piperazinyl), -CH₂-(4-hydroxy-piperidyl), -CH₂-(morpholinyl), -CH₂NH₂, -CH₂-piperazinyl, Cl, -N(H,C=OCH₃), hoặc -NH₂, cụ thể là -C=O-morpholinyl, - (C=O)N(H,CH₃), -CH₂-(4-axetyl piperazinyl), -CH₂-(4-etyl piperazinyl), -CH₂-morpholinyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-piperazinyl, -N(H,(C=O)CH₃) hoặc -NH₂.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là -(C=O)-morpholinyl, -(C=O)N(H,CH₃), -CH₂-(4-methylpiperazinyl), -CH₂-(4-axetyl piperazinyl), -CH₂-(4-etyl piperazinyl), -CH₂-(4-hydroxy-piperidyl), -CH₂-(morpholinyl), -CH₂NH₂, -CH₂-piperazinyl, Cl, -N(H,C=OCH₃), hoặc -NH₂.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là -C=O-morpholinyl, -(C=O)N(H,CH₃), -CH₂-(4-axetyl piperazinyl), -CH₂-(4-etyl piperazinyl), -CH₂-morpholinyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-piperazinyl, -N(H,(C=O)CH₃) hoặc -NH₂.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là -NH₂.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R³ là -NH₂.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl, n bằng 0, B là phenyl, m bằng 0 và C là thiazolyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl, n bằng 0, B là pyridyl, m bằng 0 và C là thiazolyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl, n bằng 1, R² là -NH₂, B là phenyl, m bằng 0 và C là thiazolyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl, n bằng 1, R² là -NH₂, B là pyridyl, m bằng 0 và C là thiazolyl.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-hydroxy-1-piperidyl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-metyl piperazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[7-flo-1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(2-aminopyrimidin-5-yl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(2-clo-4-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-axetamido-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-flophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2,5-diflophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-clo-2-hydroxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2-hydroxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-hydroxy-2-pyridyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit trifloaxetat,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-[4-(aminometyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-axetyl)piperazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
- (2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-etyl)piperazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-fluoro-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-[6-(morpholin-4-carbonyl)-3-pyridyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit, và
 N-Methyl-5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]isoindolin-5-yl]etynyl]pyridin-2-carboxamit.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dùng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

(2RS)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-axetamido-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-fluorophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-[4-(aminomethyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-[4-(morpholinomethyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-axethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-[6-(morpholin-4-carbonyl)-3-pyridyl]ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 N-Methyl-5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]isoindolin-5-yl]ethynyl]pyridin-2-carboxamit, và
 (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

(2RS)-2-[1-oxo-6-(2-phenylethynyl)isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)ethynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl]ethynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-(6-axetamido-3-pyridyl)ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-fluorophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-[4-(aminomethyl)phenyl]ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,
 (2RS)-2-[6-[2-[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-axetylpipezazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-etylpipezazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-[6-(morpholin-4-carbonyl)-3-pyridyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit, và

N-Metyl-5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]isoindolin-5-yl]etynyl]pyridin-2-carboxamit.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để dùng làm chất cho tác dụng điều trị bệnh.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Một phương án nhất định của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, và chất phụ trợ được dụng.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân quang học, tức là các chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp raxemic, tất cả các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các tautome tương ứng của chúng cũng như các solvat của chúng của các hợp chất có công thức I.

Các hợp chất có công thức I có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể tồn tại dưới dạng các raxemat, hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân đối ảnh đơn, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân không đối quang riêng. Các tâm không đối xứng khác có thể có mặt phụ thuộc vào bản chất của các phân tử thể khác nhau trên phân tử. Mỗi tâm không đối xứng này sẽ tạo ra một cách độc lập hai chất đồng phân quang học và được dự định rằng tất cả các dạng đồng

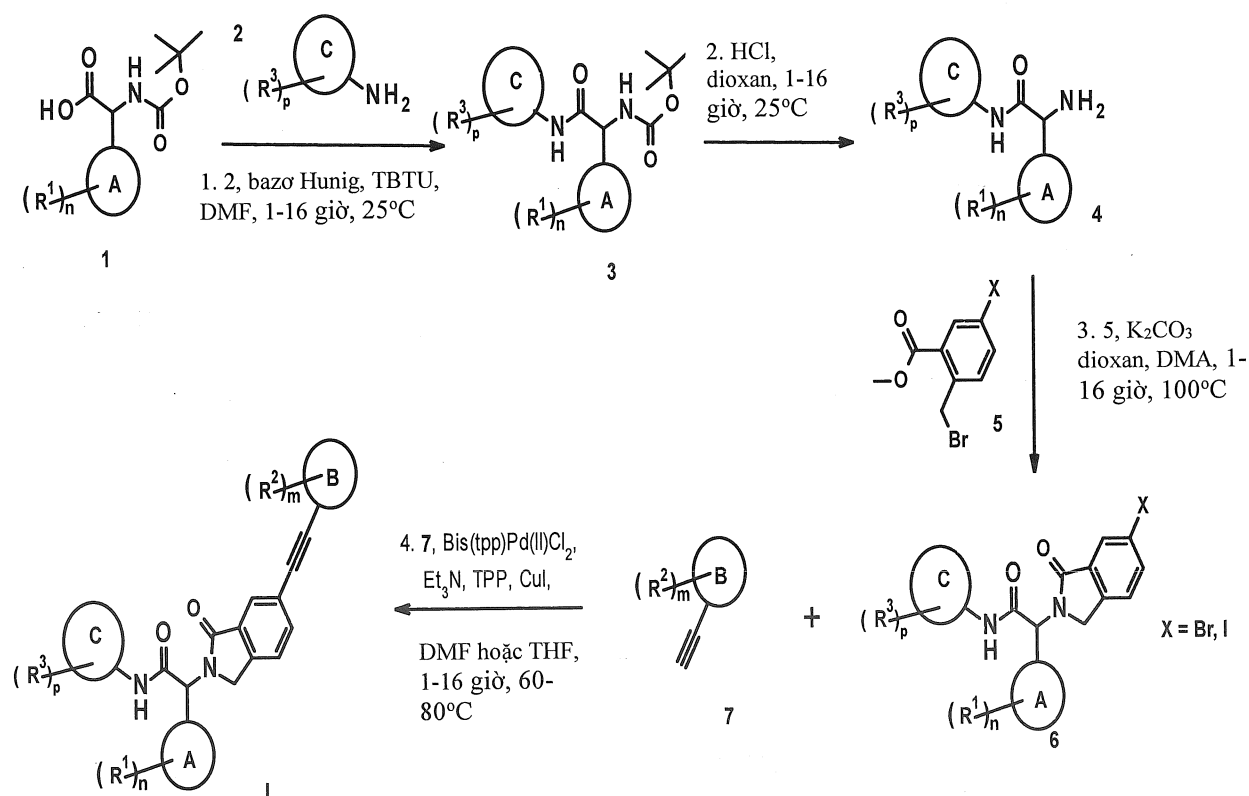
phân quang học có thể có và các dạng đồng phân không đối quang trong hỗn hợp và dưới dạng hợp chất tinh khiết hoặc đã tinh chế một phần đều được bao gồm trong sáng chế này. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này. Quá trình tổng hợp độc lập các chất đồng phân không đối quang này hoặc tách chúng bằng sắc ký có thể được thực hiện như đã biết trong lĩnh vực bằng các thay đổi thích hợp đối với các phương pháp được mô tả trong bản mô tả. Hóa học lập thể tuyệt đối của chúng có thể được xác định bằng phương pháp khảo sát tinh thể bằng tia X đối với các sản phẩm kết tinh hoặc các chất trung gian kết tinh mà được tạo dẫn xuất, nếu cần, bằng chất phản ứng chứa tâm không đối xứng có cấu hình tuyệt đối đã biết. Nếu muốn, các hỗn hợp racemic của các hợp chất có thể được tách ra sao cho các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được tách riêng. Việc tách này có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực này, như kết hợp hỗn hợp racemic của các hợp chất với hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh để tạo thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, sau đó tách các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ bằng các phương pháp chuẩn, như kết tinh từng phần hoặc bằng sắc ký.

Theo các phương án, nếu các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học được cung cấp thì chất đồng phân tinh khiết quang học có nghĩa là hợp chất đó chứa > 90% khối lượng chất đồng phân mong muốn, cụ thể là > 95% khối lượng chất đồng phân mong muốn, hoặc cụ thể hơn là > 99% khối lượng chất đồng phân mong muốn, phần trăm khối lượng này tính trên tổng khối lượng của (các) chất đồng phân của hợp chất. Các hợp chất tinh khiết không đối xứng hoặc được làm giàu không đối xứng có thể được điều chế bằng cách tổng hợp chọn lọc không đối xứng hoặc bằng cách tách các chất đồng phân đối ảnh. Việc tách các chất đồng phân đối ảnh có thể được thực hiện trên sản phẩm cuối cùng hoặc theo cách khác trên chất trung gian thích hợp.

Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo các sơ đồ được mô tả trong các ví dụ thực hiện. Nguyên liệu ban đầu có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết.

Việc điều chế các hợp chất có công thức I còn được mô tả thêm chi tiết hơn trong sơ đồ 1 và trong các ví dụ thực hiện.

Sơ đồ 1



Hợp chất gốc isoindolin-axetylen có công thức chung I có thể thu được ví dụ bằng phản ứng liên hợp amit với axit được thể thích hợp có công thức 1 và amin được thể thích hợp có công thức 2 với tác nhân liên hợp như TBTU để tạo ra các dẫn xuất amit mong muốn có công thức 3. Khử bảo vệ, sau đó là đóng vòng bằng iot hoặc brom methyl 2-(bromometyl)benzoat có công thức 5 tạo ra isoindolin mong muốn có công thức 6. Phản ứng liên hợp Sonogashira với axetylen được thể thích hợp có công thức 7 tạo ra hợp chất gốc isoindolin-axetylen mong muốn có công thức chung I (sơ đồ 1).

Nhìn chung, trình tự của các bước được dùng để tổng hợp các hợp chất có công thức I trong một số trường hợp cũng có thể được biến đổi.

Nhìn chung, trình tự của các bước được dùng để tổng hợp các hợp chất có công thức I trong một số trường hợp cũng có thể được biến đổi.

Các muối được dụng tương ứng với các axit có thể thu được bằng các phương pháp chuẩn đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách hòa tan hợp chất có công thức I trong dung môi thích hợp, ví dụ, dioxan hoặc tetrahydrofuran và bổ sung lượng thích hợp của axit tương ứng. Các sản phẩm thường có thể được phân tách bằng cách lọc hoặc bằng sắc ký. Quá trình chuyển hóa của hợp

chất có công thức I thành muối được dụng bằng bazơ có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất này bằng bazơ. Một phương pháp có thể được thực hiện để tạo thành muối này là, ví dụ, bổ sung 1/n đương lượng của muối bazơ, ví dụ, $M(OH)_n$, trong đó M = cation kim loại hoặc amoni và n = số lượng anion hydroxit, vào dung dịch của hợp chất trong dung môi thích hợp (ví dụ, etanol, hỗn hợp etanol-nước, hỗn hợp tetrahydrofuran-nước) và loại bỏ dung môi bằng cách làm bay hơi hoặc bằng cách đông khô. Các muối cụ thể là hydroclorua, format và trifloaxetat.

Khi việc điều chế các hợp chất công thức I không được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, thì chúng cũng như tất cả các sản phẩm trung gian có thể được điều chế theo các phương pháp tương tự hoặc theo các phương pháp được nêu trong bản mô tả. Nguyên liệu ban đầu là có sẵn trên thị trường, đã biết trong lĩnh vực hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hoặc theo phương pháp tương tự.

Cần được hiểu rằng các hợp chất có công thức chung I trong sáng chế này có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa trở lại thành hợp chất gốc *in vivo*.

Các thử nghiệm dược lý

Các hợp chất có công thức I và muối được dụng của chúng có tính chất dược lý có giá trị. Các hợp chất này được nghiên cứu theo thử nghiệm được đưa ra dưới đây.

Thử nghiệm HTRF Phospho EGFR (tế bào)

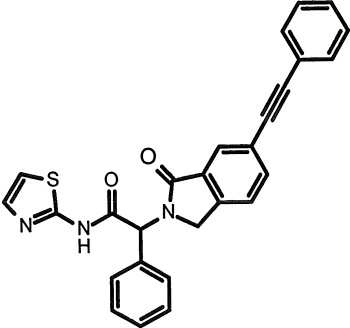
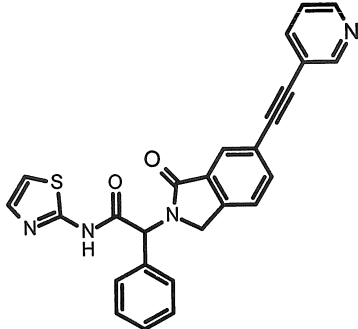
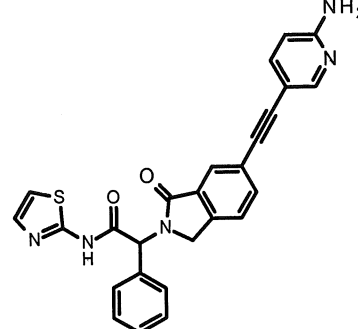
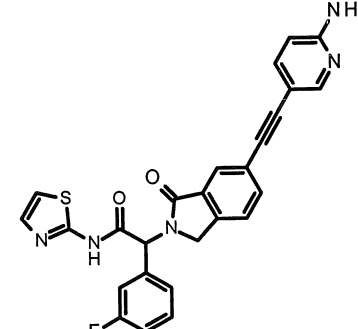
Dòng tế bào và môi trường tế bào

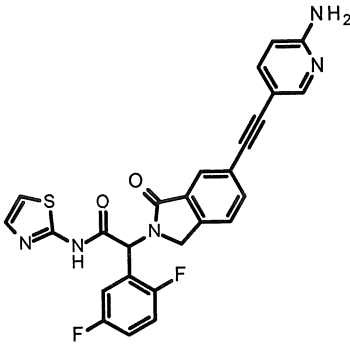
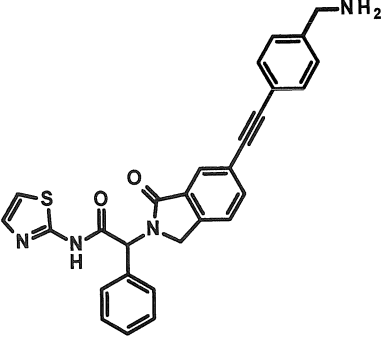
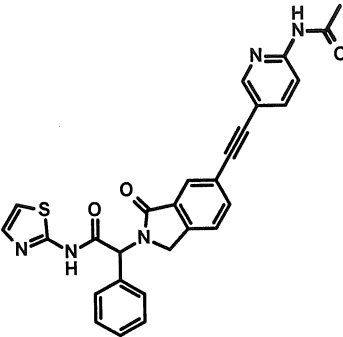
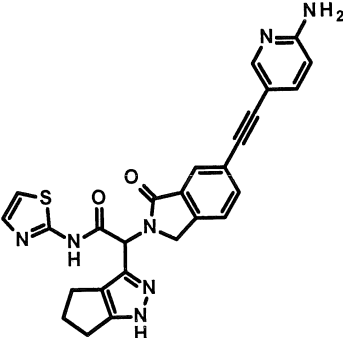
Dòng tế bào H1975 thu được từ American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). Các tế bào được duy trì ở 37°C, 5% CO_2 trong môi trường hoàn chỉnh RPMI 1640 không có phenol đỏ chứa 0,3 mg/ml glutamin, 100 IU/ml penixilin, và 100 mg/ml streptomycin (Gibco) đã được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bê (FBS) (Gibco). Các hợp chất được pha loãng trong môi trường bị bỏ đói RPMI 1640 không có phenol đỏ chứa 0,3 mg/ml glutamin, 100 IU/ml penixilin, và 100 mg/ml streptomycin (Gibco).

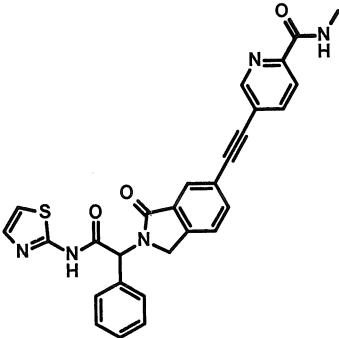
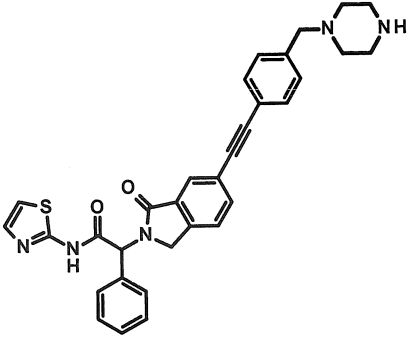
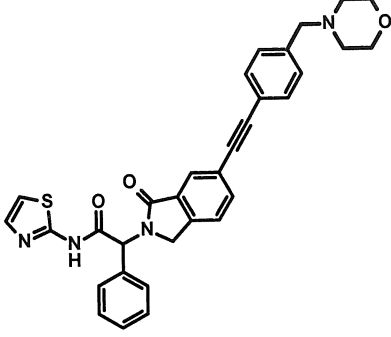
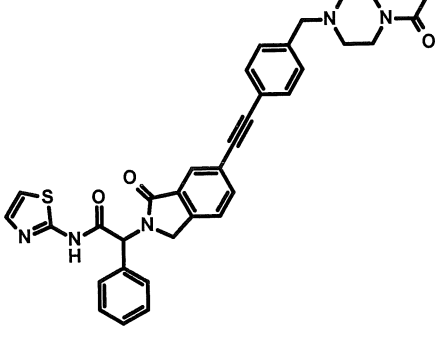
Phương pháp

