



(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)



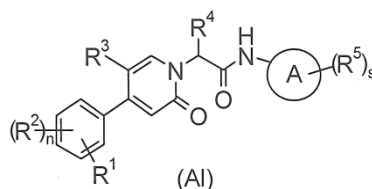
1-0034935

(51)⁷ C07D 401/12; A61P 11/00; C07D 401/14; A61P 9/10; A61K 31/4439; A61P 7/02 (13) B

- (21) 1-2019-01017 (22) 30/08/2017
(86) PCT/CN2017/099579 30/08/2017 (87) WO2018/041122 08/03/2018
(30) 201610789384.9 31/08/2016 CN; 201710014133.8 09/01/2017 CN
(45) 27/03/2023 420 (43) 26/08/2019 377A
(73) 1. JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)
No.7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone
Lianyungang, Jiangsu 222047, China
2. SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
No. 279 Wenjing Road, Minhang District, Shanghai 200245, China
(72) YANG, Fanglong (CN); WANG, Weimin (CN); LI, Xiaodong (CN); CHEN, Gang (CN); HE, Feng (CN); TAO, Weikang (CN).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT OXOPICOLINAMIT, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NÓ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất oxopicolinamit, quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa nó. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất oxopicolinamit như được thể hiện trong công thức tổng quát (AI), quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này làm tác nhân trị liệu, cụ thể là làm chất ức chế yếu tố đông máu XIa (Yếu tố XIa, FXIa trong thời gian ngắn), trong đó định nghĩa về mỗi phần tử thể trong công thức tổng quát (AI) là giống như được xác định trong bản mô tả.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến nhóm dẫn xuất oxopyridinyl amit, phương pháp điều chế dẫn xuất này, và được phẩm chứa nó làm chất ức chế yếu tố đông máu XIa (Yếu tố XIa, được viết tắt là FXIa).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hàng năm, các bệnh về tim mạch và mạch máu não như mạch máu não, nhồi máu não, nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch vành và xơ cứng động mạch chiếm gần 12 triệu người, chiếm gần 1/4 tổng số người chết trên thế giới và trở thành kẻ thù số 1 trên toàn thế giới của sức khỏe con người. Số người chết vì bệnh tim mạch ở Trung Quốc mỗi năm là hơn 2,6 triệu, và 75% bệnh nhân sống sót bị tàn tật, và hơn 40% trong số họ bị tàn tật nghiêm trọng. Vấn đề huyết khối gây ra bởi các bệnh tim mạch và mạch máu não và tiểu đường và các biến chứng của chúng đã trở thành một vấn đề cấp bách cần được giải quyết ngay hôm nay.

Theo dữ liệu của Datamonitor 2011 từ các nhà phân tích thị trường độc lập, với việc sản xuất thuốc gốc, tỷ lệ bệnh tim mạch và chuyển hóa ở bảy thị trường chính sẽ đạt đỉnh vào năm 2011 và sau đó giảm dần. Doanh thu sẽ giảm từ 109 tỷ đô la năm 2010 xuống còn 101 tỷ đô la vào năm 2019. Thị trường huyết khối vẫn ổn định về cơ bản, từ 19,5 tỷ đô la năm 2010 xuống còn 18,9 tỷ đô la vào năm 2019 (Datamonitor: HC00034-001, HC00139-001). Báo cáo nghiên cứu Guangzhou Punctuation 2011 cũng cho thấy quy mô thị trường thuốc chống huyết khối của Trung Quốc vào năm 2011 đạt tới 8.135 tỷ nhân dân tệ, tăng trưởng 20,52% hàng năm, với tiềm năng thị trường rất lớn (báo cáo nghiên cứu thị trường thuốc chống huyết khối: Guangzhou Punctuation (2011)).

Quá trình đông máu của người, bao gồm một con đường nội tại, một con đường bên ngoài và một con đường chung (Annu. Rev. Med. 2011.62: 41, 5757), là một phản ứng dây chuyền trong đó quá trình liên tục được tăng cường và khuếch đại bằng cách kích hoạt liên tục nhiều zymogen. Tầng đông máu được bắt đầu bằng con

đường nội sinh (còn được gọi là con đường kích hoạt tiếp xúc) và con đường ngoại sinh (còn được gọi là con đường yếu tố mô) để tạo ra FXa, sau đó tạo thành thrombin (FIIa) bằng con đường chung, và fibrin được hình thành cuối cùng.

Con đường nội sinh là để chỉ quá trình từ kích hoạt yếu tố XII đến sự hình thành phức hợp XIa-VIIIa-Ca²⁺ ± PL và kích hoạt yếu tố X, và con đường đông máu ngoại sinh là để chỉ quá trình giải phóng yếu tố mô (TF) đến sự hình thành phức hợp TF-VIIaCa²⁺ + và kích hoạt yếu tố X. Con đường chung là để chỉ quá trình hình thành yếu tố Xa, hai con đường được kết hợp thành một, prothrombin được kích hoạt và fibrin được hình thành cuối cùng, và FXI là cần thiết để duy trì con đường nội sinh và đóng một vai trò quan trọng trong việc khuếch đại các tầng đông máu. Trong tầng đông máu, thrombin kích hoạt phản hồi FXI và FXI (FXIa) đã được kích hoạt đến lượt mình thúc đẩy sản xuất hàng loạt thrombin, nhờ đó khuếch đại được tầng đông máu. Do đó, chất đối kháng FXI đã được phát triển rộng rãi để điều trị các loại huyết khối khác nhau.

Thuốc chống đông máu truyền thống như warfarin, heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) và các thuốc mới được bán trên thị trường trong những năm gần đây, như thuốc ức chế FXa (Rivaroxaban, apixaban, v.v.) và thuốc ức chế thrombin (dabigatran etexil có tác dụng tốt trong việc giảm huyết khối và chiếm phần lớn thị trường tim mạch và mạch máu não với hiệu quả rõ rệt, nhưng tác dụng phụ của chúng cũng ngày càng đáng kể, trong đó "nguy cơ chảy máu" là một trong những vấn đề nghiêm trọng nhất (N Engl J Med 1991; 325: 153-8, Blood. 2003; 101: 4783-4788).

Sự thiếu hụt FXI ở người (hoạt tính FXI <15U / dL) còn được gọi là bệnh ưa chảy máu typ C. Loại bệnh nhân này có kiểu hình chảy máu nhẹ và thỉnh thoảng chảy máu tự phát. Ngay cả trong trường hợp chấn thương hoặc phẫu thuật, chức năng cầm máu của cơ thể không bị ảnh hưởng. Bệnh nhân mắc bệnh bệnh ưa chảy máu typ C có thể mang thai bình thường (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30: 388-392). Điều này cho thấy sự bảo đảm của FXIa tốt hơn đáng kể so với FXa. Do đó, FXIa mục tiêu đã trở thành một chủ đề nghiên cứu được quan tâm của các công ty và tổ chức nghiên cứu lớn. Trong mô hình huyết khối, việc ức chế yếu tố FXIa có thể làm ức chế một cách hiệu quả sự hình thành huyết khối, nhưng trong trường hợp huyết khối nặng hơn,

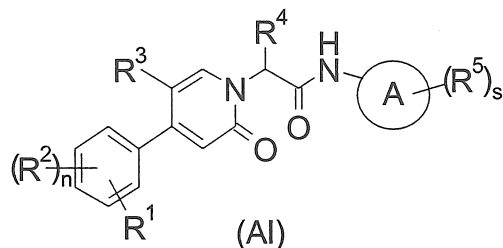
FXIa ít có tác dụng (Blood. 2010; 116 (19): 3981-3989). Thống kê lâm sàng cho thấy rằng việc tăng lượng FXIa làm tăng tỷ lệ mắc VTE (Blood. 2009; 114: 2878-2883), trong khi những người bị thiếu hụt FXIa nghiêm trọng sẽ giảm nguy cơ mắc DVT (Thromb Haemost 2011; 105: 269–273).

FXIa là một mục tiêu mới nổi và các patent bộc lộ các hợp chất có hoạt tính ức chế FXIa bao gồm các công bố đơn quốc tế WO9630394, WO9941276, WO2013093484, WO2004002405, WO2013056060, WO2017005725 và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20050171148. Trong số đó, chỉ có oligonucleotit đối nghĩa (antisense oligonucleotides: ASO) BAY-2306001 của Bayer được đưa vào nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II và thu được kết quả tốt. Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I của thuốc, hoạt tính FXI của đối tượng cho thấy sự giảm liều kéo dài, phụ thuộc vào liều, kèm theo kéo dài aPTT, ngay cả khi FXI trong cơ thể giảm xuống đến mức không thể phát hiện, sẽ không có triệu chứng xuất huyết liên quan đến thuốc. Kết quả này cho thấy tiềm năng của FXIa như một mục tiêu mới nổi (Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33 (7) 1670-1678). Tuy nhiên, FXI ASO được dùng bằng cách tiêm và có tác dụng chậm. Phải mất vài tuần để hình thành tác dụng chống huyết khối, điều này có thể được giới hạn làm thuốc phòng ngừa. Liên quan đến các chất ức chế phân tử nhỏ, chỉ có chất ức chế FXIa (công ty BMS) được đưa vào giai đoạn lâm sàng I năm 2014. Cho đến nay, không có kết quả lâm sàng nào được báo cáo, do đó, nghiên cứu về thuốc ức chế FXIa mới có ý nghĩa rất lớn.

Sáng chế đề xuất chất đối kháng FXIa phân tử nhỏ mới có cấu trúc công thức (AI), trong đó R^1 trong công thức là $C(O)R^7$, có sự cải thiện đáng kể về tác dụng chống đông máu và sự hấp thụ dược lý của toàn bộ hợp chất. Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính cao hơn so với các hợp chất đã được cấp bằng sáng chế có cấu trúc lõi tương tự. Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế có tác dụng chống đông máu tuyệt vời, và có hoạt tính dược động học tốt, và có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa hiệu quả các bệnh tim mạch và mạch máu não và các triệu chứng huyết khối

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (AI):



hoặc chất hồ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, hoặc tiền được chất của nó,

trong đó:

vòng A là aryl hoặc heteroaryl;

R^1 là $-C(O)R^7$;

mỗi R^2 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, xycloalkyloxy, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl và alkylthio, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl và alkylthio này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkoxy, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, và hydroxyalkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^9 ;

mỗi R^5 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, oxo, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-NHC(O)R^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-CH_2NHC(O)OR^8$, $-CH_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OCH(R^{10})R^{11}$ và $-S(O)_mR^8$, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkoxy, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^{10}R^{11}$ và $-NHC(O)OR^8$;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, $-NHC(O)R^{12}$ và R^{13} ;

R^{10} và R^{11} là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)OR^8$ và $-OC(O)OR^{12}$, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, oxo, amino, nitro, xyano, hydroxy và hydroxyalkyl;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

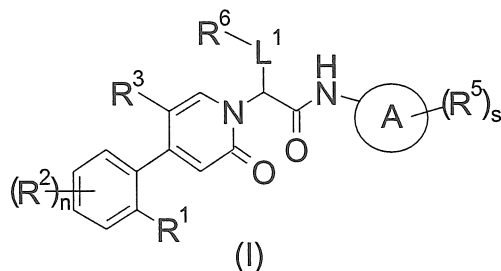
R^{13} là aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy và heteroxyclyl;

n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

m bằng 0, 1 hoặc 2; và

s bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, hợp chất có công thức (AI) là hợp chất có công thức (I):



hoặc chất hỗ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, hoặc tiền được chất của nó,

trong đó:

L^1 là alkylen, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen hoặc đoteri;

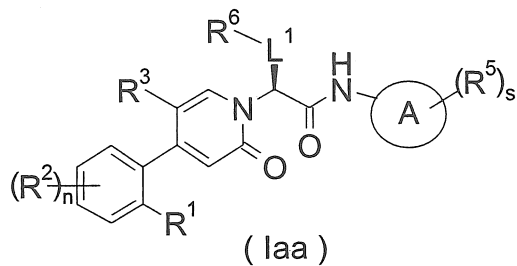
R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, $-NHC(O)R^{12}$ và R^{13} ;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^{13} là aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy và heteroxyclyl; và

vòng A, $R^1 \sim R^3$, R^5 , n và s là như được xác định trong công thức (AI).

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, hợp chất có công thức (AI) là hợp chất có công thức (Iaa):



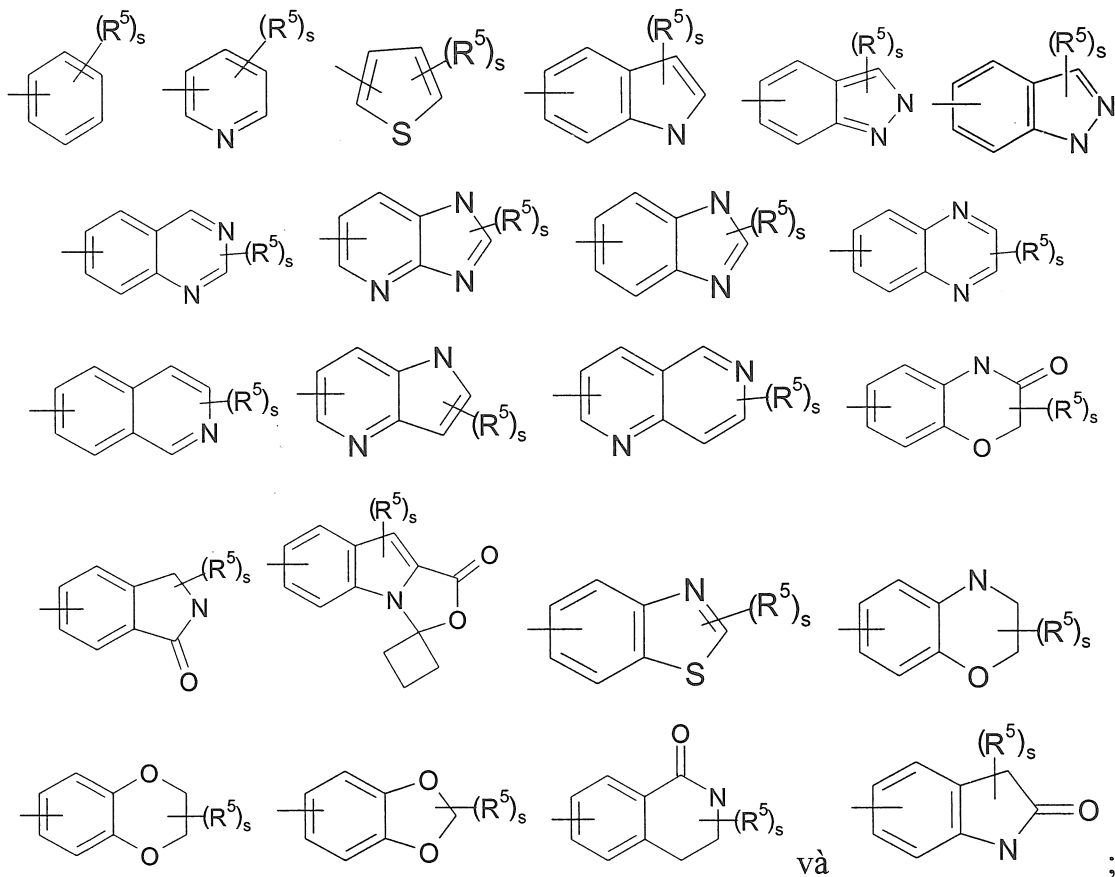
hoặc chất hỗ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, hoặc tiền được chất của nó,

trong đó:

vòng A, L^1 , $R^1 \sim R^3$, $R^5 \sim R^6$, n và s là như được xác định trong công thức (I).

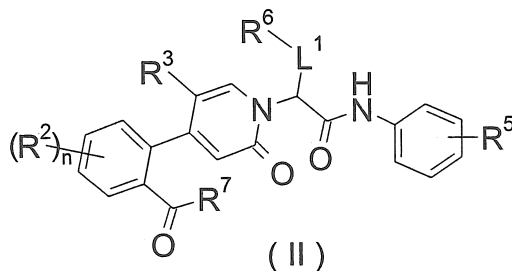
Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, trong hợp chất

có công thức (AI), được chọn từ nhóm bao gồm :



trong đó R^5 và s là như được xác định trong công thức (AI).

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, hợp chất có công thức (AI) là hợp chất có công thức (II):



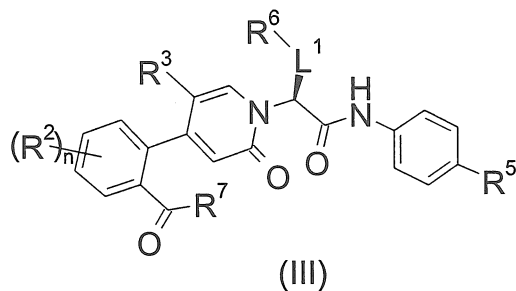
trong đó:

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl và haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl và xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl và xycloalkyl; và

L^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 và n là như được xác định trong công thức (I).

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, trong hợp chất có công thức (AI), mỗi R^5 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, oxo, halogen, haloalkyl, xyano, hydroxy, $-C(O)OR^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-CH_2NHC(O)OR^8$, $-CH_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OCH(R^{10})R^{11}$ và $-S(O)_mR^8$; R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxy và amino; R^{10} và R^{11} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)OR^8$ và $-OC(O)OR^{12}$, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, oxo, amino, nitro, xyano, hydroxy và hydroxyalkyl; và R^{12} là alkyl.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, trong hợp chất có công thức (AI), R^1 là $-C(O)R^7$; R^7 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl và haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl và xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl và xycloalkyl. Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, hợp chất có công thức (AI) là hợp chất có công thức (III):



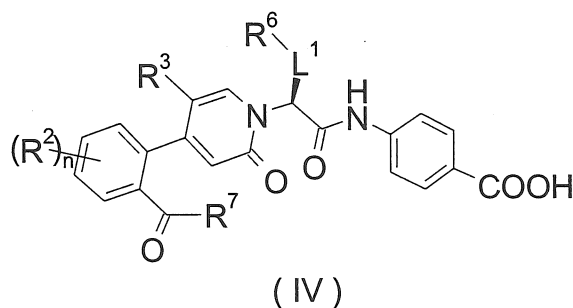
trong đó:

mỗi R^5 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, oxo, halogen, haloalkyl, xyano, hydroxy, $-C(O)OR^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-CH_2NHC(O)OR^8$, $-CH_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OCH(R^{10})R^{11}$ và $-S(O)_mR^8$; R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxy và amino; R^{10} và R^{11} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)OR^8$ và $-OC(O)OR^{12}$, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, oxo, amino, nitro, xyano, hydroxy và hydroxyalkyl; và R^{12} là alkyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl và haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl và xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl và xycloalkyl; và

L^1 , R^2 , R^3 , R^6 và n là như được xác định trong công thức (I).

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, hợp chất có công thức (AI) là hợp chất có công thức (IV):



trong đó:

L^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 và n là như được xác định trong công thức (III).

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, trong hợp chất có công thức (AI), trong đó R^2 là halogen; và n bằng 0, 1 hoặc 2.

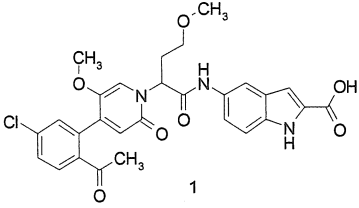
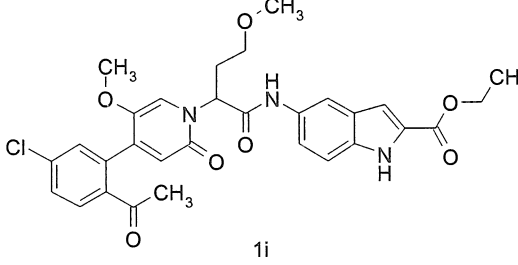
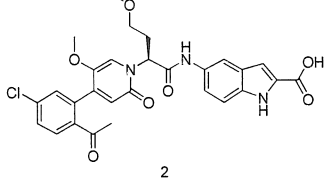
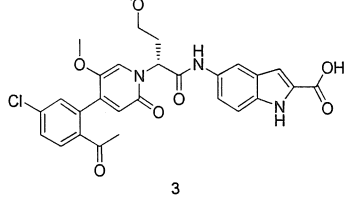
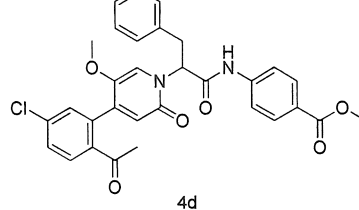
Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, trong hợp chất có công thức (AI), R^3 là alkoxy, trong đó alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều đoteri hoặc halogen.

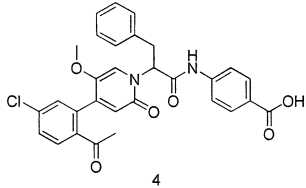
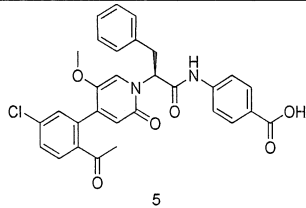
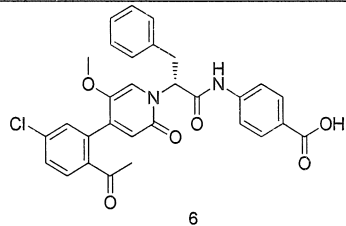
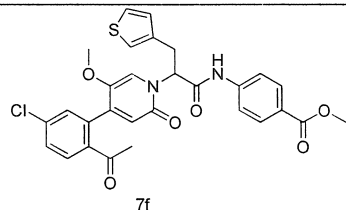
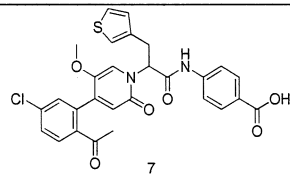
Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, trong hợp chất có công thức (I), L^1 là $-(CR^{14})_x-$, x là số nguyên từ 1 đến 4; R^{14} là hydro hoặc đoteri; R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl; trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-NHC(O)R^{12}$ và R^{13} ; R^{12} là alkyl hoặc xycloalkyl; R^{13} là aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano và hydroxy.

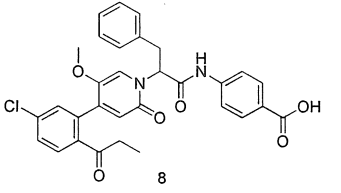
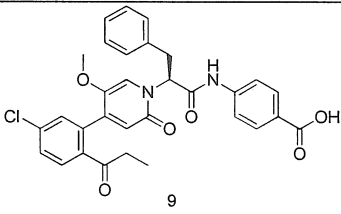
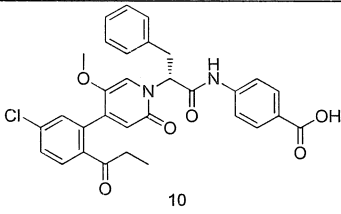
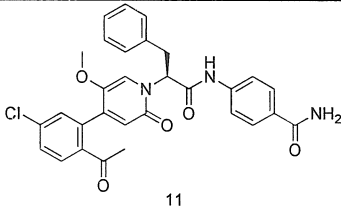
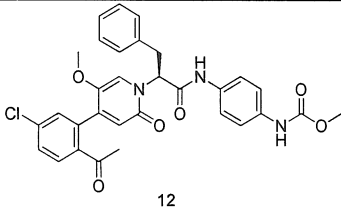
Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, trong hợp chất có công thức (AI), L^1 là $-CH_2-$ hoặc $-CD_2-$, trong đó D là đoteri; R^6 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl; trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-NHC(O)R^{12}$ và R^{13} ; R^{12} là alkyl hoặc xycloalkyl; R^{13} là aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano và hydroxy.

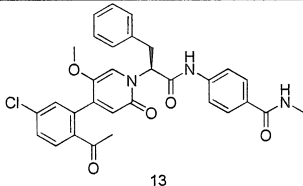
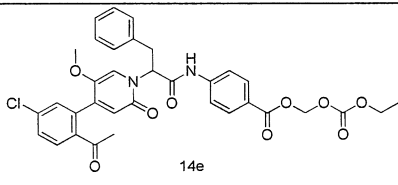
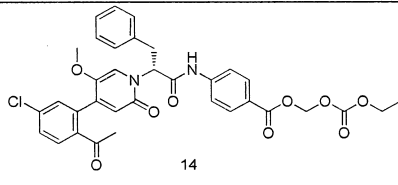
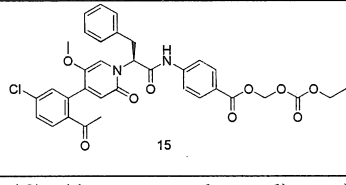
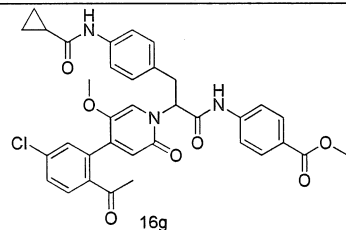
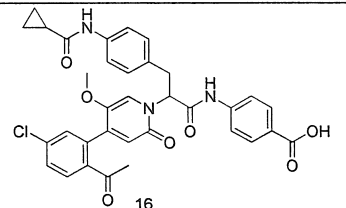
Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, trong hợp chất có công thức (AI), L^1 là $-CH_2CH_2-$; và R^6 là alkyl, alkoxy hoặc xycloalkyloxy.

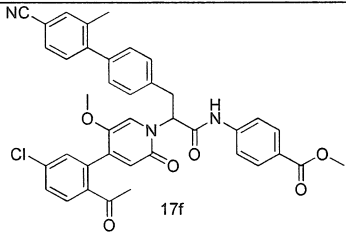
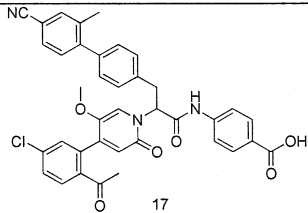
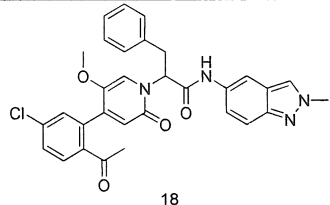
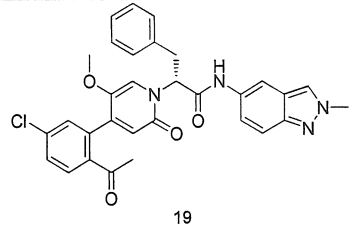
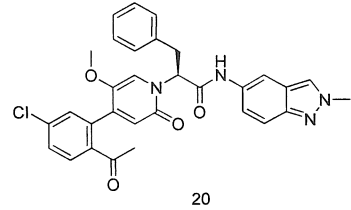
Các hợp chất có công thức (AI) tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

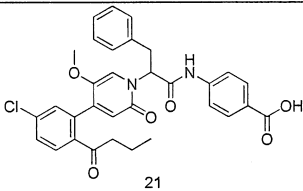
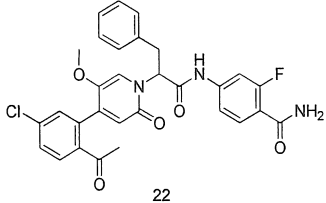
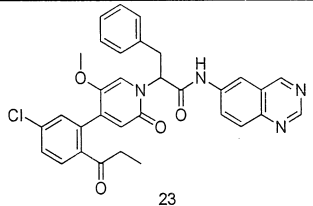
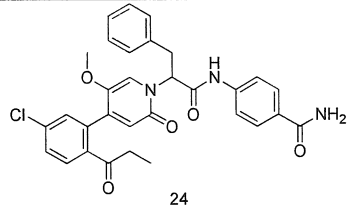
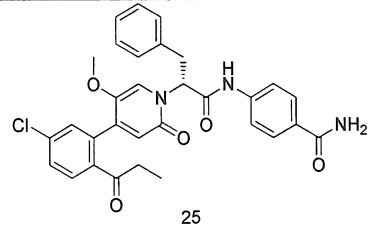
Ví dụ số	Cấu trúc và Tên hợp chất
1	 axit 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)-1H-indol-2-carboxylic
1i	 etyl 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)-1H-indol-2-carboxylat 1i
2	 axit (S)-5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)-1H-indol-2-carboxylic 2
3	 axit (R)- 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)-1H-indol-2-carboxylic 3
4d	 4d

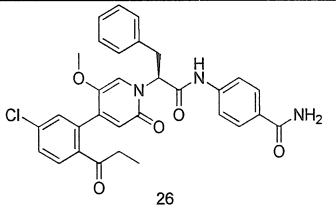
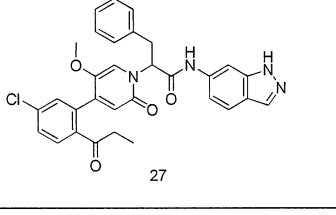
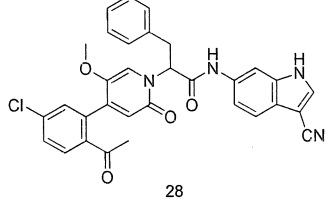
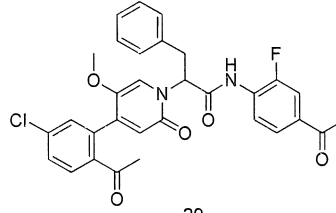
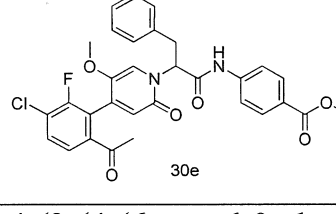
	metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 4d
4	 4
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 4
5	 5
	axit (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 5
6	 6
	axit (<i>R</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 6
7f	 7f
	metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-(thiophen-3-yl)propanamido)benzoat 7f
7	 7
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-(thiophen-3-yl)propanamido)benzoic 7

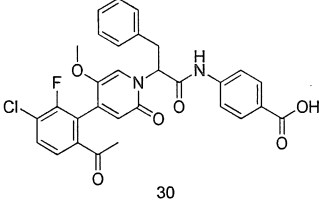
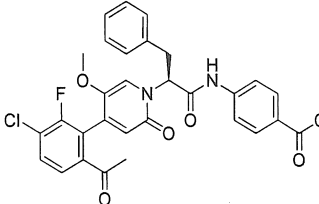
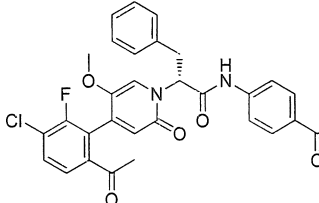
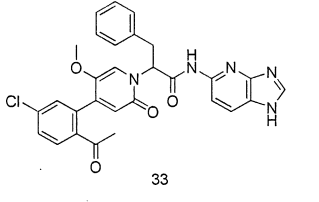
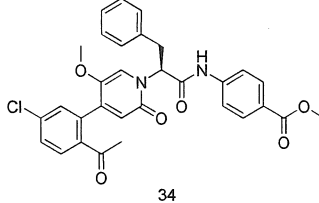
8	 Axit 4-(2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 8
9	 Axit (<i>S</i>)-4-(2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 9
10	 Axit (<i>R</i>)-4-(2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 10
11	 (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzamidit 11
12	 metyl (<i>S</i>)- (4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)phenyl)carbamat 12

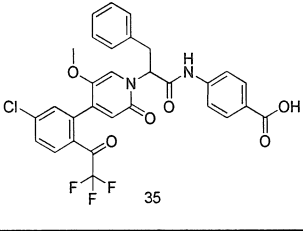
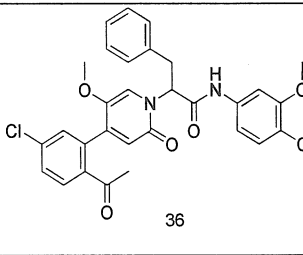
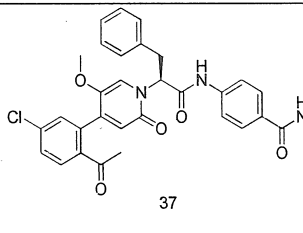
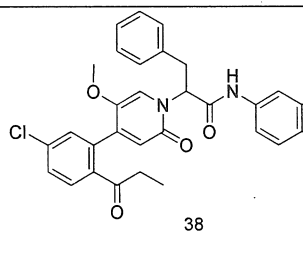
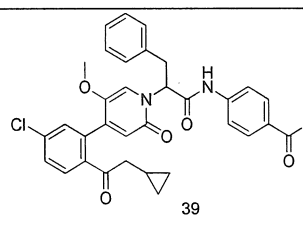
13	 (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)-N-metylbenzamidit 13
14e	 ((etoxycacbonil)oxy)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 14e
14	 (R)-((etoxycacbonil)oxy)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 14
15	 (S)-((etoxycacbonil)oxy)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 15
16g	 metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-(xyclopropancarboxamido)phenyl)propanamido)benzoat 16g
16	 metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-(xyclopropancarboxamido)phenyl)propanamido)benzoat 16

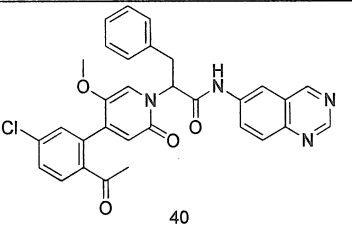
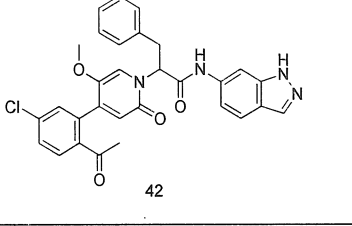
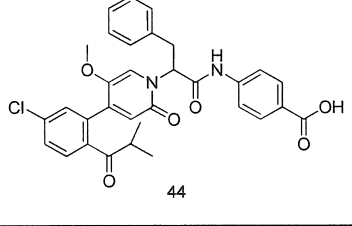
	Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-(4-(xyclopropancarboxamido)phenyl)propanamido)benzoic 16
17f	 17f
	metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-(4'-xyano-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanamido)benzoat 17f
17	 17
	Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-(4'-xyano-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanamido)benzoic 17
18	 18
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(2-metyl-2 <i>H</i> -indazol-5-yl)-3-phenylpropanamit 18
19	 19
	(<i>R</i>)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(2-metyl-2 <i>H</i> -indazol-5-yl)-3-phenylpropanamit 19
20	 20
	(<i>S</i>)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(2-

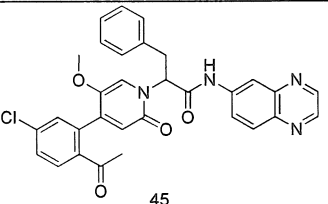
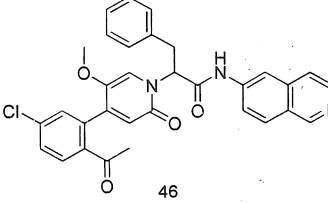
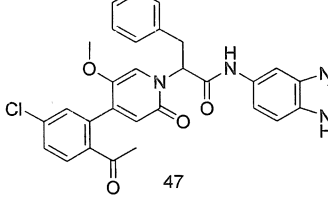
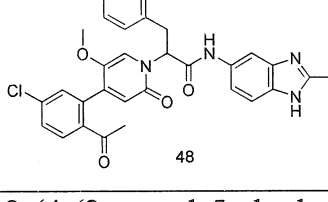
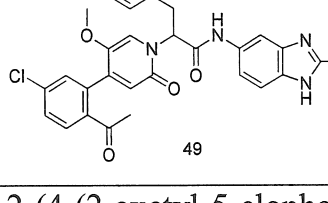
	metyl-2 <i>H</i> -indazol-5-yl)-3-phenylpropanamit 20
21	 Axit 4-(2-(4-(2-butyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 21
22	 4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)-2-florobenzoic 22
23	 2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenyl- <i>N</i> -(quinazolin-6-yl)propanamit 23
24	 4-(2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzamit 24
25	 (<i>R</i>)-4-(2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzamit 25

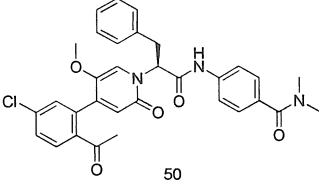
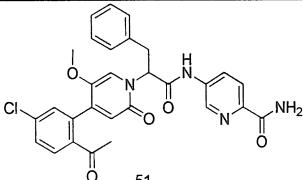
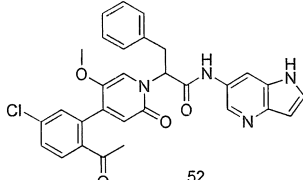
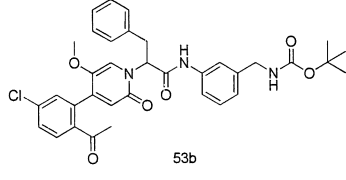
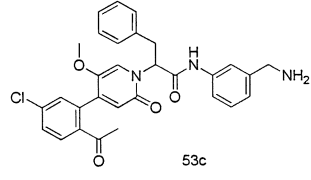
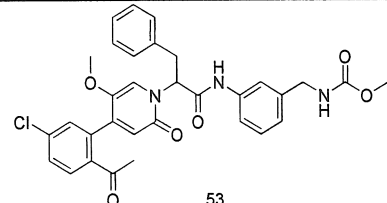
26	 26 (<i>S</i>)-4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzamidit 26
27	 27 2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-<i>N</i>-(1<i>H</i>-indazol-6-yl)-3-phenylpropanamidit 27
28	 28 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-<i>N</i>-(3-xyano-1<i>H</i>-indol-6-yl)-3-phenylpropanamidit 28
29	 29 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)-3-flobenzoic 29
30e	 30e 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 30e

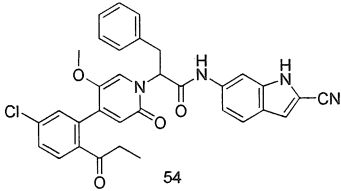
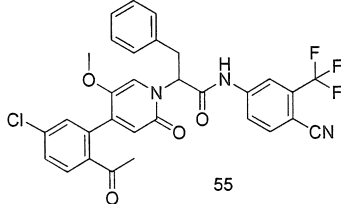
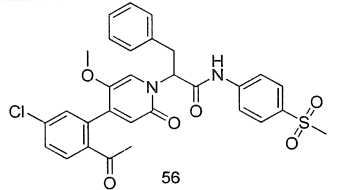
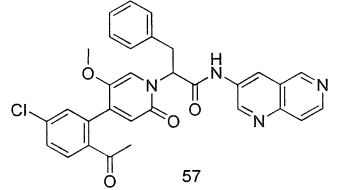
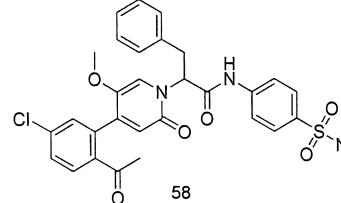
30	 30
	axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 30
31	 31
	Axit (<i>S</i>)-4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 31
32	 32
	Axit (<i>R</i>)-4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 32
33	 33
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-yl)-3-phenylpropanamit 33
34	 34
	metyl (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 34

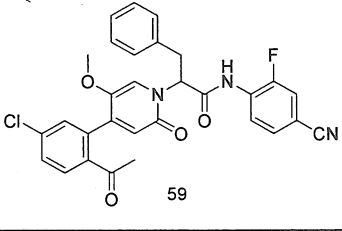
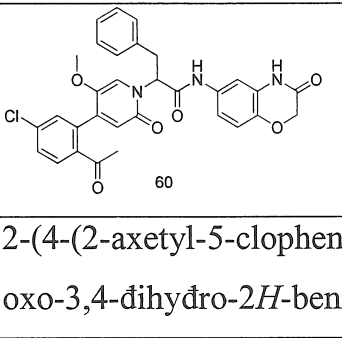
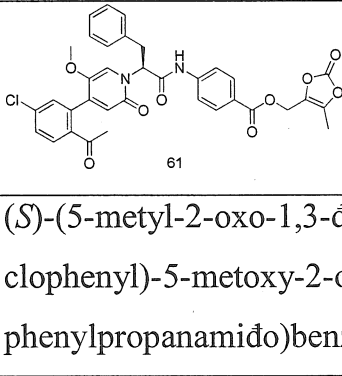
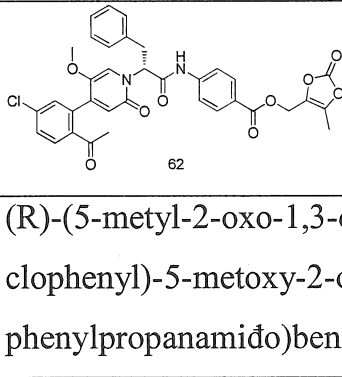
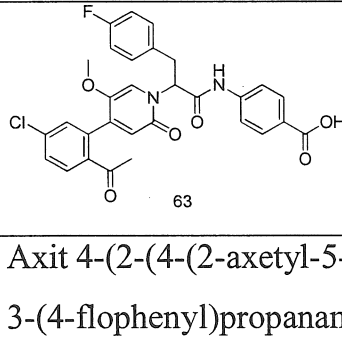
35	
	Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-(2,2,2-trifloaxetyl)phenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 35
36	
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-3-phenylpropanamit 36
37	
	(S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)-N-etylbenzamit 37
38	
	N-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamit 38
39	
	Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-(2-yclopropylaxetyl)phenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic

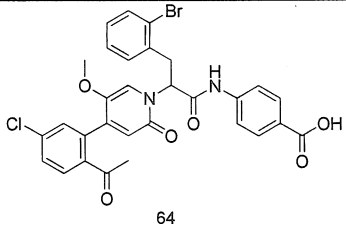
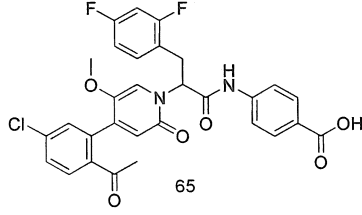
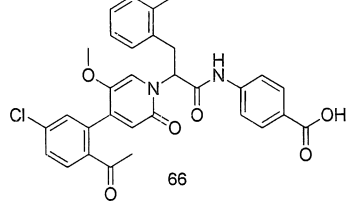
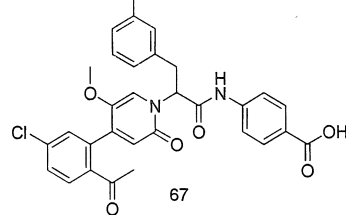
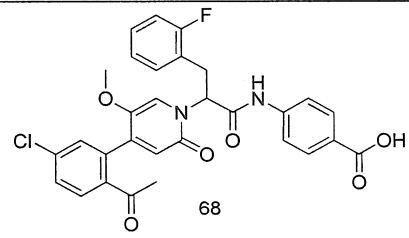
40	 40
	2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenyl-N-(quinazolin-6-yl)propanamid 40
41	 41
	Axit 4-(2-(4-(5-chloro-2-(cyclopropanecarbonyl)phenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 41
42	 42
	2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)-3-phenylpropanamid 42
43	 43
	(S)-4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)-N-cyclopropylbenzamid 43
44	44
	Axit 4-(2-(4-(5-chloro-2-isobutyrylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 44

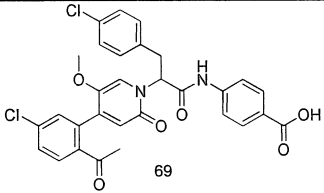
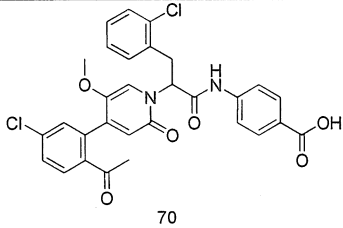
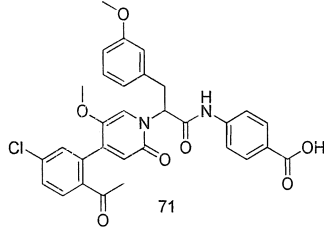
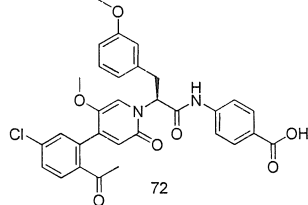
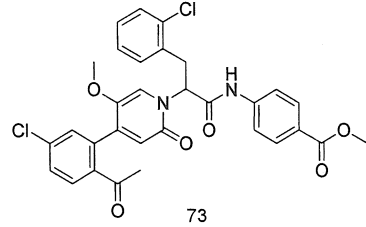
45	 45 2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenyl-N-(quinoxalin-6-yl)propanamid 45
46	 46 2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(isoquinolin-6-yl)-3-phenylpropanamid 46
47	 47 2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-3-phenylpropanamid 47
48	 48 2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenyl-N-(2-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)propanamid 48
49	 49 2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-3-phenylpropanamid 49

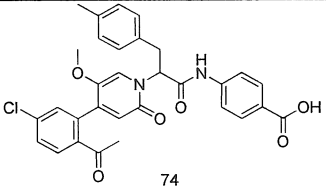
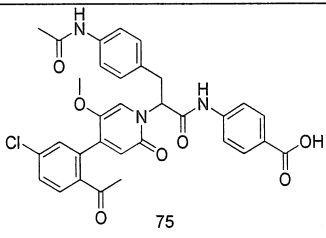
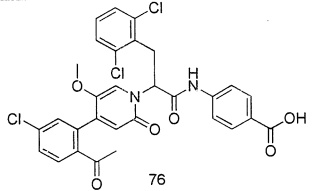
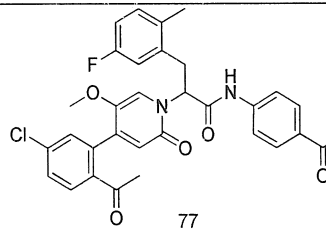
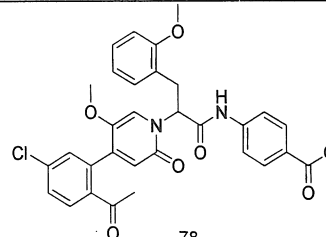
50	 (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)-<i>N,N</i>-dimethylbenzamid 50
51	 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)-2-picolinamid 51
52	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-3-phenyl-<i>N</i>-(1<i>H</i>-pyrido[3,2-<i>b</i>]pyridin-6-yl)propanamid 52
53b	 <i>tert</i>-butyl 3-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzylcarbamate 53b
53c	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-<i>N</i>-(3-(aminomethyl)phenyl)-3-phenylpropanamid 53c
53	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-<i>N</i>-(3-(methoxycarbonylmethyl)phenyl)-3-phenylpropanamid 53

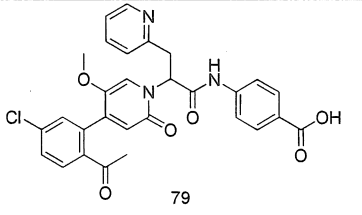
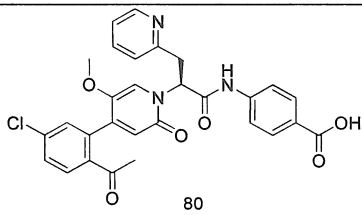
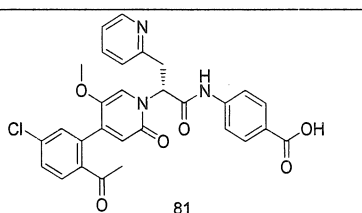
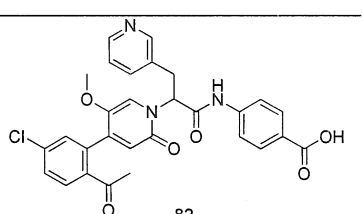
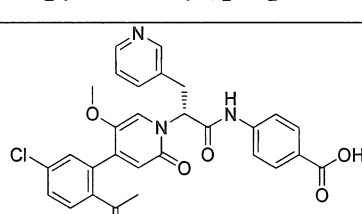
	metyl 3-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenylpropanamido)benzylcarbamat 53
54	 2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(2-xyano-1 <i>H</i> -indol-6-yl)-3-phenylpropanamit 54
55	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-phenylpropanamit 55
56	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(4-(metylsulfonyl)phenyl)-3-phenylpropanamit 56
57	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(1,6-naphthyridin-3-yl)-3-phenylpropanamit 57
58	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-phenyl- <i>N</i> -(4-sulfamoylphenyl)propanamit 58

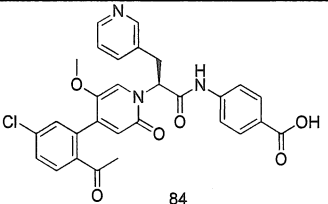
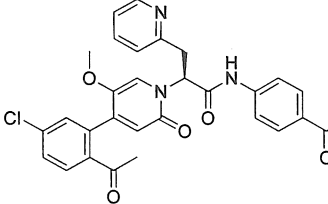
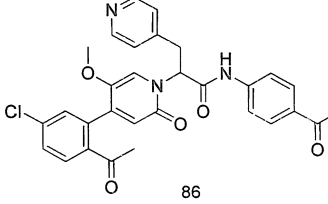
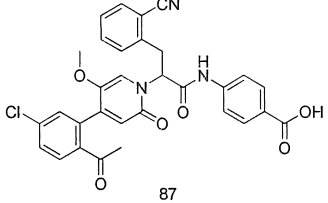
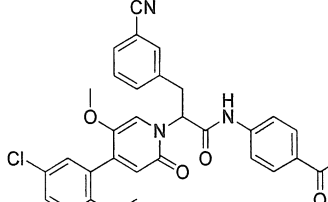
59	
	2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(4-xyano-2-flophenyl)-3-phenylpropanamit 59
60	
61	
62	
63	
	Axit 4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-3-(4-flophenyl)propanamido)benzoic 63