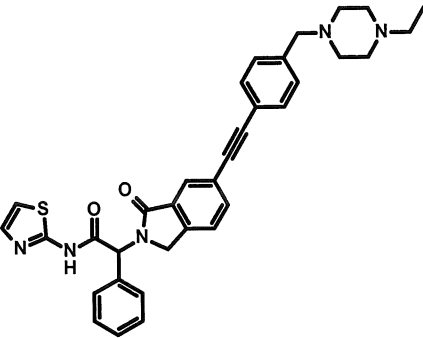
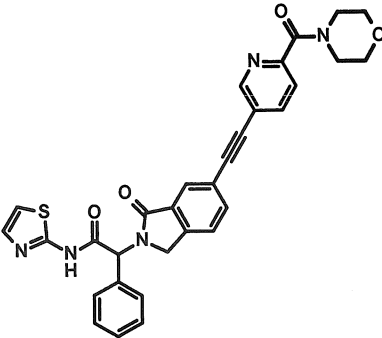
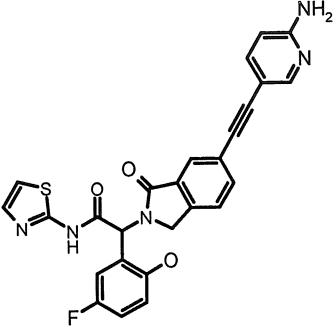
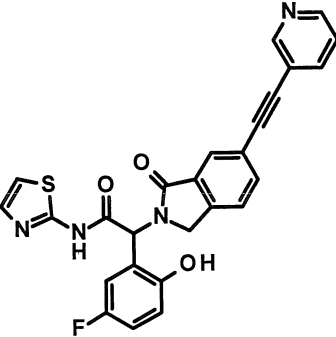
Các tế bào được nuôi cấy qua đêm trong đĩa màu trắng có 384 lỗ (8000 tế bào/lỗ) sử dụng 8 μ l môi trường hoàn chỉnh/lỗ. Các tế bào được rửa hai lần bằng 20 μ l môi trường không cho ăn. Môi trường này được loại bỏ bằng cách rút chất lỏng các đĩa trên mô và sau đó bổ sung 8 μ l môi trường không cho ăn sạch/lỗ. Sau đó, bổ sung 4 μ l/lỗ $3\times$ dung dịch hợp chất, chứa dãy pha loãng bán log của hợp chất hoặc DMSO trong môi trường không cho ăn, vào các tế bào. Sau 6 giờ ở 37°C , 5% CO_2 , các tế bào được phân giải bằng cách bổ sung vào 4 μ l hỗn hợp hợp chất/lỗ của dung dịch đệm phân giải được bổ sung, tiếp theo là ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng cùng với lắc. Chất dung giải được bảo quản ở -20°C qua đêm. Ngày hôm sau, các đĩa được làm rã đông và 2 μ l dung dịch Cryptat kháng-Phospho-EGFR và bổ sung 2 μ l dung dịch kháng thể kháng Phospho-EGFR-d2 được điều chế trong dung dịch đệm phát hiện. Các đĩa sau đó được ủ trong ít nhất 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi đọc phát xạ phát huỳnh quang ở 620 và 665 nm sử dụng thiết bị đọc đĩa PHERAstar FX (BMG Labtech).

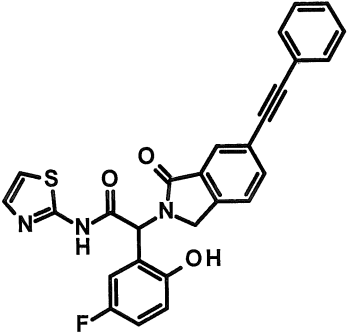
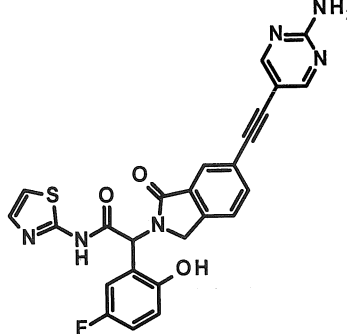
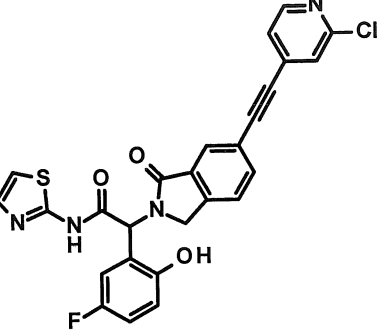
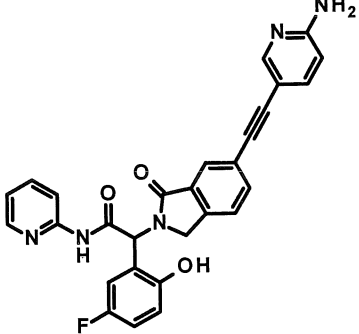
Bảng 1: Trị số IC₅₀

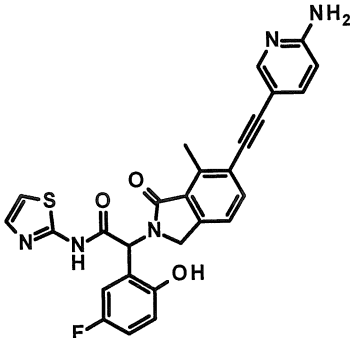
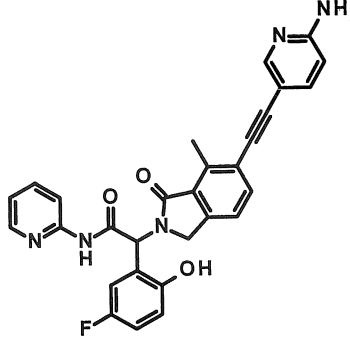
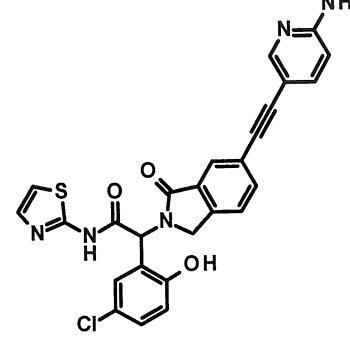
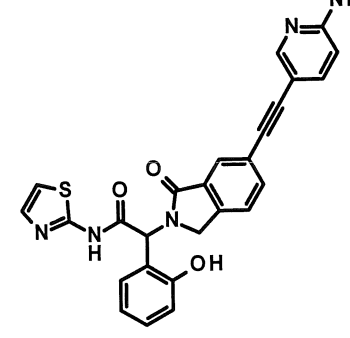
Ví dụ	Công thức cấu trúc	IC ₅₀ [nM]
1		45nM (H1975)
2		42nM (H1975)
3		32nM (H1975)
4		9nM (H1975)

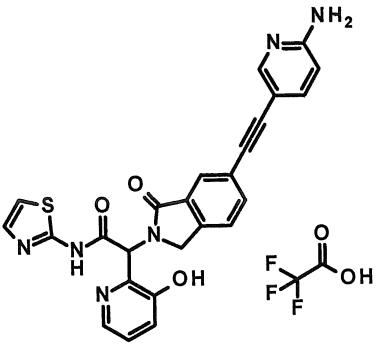
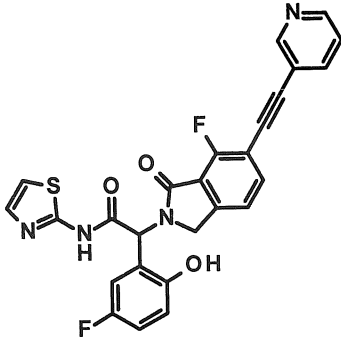
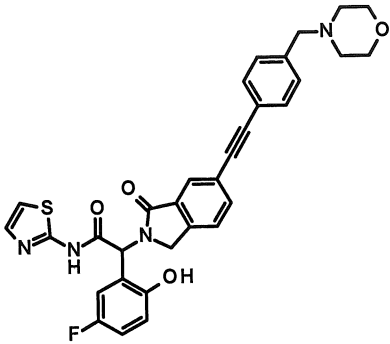
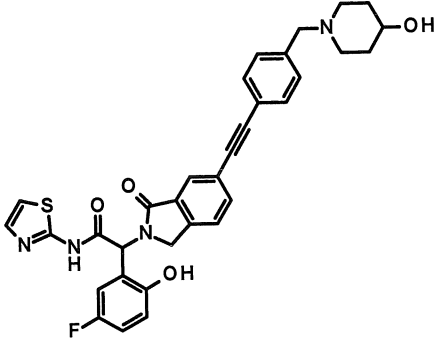
Ví dụ	Công thức cấu trúc	IC ₅₀ [nM]
5		7nM (H1975)
6		35nM (H1975)
7		10nM (H1975)
8		1,9nM (H1975)

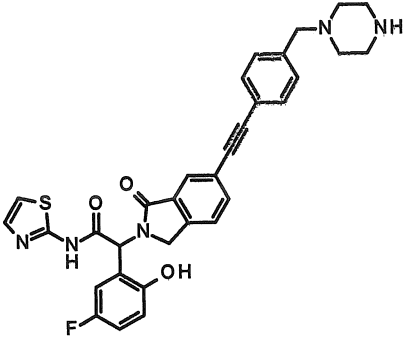
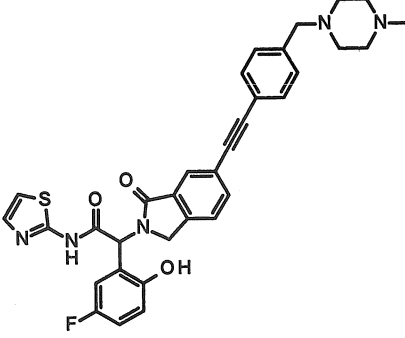
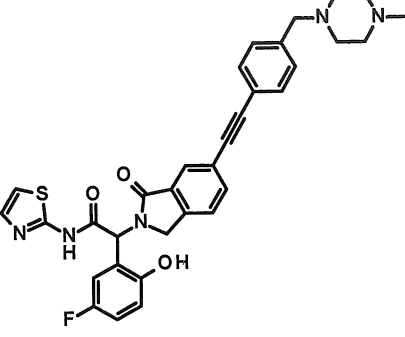
Ví dụ	Công thức cấu trúc	IC ₅₀ [nM]
9		16nM (H1975)
10		43nM (H1975)
11		61nM (H1975)
12		14nM (H1975)

Ví dụ	Công thức cấu trúc	IC ₅₀ [nM]
13		69nM (H1975)
14		51nM (H1975)
15		1nM (H1975)
16		1nM (H1975)

Ví dụ	Công thức cấu trúc	IC ₅₀ [nM]
17		6nM (H1975)
18		2nM (H1975)
19		3nM (H1975)
20		4nM (H1975)

Ví dụ	Công thức cấu trúc	IC ₅₀ [nM]
21		3nM (H1975)
22		3nM (H1975)
23		4nM (H1975)
24		4nM (H1975)

Ví dụ	Công thức cấu trúc	IC ₅₀ [nM]
25		2nM (H1975)
26		2nM (H1975)
27		5nM (H1975)
28		7nM (H1975)

Ví dụ	Công thức cấu trúc	IC ₅₀ [nM]
29		8nM (H1975)
30		7nM (H1975)
31		7nM (H1975)

Dược phẩm

Các hợp chất có công thức I và muối được dụng có thể được dùng làm chất cho tác dụng điều trị bệnh, chẳng hạn ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng, chẳng hạn ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng hoặc mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể được thực hiện qua trực tràng, chẳng hạn ở dạng thuốc đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn ở dạng các dung dịch tiêm.

Các hợp chất có công thức I và muối được dụng của chúng có thể được sản xuất cùng với chất mang vô cơ hoặc hữu cơ, không có tác dụng dược lý để tạo ra dược

phẩm. Lactoza, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó có thể được sử dụng, ví dụ, như các chất mang dùng cho các viên nén, viên nén được bao, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho các viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán rắn và lỏng. Tuy nhiên, phụ thuộc vào bản chất của hoạt chất, thường không cần chất mang trong trường hợp của các viên nang gelatin mềm. Các chất mang thích hợp để sản xuất dung dịch và sirô là, ví dụ, nước, các rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật. Các chất mang thích hợp cho thuốc đạn, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán rắn hoặc lỏng.

Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa các chất phụ trợ được dùng như các chất bảo quản, các chất làm tan, các chất làm ổn định, chất làm ẩm, các chất nhũ hóa, các chất tạo ngọt, các chất màu, các chất tạo hương, các muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, các chất che mùi hoặc các chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Sáng chế còn đề xuất các thuốc chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của chúng và chất mang không có tác dụng điều trị, quy trình để sản xuất chúng, quy trình này bao gồm việc kết hợp một hoặc nhiều hợp chất có công thức I và/hoặc các muối được dùng của chúng và, nếu muốn, với một hoặc nhiều chất có giá trị trị liệu thành dạng dùng y lý Galien cùng với một hoặc nhiều chất mang không có tác dụng điều trị.

Liều lượng có thể thay đổi trong các giới hạn rộng và tất nhiên, cần được điều chỉnh theo các yêu cầu riêng trong từng trường hợp cụ thể. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều lượng của hợp chất có công thức chung I hoặc lượng tương ứng của muối được dùng của chúng cho người lớn có thể thay đổi từ 0,01 mg đến 1000 mg trong một ngày. Liều lượng hằng ngày có thể được dùng dưới dạng một liều duy nhất hoặc các liều nhỏ và, ngoài ra, giới hạn trên cũng có thể vượt quá khi điều này được thấy là cần thiết.

Các ví dụ sau minh họa sáng chế, mà chỉ minh họa sáng chế. Các dược phẩm thường chứa hợp chất có công thức I với lượng nằm trong khoảng từ 1-500mg, cụ thể là 1-100 mg. Các ví dụ về các chế phẩm theo sáng chế là:

Ví dụ A

Viên nén có thành phần dưới đây được sản xuất theo cách thông thường:

Bảng 2: Thành phần có thể có của viên nén

Thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactoza DTG khan	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	450
Magie Stearat	1	1	1	1
Tổng cộng	167	167	167	831

Quy trình sản xuất

1. Trộn các thành phần 1, 2, 3 và 4 và tạo hạt với nước tinh khiết.
2. Làm khô các hạt ở nhiệt độ 50°C.
3. Đưa các hạt qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Bổ sung thành phần 5 và trộn trong ba phút; ép trên thiết bị ép thích hợp.

Ví dụ B-1

Các viên nang chứa các thành phần sau được sản xuất:

Bảng 3: Thành phần có thể có của viên nang

Thành phần	mg/viên nang			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactoza khan	159	123	148	-
Tinh bột ngô	25	35	40	70

Bột talc	10	15	10	25
Magie Stearat	1	2	2	5
Tổng cộng	200	200	300	600

Quy trình bào chế

1. Trộn các thành phần 1, 2 và 3 trong thiết bị trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Bổ sung các thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Nạp vào viên nang thích hợp.

Hợp chất có công thức I, lactoza và tinh bột ngô đầu tiên được trộn trong thiết bị trộn và sau đó trong máy nghiền. Hỗn hợp này được đưa trở lại thiết bị trộn; bổ sung bột talc vào đó và trộn kỹ. Hỗn hợp này được nạp vào viên nang thích hợp bằng máy, chẳng hạn như viên nang gelatin cứng.

Ví dụ B-2

Các viên nang gelatin mềm chứa các thành phần dưới đây được sản xuất

Bảng 2: Thành phần có thể có của viên nang gelatin mềm

Thành phần	mg/viên nang
Hợp chất có công thức I	5
Sáp màu vàng	8
Dầu đậu tương được hydro hóa	8
Dầu thực vật được hydro hóa một phần	34

Dầu đậu tương	110
Tổng cộng	165

Bảng 3: Thành phần có thể có của viên nang gelatin mềm

Thành phần	mg/viên nang
Gelatin	75
Glyxerol 85 %	32
Karion 83	8 (chất khô)
Titan dioxit	0,4
Oxit sắt màu vàng	1,1
Tổng cộng	116,5

Quy trình bào chế

Hợp chất có công thức I được hòa tan trong điều kiện ấm làm nóng chảy các thành phần khác và nạp hỗn hợp thu được vào các viên nang gelatin mềm có kích cỡ thích hợp. Các viên nang gelatin mềm sau khi nạp được xử lý theo quy trình thông thường.

Ví dụ C

Viên thuốc đạn chứa các thành phần sau được sản xuất:

Bảng 6: Thành phần có thể có của viên thuốc đạn

Thành phần	mg/viên thuốc đạn
Hợp chất có công thức I	15
Khối lượng viên thuốc đạn	1285
Tổng cộng	1300

Quy trình bào chế

Khối dùng để sản xuất thuốc đạn được làm nóng chảy trong bình thủy tinh hoặc thép, trộn kỹ và làm nguội xuống 45°C. Ngay sau đó, hợp chất có công thức I dạng bột mịn được bổ sung vào đó và khuấy cho đến khi nó được phân tán hoàn toàn. Rót hỗn hợp này vào trong khuôn thuốc đạn có kích cỡ thích hợp, để nguội; viên thuốc đạn này sau đó được tháo ra khỏi khuôn và được đóng gói riêng trong giấy sáp hoặc lá kim loại.