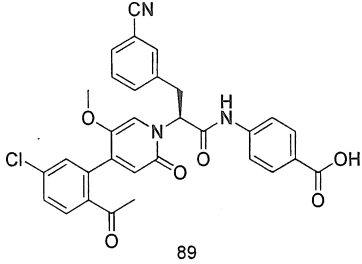
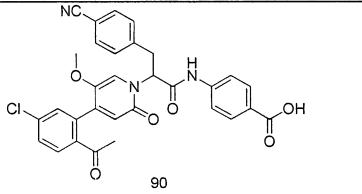
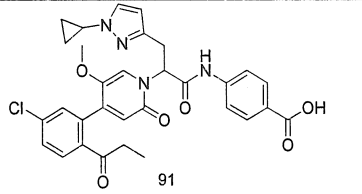
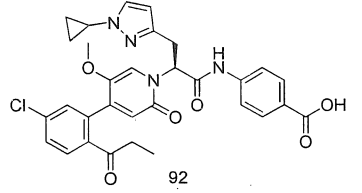
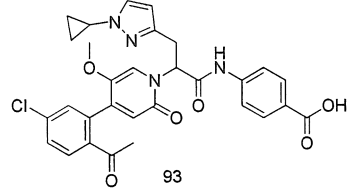
64	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-bromophenyl)propanamido)benzoic 64
65	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2,4-diflophenyl)propanamido)benzoic 65
66	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(<i>o</i>-tolyl)propanamido)benzoic 66
67	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(<i>m</i>-tolyl)propanamido)benzoic 67
68	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-flophenyl)propanamido)benzoic 68

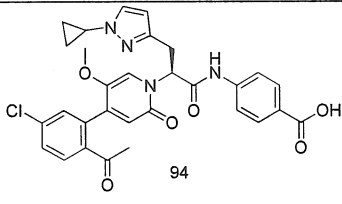
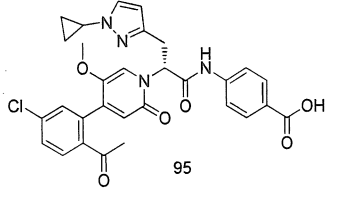
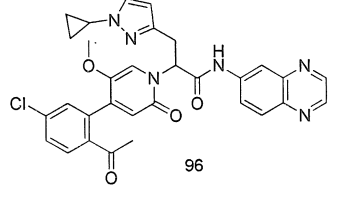
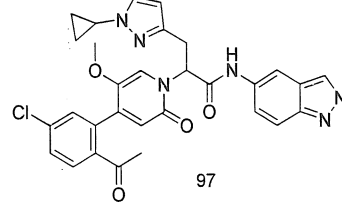
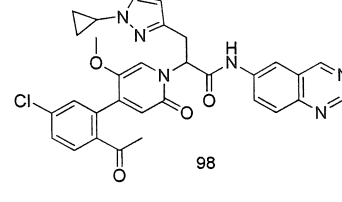
69	 axit 4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-chlorophenyl)propanamido)benzoic 69
70	 Axit 4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-chlorophenyl)propanamido)benzoic 70
71	 axit 4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(3-methoxyphenyl)propanamido)benzoic 71
72	 axit (S)-4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(3-methoxyphenyl)propanamido)benzoic 72
73	 metyl 4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-chlorophenyl)propanamido)benzoat 73

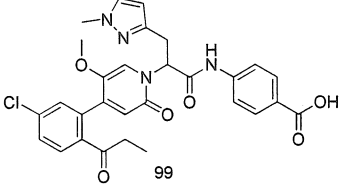
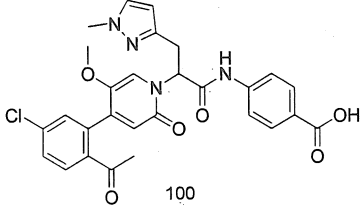
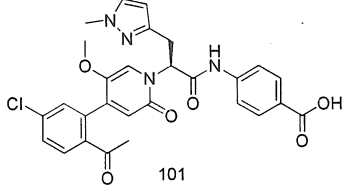
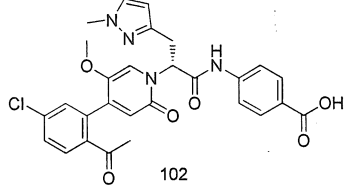
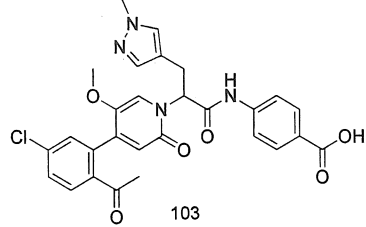
74	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(p-tolyl)propanamido)benzoic 74
75	 axit 4-(3-(4-axetamidophenyl)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanamido)benzoic 75
76	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2,6-diclophenyl)propanamido)benzoic 76
77	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(5-flo-2-metylphenyl)propanamido)benzoic 77
78	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-metoxyphenyl)propanamido)benzoic 78

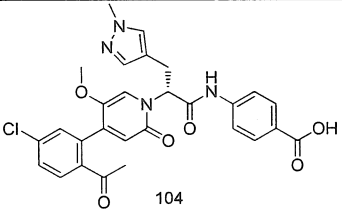
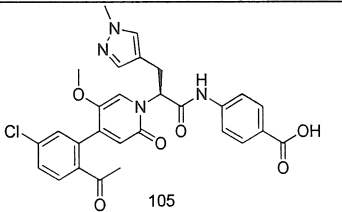
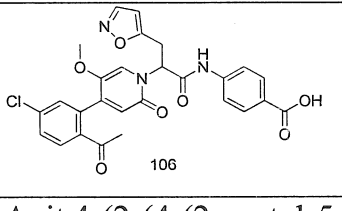
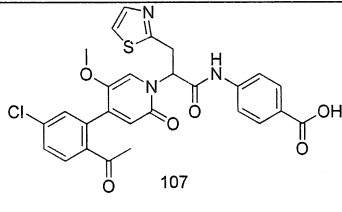
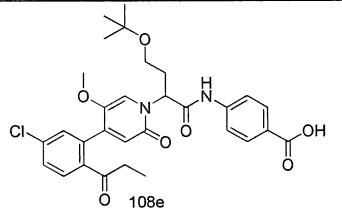
79	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 79
80	 axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 80
81	 axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 81
82	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-3-yl)propanamido)benzoic 82
83	 axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 83

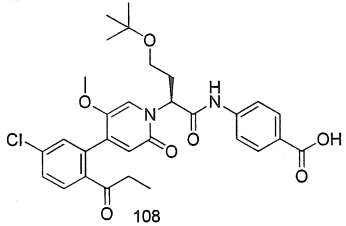
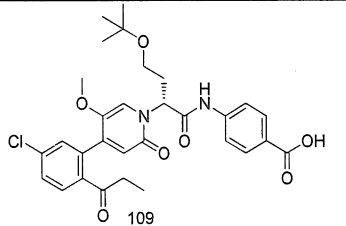
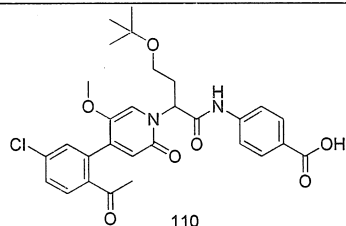
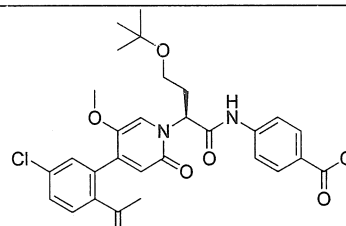
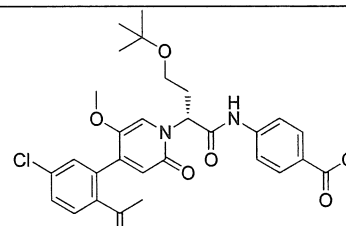
84	 axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 84
85	 (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzamid 85
86	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-4-yl)propanamido)benzoic 86
87	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-xyanophenyl)propanamido)benzoic 87
88	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(3-xyanophenyl)propanamido)benzoic 88

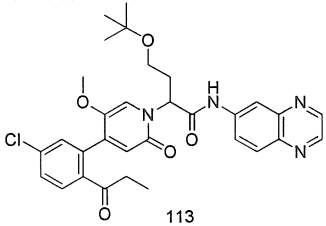
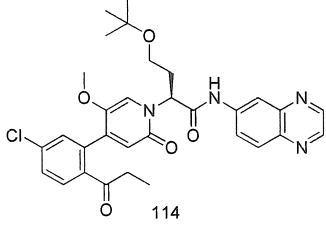
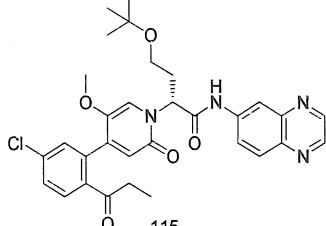
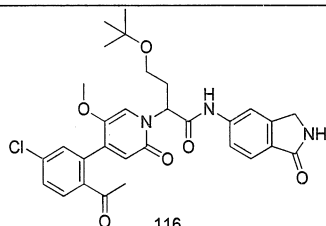
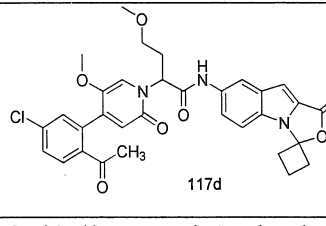
89	 89
	axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(3-xyanophenyl)propanamido)benzoic 89
90	 90
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-xyanophenyl)propanamido)benzoic 90
91	 91
	axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 91
92	 92
	axit (S)-4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 92
93	 93
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 93

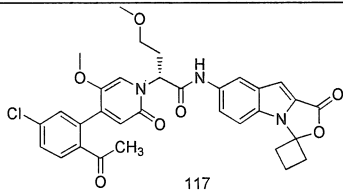
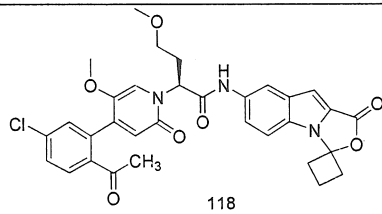
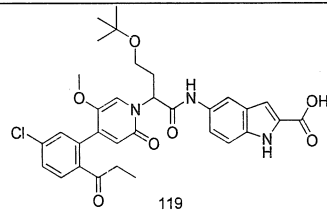
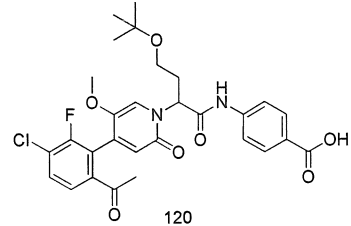
94	 axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 94
95	 axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 95
96	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(quinoxalin-6-yl)propanamit 96
97	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)propanamit 97
98	 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(quinazolin-6-yl)propanamit 98

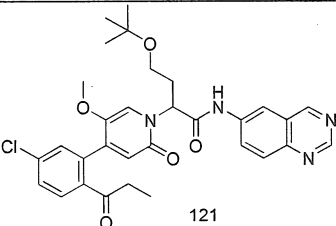
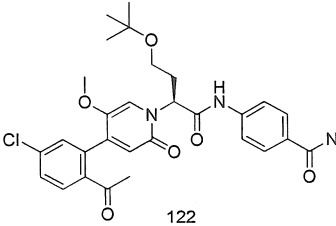
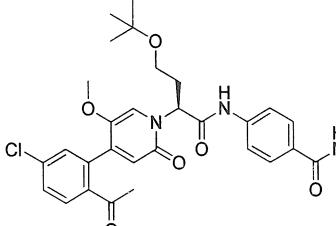
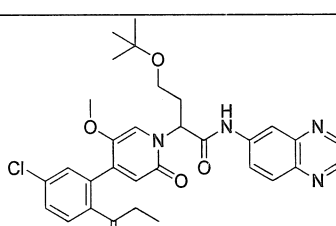
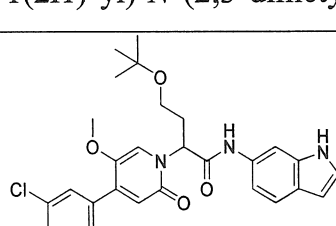
99	 axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 99
100	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 100
101	 Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 101
102	 Axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 102
103	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propanamido)benzoic 103

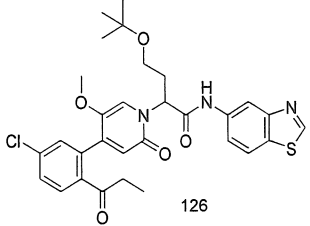
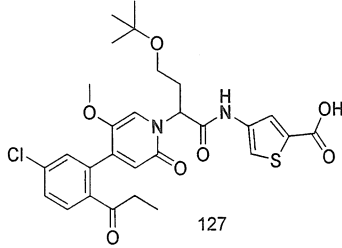
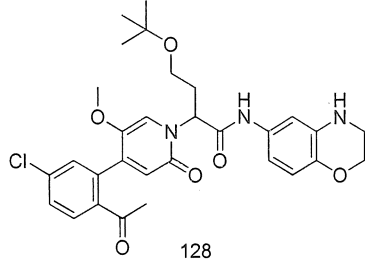
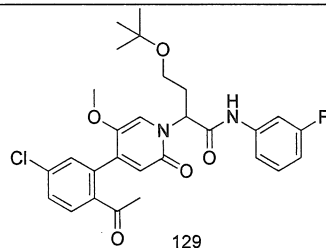
104	 axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propanamido)benzoic 104
105	 axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propanamido)benzoic 105
106	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(isoxazol-5-yl)propanamido)benzoic 106
107	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(thiazol-2-yl)propanamido)benzoic 107
108e	 axit 4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 108e

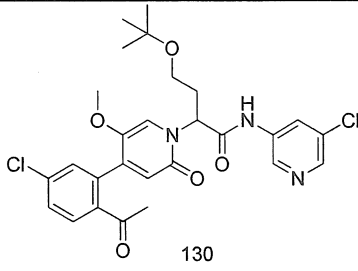
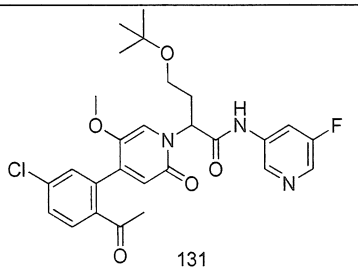
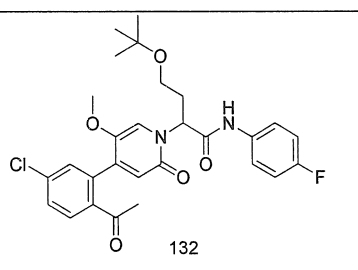
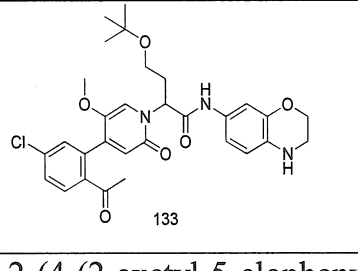
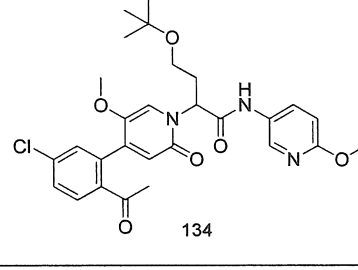
108	 axit (S)-4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 108
109	 axit (R)-4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 109
110	 axit 4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)butanamido)benzoic 110
111	 Axit (S)-4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)butanamido)benzoic 111
112	 Axit (R)-4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)butanamido)benzoic 112

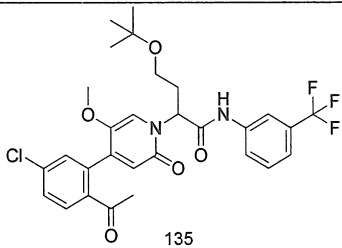
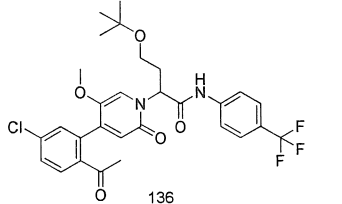
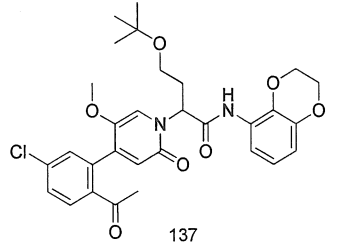
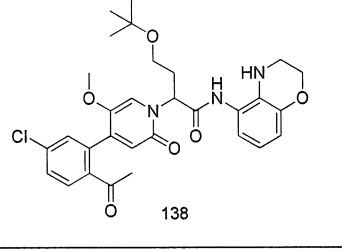
	yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)butanamido)benzoic 112
113	 113
	4-(<i>tert</i> -butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(quinoxalin-6-yl)butanamit 113
114	 114
	(<i>S</i>)-4-(<i>tert</i> -butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(quinoxalin-6-yl)butanamit 114
115	 115
	(<i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(quinoxalin-6-yl)butanamit 115
116	 116
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(1-oxoisindolin-5-yl)butanamit 116
117d	 117d
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-

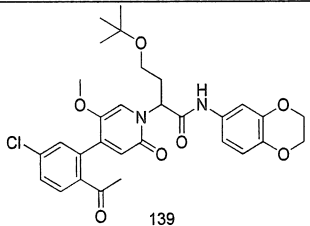
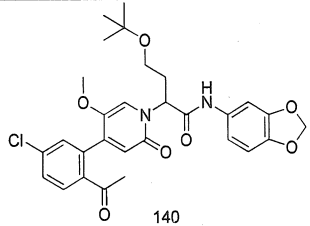
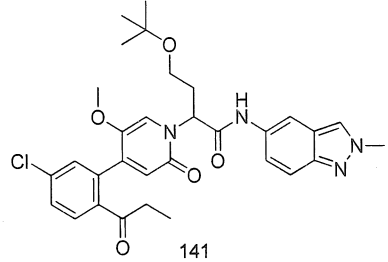
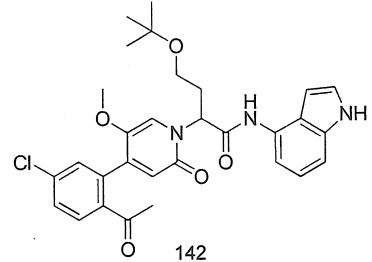
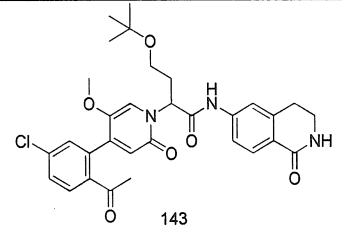
	metoxy- <i>N</i> -(1'-oxo-1' <i>H</i> -spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4- <i>a</i>]indol]-7'-yl)butanamit 117d
117	 (<i>R</i>)-2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)-4-methoxy-<i>N</i>-(1'-oxo-1'<i>H</i>-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-<i>a</i>]indol]-7'-yl)butanamit 117
118	 (<i>S</i>)-2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)-4-methoxy-<i>N</i>-(1'-oxo-1'<i>H</i>-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-<i>a</i>]indol]-7'-yl)butanamit 118
119	 axit 5-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)butanamido)-1<i>H</i>-indol-2-carboxylic 119
120	 Axit 4-(2-(4-(6-acetyl-3-chloro-2-fluorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)-4-(tert-butoxy)butanamido)benzoic 120

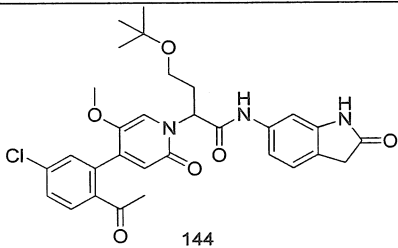
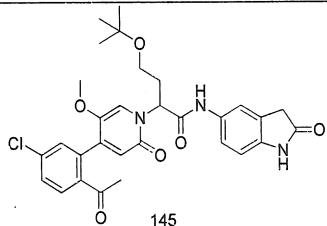
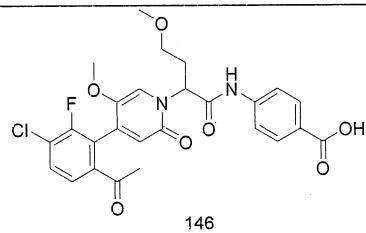
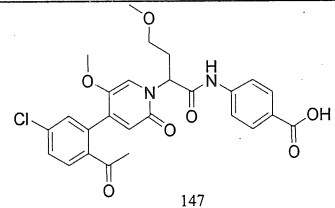
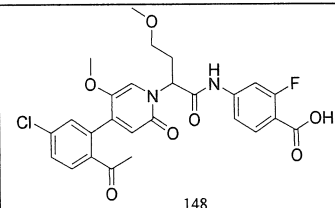
121	 121 4-(<i>tert</i>-butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-<i>N</i>-(quinazolin-6-yl)butanamid 121
122	 122 (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i>-butoxy)butanamido)benzamid 122
123	 123 (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i>-butoxy)butanamido)-<i>N</i>-methylbenzamid 123
124	 124 4-(<i>tert</i>-butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2<i>H</i>)-yl)-<i>N</i>-(2,3-dimethylquinoxalin-6-yl)butanamid 124
125	 125 4-(<i>tert</i>-butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-

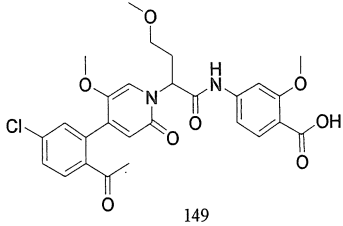
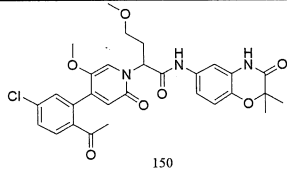
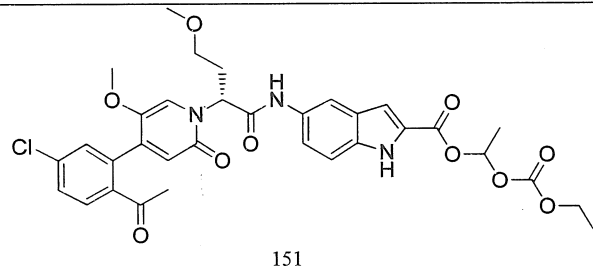
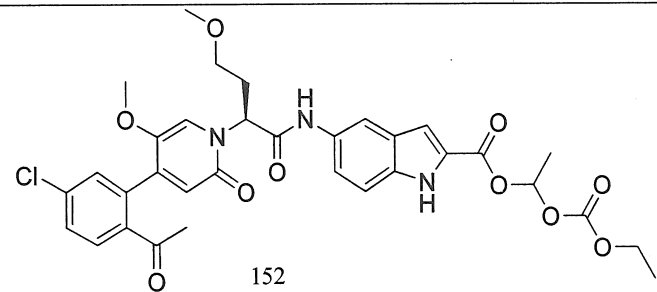
	1(2 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(2-cyano-1 <i>H</i> -indol-6-yl)butanamidit 125
126	 126
	<i>N</i> -(benzo[d]thiazol-5-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)butanamidit 126
127	 127
	axit 4-(4-(<i>tert</i> -butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)butanamido)thiophen-2-carboxylic 127
128	 128
	2-(4-(2-axetyl-5-chlophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-yl)butanamidit 128
129	 129
	2-(4-(2-axetyl-5-chlophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(3-flophenyl)butanamidit 129

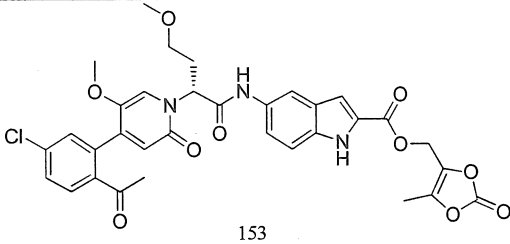
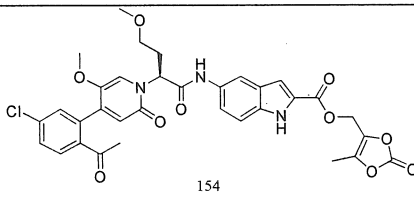
130	 130 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)-N-(5-clopyridin-3-yl)butanamit 130
131	 131 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)-N-(5-flopyridin-3-yl)butanamit 131
132	 132 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)-N-(4-flophenyl)butanamit 132
133	 133 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)-N-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)butanamit 133
134	 134