Ví dụ D

Dung dịch tiêm chứa thành phần sau được sản xuất:

Bảng 7: Các thành phần có thể có của dung dịch thuốc tiêm

Thành phần	mg/dung dịch tiêm.
Hợp chất có công thức I	3
Polyetylen Glycol 400	150
axit axetic	bổ sung vừa đủ đến độ pH = 5,0
nước dùng cho dung dịch tiêm	Điều chỉnh thể tích đến 1,0 ml

Quy trình bào chế

Hợp chất có công thức I được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen Glycol 400 và nước để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Điều chỉnh thể tích đến 1,0 ml bằng cách bổ sung nước dư. Dung dịch này được lọc, được nạp vào trong các lọ nhỏ bằng cách sử dụng lượng dư thích hợp và được làm vô trùng.

Ví dụ E

Thuốc dạng gói có thể chứa các thành phần sau được sản xuất:

Bảng 8: Thuốc dạng gói có thể chứa các thành phần được sản xuất

Thành phần	mg/gói
Hợp chất có công thức I	50
Lactoza, bột mịn	1015
Xenluloza vi tinh thể (AVICEL PH 102)	1400
Natri carboxymetyl xenluloza	14
Polyvinylpyrrolidon K 30	10
Magie Stearat	10
Các chất phụ gia tạo hương	1
Tổng cộng	2500

Quy trình bào chế

Hợp chất có công thức I được trộn với lactoza, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza và được tạo hạt với hỗn hợp của polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này được trộn với magie stearat và chất phụ gia tạo hương và được nạp vào các gói.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để minh họa sáng chế. Các ví dụ này chỉ được xem là để minh họa sáng chế.

Ví dụ 1

(2RS)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamid

Bước 1: tert-Butyl N-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]carbamate

Axit (2RS)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-phenyl-axetic (9,5 g, 37,8 mmol) được hòa tan trong 75 ml ethyl axetat và 10 ml DMF. Thiazol-2-amin (3,79 g, 37,8 mmol, 1 đương lượng), bazơ Hunig (14,7 g, 19,8 ml, 113 mmol, 3 đương lượng) và

dung dịch propylphosphonic anhydrit (50% trong ethyl axetat) (36,1 g, 33,8 ml, 56,7 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được chiết bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. tert-butyl N-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]carbamate mong muốn (12 g, hiệu suất 95%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 334,5 (M+H⁺).

Bước 2: (2RS)-2-amino-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamid hydroclorua

tert-Butyl N-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]carbamate (Ví dụ 1, bước 1) (12 g, 37 mmol) được hòa tan trong 100 ml MeOH và HCl (4N trong dioxan) (27,7 ml, 111 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Thu được (2RS)-2-amino-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamid hydroclorua mong muốn (hiệu suất định lượng) dưới dạng chất rắn màu xám, MS: m/e = 234,4 (M+H⁺).

Bước 3: (2RS)-2-(6-iodo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamid

(2RS)-2-amino-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamid hydroclorua (Ví dụ 1, bước 2) (1,22 g, 4,51 mmol) được hòa tan trong 15 ml dioxan và 2,5 ml DMA. Methyl 2-(bromomethyl)-5-iodobenzoate (CAS 1310377-56-0) (1,6 g, 4,51 mmol, 1 đương lượng) và triethylamin (2,28 g, 3,14 ml, 22,5 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước và hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được chiết bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien ethyl axetat:heptan theo tỷ lệ 0:100 đến 100:0 để thu được (2RS)-2-(6-iodo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamid mong muốn (870 mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 475,9 (M+H⁺).

Bước 4: (2RS)-2-[1-oxo-6-(2-phenylethynyl)isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamid

(2RS)-2-(6-Iodo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamid (Ví dụ 1, bước 3) (50 mg, 0,105 mmol) và phenylaxetylen (16,1 mg, 17,3 μ l, 0,158 mmol, 1,5

đương lượng) được hòa tan trong 2 ml THF. Triethylamin (16 mg, 22 μ l, 0,158 mmol, 1,5 đương lượng), bis-(triphenylphosphin)-paladi(II)dichlorua (3,7 mg, 0,005 mmol, 0,05 đương lượng), triphenylphosphin (2,8 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) và đồng (I) iodua (0,2 mg, 0,001 mmol, 0,01 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ 0:100 đến 100:0. Thu được (2RS)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit mong muốn (30 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 450,0$ ($M+H^+$).

Ví dụ 2

(2RS)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 451,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 1, bước 3) và 3-etynyl pyridin.

Ví dụ 3

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng, MS: $m/e = 466,6$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 1, bước 3) và 5-etynyl pyridin-2-amin.

Ví dụ 4

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-flophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: tert-Butyl N-[(1RS)-1-(3-flophenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]carbamate

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 352,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1,

bước 1 bắt đầu từ axit (2RS)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(3-flophenyl)axetic và thiazol-2-amin.

Bước 2: (2RS)-2-amino-2-(3-flophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 252,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ tert-butyl N-[(1RS)-1-(3-flophenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]carbammat (Ví dụ 4, bước 1).

Bước 3: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(3-flophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng nhạt, MS: $m/e = 446,4/448,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ (2RS)-2-amino-2-(3-flophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua (Ví dụ 4, bước 2) và metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat.

Bước 4: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-flophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 484,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(3-flophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 4, bước 3) và 5-etynyl pyridin-2-amin.

Ví dụ 5

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2,5-diflophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: tert-Butyl N-[(1RS)-1-(2,5-diflophenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]carbammat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 370,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ axit (2RS)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(2,5-diflophenyl)axetic và thiazol-2-amin.

Bước 2: (2RS)-2-amino-2-(2,5-diflophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 270,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ tert-butyl N-[(1RS)-1-(2,5-diflophenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl] carbamat (Ví dụ 5, bước 1).

Bước 3: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(2,5-diflophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng nhạt, MS: $m/e = 464,4/466,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ (2RS)-2-amino-2-(2,5-diflophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua (Ví dụ 5, bước 2) và methyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat.

Bước 4: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2,5-diflophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 502,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(2,5-diflophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 5, bước 3) và 5-etynyl pyridin-2-amin.

Ví dụ 6

(2RS)-2-[6-[2-[4-(aminometyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 479,6$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 1, bước 3) và (4-etynyl phenyl)metanamin hydroclorua.

Ví dụ 7

(2RS)-2-[6-[2-(6-axetamido-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất bán rắn màu trắng, MS: $m/e = 508,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 3) và axit axetic.

Ví dụ 8

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: 1-((2-(Trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carbaldehyt

1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carbaldehyt (1 g, 7,53 mmol) được hòa tan trong 10 ml DCM. Bazơ Hunig (1,95 g, 2,63 ml, 15,1 mmol, 2 đương lượng) và (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (1,63 g, 1,73 ml, 9,8 mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 70 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ 0:100 đến 50:50 để thu được 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carbaldehyt mong muốn (1,6 g, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 267,4$ ($M+H^+$).

Bước 2: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl]axetonitril

1-((2-(Trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carbaldehyt (Ví dụ 8, bước 1) (1,6 g, 6,02 mmol) được hòa tan trong 20 ml axetonitril. Metyl 2-(aminometyl)-5-bromobenzoat hydroclorua (1,69 g, 6,02 mmol, 1 đương lượng), bazơ Hunig (1,95 g, 2,63 ml, 15,1 mmol, 2,5 đương lượng) và trimetylsilyl xyanua (0,7 g, 0,96 ml, 7,22 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 17 giờ ở 75°C . Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được chiết bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ 0:100 đến 50:50 để thu được (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl] axetonitril mong muốn (1,66 g, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 487,5/489,5$ ($M+H^+$).

Bước 3: Axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl]axetic

(2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl]axetonitril (Ví dụ 8, bước 2) (1,66 g, 3,4 mmol) được hòa tan trong 12 ml etanol. KOH (2M trong nước) (8,5 ml, 17 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được trung hòa đến độ pH=5 bằng 8 ml axit axetic. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng nước và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Thu được axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl]axetic mong muốn (1,7 g, hiệu suất 78%, độ tinh khiết 80%) dưới dạng bột màu trắng nhạt, MS: m/e = 506,4/508,5 (M+H⁺).

Bước 4: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-2-[1-(2-trimetylsilyletoxy methyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl]axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu vàng, MS: m/e = 588,5/590,5 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl]axetic (Ví dụ 8, bước 3) và thiazol-2-amin.

Bước 5: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl]axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất bán rắn màu trắng, MS: m/e = 626,7 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl]axetamit (Ví dụ 8, bước 4) và 5-etynyl pyridin-2-amin.

Bước 6: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(1,4,5,6-tetrahydroxyclopenta[c]pyrazol-3-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất bán rắn màu trắng, MS: $m/e = 496,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-2-[1-(2-trimethylsilyletoxymethyl)-5,6-dihydro-4H-xyclopenta[c]pyrazol-3-yl] axetamit (Ví dụ 8, bước 5).

Ví dụ 9

N-Metyl-5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]isoindolin-5-yl]etynyl]pyridin-2-carboxamit

Bước 1: Axit 5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]isoindolin-5-yl]etynyl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt, MS: $m/e = 495,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 1, bước 3) và axit 5-etynyl picolinic.

Bước 2: N-Metyl-5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]isoindolin-5-yl]etynyl]pyridin-2-carboxamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 508,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ axit 5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]isoindolin-5-yl]etynyl]pyridin-2-carboxylic (Ví dụ 9, bước 1) và metylamin.

Ví dụ 10

(2RS)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua

Bước 1: tert-Butyl 4-(4-etynyl benzyl)piperazin-1-carboxylat

4-Etynyl benzaldehyt (400 mg, 3,07 mmol) được hòa tan trong 15 ml DCM. tert-Butyl piperazin-1-carboxylat (687 mg, 3,7 mmol, 1,2 đương lượng) và natri triaxetoxhydroborat (780 mg, 3,7 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước và hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được chiết bằng

nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ 0:100 đến 50:50 để thu được tert-butyl 4-(4-etylnyl benzyl)piperazin-1-carboxylat mong muốn (670 mg, hiệu suất 73%) dưới dạng dầu không màu, MS: $m/e = 301,5$ ($M+H^+$).

Bước 2: tert-Butyl 4-[[4-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]isoindolin-5-yl]etynyl]phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu cam, MS: $m/e = 648,9$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 1, bước 3) và tert-butyl 4-(4-etylnyl benzyl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 10, bước 1).

Bước 3: (2RS)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 546,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ tert-butyl 4-[[4-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)etyl] isoindolin-5-yl]etynyl]phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 10, bước 2).

Ví dụ 11

(2RS)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: (2RS)-2-[6-[2-(4-Formylphenyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu cam, MS: $m/e = 478,6$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 1, bước 3) và 4-etylnyl benzaldehyt.

Bước 2: (2RS)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 549,7$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(4-formylphenyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 11, bước 1) và morpholin.

Ví dụ 12

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-axetylpipezazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 588,6$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ (2RS)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(pipezazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua (Ví dụ 10) và axit axetic.

Ví dụ 13

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-etylpipezazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

(2RS)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(pipezazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua (Ví dụ 10) (30 mg, 0,05 mmol) được hòa tan trong 1 ml axetonitril. Kali carbonat (57 mg, 0,41 mmol, 8 đương lượng) và iotetan (9,6 mg, 0,06 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước và hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được chiết bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien diclometan:metanol theo tỷ lệ 100:0 đến 85:15 để thu được (2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-etylpipezazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit mong muốn (13 mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn không màu, MS: $m/e = 576,8$ ($M+H^+$).

Ví dụ 14

(2RS)-2-[6-[2-[6-(morpholin-4-carbonyl)-3-pyridyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 564,6$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ axit 5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]isoindolin-5-yl]etynyl]pyridin-2-carboxylic (Ví dụ 9, bước 1) và morpholin.

Ví dụ 15

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: tert-Butyl [(1RS)-1-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]carbammat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 382,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 bắt đầu từ axit (2RS)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(5-flo-2-metoxyphenyl)axetic.

Bước 2: (2RS)-2-amino-2-(5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)axetamit hydroclorua

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt, MS: $m/e = 282,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ tert-butyl [(1RS)-1-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]carbammat (Ví dụ 15, bước 1).

Bước 3: (2RS)-2-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-(6-iot-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 524,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ (2RS)-2-amino-2-(5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)axetamit hydroclorua (Ví dụ 15, bước 2) và metyl 2-(bromometyl)-5-iotbenzoat.

Bước 4: (2RS)-2-(6-((6-aminopyridin-3-yl)etynyl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 514,6$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1,

bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-(6-iot-1-oxoisindolin-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)axetamit (Ví dụ 15, bước 3) và 5-etylnyl pyridin-2-amin.

Bước 5: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etylnyl]-1-oxo-isindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

(2RS)-2-(6-((6-aminopyridin-3-yl)etylnyl)-1-oxoisindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)axetamit (Ví dụ 15, bước 4) (80 mg, 0,16 mmol) được hòa tan trong 2,5 ml diclometan. BBr₃ (1M trong diclometan) (0,62 ml, 0,62 mmol, 4 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (56 mg, 3,1 mmol, 20 đương lượng) và dung dịch sản phẩm thô được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien diclometan:metanol theo tỷ lệ 100:0 đến 80:20 để thu được (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etylnyl]-1-oxo-isindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit mong muốn (56 mg, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 500,0 (M+H⁺).

Ví dụ 16

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etylnyl]isindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: Metyl (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxy-phenyl)axetat

6-bromoisindolin-1-on (CAS 675109-26-9) (1,61 g, 7,58 mmol, 1,05 đương lượng) được tạo huyền phù trong 32 ml THF và được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Natri hydrua (60% chất phân tán trong dầu khoáng) (318 mg, 7,94 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bổ sung từng giọt metyl (2RS)-2-bromo-2-(5-flo-2-metoxyphenyl)axetat (CAS 1368458-30-3) (2,00 g, 7,22 mmol) được hòa tan trong 8,0 ml THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau khi bổ sung xong, bể đá được tháo bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chứa nước được chiết ngược bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các lớp hữu cơ được thu gom, được

làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ 0:100 đến 50:0 để thu được metyl (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)axetat mong muốn (2,202 g, hiệu suất 75%) dưới dạng bột màu vàng, MS: $m/e = 408,0/410,0$ ($M+H^+$).

Bước 2: Axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)axetic

Metyl (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)axetat (Ví dụ 16, bước 1) (2,200 g, 5,39 mmol) được hòa tan trong 10 ml THF và 10 ml metanol. Lithi hydroxit monohydrat (678 mg, 16,2 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung, tiếp theo là bổ sung 10 ml nước và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn chứa nước được axit hóa bằng dung dịch axit xitric 5% và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp chứa nước được chiết ngược bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Thu được axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)axetic mong muốn (2,056 g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 394,1/396,1$ ($M+H^+$).

Bước 3: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)axetic (Ví dụ 16, bước 2) (2,050 g, 5,2 mmol) và thiazol-2-amin (651 mg, 6,5 mmol, 1,3 đương lượng) được hòa tan trong 13 ml DMF. Bổ sung bazơ Hunig (2,81 g, 3,8 ml, 21,8 mmol, 4,2 đương lượng), tiếp theo là bổ sung TBTU (2 g, 6,24 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (chất kết tủa được tạo thành). Huyền phù được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và được khuấy trong 30 phút. Huyền phù lạnh được lọc và được rửa bằng nước và một lượng nhỏ của etyl axetat. Chất rắn màu trắng nhợt tạo ra được làm khô sử dụng máy cô quay chân không và sau đó được đặt dưới môi trường chân không để tạo ra (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-

isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (2,210 g, hiệu suất 89%), MS: $m/e = 476,0/478,0$ ($M+H^+$).

Bước 4: (2RS)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

(2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 16, bước 3) (110 mg, 0,231 mmol) được hòa tan trong 2,3 ml DMF và bổ sung 3-etynyl pyridin (35 mg, 0,339 mmol, 1,5 đương lượng), triethylamin (72,6 mg, 0,10 ml, 0,717 mmol, 3,1 đương lượng), triphenylphosphin (6 mg, 0,023 mmol, 0,10 đương lượng), bis(triphenylphosphin)-paladi (II) diclorua (8 mg, 0,0114 mmol, 0,05 đương lượng) và đồng (I) iodia (2 mg, 0,0105 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp chứa nước được chiết ngược hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bốn lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được hấp phụ trên isolute® và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien diclometan:metanol 100:0 đến 95:5 để thu được (2RS)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit mong muốn (61 mg, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 499,2$ ($M+H^+$).

Bước 5: (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 485,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 16, bước 4).

Ví dụ 17

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 510,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 15, bước 3).

Bước 2: (2RS)-2-[2-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 17, bước 1) (315 mg, 0,619 mmol) được hòa tan trong 2,0 ml DMF. tert-Butyldimetylclosilan (103 mg, 0,680 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung, tiếp theo là bổ sung imidazol (50 mg, 0,734 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. tert-butyldimetylclosilan (34 mg, 0,226 mmol, 0,365 đương lượng) được bổ sung thêm nữa, tiếp theo là bổ sung imidazol (17 mg, 0,250 mmol, 0,404 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng MTBE và nước. Lớp chứa nước được chiết ngược bằng MTBE. Các lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được hấp phụ trên isolute® và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ 0:100 đến 50:50 để thu được (2RS)-2-[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit mong muốn (282 mg, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 624,3$ ($M+H^+$).

Bước 3: (2RS)-2-[2-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 598,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 17, bước 2) và phenylaxetylen.

Bước 4: (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

(2RS)-2-[2-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 17, bước 3) (45 mg, 0,075 mmol) được hòa tan trong 1,2 ml THF. Tetrabutylamoni florua (dung dịch 1,0M trong THF) (79 μ l, 0,079 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp chứa nước được chiết ngược bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được hấp phụ trên isolute® và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien diclometan:metanol theo tỷ lệ 100:0 đến 95:5 để thu được (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl) isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit mong muốn (27 mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 484,2$ ($M+H^+$).