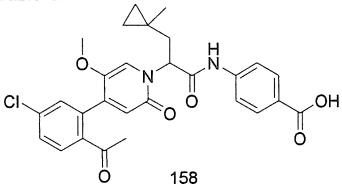
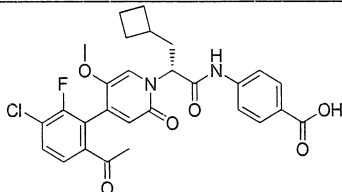
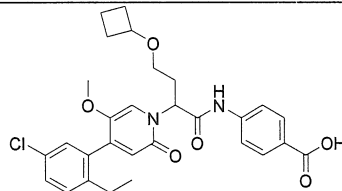
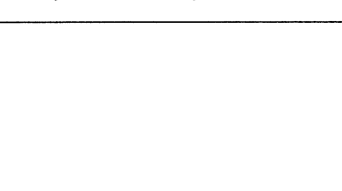
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(6-metoxypyridin-3-yl)butanamit 134
135	 135
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(3-(triflometyl)phenyl)butanamit 135
136	 136
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(4-(triflometyl)phenyl)butanamit 136
137	 137
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)butanamit 137
138	 138
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[b][1,4]oxazin-5-yl)butanamit 138

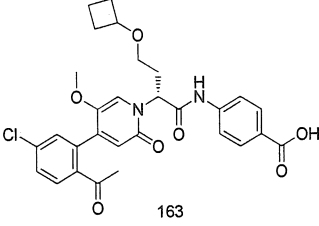
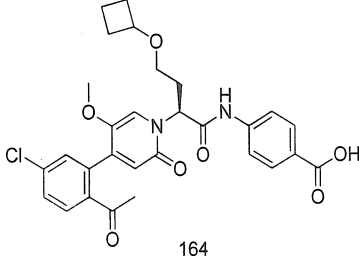
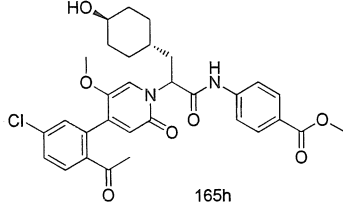
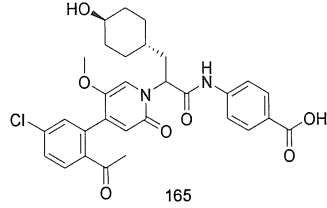
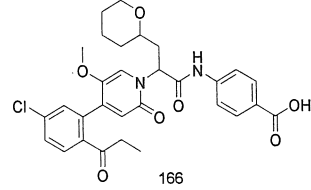
139	 139 2-(4-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)butanamid 139
140	 140 2-(4-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-(tert-butoxy)butanamid 140
141	 141 4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(2-methyl-2H-carbazol-5-yl)butanamid 141
142	 142 2-(4-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)-N-(1H-indol-4-yl)butanamid 142
143	 143

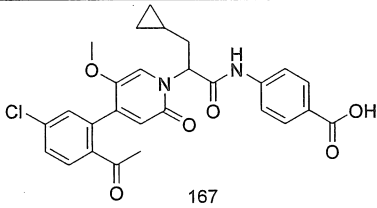
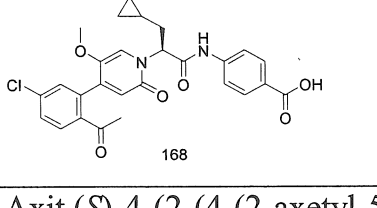
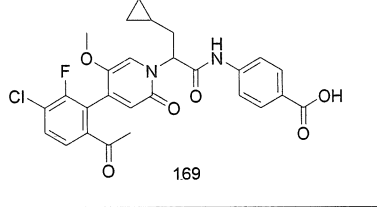
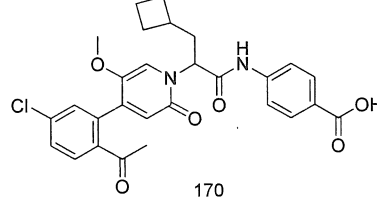
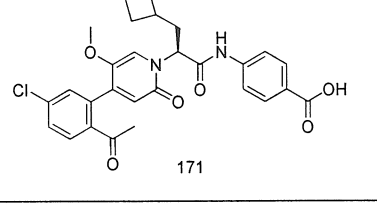
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)butanamit 143
144	 144
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(2-oxoindolin-6-yl)butanamit 144
145	 145
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(<i>tert</i> -butoxy)- <i>N</i> -(2-oxoindolin-5-yl)butanamit 145
146	 146
	axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)benzoic 146
147	 147
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)benzoic 147
148	 148

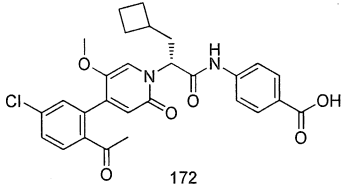
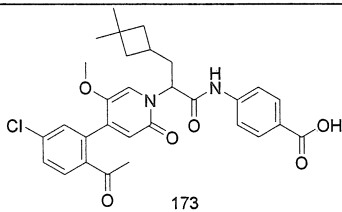
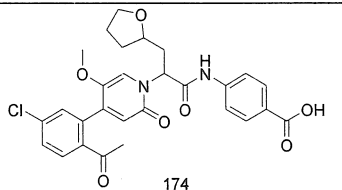
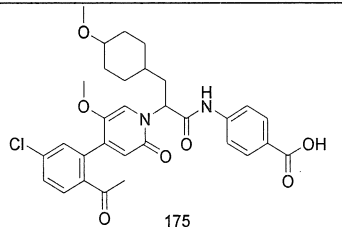
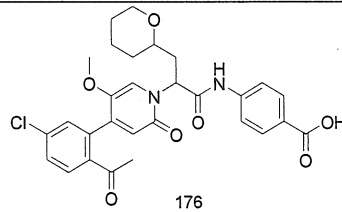
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)-2-flobenzoic 148
149	 149
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)-2-metoxybenzoic 149
150	 150
	2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(2,2-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-4-metoxybutanamit 150
151	 151
	1-((etoxycacbonyl)oxy)etyl 5-((R)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)-1H-indol-2-carboxylat 151
152	 152
	1-((etoxycacbonyl)oxy)etyl 5-((S)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)-1H-indol-2-carboxylat 152

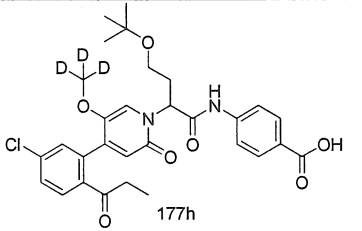
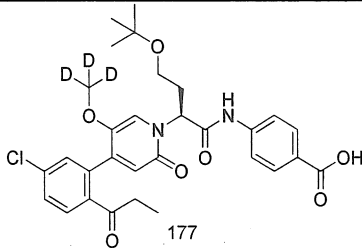
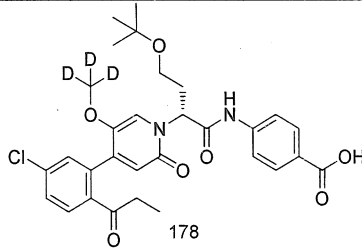
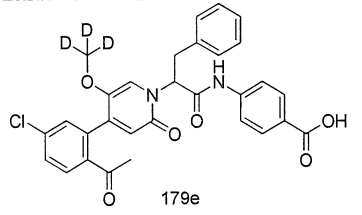
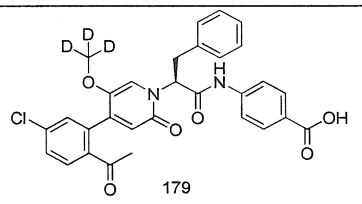
153	 153
	(5-metyl-2-oxo-1,3-dioksol-4-yl)metyl (<i>R</i>)-5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl))-5-metoksi-2-oxopiridin-1(2<i>H</i>)-yl)-4-metoksibutanamido)-1<i>H</i>-indol-2-karboxylat 153
154	 154
	(5-metyl-2-oxo-1,3-dioksol-4-yl)metyl (<i>S</i>)-5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl))-5-metoksi-2-oxopiridin-1(2<i>H</i>)-yl)-4-metoksibutanamido)-1<i>H</i>-indol-2-karboxylat 154
155	155
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl))-5-metoksi-2-oxopiridin-1(2<i>H</i>)-yl)hexanamido)benzoic 155
156	156
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl))-5-metoksi-2-oxopiridin-1(2<i>H</i>)-yl)propanamido)benzoic 156
157	157
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl))-5-metoksi-2-oxopiridin-1(2<i>H</i>)-yl)butanamido)benzoic 157

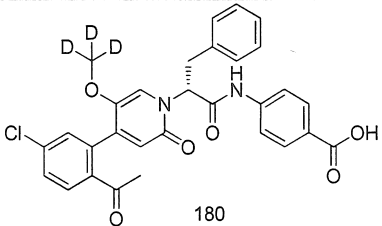
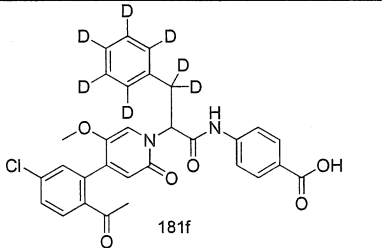
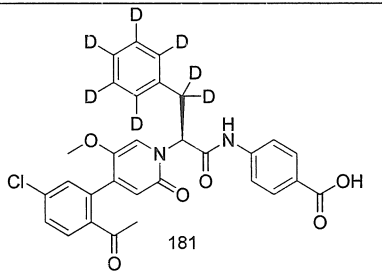
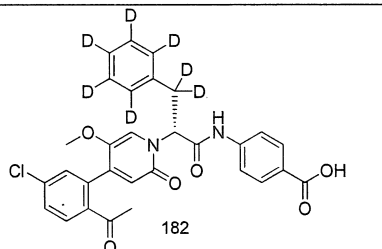
158	 158
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metylxyclopropyl)propanamido)benzoic 158
159	 159
160	Axit (R)-4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 160
161	 161
162	 162
	axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-xyclobutoxybutanamido)benzoic 162

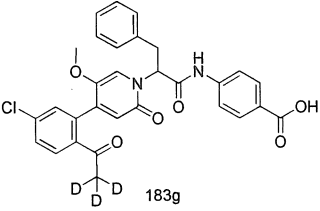
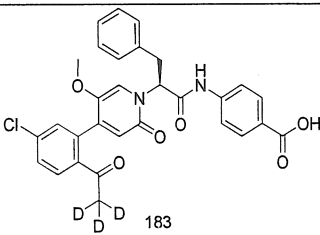
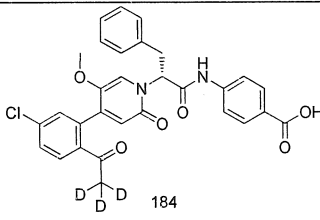
163	 axit (<i>R</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-xyclobutoxybutanamido)benzoic 163
164	 axit (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-xyclobutoxybutanamido)benzoic 164
165h	 metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-hydroxycyclohexyl)propanamido)benzoat 165h
165	 axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-hydroxycyclohexyl)propanamido)benzoic 165
166	 axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanamido)benzoic 166

167	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanamido)benzoic 167
168	 Axit (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanamido)benzoic 168
169	 Axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanamido)benzoic 169
170	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 170
171	 Axit (<i>S</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 171

172	 Axit (<i>R</i>)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 172
173	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)-3-(3,3-dimethylxyclobutyl)propanamido)benzoic 173
174	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)-3-(tetrahydrofuran-2-yl)propanamido)benzoic 174
175	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)-3-(4-metoxycyclohexyl)propanamido)benzoic 175
176	 Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(<i>2H</i>)-yl)-3-(tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl)propanamido)benzoic 176

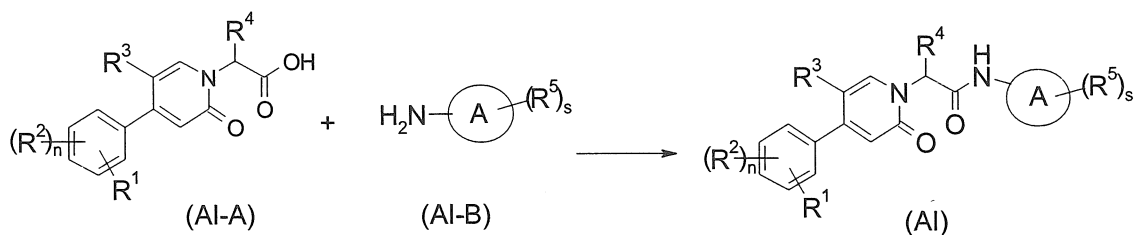
177h	 Axit 4-[[4-<i>tert</i>-butoxy-2-[4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-2-oxo-5-(trideuteromethoxy)-1-pyridyl]butyryl]amino]benzoic 177h
177	 Axit 4-[[[(<i>2S</i>)-4-<i>tert</i>-butoxy-2-[4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-2-oxo-5-(trideuteromethoxy)-1-pyridyl]butyryl]amino]benzoic 177
178	 Axit 4-[[[(<i>2R</i>)-4-<i>tert</i>-butoxy-2-[4-(5-chloro-2-propionylphenyl)-2-oxo-5-(trideuteromethoxy)-1-pyridyl]butyryl]amino]benzoic 178
179e	 Axit 4-[[2-[4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-2-oxo-5-(trideuteromethoxy)-1-pyridyl]-3-phenylpropionyl]amino]benzoic 179e
179	 Axit 4-[[[(<i>2S</i>)-2-[4-(2-acetyl-5-chlorophenyl)-2-oxo-5-(trideuteromethoxy)-1-pyridyl]-3-phenylpropionyl]amino]benzoic 179

180	 Axit 4-[[[(2<i>R</i>)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 180
181f	 Axit 4-[[[2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxo-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-dideutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionyl]amino]benzoic 181f
181	 Axit 4-[[[(2<i>S</i>)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxo-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-dideutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionyl]amino]benzoic 181
182	 Axit 4-[[[(2<i>R</i>)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxo-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-dideutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionyl]amino]benzoic 182

183g	
183	
184	

hoặc chất hỗn biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (AI), bao gồm bước:



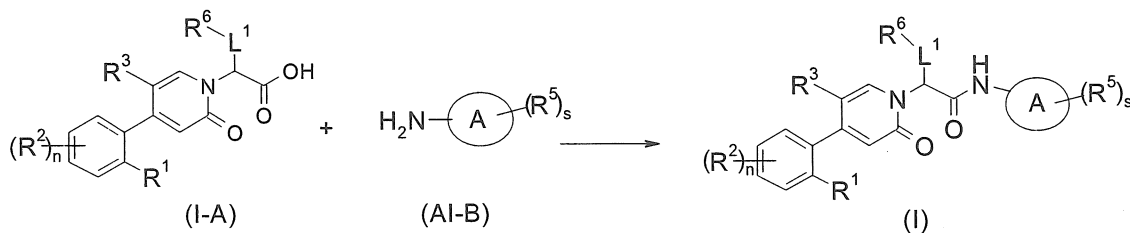
làm ngưng tụ hợp chất có công thức (AI-A) bằng hợp chất có công thức (AI-B) hoặc hydroclorua của nó trong môi trường kiềm, tùy ý thủy phân sản phẩm ngưng tụ trong

môi trường kiềm để thu được hợp chất có công thức (AI);

trong đó:

vòng A, $R^1 \sim R^5$, n và s là như được xác định trong công thức (AI).

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên của sáng chế này, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), bao gồm bước:



làm ngưng tụ hợp chất có công thức (I-A) bằng hợp chất có công thức (AI-B) hoặc hydroclorua của nó trong môi trường kiềm, tùy ý thủy phân sản phẩm ngưng tụ trong môi trường kiềm để thu được hợp chất có công thức (I);

trong đó:

vòng A, L^1 , $R^1 \sim R^3$, $R^5 \sim R^6$, n và s là như được xác định trong công thức (I).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hổ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hổ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa các hợp chất này để sử dụng làm thuốc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hổ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa các hợp chất này để bào chế thuốc để ức chế yếu tố XIa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hồ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa các hợp chất này để sử dụng làm chất ức chế yếu tố XIa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hồ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa các hợp chất này để bào chế thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra qua trung gian yếu tố XIa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hồ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa các hợp chất này để bào chế thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh mạch máu não, trong đó bệnh tim mạch được ưu tiên là bệnh huyết khối tắc mạch, và tốt hơn nữa là chứng nhồi máu cơ tim, chứng đau thắt ngực, tạo hình mạch hoặc hiện tượng tái tắc mạch do chứng huyết khối gây ra và chứng tái phát hẹp (van tim) sau phẫu thuật chuyển động mạch chủ, đông máu nội mạch lan tỏa, đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, bệnh tắc động mạch ngoại vi, chứng nghẽn mạch phổi hoặc chứng huyết khối tĩnh mạch sâu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra qua trung gian yếu tố XIa, bao gồm bước dùng cho người bệnh cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hồ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa các hợp chất này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả phương pháp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh mạch máu não, bao gồm bước dùng cho người bệnh cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hồ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm

chứa các hợp chất này, trong đó bệnh tim mạch và bệnh mạch máu não được chọn từ nhóm bao gồm chứng nhồi máu cơ tim, chứng đau thắt ngực, tạo hình mạch hoặc hiện tượng tái tắc mạch do chứng huyết khối gây ra và chứng tái phát hẹp (van tim) sau phẫu thuật chuyển động mạch chủ, đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, bệnh tắc động mạch ngoại vi, chứng nghẽn mạch phổi hoặc chứng huyết khối tĩnh mạch sâu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến thuốc để ức chế yếu tố XIa, chứa hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hỗ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa các hợp chất này.

Dược phẩm chứa hoạt chất có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, viên nén, viên thuốc dẹt, viên thuốc hình thoi, hỗn dịch trong nước hoặc trong dầu, bột hoặc hạt phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc xi-rô hoặc cốm ngọt. Chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo bất kỳ phương pháp bất kỳ đã biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật bào chế dược phẩm. Các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra một chế phẩm dược phẩm dễ chịu và ngon miệng. Viên nén có chứa hoạt chất trong hỗn hợp với các tá dược dược phẩm không độc phù hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này có thể là tá dược, chất tạo hạt, chất làm tan rã, chất kết dính hoặc chất bôi trơn. Viên nén có thể được bao hoặc phủ bằng kỹ thuật đã biết để che giấu mùi vị thuốc hoặc trì hoãn sự tan rã và hấp thu của các hoạt chất trong dải dạ dày-ruột, do đó tạo ra sự giải phóng kéo dài trong một thời gian dài.

Chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được tạo ra dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơn, hoặc hoạt chất được trộn với chất mang tan trong nước hoặc môi trường dầu hoặc dầu oliu.

Hỗn dịch trong nước chứa hoạt chất kết hợp với tá dược phù hợp cho việc sản xuất hỗn dịch trong nước này. Các tá dược này là tác nhân tạo hỗn dịch, chất phân tán hoặc chất làm ẩm. Hỗn dịch trong nước này cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị, hoặc một hoặc nhiều chất làm ngọt.

Hỗn dịch trong dầu có thể được hình thành bằng cách tạo hỗn dịch hoạt chất trong dầu thực vật. Hỗn dịch trong dầu có thể chứa chất làm đặc. Các chất làm ngọt và hương liệu nói trên có thể được thêm vào để tạo ra chế phẩm hợp khẩu vị. Những chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách thêm chất chống oxy hóa.

Hoạt chất trong hỗn hợp với các chất phân tán hoặc làm ướt, tác nhân tạo hỗn dịch hoặc một hoặc nhiều chất bảo quản có thể được điều chế dưới dạng bột hoặc hạt phân tán thích hợp cho việc điều chế hỗn dịch trong nước bằng cách thêm nước. Các chất phân tán hoặc làm ướt và các tác nhân tạo hỗn dịch thích hợp được minh họa bằng những chất đã được đề cập ở trên. Tá dược bổ sung, chẳng hạn như chất làm ngọt, hương liệu và chất tạo màu, cũng có thể được thêm vào. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách thêm chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, hoặc dầu khoáng hoặc hỗn hợp của chúng. Chất nhũ hóa thích hợp có thể là phospholipit tự nhiên. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất bảo quản và chất chống oxy hóa. Các chế phẩm này cũng có thể chứa chất khử, chất bảo quản, chất tạo màu và chất chống oxy hóa.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng dung dịch nước vô trùng. Chất dẫn hoặc dung môi chấp nhận được có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer hoặc dung dịch natri clorua đẳng trương. Chế phẩm tiêm được vô trùng cũng có thể là vi nhũ tương dầu tiêm trong nước vô trùng trong đó các hoạt chất được hòa tan trong pha dầu. Dung dịch tiêm hoặc vi nhũ tương có thể được đưa vào dòng máu của mỗi người bằng cách tiêm liều lớn cục bộ. Theo cách khác, dung dịch và vi nhũ tương tốt hơn là được dùng theo cách để duy trì được nồng độ tuần hoàn không đổi của hợp chất theo sáng chế. Để duy trì nồng độ không đổi này, có thể sử dụng thiết bị truyền tĩnh mạch liên tục. Ví dụ về một thiết bị này là bơm tiêm tĩnh mạch Deltec CADD-PLUS. 5400.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng hỗn dịch tiêm trong nước hoặc trong dầu vô trùng để tiêm bắp và tiêm dưới da. Hỗn dịch này có thể được bào chế cùng với chất phân tán hoặc chất làm ướt và tác nhân tạo hỗn dịch thích hợp như mô tả ở trên theo các kỹ thuật đã biết. Các chế phẩm tiêm vô trùng này cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng được điều chế trong chất pha loãng hoặc dung môi không

độc có thể chấp nhận được để dùng ngoài đường tiêu hóa. Hơn nữa, dầu cố định vô trùng có thể dễ dàng được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Đối với mục đích này, dầu cố định hỗn hợp bất kỳ có thể được sử dụng. Ngoài ra, axit béo cũng có thể được sử dụng để điều chế dịch tiêm.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng viên thuốc đạn để dùng qua trực tràng. Dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn dược chất với một tá dược không gây kích ứng thích hợp ở dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng ở dạng lỏng trong trực tràng, nhờ đó nóng chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rằng liều lượng của dược chất phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không giới hạn ở các yếu tố sau: hoạt tính của hợp chất cụ thể, tuổi của bệnh nhân, cân nặng của bệnh nhân, sức khỏe toàn trạng của bệnh nhân, hành vi của bệnh nhân, chế độ ăn uống của bệnh nhân, thời gian dùng thuốc, đường dùng thuốc, tỷ lệ bài tiết, phối hợp thuốc và các yếu tố tương tự. Ngoài ra, phương pháp điều trị tốt nhất, như chế độ điều trị, liều hàng ngày của hợp chất có công thức (I) hoặc loại muối dược dụng có thể được xác nhận bằng chế độ điều trị truyền thống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ được sử dụng trong Bản mô tả và Yêu cầu bảo hộ có nghĩa được mô tả dưới đây.

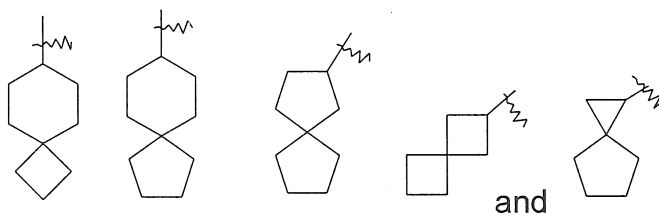
Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo bão hòa bao gồm nhóm mạch thẳng và mạch nhánh C_1 đến C_{20} , tốt hơn là alkyl có 1 đến 12 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, butyl bậc hai, n-pentyl, 1,1-đimetylpropyl, 1,2-đimetylpropyl, 2,2-đimetylpropyl, 1-etylpropyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-etyl-2-metylpropyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,1-đimetylbutyl, 1,2-đimetylbutyl, 2,2-đimetylbutyl, 1,3-đimetylbutyl, 2-etylbutyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 2,3-đimetylbutyl, n-heptyl, 2-metylhexyl, 3-metylhexyl, 4-metylhexyl, 5-metylhexyl, 2,3-đimetylpentyl, 2,4-đimetylpentyl, 2,2-đimetylpentyl, 3,3-đimetylpentyl, 2-etylpentyl, 3-etylpentyl, n-octyl, 2,3-đimetylhexyl,

2,4-đimetylhexyl, 2,5-đimetylhexyl, 2,2-đimetylhexyl, 3,3-đimetylhexyl, 4,4-đimetylhexyl, 2-etylhexyl, 3-etylhexyl, 4-etylhexyl, 2-metyl-2-etylpenlyl, 2-metyl-3-etylpenlyl, n-nonyl, 2-metyl-2-etylhexyl, 2-metyl-3-etylhexyl, 2,2-dietylpenlyl, n-dexyl, 3,3-dietylhexyl, 2,2-dietylhexyl, và chất đồng phân mạch nhánh của nó. Tốt hơn nữa là, nhóm alkyl là alkyl thấp có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và ví dụ không làm giới hạn bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, butyl bậc hai, n-penlyl, 1,1-đimetylpropyl, 1,2-đimetylpropyl, 2,2-đimetylpropyl, 1-etylpropyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-etyl-2-metylpropyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,1-đimetylbutyl, 1,2-đimetylbutyl, 2,2-đimetylbutyl, 1,3-đimetylbutyl, 2-etylbutyl, 2-metylpenlyl, 3-metylpenlyl, 4-metylpenlyl, 2,3-đimetylbutyl, và các chất tương tự khác. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nhóm thế có thể được thế ở điểm liên kết có sẵn bất kỳ. Nhóm thế được ưu tiên là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyloxy, heteroxyclyloxy, xycloalkylthio, heteroxyclylthio, oxo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ và $-S(O)_mR^8$.

Thuật ngữ “alkylen” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng bão hoà hoặc mạch nhánh béo có hai gốc thu được từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon giống nhau hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkan gốc. Alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 12 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ không làm giới hạn về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen ($-CH_2-$), 1,1-etylen ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etylen ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propylen ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propylen ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propylen ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butylen ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), và các chất tương tự khác. Nhóm alkylen có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nhóm thế có thể được thế ở điểm liên kết có sẵn bất kỳ. Nhóm thế được ưu tiên là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyloxy, heteroxyclyloxy, xycloalkylthio, heteroxyclylthio, oxo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ và $-S(O)_mR^8$.

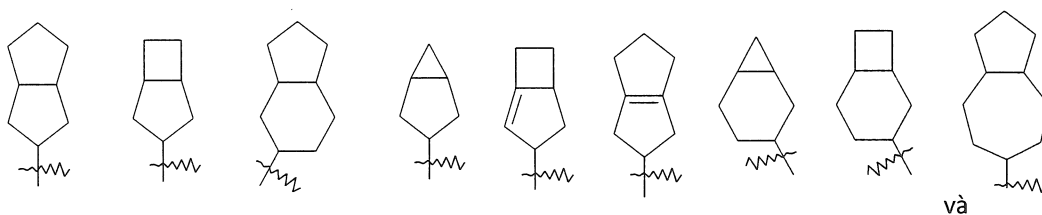
Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocarbon một vòng hoặc đa vòng bão hoà hoặc chưa bão hoà một phần có 3 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và tốt nhất là 3 đến 5 nguyên tử cacbon. Ví dụ không làm giới hạn về xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptyl, xycloheptatrienyl, xyclooctyl, và các chất tương tự khác, và tốt hơn là xycloalkyl. Xycloalkyl đa vòng bao gồm xycloalkyl có vòng spiro, vòng được ngưng tụ hoặc vòng liên kết cầu.

Thuật ngữ “xycloalkyl vòng” dùng để chỉ nhóm đa vòng có từ 5 đến 20 cạnh với các vòng được nối với nhau qua 1 nguyên tử cacbon chung (được gọi là nguyên tử vòng), trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không vòng nào có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, tốt hơn là xycloalkyl vòng có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là xycloalkyl vòng có 7 từ 10 cạnh. Theo số nguyên tử spiro được chia sẻ giữa các vòng, xycloalkyl vòng có thể được chia thành mono-xycloalkyl vòng, xycloalkyl 2 vòng, hoặc poly-xycloalkyl vòng, và tốt hơn là xycloalkyl 1 vòng hoặc xycloalkyl 2 vòng, và tốt hơn nữa là xycloalkyl 1 vòng có 4 cạnh/4 cạnh, 4 cạnh/5 cạnh, 4 cạnh/6 cạnh, 5 cạnh/5 cạnh, hoặc 5 cạnh/6 cạnh. Ví dụ không làm giới hạn về xycloalkyl vòng bao gồm:

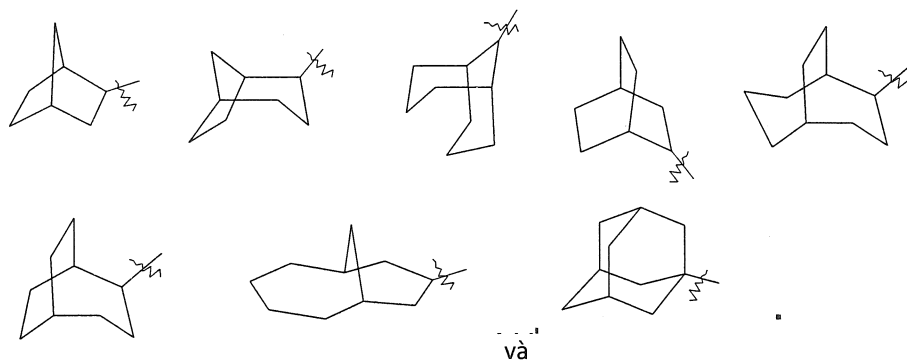


Thuật ngữ “xycloalkyl được ngưng tụ” dùng để chỉ nhóm đa vòng tất cả đều là cacbon có từ 5 đến 20 cạnh, trong đó mỗi vòng trong hệ này chia sẻ cặp nguyên tử cacbon liền kề với vòng khác, trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, không vòng nào có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, tốt hơn là xycloalkyl được ngưng tụ có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là xycloalkyl được ngưng tụ có từ 7 đến 10 cạnh. Theo số vòng nhiều cạnh, xycloalkyl được ngưng tụ có thể được chia thành xycloalkyl được ngưng tụ hai vòng, ba vòng, bốn vòng hoặc đa vòng, tốt hơn là xycloalkyl được ngưng tụ hai vòng, hoặc ba vòng, và tốt hơn nữa là

xycloalkyl được ngưng tụ hai vòng 5 cạnh/5 cạnh, hoặc 5 cạnh/6 cạnh. Ví dụ không làm giới hạn về xycloalkyl được ngưng tụ bao gồm:



Thuật ngữ “xycloalkyl liên kết nối cầu” dùng để chỉ nhóm đa vòng tất cả đều là cacbon có từ 5 đến 20 cạnh, trong đó cứ hai vòng trong hệ này chia sẻ hai nguyên tử cacbon không liên kết, trong đó các vòng này có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi, không vòng nào có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, tốt hơn là xycloalkyl liên kết nối cầu có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là xycloalkyl liên kết nối cầu có từ 7 đến 10 cạnh. Theo số vòng nhiều cạnh, xycloalkyl liên kết nối cầu có thể được chia thành xycloalkyl liên kết nối cầu hai vòng, ba vòng, bốn vòng hoặc đa vòng, và tốt hơn là xycloalkyl liên kết nối cầu hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, và tốt hơn nữa là xycloalkyl liên kết nối cầu hai vòng hoặc ba vòng. Ví dụ không làm giới hạn về xycloalkyl liên kết nối cầu bao gồm:

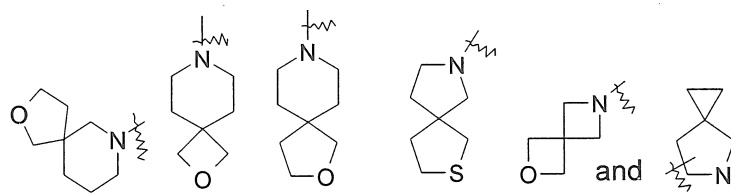


Vòng xycloalkyl có thể được ngưng tụ với vòng aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, trong đó vòng liên kết với cấu trúc gốc là xycloalkyl. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm indanyl, tetrahydronaphtyl, benzoxycloheptyl và các chất tương tự khác, tốt hơn là benzoxycyclopentyl, tetrahydronaphtyl. Xycloalkyl có thể tùy ý được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nhóm thế được ưu tiên là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl,

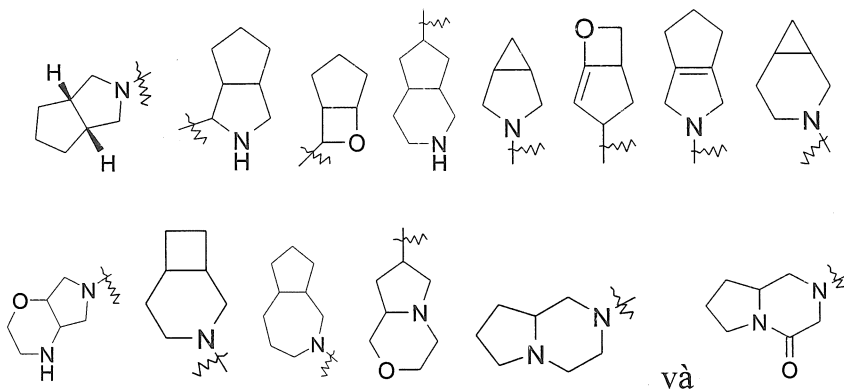
heteroaryl, xycloalkyloxy, heteroxycyloxy, xycloalkylthio, heteroxyclylthio, oxo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ và $-S(O)_mR^8$.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng hoặc đa vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần có từ 3 đến 20 cạnh có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và $S(O)_m$ (trong đó m là số nguyên từ 0 đến 2) làm nguyên tử trong vòng, nhưng loại trừ -O-O-, -O-S- hoặc -S-S- trong vòng, với nguyên tử còn lại trong vòng là nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, heteroxyclyl có 3 đến 12 nguyên tử, trong đó 1 đến 4 nguyên tử là nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là 3 đến 8 nguyên tử, trong đó từ 1 đến 3 nguyên tử là nguyên tử khác loại, và tốt nhất là 3 đến 5 nguyên tử, trong đó 1 đến 2 hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử là nguyên tử khác loại. Ví dụ không làm giới hạn về heteroxyclyl một vòng bao gồm pyrrolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, dihydroimidazolyl, dihydrofuranyl, dioxole, dihydropyrazolyl, dihydropyrollyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperazinyl và các chất tương tự khác. Heteroxyclyl đa vòng bao gồm heteroxyclyl có vòng spiro, vòng được ngưng tụ hoặc vòng liên kết nối cầu.

Thuật ngữ “heteroxyclyl vòng” dùng để chỉ heteroxyclyl đa vòng có từ 5 đến 20 cạnh với các vòng được nối với nhau qua 1 nguyên tử chung (được gọi là nguyên tử vòng), trong đó các vòng có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và $S(O)_m$ (trong đó m là số nguyên từ 0 đến 2) làm nguyên tử trong vòng, với nguyên tử còn lại trong vòng là nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, không vòng nào có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, tốt hơn là heteroxyclyl vòng có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl vòng có từ 7 đến 10 cạnh. Theo số nguyên tử spiro được chia sẻ giữa các vòng, heteroxyclyl vòng có thể được chia thành heteroxyclyl 1 spiro, heteroxyclyl 2 spiro, hoặc heteroxyclyl đa spiro, tốt hơn là heteroxyclyl 1 spiro hoặc heteroxyclyl 2 spiro, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl 1 spiro 4 cạnh/4 cạnh, 4 cạnh/5 cạnh, 4 cạnh/6 cạnh, 5 cạnh/5 cạnh, hoặc 5 cạnh/6 cạnh. Ví dụ không làm giới hạn về heteroxyclyl vòng bao gồm:

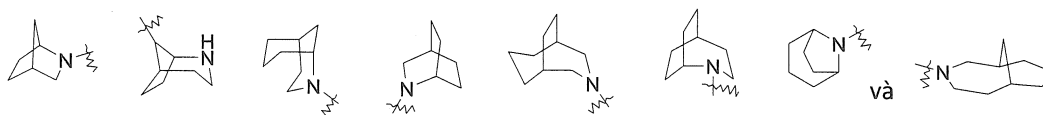


Thuật ngữ “heterocyclyl được ngưng tụ” dùng để chỉ heterocyclyl đa vòng có từ 5 đến 20 cạnh nhóm, trong đó mỗi vòng trong hệ này chia sẻ một cặp nguyên tử liên kề với vòng khác, trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, không vòng nào có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, và trong đó các vòng có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S(O)_m (trong đó m là số nguyên từ 0 đến 2) làm nguyên tử trong vòng, với nguyên tử còn lại trong vòng là nguyên tử cacbon; tốt hơn là heterocyclyl được ngưng tụ có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là heterocyclyl được ngưng tụ có từ 7 đến 10 cạnh. Theo số vòng nhiều cạnh, heterocyclyl được ngưng tụ có thể được chia thành heterocyclyl được ngưng tụ hai vòng, ba vòng, bốn vòng hoặc đa vòng, tốt hơn là heterocyclyl được ngưng tụ hai vòng hoặc ba vòng, và tốt hơn nữa là heterocyclyl được ngưng tụ 5 cạnh/5 cạnh, hoặc 5 cạnh/6 cạnh hai vòng. Ví dụ không làm giới hạn về heterocyclyl được ngưng tụ bao gồm:

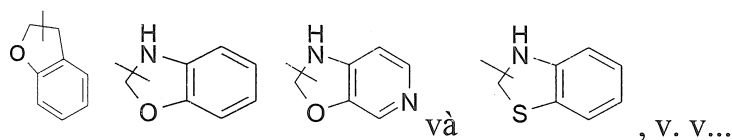


Thuật ngữ “heterocyclyl liên kết nối cầu” dùng để chỉ nhóm heterocyclyl đa vòng có từ 5 đến 14 cạnh, trong đó cứ hai vòng trong hệ này chia sẻ hai nguyên tử không liên kết, trong đó các vòng có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi, không vòng nào có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, và các vòng có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S(O)_m (trong đó m là số nguyên từ 0 đến 2) làm nguyên tử trong vòng, với nguyên tử còn lại trong vòng là nguyên tử

cacbon, tốt hơn là heteroxyclyl liên kết nối cầu có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl liên kết nối cầu có từ 7 đến 10 cạnh. Theo số vòng nhiều cạnh, heteroxyclyl liên kết nối cầu có thể được chia thành heteroxyclyl liên kết nối cầu hai vòng, ba vòng, bốn vòng hoặc đa vòng, và tốt hơn là heteroxyclyl liên kết nối cầu hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl liên kết nối cầu hai vòng hoặc ba vòng. Ví dụ không làm giới hạn về heteroxyclyl liên kết nối cầu bao gồm:

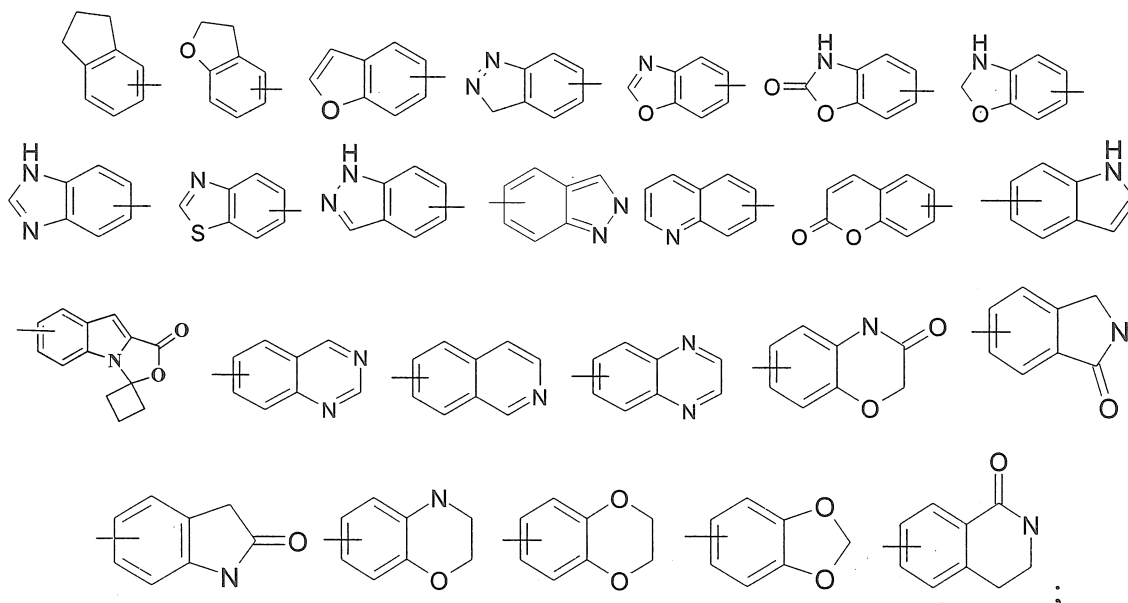


Vòng heteroxyclyl có thể được ngưng tụ với vòng aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl, trong đó vòng liên kết với cấu trúc gốc là heteroxyclyl. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm:



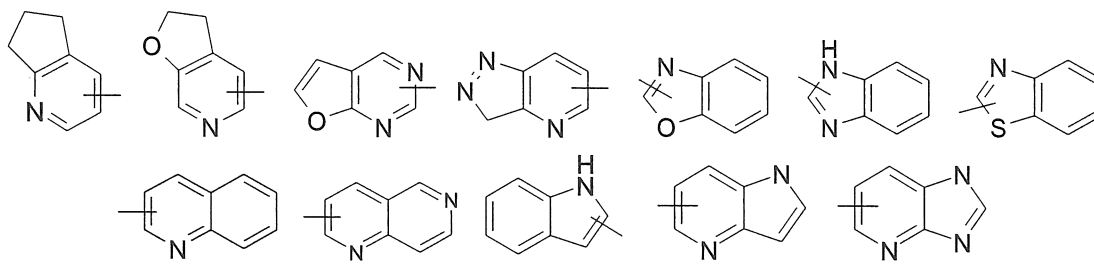
Heteroxyclyl có thể được tùy ý được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nhóm thế được ưu tiên là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyloxy, heteroxyclyloxy, xycloalkylthio, heteroxyclylthio, oxo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ và $-S(O)_mR^8$.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ vòng được ngưng tụ một vòng vòng hoặc đa vòng đều chứa cacbon có từ 6 đến 20 cạnh (tức là mỗi vòng trong hệ này chia sẻ cặp nguyên tử cacbon liền kề với vòng khác trong hệ) có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, tốt hơn là aryl có từ 6 đến 10 cạnh, và tốt hơn nữa là aryl có 6 cạnh, ví dụ, phenyl và naphtyl. Vòng aryl có thể được ngưng tụ với vòng heteroaryl, heteroxyclyl hoặc xycloalkyl, trong đó vòng liên kết với cấu trúc gốc là vòng aryl. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm:



Aryl có thể được tùy ý được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nhóm thế được ưu tiên là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyloxy, heteroxycyloxy, xycloalkylthio, heteroxycylthio, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ và $-S(O)_mR^8$.

“Heteroaryl” dùng để chỉ hệ dị thơm có từ 5 đến 20 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N làm nguyên tử trong vòng, tốt hơn là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và tốt hơn nữa là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại, ví dụ, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl, pyrazinyl và các chất tương tự khác. Vòng heteroaryl có thể được ngưng tụ với vòng aryl, heteroxycyl hoặc xycloalkyl, trong đó vòng liên kết với cấu trúc gốc là vòng heteroaryl. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm:



Heteroaryl có thể được tùy ý được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nhóm thế được ưu tiên là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyloxy, heteroxyclyloxy, xycloalkylthio, heteroxyclylthio, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ và $-S(O)_mR^8$.

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm $-O-(alkyl)$ hoặc $-O-(không\ được\ thể\ xycloalkyl)$, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, và các chất tương tự khác. Alkoxy có thể tùy ý được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nhóm thế được ưu tiên là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyloxy, heteroxyclyloxy, xycloalkylthio, heteroxyclylthio, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ và $-S(O)_mR^8$.

Thuật ngữ “alkylthio” dùng để chỉ nhóm $-S-(alkyl)$ và $-S-(không\ được\ thể\ xycloalkyl)$, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Ví dụ không làm giới hạn về alkylthio bao gồm: metylthio, etylthio, propylthio, butylthio, xyclopropylthio, xyclobutylthio, xyclopentylthio, xyclohexylthio. Alkylthio có thể tùy ý được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nhóm thế được ưu tiên là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyloxy, heteroxyclyloxy, xycloalkylthio, heteroxyclylthio, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ và $-S(O)_mR^8$.

Thuật ngữ “xycloalkyloxy” dùng để chỉ nhóm $-O-xyclo\ alkyl$, trong đó xycloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ alkyl được thế bằng halogen, trong đó alkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “haloalkoxy” dùng để chỉ alkoxy được thế bằng halogen, trong đó alkoxy là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” dùng để chỉ alkyl được thế bằng hydroxy, trong đó alkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “hydroxy” dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “halogen” dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ “amino” dùng để chỉ nhóm -NH₂.

Thuật ngữ “xyano” dùng để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ “nitro” dùng để chỉ nhóm -NO₂.

Thuật ngữ “carboxy” dùng để chỉ nhóm -C(O)OH.

Thuật ngữ “alkoxycacbonyl” dùng để chỉ nhóm -C(O)O(alkyl) hoặc -C(O)O(xycloalkyl), trong đó alkyl và xycloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “tùy ý” có nghĩa là tình huống hoặc sự kiện được mô tả sau đó có thể, nhưng không cần thiết phải xảy ra, và phần mô tả này bao gồm tình huống trong đó sự kiện hoặc tính huống xảy ra hoặc không xảy ra. Ví dụ, “nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng alkyl” có nghĩa là nhóm alkyl có thể, nhưng không cần thiết, phải có mặt, và phần mô tả này bao gồm tình huống nhóm dị vòng là được thế bằng alkyl và nhóm dị vòng là không được thế bằng alkyl.

Thuật ngữ “được thế” dùng để chỉ một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong nhóm, tốt hơn là tối đa 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên tử hydro, độc lập được thế bằng số nhóm thế tương ứng. Không cần phải nói rằng, các nhóm thế chỉ tồn tại ở vị trí hóa học có thể của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định liệu việc thay thế có thể xảy ra hay không xảy ra bằng các Thử nghiệm hoặc lý thuyết mà không phải trả giá quá nhiều. Ví dụ, việc kết hợp của amino hoặc hydroxy có nguyên tử hydro và cacbon tự do có liên kết chưa bão hòa (như liên kết olefinic) có thể là không ổn định.

Thuật ngữ “được phẩm” dùng để chỉ hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này hoặc muối chấp nhận được về mặt sinh lý/muối được dụng của nó với các thành phần hóa học khác, và khác thành phần khác như chất mang và tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý/dược dụng. Mục đích của được phẩm là để tạo thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất cho các cơ quan, có lợi cho việc hấp thu hoạt chất, nhờ đó sẽ thể hiện hoạt tính sinh học.

Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối của hợp chất theo sáng chế này, muối này là an toàn và hữu hiệu ở động vật có vú và có hoạt tính sinh học mong muốn.

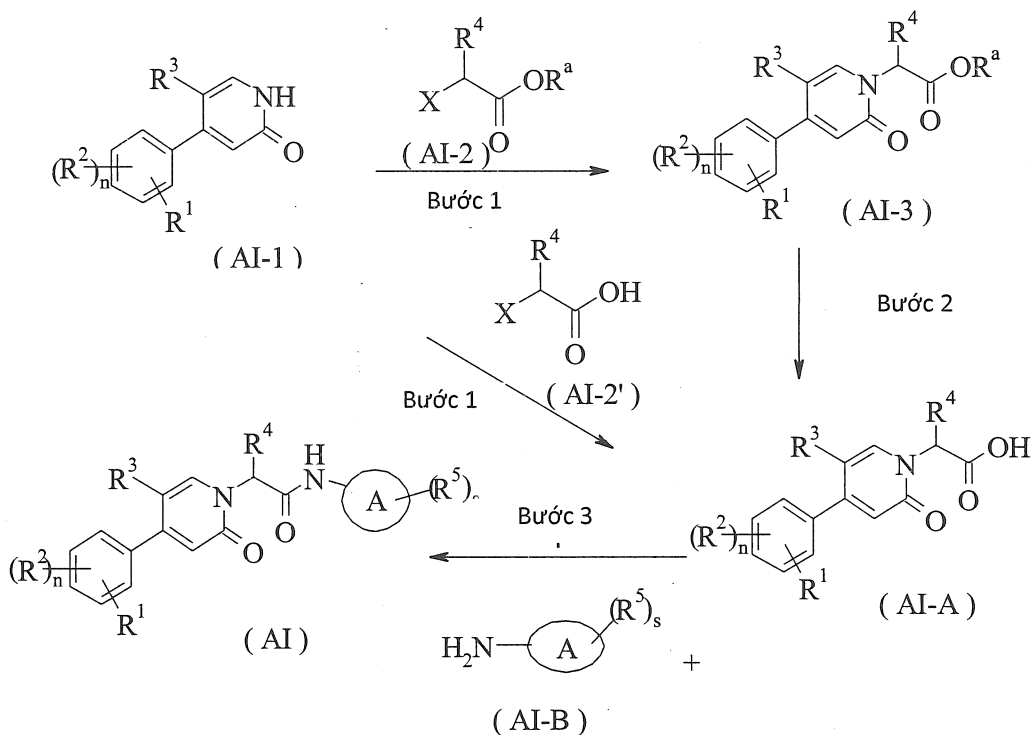
R^8 và m là như được xác định trong công thức (AI).

PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ

Để thực hiện mục đích của sáng chế, sáng chế sử dụng các giải pháp sau đây.

Sơ đồ 1

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (AI) theo sáng chế, hoặc chất hỗn biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm các bước sau:



trong bước phản ứng thứ nhất, hợp chất có công thức (AI-1) và hợp chất có công thức (AI-2) được đưa vào phản ứng thế ái nhân trong môi trường kiềm trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (AI-3); hoặc hợp chất có công thức (AI-1) và hợp chất có công thức (AI-2') được đưa vào phản ứng thế ái nhân trong môi trường kiềm trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (AI-A);

trong bước phản ứng thứ hai, hợp chất có công thức (AI-3) được thủy phân trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (AI-A);

trong bước phản ứng thứ ba, hợp chất có công thức (AI-A) và hợp chất có công thức (AI-B) hoặc hydroclorua của nó được đưa vào phản ứng ngưng tụ trong môi trường kiềm, tùy ý sản phẩm ngưng tụ được thủy phân trong môi trường kiềm, để thu được hợp chất có công thức (AI).

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ. Bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, n-butyllithi, lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit. Bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở natri hydrit, kali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit và lithi hydroxit.

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin hydrobromua, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric và axit metansulfonic, tốt hơn là pyridin hydrobromua hoặc axit clohydric.

Chất phản ứng ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua, N,N'-đixyclohexylcarbodiimit, N,N'-diisopropylcarbodiimit, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7-azobenzotriazol, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat và benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinylphosphoni phosphat, tốt hơn là 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat.

Phản ứng trên đây tốt hơn là được thực hiện trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, điclotetan, đimetyl sulfoxit, 1,4-đioxan, nước và N,N-đimetylformamit.

trong đó:

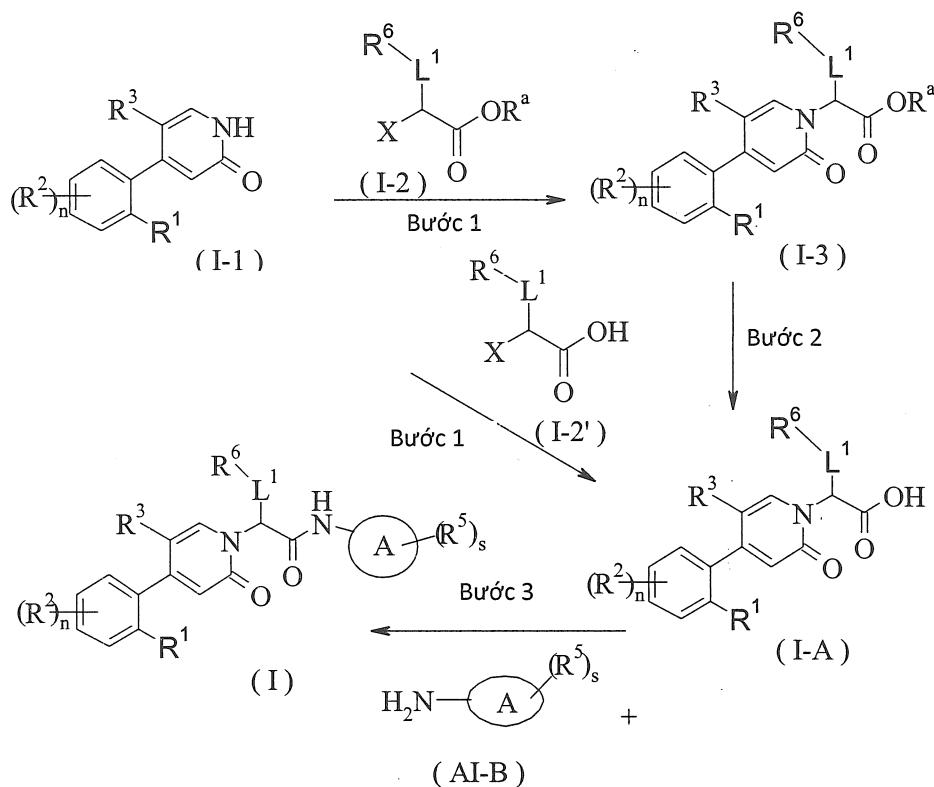
X là halogen, tốt hơn là brom;

R^a là alkyl, tốt hơn là metyl;

vòng A, R¹~R⁵, n và s là như được xác định trong công thức (AI).

Sơ đồ 2

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc chất hỗn hợp, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm các bước sau:



trong bước phản ứng thứ nhất, hợp chất có công thức (I-1) và hợp chất có công thức (I-2) được đưa vào phản ứng thế ái nhân trong môi trường kiềm trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (I-3); hoặc hợp chất có công thức (I-1) và hợp chất có công thức (I-2') được đưa vào phản ứng thế ái nhân trong môi trường kiềm trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (I-A);

trong bước phản ứng thứ hai, hợp chất có công thức (I-3) được thủy phân trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (I-A);

trong bước phản ứng thứ ba, hợp chất có công thức (I-A) và hợp chất có công thức (AI-B) hoặc hydroclorua của nó được đưa vào phản ứng ngưng tụ trong môi trường kiềm, tùy ý sản phẩm ngưng tụ được thủy phân trong môi trường kiềm, để thu được hợp chất có công thức (I).

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ. Bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, n-butyllithi, lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit. Bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở natri hydrit, kali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit và lithi hydroxit.

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin hydrobromua, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric và axit metansulfonic, tốt hơn là pyridin hydrobromua hoặc axit clohydric.

Chất phản ứng ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, N,N'-diisopropylcarbodiimit, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7-azobenzotriazol, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat và benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinylphosphoni phosphat, tốt hơn là 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat.

Phản ứng trên đây tốt hơn là được thực hiện trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, diclometan, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước và N,N-dimetylformamit.

trong đó:

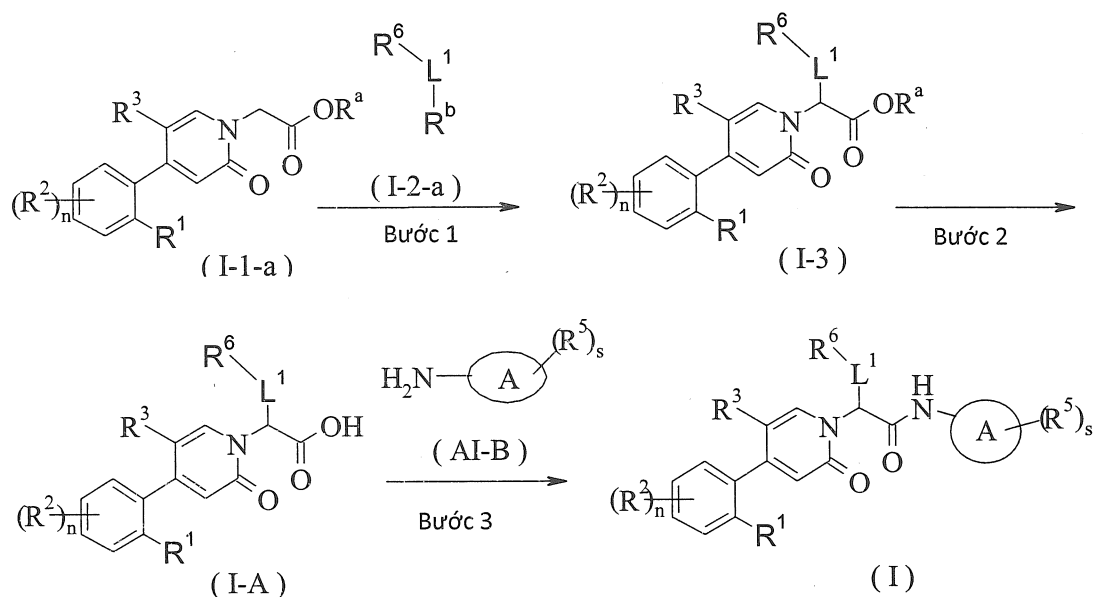
X là halogen, tốt hơn là brom;

R^a là alkyl, tốt hơn là metyl;

vòng A, L^1 , $R^1 \sim R^3$, $R^5 \sim R^6$, n và s là như được xác định trong công thức (I).

Sơ đồ 3

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc chất hổ biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm các bước sau:



trong bước phản ứng thứ nhất, hợp chất có công thức (I-1-a) và hợp chất có công thức (I-2-a) được đưa vào phản ứng thế ái nhân trong môi trường kiềm trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (I-3);

trong bước phản ứng thứ hai, hợp chất có công thức (I-3) được thủy phân trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (I-A);

trong bước phản ứng thứ ba, hợp chất có công thức (I-A) và hợp chất có công thức (AI-B) hoặc hydroclorua của nó được đưa vào phản ứng ngưng tụ trong môi trường kiềm, tùy ý sản phẩm ngưng tụ được thủy phân trong môi trường kiềm, để thu được hợp chất có công thức (I).

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ. Bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, n-butyllithi, lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit. Bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở natri hydrit, kali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit và lithi hydroxit.

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin hydrobromua, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric và axit metansulfonic, tốt hơn là pyridin hydrobromua hoặc axit clohydric.

Chất phản ứng ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, N,N'-đixyclohexylcarbodiimit, N,N'-điisopropylcarbodiimit, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflorurat, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7-azobenzotriazol, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat và benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinylphosphoni phosphat, tốt hơn là 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat.

Phản ứng trên đây tốt hơn là được thực hiện trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, điclotetan, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước và N,N-dimetylformamit.

trong đó:

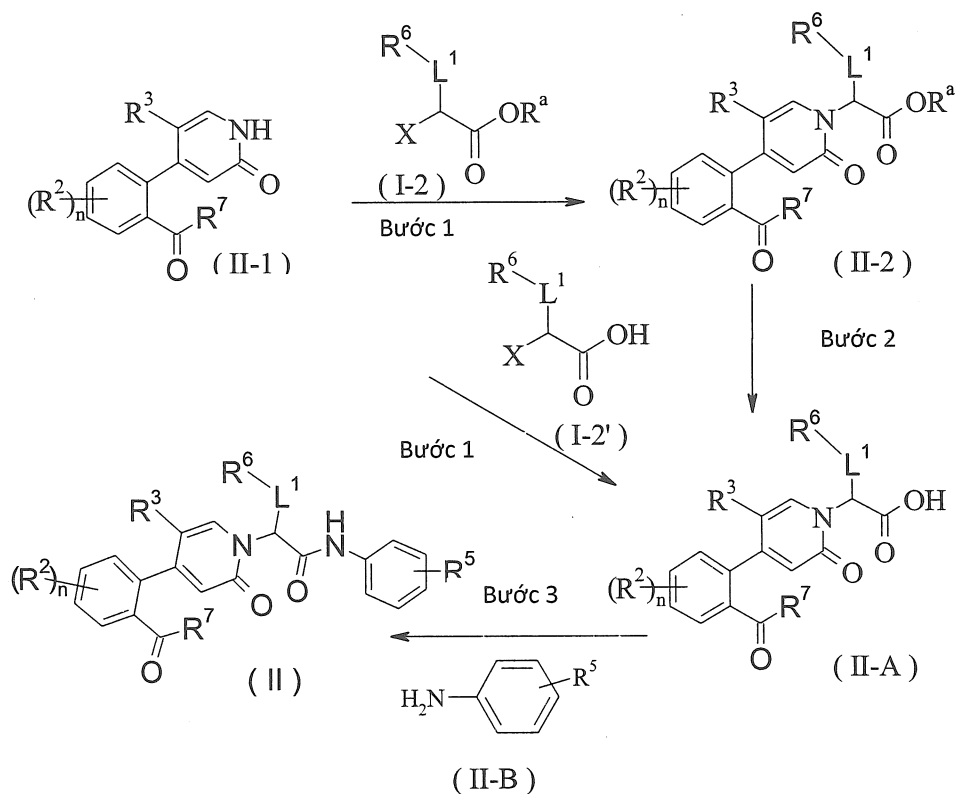
R^a là alkyl, tốt hơn là metyl;

R^b là nhóm rời chuyển, tốt hơn là metansulfonyloxy hoặc triflometansulfonyloxy;

vòng A, L^1 , $R^1 \sim R^3$, $R^5 \sim R^6$, n và s là như được xác định trong công thức (I).

Sơ đồ 4

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II) theo sáng chế, hoặc chất hỗn biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dùng của nó, bao gồm các bước sau:



trong bước phản ứng thứ nhất, hợp chất có công thức (II -1) và hợp chất có công thức (I-2) được đưa vào phản ứng thế ái nhân trong môi trường kiềm trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (II-2); hoặc hợp chất có công thức (II-1) và hợp chất có công thức (I-2') được đưa vào phản ứng thế ái nhân trong môi trường kiềm trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (II-A);

trong bước phản ứng thứ hai, hợp chất có công thức (II-2) được thủy phân trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (II-A);

trong bước phản ứng thứ ba, hợp chất có công thức (II-A) và hợp chất có công thức (II-B) hoặc hydroclorua của nó được đưa vào phản ứng ngưng tụ trong môi trường kiềm, tùy ý sản phẩm ngưng tụ được thủy phân trong môi trường kiềm, để thu được hợp chất có công thức (II).

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ. Bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, n-butyllithi, lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit, tốt hơn là lithi bis(trimetylsilyl)amit. Bazơ

vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở natri hydrit, kali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit và lithi hydroxit, tốt hơn là kali cacbonat, natri hydrit hoặc lithi hydroxit.

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin hydrobromua, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric và axit metansulfonic, tốt hơn là pyridin hydrobromua hoặc axit clohydric.

Tác nhân làm ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, N,N'-đixyclohexylcarbodiimit, N,N'-điisopropylcarbodiimit, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7-azobenzotriazol, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat và benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinylphosphoni phosphat, tốt hơn là 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat.

Phản ứng trên đây tốt hơn là được thực hiện trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, diclometan, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước và N,N-dimetylformamit.

trong đó:

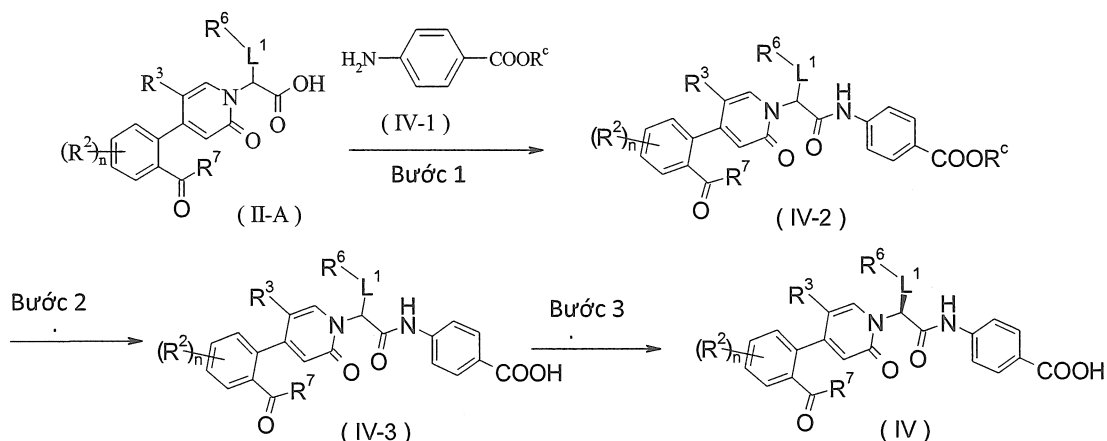
X là halogen, tốt hơn là brom;

R^a là alkyl, tốt hơn là metyl;

L¹, R², R³, R⁵~R⁷ và n là như được xác định trong công thức (II).

Sơ đồ 5

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IV) theo sáng chế, hoặc chất hỗn biến, mesome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm các bước sau:



trong bước phản ứng thứ nhất, hợp chất có công thức (II-A) và hợp chất có công thức (IV-1) hoặc hydroclorua của nó được đưa vào phản ứng ngưng tụ trong môi trường kiềm để thu được hợp chất có công thức (IV-2);

trong bước phản ứng thứ hai, hợp chất có công thức (IV-2) được thủy phân trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (IV-3);

trong bước phản ứng thứ ba phản ứng, hợp chất có công thức (IV-3) được đưa vào phản ứng điều chế không đối xứng để thu được hợp chất có công thức (IV).

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ. Bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, n-butyllithi, lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit, tốt hơn là lithi bis(trimetylsilyl)amit. Bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở natri hydrit, kali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit và lithi hydroxit, tốt hơn là kali cacbonat, natri hydrit hoặc lithi hydroxit.

Các chất phản ứng mà tạo ra điều kiện axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin hydrobromua, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric và axit metansulfonic, tốt hơn là pyridin hydrobromua hoặc axit clohydric.

Các điều kiện đối với phản ứng điều chế không đối xứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cột là SuperChiral S-AD (Chiralway), pha động là cacbon đioxit, etanol và dietylamín.

Chất phản ứng ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-(3-đimethylaminopropyl)-3-etylcarbodiimide hydroclorua, N,N'-điisoclohexylcarbodiimide, N,N'-diisopropylcarbodiimide, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7-azobenzotriazol, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat, 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat, 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat, benzotriazol-1-yloxytris(đimethylamino)phosphoni hexaflorophosphat và benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinylphosphoni phosphat, tốt hơn là 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat.

Phản ứng trên đây tốt hơn là được thực hiện trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, diclometan, dimethyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước và N,N-đimethylformamid.

trong đó:

R^c là alkyl, tốt hơn là metyl;

L^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 và n là như được xác định trong công thức (IV).

Đối với mỗi hợp chất có công thức được nêu trong sáng chế này, nếu dạng muối của hợp chất thu được trong quá trình tổng hợp, có thể thu được thêm dạng tự do của hợp chất bằng các phương pháp thử nghiệm thông thường; nếu dạng tự do của hợp chất thu được bằng quá trình tổng hợp, thì có thể thu được thêm dạng muối của hợp chất bằng các phương pháp thử nghiệm thông thường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế này sẽ được mô tả thêm bằng các tham chiếu các Ví dụ sau đây, nhưng các Ví dụ này không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Cấu trúc của các hợp chất được xác định bằng cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và/hoặc phép phân tích phổ khối (MS). Dịch chuyển hóa học NMR (δ) được cho ở 10^{-6} (ppm). NMR được xác định bằng máy Bruker AVANCE-400. Dung môi để xác định là dimethyl sulfoxit được đơtori hóa (DMSO- d_6), clorofom được đơtori hóa (CDCl₃) và metanol được đơtori hóa (CD₃OD), và chất chuẩn nội là tetrametylsilan (TMS).

MS được xác định bằng quang phổ kế khối lượng FINNIGAN LCQAd (ESI) (manufacturer: Thermo, type: Finnigan LCQ advantage MAX).

Phân tích sắc ký lỏng cao áp (HPLC) được xác định trên thiết bị Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD và quang phổ kế sắc ký lỏng cao áp Waters HPLC e2695-2489.

Phân tích HPLC không đối xứng được xác định trên thiết bị quang phổ kế sắc ký lỏng cao áp Agilent 1260 DAD.

Thiết bị điều chế nhanh CombiFlash là Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO).

Đĩa silicagel Yantai Huanghai HSGF254 hoặc Qingdao GF254 được sử dụng cho phép sắc ký silicagel lớp mỏng (TLC). Kích thước của đĩa silicagel được sử dụng trong phương pháp TLC là từ 0,15 mm đến 0,2 mm, và kích thước của đĩa silicagel được sử dụng bước tinh chế sản phẩm là từ 0,4 mm đến 0,5 mm.

Silicagel Yantai Huanghai 200 đến 300 mesh được dùng làm chất mang cho cột sắc ký.

Tốc độ ức chế kinaza và giá trị IC_{50} trung bình được xác định bằng thiết bị NovoStar ELISA (BMG Co., Germany).

Nguyên liệu thô đã biết theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc có thể được mua từ ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., hoặc Dari chemical Company, v. v...

Trừ khi có quy định khác, các phản ứng được thực hiện trong môi trường nito hoặc môi trường argon.

Thuật ngữ “môi trường nito” hoặc “môi trường argon” có nghĩa là bình phản ứng được trang bị quả cầu 1 L nito hoặc argon.

Thuật ngữ “môi trường hydro” có nghĩa là bình phản ứng được trang bị quả cầu 1 L hydro.

Phản ứng hydro hóa có áp được thực hiện bằng thiết bị hydro hóa Parr 3916EKX và thiết bị tạo hydro QL-500 hoặc thiết bị hydro hóa HC2-SS.

Trong các phản ứng hydro hóa, hệ phản ứng thường được thực hiện trong ck và nạp đầy hydro, và việc thực hiện này được lặp lại 3 lần.

Thiết bị phản ứng kiểu vi sóng CEM Discover-S 908860 được sử dụng trong các phản ứng vi sóng.

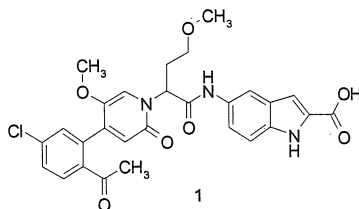
Trừ khi có quy định khác, dung dịch dùng để chỉ dung dịch nước.

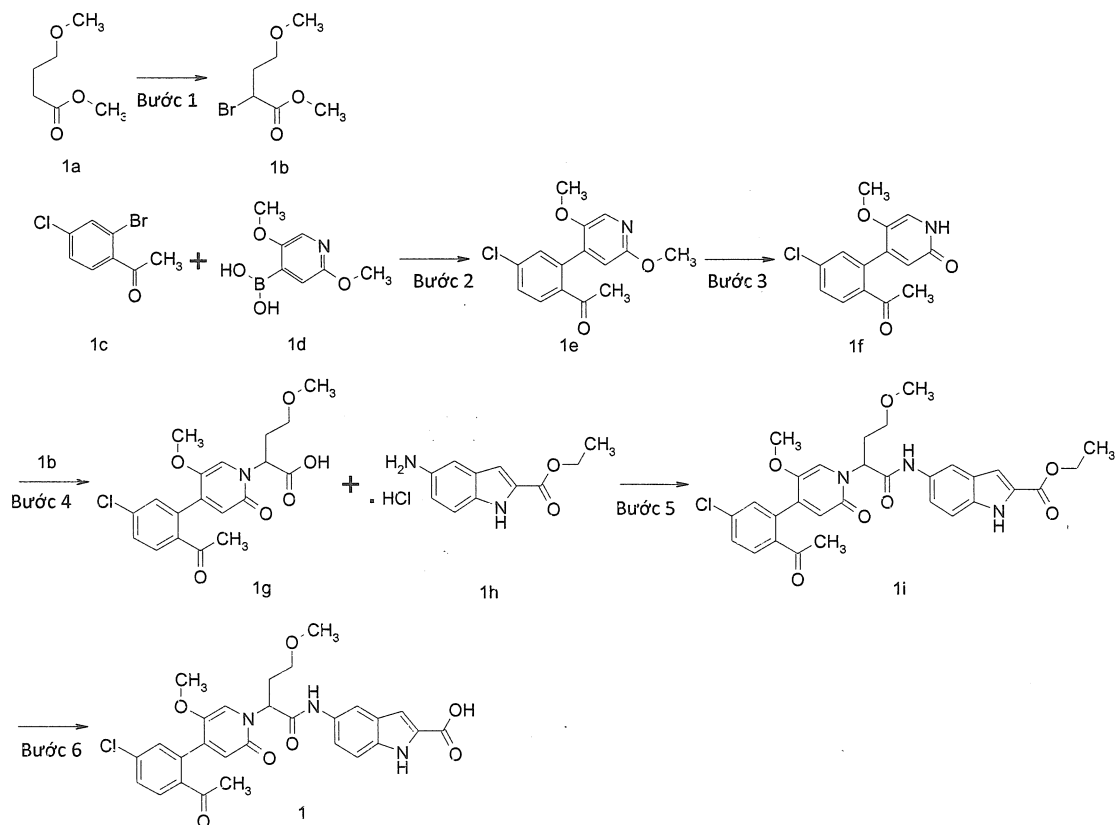
Trừ khi có quy định khác, nhiệt độ phản ứng trong các phản ứng dùng để chỉ nhiệt độ trong phòng, nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Quy trình phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC), và hệ dung môi phát triển, hệ rửa giải để tinh chế hợp chất bằng phép sắc ký cột và phương pháp sắc ký lớp mỏng bao gồm: A: hệ điclorometan và metanol, B: hệ *n*-hexan và etyl axetat, C: hệ ete dầu mỏ và etyl axetat, D: axeton, E: hệ điclorometan và axeton, F: hệ etyl axetat và điclorometan, G: etyl axetat, điclorometan và *n*-hexan, H: etyl axetat, điclorometan và axeton, I: ete dầu mỏ, etyl axetat và điclorometan. Tỷ lệ thể tích của dung môi có thể được điều chỉnh theo độ phân cực của các hợp chất, và đôi khi chất phản ứng kiềm yếu như triethylamin hoặc chất phản ứng axit như axit axetic có thể được thêm vào.