Ví dụ 18

(2RS)-2-[6-[2-(2-aminopyrimidin-5-yl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: (2RS)-2-[6-[2-(2-aminopyrimidin-5-yl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-[2-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 615,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-[2-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 17, bước 2) và 5-etynyl pyrimidin-2-amin (CAS 857265-74-8).

Bước 2: (R2S)-2-[6-[2-(2-aminopyrimidin-5-yl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng nhạt, MS: $m/e = 501,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(2-aminopyrimidin-5-yl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-[2-[tert-butyl (dimethyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 18, bước 1).

Ví dụ 19

(2RS)-2-[6-[2-(2-clo-4-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: (2RS)-2-[2-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-[6-[2-(2-clo-4-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 633,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-(6-iot-1-oxo-isoindolin-2-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 17, bước 2) và 2-clo-4-etynyl pyridin (CAS 945717-09-9).

Bước 2: (2RS)-2-[6-[2-(2-clo-4-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 519,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, bước 4 bắt đầu từ ((2RS)-2-[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-flo-phenyl]-2-[6-[2-(2-clo-4-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 19, bước 1).

Ví dụ 20

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit

Bước 1: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 470,2/472,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 3 bắt đầu từ axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxy-phenyl)axetic (Ví dụ 16, bước 2) và pyridin-2-amin (CAS 504-29-0).

Bước 2: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-metoxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 508,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxyphe-nyl)-N-(2-pyridyl)axetamit (Ví dụ 20, bước 1) và 5-etynyl pyridin-2-amin (CAS 82454-61-3).

Bước 3: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 494,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-metoxyphe-nyl)-N-(2-pyridyl)axetamit (Ví dụ 20, bước 2).

Ví dụ 21

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: Metyl (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxyphe-nyl)axetat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu vàng, MS: $m/e = 422,0/424,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 1 bắt đầu từ metyl (2RS)-2-bromo-2-(5-flo-2-metoxyphe-nyl)axetat (CAS 1368458-30-3) và 6-bromo-7-metyl-isoindolin-1-on (CAS 1427394-72-6).

Bước 2: Axit (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxyphe-nyl)axetic

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 408,0/410,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 2 bắt đầu từ metyl (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxyphe-nyl)axetat (Ví dụ 21, bước 1).

Bước 3: (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxyphe-nyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 490,0/492,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả

trong Ví dụ 16, bước 3 bắt đầu từ axit (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)axetic (Ví dụ 21, bước 2) và thiazol-2-amin.

Bước 4: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: m/e = 528,3 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 21, bước 3) và 5-etynyl pyridin-2-amin (CAS 82454-61-3).

Bước 5: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 514,2 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 21, bước 4).

Ví dụ 22

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit

Bước 1: (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 484,2/486,2 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 3 bắt đầu từ axit (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)axetic (Ví dụ 21, bước 2) và pyridin-2-amin (CAS 504-29-0).

Bước 2: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 522,2 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví

dụ 16, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit (Ví dụ 22, bước 1) và 5-etynyl pyridin-2-amin (CAS 82454-61-3).

Bước 3: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 508,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit (Ví dụ 22, bước 2).

Ví dụ 23

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-clo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: Metyl (2RS)-2-bromo-2-(5-clo-2-metoxo-phenyl)axetat

Metyl 2-(5-clo-2-metoxo-phenyl)axetat (CAS 26939-01-5) (1,14 g, 5,31 mmol) được hòa tan trong 20 ml α,α,α -triflotoluen (CAS 98-08-08). Bổ sung N-bromosucxinimit (1,13 g, 6,37 mmol, 1,2 đương lượng), tiếp theo là bổ sung 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (AIBN) (88 mg, 0,536 mmol, 0,10 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được hấp phụ trên isolute® và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ 0:100 đến 20:80 để thu được metyl (2RS)-2-bromo-2-(5-clo-2-metoxo-phenyl)axetat mong muốn (1,367 g, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: $m/e = 293,1/295,1$ ($M+H^+$).

Bước 2: Metyl (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-clo-2-metoxo-phenyl)axetat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu vàng, MS: $m/e = 424,0/425,9$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 1 bắt đầu từ metyl (2RS)-2-bromo-2-(5-clo-2-metoxo-phenyl)axetat (Ví dụ 23, bước 1) và 6-bromoisindolin-1-on (CAS 675109-26-9).

Bước 3: Axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-clo-2-metoxo-phenyl)axetic

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 409,9/411,9$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 2 bắt đầu từ metyl (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-clo-2-metoxi-phenyl)axetat (Ví dụ 23, bước 2).

Bước 4: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 492,0/494,0$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 3 bắt đầu từ axit (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-clo-2-metoxi-phenyl)axetic (Ví dụ 23, bước 3) và thiazol-2-amin.

Bước 5: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: $m/e = 530,2/532,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 23, bước 4) và 5-etynyl pyridin-2-amin (CAS 82454-61-3).

Bước 6: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-clo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 516,2/518,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 23, bước 5).

Ví dụ 24

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2-hydroxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: tert-Butyl N-[(1RS)-1-(2-metoxi-phenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]carbamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 364,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 3 bắt đầu từ axit (2RS)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(2-metoxyphenyl)axetic (CAS 179417-69-7) và thiazol-2-amin.

Bước 2: (2RS)-2-amino-2-(2-metoxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua

tert-Butyl N-[(1RS)-1-(2-metoxyphenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)etyl] carbamat (Ví dụ 24, bước 1) (190 mg, 0,523 mmol) được hòa tan trong 2 ml diclometan và HCl (4N trong dioxan) (1,31 ml, 5,23 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. (2RS)-2-amino-2-(2-metoxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua mong muốn (hiệu suất định lượng) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 264,3$ ($M+H^+$).

Bước 3: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(2-metoxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

(2RS)-2-amino-2-(2-metoxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit hydroclorua (Ví dụ 24, bước 2) (160 mg, 0,534 mmol) được hòa tan trong 3 ml DMF. Metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat (CAS 79670-17-0) (197 mg, 0,640 mmol, đương lượng: 1,2) và triethylamin (270 mg, 0,37 ml, 2,67 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien diclometan:metanol theo tỷ lệ 100:0 đến 90:10 để thu được (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(2-metoxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit mong muốn (140 mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 458,3/460,3$ ($M+H^+$).

Bước 4: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2-metoxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 496,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(2-

metoxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 24, bước 3) và 5-etylnyl pyridin-2-amin (CAS 82454-61-3).

Bước 5: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2-hydroxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 482,4 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2-metoxyphehyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 24, bước 4).

Ví dụ 25

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-hydroxy-2-pyridyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit trifloaxetat

Bước 1: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(3-metoxo-2-pyridyl)axetonitril

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt, MS: m/e = 357,9/359,9 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 8, bước 2 bắt đầu từ 3-metoxypicolinaldehyt và metyl 2-(aminometyl)-5-bromobenzoat hydroclorua.

Bước 2: Natri (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(3-metoxo-2-pyridyl)axetat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 376,9/378,9 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 8, bước 3 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(3-metoxo-2-pyridyl)axetonitril (Ví dụ 25, bước 1) và bằng cách sử dụng natri hydroxit thay cho kali hydroxit.

Bước 3: (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(3-metoxo-2-pyridyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 458,9/460,9 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 3 bắt đầu từ natri (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(3-metoxo-2-pyridyl)axetat (Ví dụ 25, bước 2) và thiazol-2-amin.

Bước 4: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-metoxo-2-pyridyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 495,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(3-metoxo-2-pyridyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 25, bước 3) và 5-etynyl pyridin-2-amin (CAS 82454-61-3).

Bước 5: (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-hydroxy-2-pyridyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit trifloaxetat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 481,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-metoxo-2-pyridyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 25, bước 4) và tinh chế bằng sắc ký pha đảo (cột C18, axetonitril 10% đến 90% trong nước + axit trifloaxetic 0,1%).

Ví dụ 26

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[7-flo-1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: Ethyl 3-bromo-6-(bromometyl)-2-flobenzoat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 23, bước 1 bắt đầu từ ethyl 3-bromo-2-flo-6-metylbenzoat và bằng cách sử dụng methyl axetat làm dung môi.

Bước 2: (2RS)-2-(6-bromo-7-flo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 494,1/496,1$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ (2RS)-2-amino-2-(5-flo-2-metoxophenyl)-N-(thiazol-2-yl)axetamit hydroclorua (Ví dụ 15, bước 2) và ethyl 3-bromo-6-(bromometyl)-2-flobenzoat (Ví dụ 26, bước 1).

Bước 3: (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[7-flo-1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 503,2$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 và Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-7-flo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 26, bước 2) và 3-etylnyl pyridin.

Ví dụ 27

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: (2RS)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-2-[6-[2-(4-formylphenyl)etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: $m/e = 526,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 16, bước 3) và 4-etylnyl benzaldehyt (CAS 63697-96-1).

Bước 2: (2RS)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng, MS: $m/e = 597,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-2-[6-[2-(4-formylphenyl)etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 27, bước 1) và morpholin.