Ví dụ 1

Axit 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-1H-indol-2-carboxylic





Bước 1:

Metyl 2-bromo-4-metoxibutanoat 1b

Metyl 4-metoxibutanoat 1a (1,6g, 12,1mmol) được bổ sung vào 50ml tetrahydrofuran, và được làm lạnh đến -78°C trong thùng nước đá khô-axeton. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (12,7ml, 12,7mmol) được thêm vào từ từ. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và sau đó clotrimetylsilan (1,31g, 12,1mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 20 phút, dung dịch phản ứng được thêm *N*-bromosuccinimide (2,15g, 12,1mmol) và được khuấy trong 2 giờ. Thùng nước đá khô-axeton được loại bỏ, và nhiệt độ của dung dịch phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào để làm ngừng phản ứng. Dung dịch phản ứng được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa lần lượt bằng nước (50ml) và dung dịch natri clorua bão hòa (50ml), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 1b (900mg, hiệu suất: 35,3%).

Bước 2

1-(4-Clo-2-(2,5-dimetoxypyridin-4-yl)phenyl)etanon 1e

Axit 1-(2-bromo-4-clophenyl)etanon 1c (1,27g, 5,46mmol), (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic 1d (1,0g, 5,46mmol, được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO2015063093”), [1,1’-bis(diphenylphosphin)feroxen]điclopaladi (II) (230mg, 0,32mmol) và kali cacbonat (2,2g, 16,38mmol) được thêm vào 25ml 1,4-đioxan. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được làm nóng đến 110°C, được khuấy trong 8 giờ, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Dung dịch phản ứng được thêm 50ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa lần lượt bằng nước (50ml) và dung dịch natri clorua bão hoà (50ml), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 1e (1,0g, hiệu suất: 63,3%).

MS m/z (ESI): 292,3 [M+1]

Bước 3

4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxypyridin-2(1H)-on 1f

Hợp chất 1e (1,0g, 3,43mmol) được thêm vào 10ml N,N-đimetylformamit, tiếp theo pyridin hydrobromua (3,30g, 20,6mmol) được thêm vào. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được làm nóng đến 105°C, và được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 50ml nước và được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước (50ml) và dung dịch natri clorua bão hoà (50ml), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 1f (550mg, hiệu suất: 57,8%).

MS m/z (ESI): 276,3 [M-1]

Bước 4

Axit 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanoic 1g

Hợp chất 1f (350mg, 1,28mmol) được thêm vào 10ml N,N-đimetylformamit, tiếp theo natri hydrit (153mg, 3,84mmol) được thêm vào từ từ trong thùng nước đá.

Sau khi hoàn thành việc thêm, thùng nước đá được loại bỏ, và nhiệt độ của dung dịch phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Sau khi khuấy trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm 1b (350mg, 1,66mmol), và sau đó được khuấy trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 50ml nước, được thêm từng giọt axit clohydric 1M để điều chỉnh độ pH đến 3-4, và sau đó được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước (50ml) và natri clorua bão hoà (50ml), làm khô trên khan natri, và được lọc để loại bỏ phần cặn. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 1g (360mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 394,4 [M+1]

Bước 5

Etyl 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-1H-indol-2-carboxylat 1i

Sản phẩm thô 1g (180mg, 0,45mmol) được thêm vào 10ml N,N-dimetylformamit, tiếp đó thêm 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (313mg, 0,82mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,22ml, 1,35mmol) và etyl 5-amino-1H-indol-2-carboxylat hydroclorua 1h (129mg, 0,54mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Organic Chemistry*, 2012,55(2), 766-782"). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được làm nóng đến 50°C, và được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 50ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước (50ml) và dung dịch natri clorua bão hoà (50ml), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc để loại bỏ phần cặn. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 1i (60mg, hiệu suất: 23,1%).

MS m/z (ESI): 580,4 [M+1]

Bước 6

Axit 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-1H-indol-2-carboxylic 1

Hợp chất 1i (60mg, 0,103mmol) được thêm vào 4ml hỗn hợp dung môi chứa tetrahydrofuran và metanol (V:V=3:1), tiếp đó thêm dung dịch lithi hydroxit 1M (0,83ml, 0,83mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được khuấy trong 16 giờ, tiếp theo dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm 10ml nước và được khuấy kỹ. Dung dịch phản ứng được thêm axit clohydric 1M để điều chỉnh độ pH đến 3-4, và sau đó được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước (50ml) và natri clorua bão hòa (50ml), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc để loại bỏ phần cặn. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Gilson-281, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 1 (4mg, hiệu suất: 7,0%).

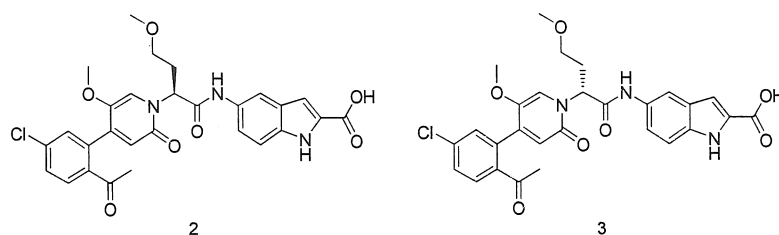
MS m/z (ESI): 552,4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,47-7,46 (d, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H).

Ví dụ 2, 3

Axit (*S*)- 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-1H-indol-2-carboxylic 2

Axit (*R*)- 5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-1H-indol-2-carboxylic 3



Hợp chất 1 (100mg, 0,18mmol) được tách không đối xứng (các điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5μm; pha động: pha động: etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic)=100, tốc độ dòng: 8ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở các đề mục 3 (10mg) và 4 (15mg).

Hợp chất 2:

MS m/z (ESI): 552,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,907 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 98% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE, 4,6*150mm, 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol/axit trifloaxetic =40/60/0,06(thể tích/thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,47-7,46 (d, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H)

Hợp chất 3:

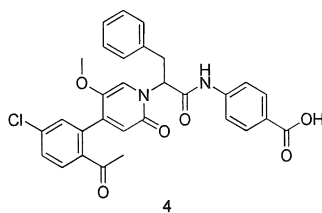
MS m/z (ESI): 552,4 [M+1]

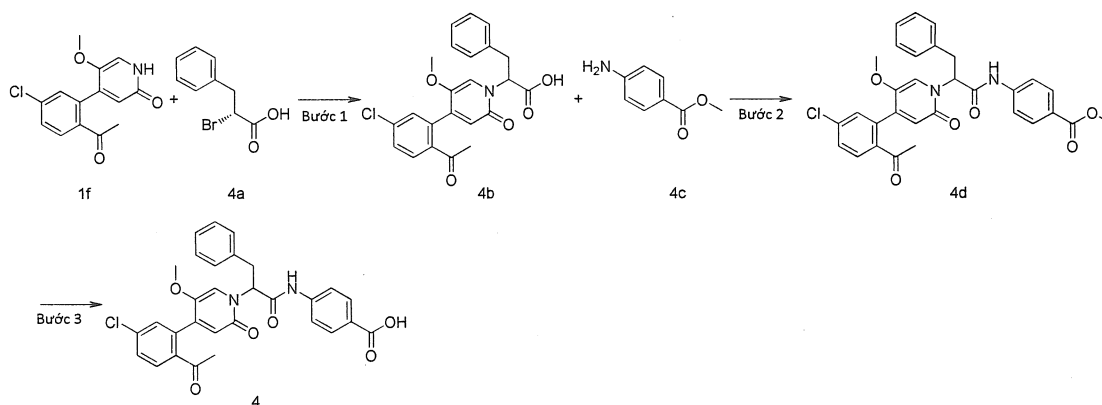
Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 6,720 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 98% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE, 4,6*150mm, 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol/axit trifloaxetic =40/60/0,06 (thể tích/thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,47-7,46 (d, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H)

Ví dụ 4

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido) benzoic 4





Bước 1

Axit 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanoic 4b

Magie *tert*-butoxit (701,62mg, 7,2mmol) được hoà tan trong 250ml tetrahydrofuran, và sau đó axit (R)-2-bromo-3-phenylpropionic (1649,77mg, 7,2mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2014, 50(88), 13489-13491”), kali *tert*-butoxit (404,07mg, 3,6mmol) và hợp chất thô 1f (1000mg, 3,6mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được phản ứng trong 16 giờ ở 60°C, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được thêm từng giọt axit clohydric 1M để điều chỉnh độ pH đến 3-4, và được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Gilson-281, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 4b (350mg, hiệu suất: 20,5%).

MS m/z (ESI): 426,4 [M+1]

Bước 2

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 4d

Hợp chất 4b (350mg, 0,82mmol), metyl 4-aminobenzoat 4c (39,23mg, 0,26mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2015, 51(58), 11705-11708”) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,57ml, 3,29mmol) được hòa tan liên tục trong 30ml etyl

axetat, tiếp đó thêm từng giọt dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 1569mg, 2,47mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, phản ứng được để ấm đến 60°C, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 4d (140mg, hiệu suất: 28,9%).

MS m/z (ESI): 559,5 [M+1]

Bước 3

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 4

Hợp chất 4d (120mg, 0,21mmol) được hoà tan trong 4ml hỗn hợp dung môi chứa tetrahydrofuran và metanol (thể tích/thể tích=3:1), tiếp đó thêm 1,28ml dung dịch lithi hydroxit 1M. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm từng giọt dung dịch axit clohydric 10% để điều chỉnh độ pH đến 3-4, được chiết bằng etyl axetat (50ml×2). Pha hữu cơ được gom lại và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Gilson-281, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 4 (50mg, hiệu suất: 42,7%).

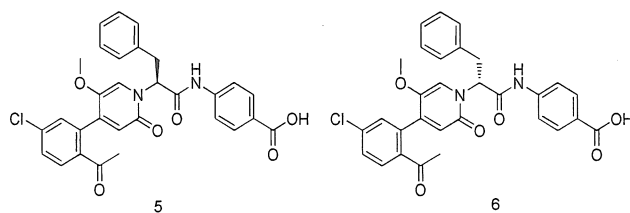
MS m/z (ESI): 545,4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62-7,59 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H) 7,38 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,49-3,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 5, 6

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 5

Axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 6



Hợp chất 4 (900mg, 1,62mmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng SuperChiral S-AD(Chiralway), đường kính trong 2cm * Chiều dài 25cm, 5 μ m; pha động: cacbon đioxit: etanol: dietylamín=60:40:0,05, tốc độ dòng: 50g/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 5 (421mg) và 6 (405mg).

Hợp chất 5:

MS m/z (ESI): 545,4 [M+1];

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 4,138 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 98% (cột sắc ký: SuperChiral S-AD(Chiralway), đường kính trong 2cm * Chiều dài 25cm, 5 μ m; pha động: etanol/n-hexan/axít trifloaxetic=50/50/0,05 (thể tích/thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62-7,59 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H) 7,38 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,49-3,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H)

Hợp chất 6:

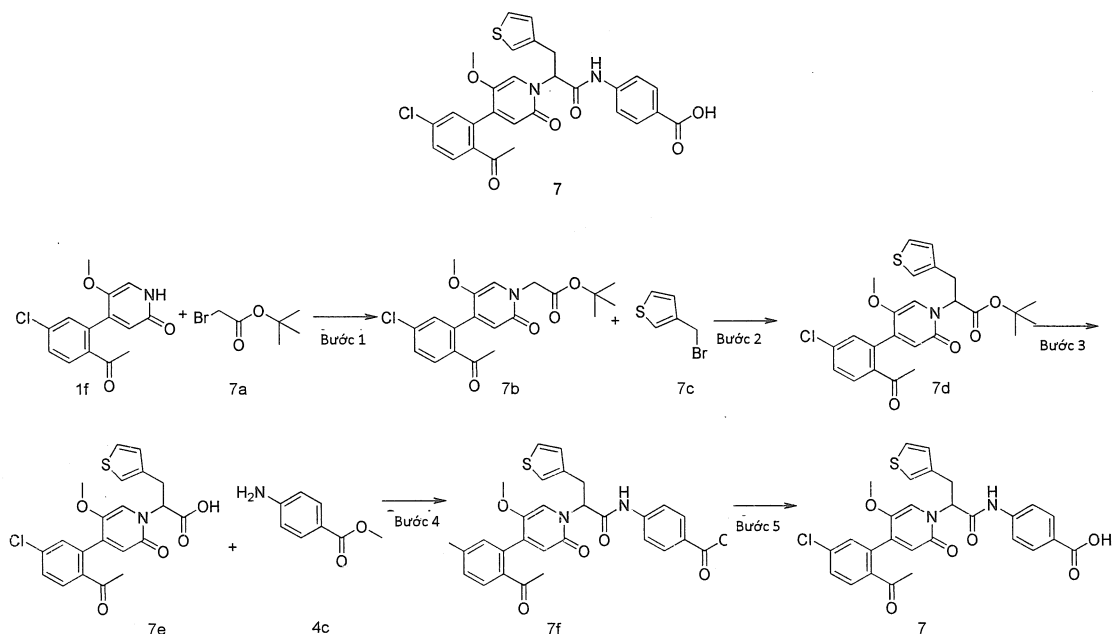
MS m/z (ESI): 545,4 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 1,475 phút, (cột sắc ký: SuperChiral S-AD(Chiralway), đường kính trong 2cm * Chiều dài 25cm, 5 μ m; pha động: etanol/n-hexan/axít trifloaxetic=50/50/0,05 (thể tích/thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62-7,59 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H) 7,38 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,49-3,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H)

Ví dụ 7

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(thiophen-3-yl)propanamido)benzoic 7



Bước 1

tert-butyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat 7b

Hợp chất 1f (3,4g, 12,24mmol), xesi cacbonat (11937,34mg, 36,73mmol) và 2-*tert* butyl bromua 7a (3,58g, 18,37mmol), được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2012,48(22), 2803-2805”) được hòa tan liên tục trong 40ml *N,N*-đimetylformamit. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 65°C, được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và 50ml nước được thêm vào hỗn hợp, được chiết bằng etyl axetat (50ml×3), pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải I để thu được hợp chất nêu ở đề mục 7b (3,2g, hiệu suất: 65,4%).

MS *m/z* (ESI): 392,1[M+1]

Bước 2

tert-butyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(thiophen-3-yl)propanoat 7d

Hợp chất 7b (100mg, 0,26mmol) và 3-(bromometyl)thiophen 7c (90,37mg, 0,51mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(22), 11035-11042”) được hòa tan liên tục trong 10ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C , được thêm từng giọt lithi diisopropylamit dung dịch (1,53ml, 1,02mmol), và được phản ứng trong 2 giờ. 1ml nước được thêm vào từ từ, và nhiệt độ của dung dịch phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Dung dịch phản ứng được thêm 10ml nước, và sau đó được chiết bằng (20ml $\times$ 3). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml $\times$ 2), và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 7d (84mg, hiệu suất: 64,1%).

MS m/z (ESI): 488,4[M+1]

Bước 3

Axit 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(thiophen-3-yl)propanoic 7e

Hợp chất 7d (80mg, 0,16mmol) được hoà tan trong 4ml điclorometan. Dung dịch phản ứng được thêm axit trifloaxetic (0,5ml, 0,78mmol) và được khuấy trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 7e (68mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 432,3 [M+1]

Bước 4

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(thiophen-3-yl)propanamido)benzoat 7f

Hợp chất thô 7e (67mg, 0,16mmol) và 4 (30,48mg, 0,20mmol) được hoà tan trong 6ml etyl axetat, tiếp đó thêm lần lượt 0,5ml pyridin và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit (197,44mg, 0,62mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, phản ứng được để ấm đến 70°C , và được khuấy trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước, được chiết bằng etyl axetat (15ml $\times$ 2), được rửa

bằng dung dịch natri clorua bão hoà (15ml×2), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phân lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 7f (80mg), hiệu suất: 86,7%.

MS m/z (ESI): 565,5[M+1];

Bước 5

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(thiophen-3-yl)propanamido)benzoic 7

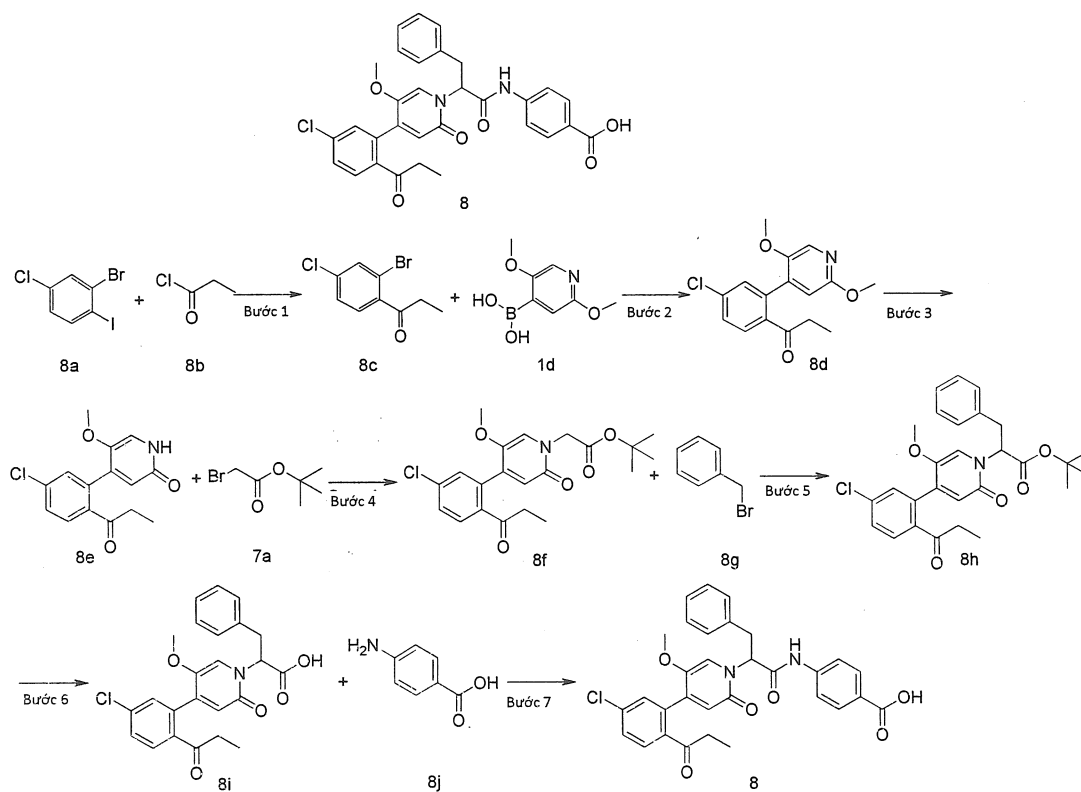
Hợp chất 7f (80mg, 0,13mmol) được hoà tan trong 3ml tetrahydrofuran, tiếp đó thêm natri hydroxit dung dịch (1N, 0,67ml). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được khuấy trong 12 giờ, tiếp đó thêm natri hydroxit dung dịch (1N, 0,67ml). Dung dịch phản ứng được để ấm đến 35°C, và được khuấy trong 16 giờ. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. 15ml nước được bổ sung, và sau đó dung dịch phản ứng được thêm dung dịch axit clohydric 3N để điều chỉnh độ pH đến 4-5, và được lọc. Bánh lọc được thu gom, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 7 (50mg, hiệu suất: 64,8%).

MS m/z (ESI):551,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,76 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,99-5,95 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,41 (s, 3H)

Ví dụ 8

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 8



Bước 1

1-(2-Bromo-4-clophenyl)propan-1-on 8c

2-Bromo-4-clo-1-iodobenzen 8a (1,0g, 3,15mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Angewandte Chemie, International Edition*, 2010, 49(46), 8729-8732”) được hoà tan trong 1ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -20°C , bổ sung isopropylmagie clorua (421,15mg, 4,10mmol), và được phản ứng trước trong 1 giờ. Propionyl clorua 8b (378,89mg, 4,10mmol), lithi clorua (11,42mg, 189,00 μmol), đồng clorua (9,36mg, 94,50 μmol) và nhôm triclорua (12,61mg, 94,50 μmol) được thêm vào 1ml tetrahydrofuran, và được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng đã được phản ứng trước đó được thêm từng giọt to hỗn hợp trên, và được phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được thêm 20ml dung dịch amoni clorua bão hoà để ngừng phản ứng, và được chiết bằng điclorometan (20ml $\times$ 3). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng thiết bị điều chế nhanh CombiFlash với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8c (640mg, hiệu suất: 82,0%).

Bước 2

1-(4-clo-2-(2,5-đimetoxypyridin-4-yl)phenyl)propan-1-on 8d

Hợp chất 8c (640mg, 2,59mmol), hợp chất 1d (520,41mg, 2,84mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen]điclopaladi (II) (191,8mg, 0,259mmol) và natri cacbonat (822,16mg, 7,76mmol) được thêm vào hỗn hợp dung môi chứa 20ml 1,4-dioxan và 4ml nước. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng làm nóng đến 85°C, và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 20ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (20ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước (30ml) và dung dịch natri clorua bão hoà (30ml) lần lượt, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8d (600mg, hiệu suất: 75,9%).

MS m/z (ESI): 306,0 [M+1]

Bước 3

4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxypyridin-2(1H)-on 8e

Hợp chất 8d (600mg, 1,96mmol) được thêm vào 10ml N,N-đimetylformamit, tiếp đó thêm pyridin hydrobromua (1,51g, 9,81mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được làm nóng đến 100°C, và được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ. Phần cặn thu được được thêm 30ml nước, và được chiết bằng điclotetan (20ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8e (550mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4

tert-butyl 2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat 8f

Hợp chất thô 8e (550mg, 1,89mmol), xesi cacbonat (1,84g, 5,67mmol) và hợp chất 7a (551,61mg, 2,83mmol) được hoà tan trong 10ml N,N-đimetylformamit. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 65°C, và được khuấy trong

2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 30ml nước, và được chiết bằng ethyl axetat (30ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (30ml×3), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng thiết bị điều chế nhanh CombiFlash với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8f (350mg, hiệu suất: 51,0%).

MS m/z (ESI): 405,4 [M+1]

Bước 5

tert-butyl 2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanoat 8h

8f (122mg, 302,37μmol) được hoà tan trong 10ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C, bổ sung 8g (103,43mg, 604,74μmol), tiếp theo thêm dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit in tetrahydrofuran (1,21ml, 1,21mmol), và được phản ứng trong 2 giờ. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 10ml nước và được chiết bằng ethyl axetat (20ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml×2), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8h (75mg, hiệu suất: 50,0%).

MS m/z (ESI): 496,2 [M+1]

Bước 6

Axit 2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanoic 8i

Hợp chất 8h (75mg, 0,15mmol) được hoà tan trong 4ml diclometan, tiếp đó thêm từng giọt axit trifloaxetic (0,5ml). Dung dịch phản ứng được khuấy trong 5 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 8i (70mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong tiếp bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 439,9 [M+1]

Bước 7

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 8

Hợp chất thô 8i (70mg, 159,13μmol) và axit 4-aminobenzoic 8j (32,73mg, 237,70μmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Angewandte Chemie -International Edition*, 2012, 51(34), 8564-8567”) được hoà tan trong 20ml etyl axetat, tiếp đó thêm lần lượt triethylamin (64,41mg, 636,53μmol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 303,80mg, 477,39μmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, đến độ dung dịch phản ứng được để ấm đến 60°C, và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước, được chiết bằng etyl axetat (15ml×2), được rửa bằng natri clorua bão hoà (15ml×2), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8 (30mg, hiệu suất: 35,7%).

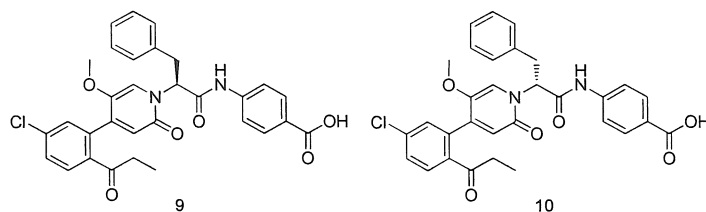
MS m/z (ESI): 559,4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,51-7,24 (m, 8H), 6,64 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,67-3,62 (m, 4H), 3,33-3,29 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 1,18-0,92 (m, 3H).