Bước 3: (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 583,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 27, bước 2).

Ví dụ 28

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-hydroxy-1-piperidyl)metyl]phenyl]etylnyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-hydroxy-1-piperidyl)metyl]phenyl] etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng, MS: $m/e = 611,5$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[6-[2-(4-formylphenyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 27, bước 1) và piperidin-4-ol (CAS 5382-16-1).

Bước 2: (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-hydroxy-1-piperidyl)metyl]phenyl] etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 597,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-hydroxy-1-piperidyl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 28, bước 1).

Ví dụ 29

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl] etynyl] isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: tert-Butyl 4-[[4-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-1-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]isoindolin-5-yl]etynyl]phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng nhạt, MS: $m/e = 696,7$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bước 4 bắt đầu từ (2RS)-2-(6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-yl)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 16, bước 3) và tert-butyl 4-[(4-etynylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 10, bước 1).

Bước 2: (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

tert-Butyl 4-[[4-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-1-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-oxo-2-(thiazol-2-ylamino)etyl]isoindolin-5-yl]etynyl]phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 29, bước 1) (248 mg, 0,356 mmol) được kết hợp với 9 ml metanol. HCl (4N trong dioxan) (891 μ l, 3,56 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở

nhệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được pha loãng bằng nước, được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa và được chiết ba lần bằng hỗn hợp của diclometan:metanol (9:1). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit mong muốn (hiệu suất định lượng) dưới dạng bột màu trắng nhạt, MS: $m/e = 596,5$ ($M+H^+$).

Bước 3: (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 582,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 29, bước 2).

Ví dụ 30

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-metylpiiperazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-metylpiiperazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu cam, MS: $m/e = 610,4$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[6-[2-(4-formylphenyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 27, bước 1) và 1-metylpiiperazin (CAS 109-01-3).

Bước 2: (2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-metylpiiperazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: $m/e = 596,3$ ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxi-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-metylpiiperazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 30, bước 1).

Ví dụ 31

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Bước 1: (2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 624,4 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 bắt đầu từ (2RS)-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-2-[6-[2-(4-formylphenyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 27, bước 1) và 1-ethylpiperazin (CAS 5308-25-8).

Bước 2: (2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 610,3 (M+H⁺), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bước 5 bắt đầu từ (2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-metoxo-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit (Ví dụ 31, bước 1).

Tài liệu tham khảo

- ¹ Yarden, Y., Sliwkowski, MX. Untangling the ErbB signalling network. Nature Review Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2): 127-37
- ² Ciardiello, F., and Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. The New England journal of medicine 358, 1160-1174
- ³ Paez, J. *et al.* (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science (New York, NY 304, 1497-1500
- ⁴ Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007 Mar;7(3): 169-81
- ⁵ Thress, K. S. *et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat. Med. 21, 560–562 (2015)
- ⁶ Wang *et al.* EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, J Hematol Oncol. 2016; 9: 59

⁷ Yang *et al.*, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, Clinical Cancer Research, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310

⁸ Jia *et al.* Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, June 2016, Nature 534, 129-132

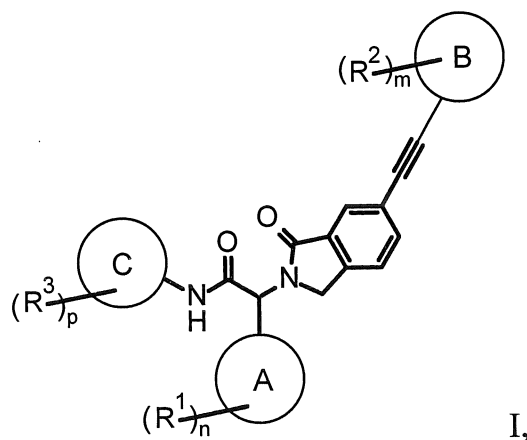
⁹ WO2009158369

¹⁰ WO2016183534

¹¹ Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I



trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl,

B là aryl hoặc heteroaryl,

C là heteroaryl,

R¹ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) amino,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) xyano,
- v) halogen,
- vi) halogen-C₁₋₆-alkyl,
- vii) halogen-C₁₋₆-alkoxy, và
- viii) hydroxy;

R² mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) -(CH₂)_k-N(R⁴,R⁵),
- ii) -(C=O)-N(R⁴,R⁵),
- iii) halogen,

iv) $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, và

v) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$;

R^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

i) amino,

ii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$,

iii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkoxy}$,

iv) xyano,

v) halogen,

vi) halogen- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$,

vii) halogen- $\text{C}_{1-6}\text{-alkoxy}$, và

viii) hydroxy;

R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

i) H, và

ii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$;

R^5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

i) H,

ii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, và

iii) $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$;

hoặc R^4 và R^5 cùng với N mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl, mà heteroxyclyl tùy ý được thế bằng R^6 ;

R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

i) $-\text{OH}$,

ii) $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, và

iii) $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$;

k bằng 0, 1 hoặc 2,

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

m bằng 0, 1 hoặc 2

p bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl,

B là aryl hoặc heteroaryl,

C là heteroaryl,

R¹ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

i) amino,

ii) C₁₋₆-alkyl,

iii) C₁₋₆-alkoxy,

iv) xyano,

v) halogen,

vi) halogen-C₁₋₆-alkyl,

vii) halogen-C₁₋₆-alkoxy, và

viii) hydroxy;

R² mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

i) -(CH₂)_k-N(R⁴,R⁵),

ii) -(C=O)-N(R⁴,R⁵),

iii) -NH-(C=O)-C₁₋₆-alkyl, và

iv) C₁₋₆-alkyl;

R³ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

i) amino,

ii) C₁₋₆-alkyl,

iii) C₁₋₆-alkoxy,

iv) xyano,

- v) halogen,
- vi) halogen-C₁₋₆-alkyl,
- vii) halogen-C₁₋₆-alkoxy, và
- viii) hydroxy;

R⁴ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) H, và
- ii) C₁₋₆-alkyl;

R⁵ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl, và
- iii) -(C=O)-C₁₋₆-alkyl;

hoặc R⁴ và R⁵ cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành heterocyclyl;

k bằng 0, 1 hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

m bằng 0, 1 hoặc 2;

p bằng 0 hoặc 1.

3. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1 hoặc 2, trong đó A là aryl, cụ thể là phenyl.

4. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó B là aryl, cụ thể là phenyl.

5. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó B là heteroaryl, cụ thể là pyridinyl.

6. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó C là heteroaryl, cụ thể là thiazolyl.

7. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2, cụ thể là 0 hoặc 2, cụ thể hơn là 2.

8. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó m bằng 1.

9. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^2 là $-(C=O)$ -morpholiny, $-(C=O)N(H,CH_3)$, $-CH_2$ -(4-methylpiperaziny), $-CH_2$ -(4-axetyl piperaziny), $-CH_2$ -(4-etyl piperaziny), $-CH_2$ -(4-hydroxy-piperidy), $-CH_2$ -(morpholiny), $-CH_2NH_2$, $-CH_2$ -piperaziny, Cl, $-N(H,C=OCH_3)$, hoặc $-NH_2$, cụ thể là $-C=O$ -morpholiny, $-(C=O)N(H,CH_3)$, $-CH_2$ -(4-axetyl piperaziny), $-CH_2$ -(4-etyl piperaziny), $-CH_2$ -morpholiny, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2$ -piperaziny, $-N(H,(C=O)CH_3)$ hoặc $-NH_2$.

10. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, được chọn từ nhóm bao gồm:

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-(morpholinometyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-hydroxy-1-piperidy)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[6-[2-[4-[(4-metyl piperazin-1-yl)metyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-2-[7-flo-1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[1-oxo-6-(2-phenyletynyl)isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[1-oxo-6-[2-(3-pyridyl)etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[1-oxo-6-[2-[4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl]etynyl]isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(2-aminopyrimidin-5-yl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(2-clo-4-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-axetamido-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-flophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2,5-diflophenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-clo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(2-hydroxyphenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(3-hydroxy-2-pyridyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit trifloaxetat,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-metyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-flo-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-axetamit,

(2RS)-2-[6-[2-(6-amino-3-pyridyl)etynyl]-7-methyl-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-fluoro-2-hydroxy-phenyl)-N-(2-pyridyl)acetamid,

(2RS)-2-[6-[2-[4-(aminomethyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-acetamid,

(2RS)-2-[6-[2-[4-(morpholinomethyl)phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-acetamid,

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-acetamid,

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-acetamid,

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-(5-fluoro-2-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-acetamid,

(2RS)-2-[6-[2-[6-(morpholin-4-carbonyl)-3-pyridyl]etynyl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]-2-phenyl-N-thiazol-2-yl-acetamid, và

N-methyl-5-[2-[3-oxo-2-[(1RS)-2-oxo-1-phenyl-2-(thiazol-2-ylamino)ethyl]isoindolin-5-yl]etynyl]pyridin-2-carboxamid.

11. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và chất phụ trợ dược dụng.