Ví dụ 9, 10

Axit (*S*)-4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 9

Axit (*R*)-4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 10



Hợp chất 8 (1g, 1,79mmol) được tách không đối xứng (các điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IE 20*250mm 5 μ m; pha động: n-hexan: etanol=55:45, tốc độ dòng: 7ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 9 (300mg) và hợp chất 10 (400mg).

Hợp chất 9:

MS m/z (ESI): 559,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 11,267 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol/n-hexan=50/50(thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,88 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 7H), 6,62 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,85 (s, 2H), 1,15 (s, 3H).

Hợp chất 10:

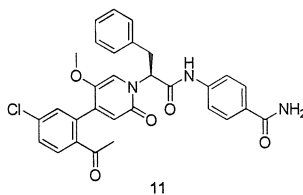
MS m/z (ESI): 559,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 4,836 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol/n-hexan=50/50(thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,88 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 7H), 6,62 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,85 (s, 2H), 1,15 (s, 3H).

Ví dụ 11

(S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzamid 11



11

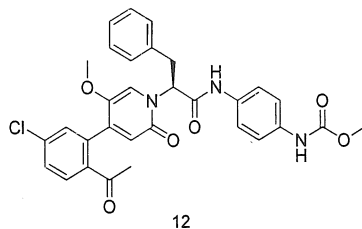
Hợp chất 5 (54mg, 99,09 μ mol) được hoà tan trong 5ml N,N-đimetylformamit, tiếp theo amoni cacbonat (64,03mg, 495,43 μ mol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (112,96mg, 297,26 μ mol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm 20ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà, và được chiết bằng etyl axetat (50ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 11 (40mg, hiệu suất: 74,2%).

MS m/z (ESI): 544,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,82 (m, 3H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,56-7,54 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32-7,31 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 12

Metyl (S)-(4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)phenyl)carbammat 12



Hợp chất 5 (100mg, 183,83 μ mol) được hoà tan trong 8 ml toluen, tiếp đó thêm lần lượt trietylamin (65,1mg, 643,39 μ mol), diphenyl azidophosphat (60,71mg, 220,59 μ mol) và metanol (58,9mg, 1,84mmol). Dung dịch phản ứng được để ấm đến 100°C, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Phần cặn thu được được thêm 15ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà, và được chiết bằng etyl axetat (50ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế

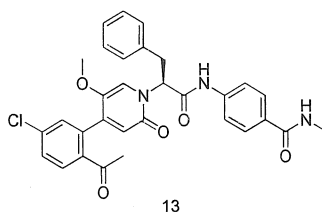
bằng silicagel cột với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 12 (75mg, hiệu suất: 71,2%).

MS m/z (ESI): 574,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,68-7,66 (d, 1H), 7,48-7,46 (d, 3H), 7,29-7,21 (m, 8H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,61-6,50 (m, 2H), 5,95-5,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

Ví dụ 13

(*S*)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)-*N*-metylbenzamid 13



Hợp chất 5 (70mg, 128,44 μmol) được hoà tan trong 5ml *N,N*-đimetylformamid, tiếp theo metylamin (11,97mg, 385,33 μmol), *N,N*-điisopropyletylamin (66,4mg, 513,78 μmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (97,62mg, 256,89 μmol) lần lượt được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm 50ml etyl axetat, và được rửa bằng nước (30ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detector2, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 13 (45mg, hiệu suất: 62,8%).

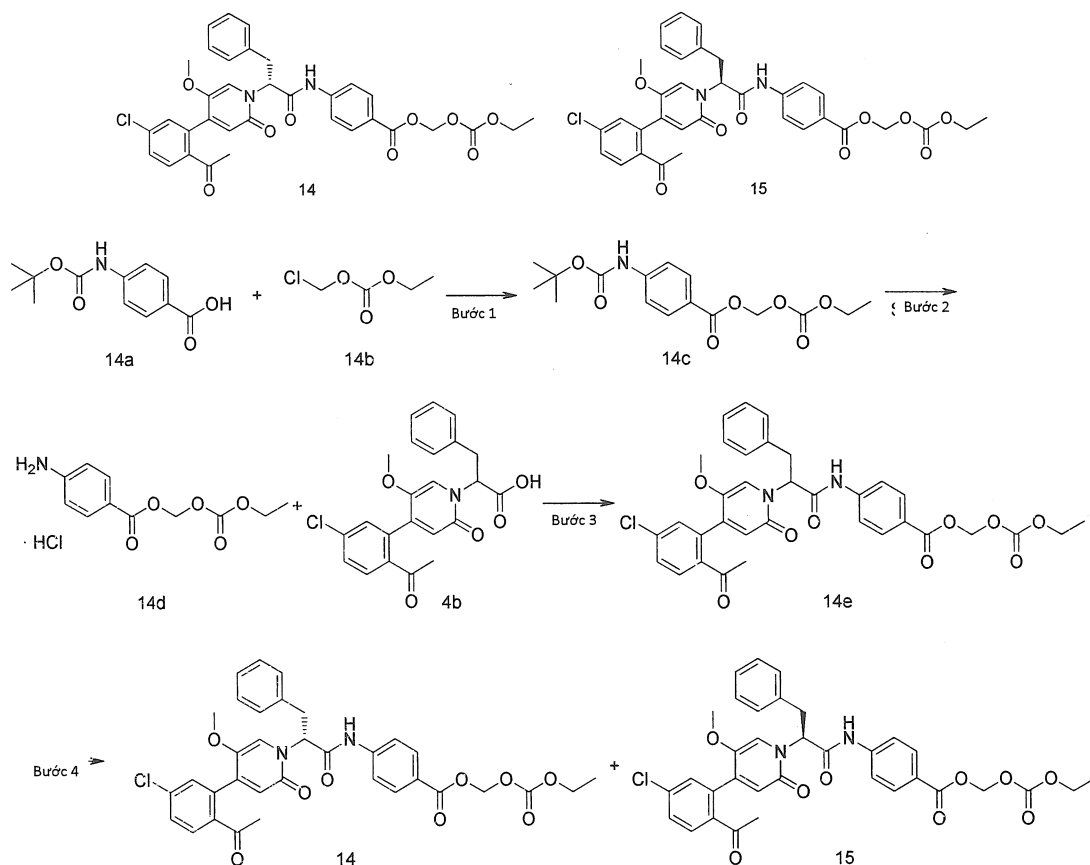
MS m/z (ESI): 558,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,75 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 3H), 7,71 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,04-6,01 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 2H), 2,77 (d, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 14, 15

(*R*)-((etoxycacbonyl)oxy)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 14

(*S*)-((etoxycacbonyl)oxy)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 15



Bước 1

((Etoxycacbonyl)oxy)metyl 4-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)benzoat 14c

Axit 4-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)benzoic 14a (4g, 16,86mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(22), 10299-10314”), kali iodua (2,24g, 13,49mmol) và kali cacbonat (2,33g, 16,86mmol) được hoà tan trong 50ml *N,N*-đimetylformamit, tiếp đó thêm clometyl etyl cacbonat 14b (3,5g, 25,29mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Tetrahedron Letters*, 2007, 48(1), 109 -112”) trong môi trường khí argon. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 50°C, được khuấy trong 16 giờ và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được thêm 100ml nước đá, và được chiết bằng etyl axetat (60ml×3). Pha hữu cơ được gom lại,

được rửa bằng 25ml dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải C để thu được hợp chất nêu ở đề mục 14c (5,3g, hiệu suất: 88,0%).

MS m/z (ESI): 340,5 [M+1]

Bước 2

((Etoxycarbonyl)oxy)metyl 4-aminobenzoat hydroclorua 14d

Dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (13,3ml, 66,52mmol) được thêm vào 13ml tetrahydrofuran, tiếp đó thêm hợp chất 14c (2,7g, 7,56mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 50°C, được khuấy trong 5 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Phần cặn thu được được thêm 20ml hỗn hợp dung môi chứa ethyl axetat và hexan (thể tích/thể tích=1:9), được khuấy, và được lọc. Bánh lọc được thu gom để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 14d (2 g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 240,4 [M+1]

Bước 3

((Etoxycarbonyl)oxy)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 14e

Hợp chất 4b (250mg, 0,59mmol) được hoà tan trong 50ml ethyl axetat, tiếp đó thêm *N,N*-diisopropyletylamin (303,48mg, 2,35mmol), hợp chất thô 14d (178,03mg, 0,65mmol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong ethyl axetat (50%, 747,14mg, 1,17mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 60°C, và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 25ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà và được chiết bằng ethyl axetat (50ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên khan natri bicacbonat, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Gilson-

281, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 14e (230mg, hiệu suất: 60,6%).

MS m/z (ESI): 647,5 [M+1]

Bước 4

(*R*)-((etoxycarbonyl)oxy)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 14

(*S*)-((etoxycarbonyl)oxy)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 15

Hợp chất 14e (230mg, 0,36mmol) được tách không đối xứng (các điều kiện tách: cột sắc ký: SuperChiral S-AD(Chiralway), đường kính trong 2cm * Chiều dài 25cm, 5 μ m; pha động: cacbon đioxit: isopropanol=60:40, tốc độ dòng: 50g/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 14 (84mg) và hợp chất 15 (76mg).

Hợp chất 14:

MS m/z (ESI): 647,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 5,297 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE, 4,6*150mm, 5 μ m; tốc độ dòng: 1ml/phút; pha động: etanol).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,70 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01(s, 1H), 7,70-7,69 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,46 (dd, 1H), 7,30-7,27 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,95-5,85 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,35-1,31 (m, 3H).

Hợp chất 15:

MS m/z (ESI): 647,5 [M+1]

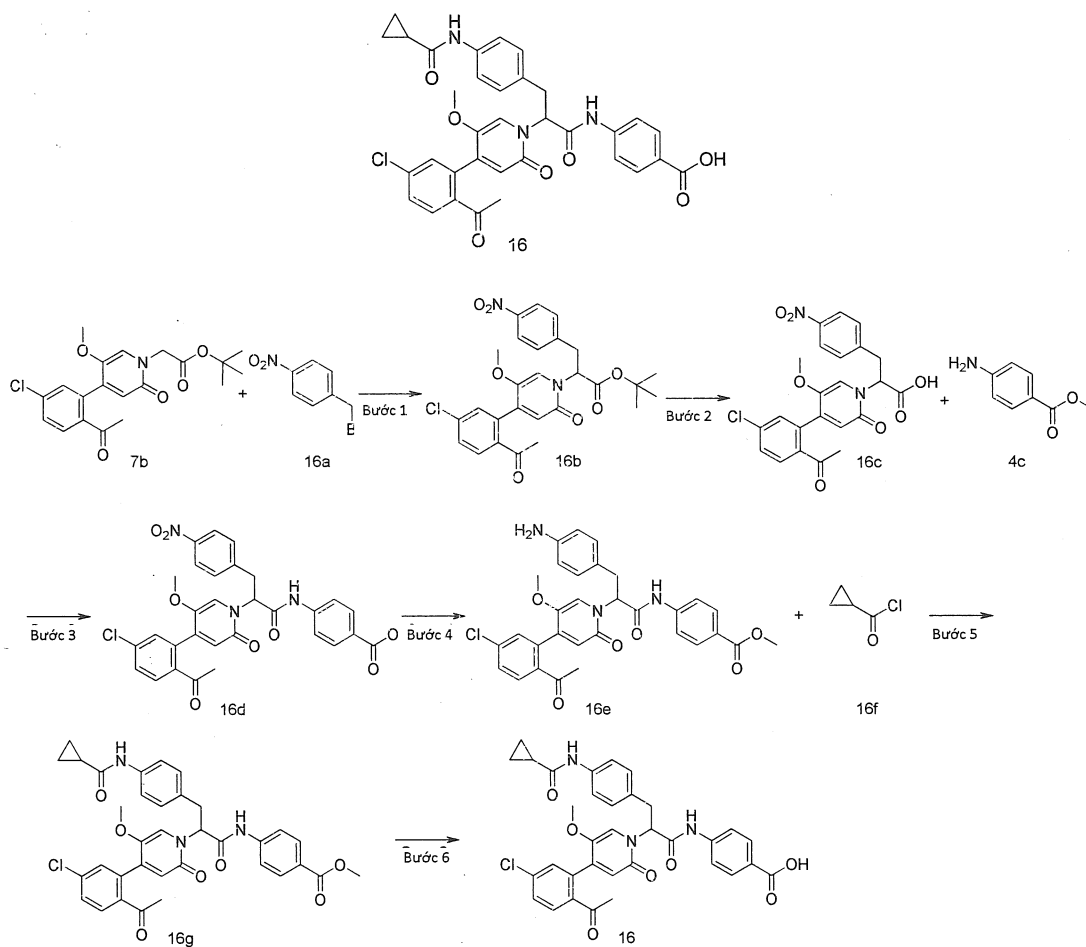
Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,442 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE, 4,6*150mm, 5 μ m; tốc độ dòng: 1ml/phút; pha động: etanol).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,70 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70-7,69 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,46 (dd, 1H), 7,30-7,27 (m, 4H), 7,26-

7,22(m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,95-5,85 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,35-1,31 (m, 3H).

Ví dụ 16

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-(xyclopropanacarboxamido)phenyl)propanamido)benzoic 16



Bước 1

tert-butyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-nitrophenyl)propanoat 16b

Hợp chất 7b (150mg, 0,38mmol) và 1-(bromometyl)-4-nitrobenzen 16a (165,39mg, 0,77mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Angewandte Chemie - International Edition*, 2014, 53(50), 13835-13839”) được hòa

tan liên tục trong 10ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C , được thêm từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit, và được phản ứng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 1ml nước để ngừng phản ứng, để ấm đến nhiệt độ trong phòng Thực chất, thêm 10ml nước, và được chiết bằng etyl axetat ($20\text{ml}\times 2$). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà ($20\text{ml}\times 2$), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 16b (180mg, hiệu suất: 80,3%).

MS m/z (ESI): 527,4 $[M+1]$

Bước 2

Axit 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-nitrophenyl)propanoic 16c

Hợp chất 16b (180mg, 0,34mmol) được hoà tan trong 5ml điclorometan, tiếp theo axit trifloaxetic (0,5ml) được thêm từng giọt. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 5 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 16c (166mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 471,4 $[M+1]$

Bước 3

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-nitrophenyl)propanamido)benzoat 16d

Hợp chất thô 16c (161mg, 0,34mmol) và hợp chất 4c (67,19mg, 0,44mmol) được hoà tan trong 6ml etyl axetat, tiếp đó thêm lần lượt 0,5ml pyridin và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 870,36mg, 1,37mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 70°C , và được khuấy trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước và được chiết bằng etyl axetat ($15\text{ml}\times 2$). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng natri clorua bão hoà ($15\text{ml}\times 2$), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm,

và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 16d (130mg, hiệu suất: 53,5%).

MS m/z (ESI): 604,4 [M+1]

Bước 4

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(4-aminophenyl)propanamido)benzoat 16e

Hợp chất thô 16d (70mg, 115,89 μ mol) được hoà tan trong 8ml tetrahydrofuran, tiếp theo platin đioxit (5,26mg, 23,18 μ mol) được thêm vào. Hệ phản ứng được thổi hydro hai lần. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 16e (66mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(4-(xyclopropanocarboxamido)phenyl)propanamido)benzoat 16g

Hợp chất thô 16e (66mg, 114,98 μ mol) và triethylamin (290,87mg, 2,87mmol) được hoà tan trong 8ml tetrahydrofuran, tiếp theo xyclopropanoyl clorua (240,38mg, 2,30mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 16 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm 15ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (15ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 16g (40mg, hiệu suất: 54,2%).

MS m/z (ESI): 642,1 [M+1]

Bước 6

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(4-(xyclopropanocarboxamido)phenyl)propanamido)benzoic 16

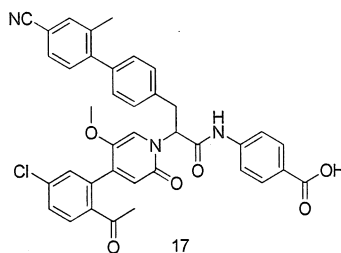
Hợp chất 16g (40mg, 62,3 μ mol) được hoà tan trong 3ml metanol, tiếp theo natri bicarbonat (12,46mg, 311,48 μ mol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được đun đến 50°C và được khuấy trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước, tiếp đó thêm dung dịch axit clohydric 3M để điều chỉnh độ pH đến 5, và được chiết bằng ethyl axetat (20ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detector2, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 16 (16mg, hiệu suất: 40,9%).

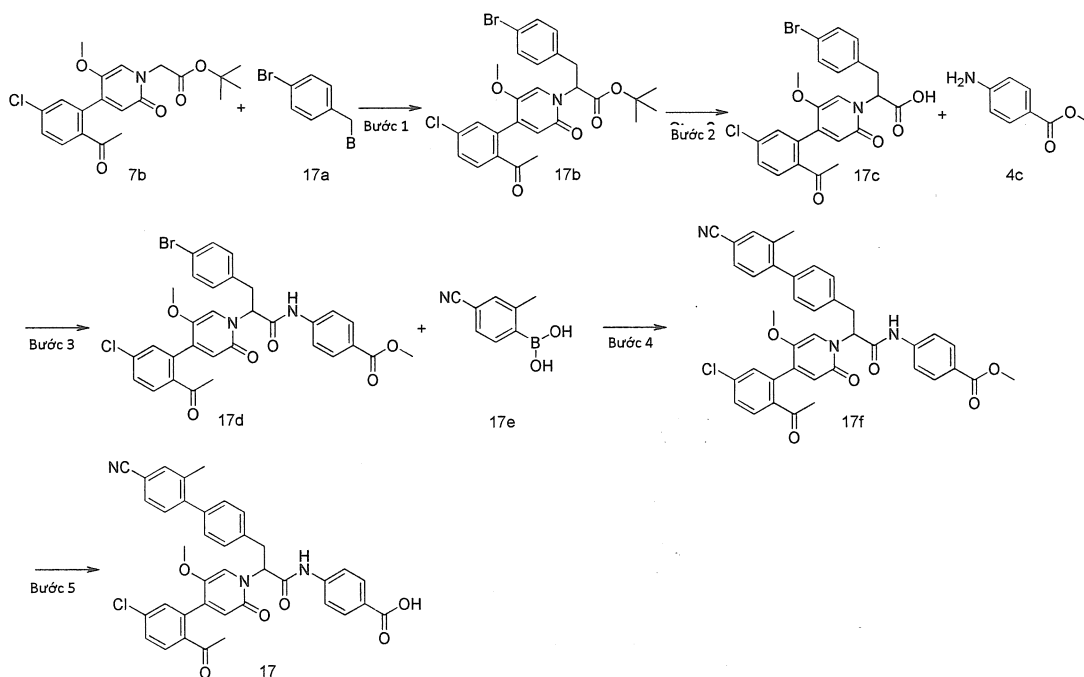
MS m/z (ESI): 628,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,76-1,70 (m, 1H), 0,76-0,74 (m, 4H).

Ví dụ 17

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4'-xyano-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanamido)benzoic 17





Bước 1

tert-butyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(4-bromophenyl)propanoat 17b

Hợp chất 7b (150mg, 0,38mmol) và 1-bromo-4-(bromometyl)benzen 17a (191,35mg, 0,77mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(2), 168 - 171”) được hoà tan trong 10ml tetrahydrofuran. Sau khi làm lạnh đến -78°C , dung dịch phản ứng được thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,53ml, 1,53mmol) và được phản ứng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 1ml nước để ngừng phản ứng, để ấm đến gần nhiệt độ trong phòng, thêm 10ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (20ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 17b (180mg, hiệu suất: 79,6%).

MS m/z (ESI): 562,3 [M+1]

Bước 2

Axit 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(4-bromophenyl) propanoic 17c

Hợp chất 17b (180mg, 0,30mmol) được hoà tan trong 5ml điclorometan, tiếp theo axit trifloaxetic (0,5ml) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 5 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 17c (160mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 506,3 [M+1]

Bước 3

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(4-bromophenyl)propanamido)benzoat 17d

Hợp chất thô 17c (154mg, 0,31mmol) và hợp chất 4c (59,95mg, 0,40mmol) được hoà tan trong 6ml etyl axetat, tiếp đó thêm lần lượt 0,5ml pyridin và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 776,60mg, 1,22mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 70°C, và được khuấy trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước và được chiết bằng etyl axetat (15ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (15ml×2), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 17d (180mg, hiệu suất: 90,6%).

MS m/z (ESI): 639,3 [M+1]

Bước 4

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(4'-xyano-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanamido)benzoat 17f

Hợp chất 17d (180mg, 0,28mmol), axit (4-xyano-2-metylphenyl)boronic 17e (90,84mg, 0,56mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Tetrahedron*, 2011,67(52), 10082-10088”), [1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen]điclopalađi (II) (20,65mg, 0,03mmol) và natri cacbonat

(89,73mg, 0,85mmol) được thêm vào hỗn hợp dung môi chứa toluen (8ml), etanol (3ml) và nước (1ml). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 85°C, và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (20ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml×2), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 17f (200mg, hiệu suất: 31,5%).

MS m/z (ESI): 674,5 [M+1]

Bước 5

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(4'-xyano-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanamido)benzoic 17

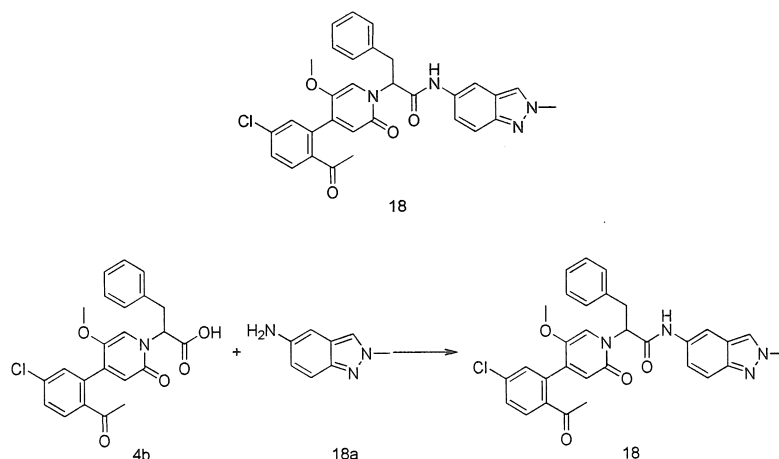
Hợp chất 17f (200mg, 0,297mmol) được hoà tan trong hỗn hợp dung môi chứa 2ml metanol và 2ml tetrahydrofuran, tiếp theo lithi hydroxit (29,9mg, 0,71mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 60 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước được bổ sung, tiếp đó thêm từng giọt axit clohydric 3M để điều chỉnh độ pH đến 4-5, và được chiết bằng etyl axetat (20ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml×2), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detecor2, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 17 (10mg, hiệu suất: 16,2%).

MS m/z (ESI): 660,5 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,78-7,74 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,29 (d, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ví dụ 18

2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-3-phenylpropanamit 18



Hợp chất 4b (90mg, 211,34 μ mol), 2-metyl-2*H*-indazol-5-amin 18a (34,21mg, 232,47 μ mol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(14), 4730-4738”) và *N,N*-diisopropyletylamin (273,14mg, 2,11mmol) được thêm vào 15ml etyl axetat, tiếp theo thêm dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 537,94mg, 845,36 μ mol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 75°C, và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 30ml nước, tiếp đó thêm axit clohydric 3M để điều chỉnh độ pH đến 5, và hai pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (30ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (35ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 18 (80mg, hiệu suất: 68,2%).

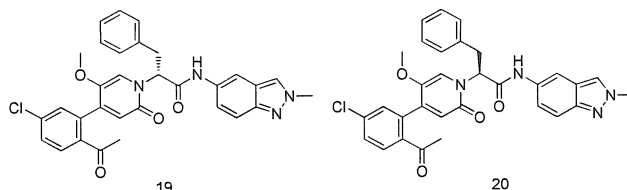
MS *m/z* (ESI): 555,0 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (d, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 19, 20

(*R*)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-3-phenylpropanamit 19

(*S*)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-3-phenylpropanamit 20



Hợp chất 18 (75mg, 135,13μmol) được tách không đối xứng (các điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng Lux Xenluloza-1 OD 21,2*250mm 5μm; pha động: n-hexan: etanol=60:40, tốc độ dòng: 8ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 19 (28mg) và hợp chất 20 (27mg).

Hợp chất 19:

MS m/z (ESI): 555,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 5,816 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 100% (cột sắc ký: Lux Xenluloza-1 OD 4,6*150mm 5μm (với cột bảo vệ): pha động: etanol/hexan=30/70(thể tích/thể tích)).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 2,38 (s, 3H).

Hợp chất 20:

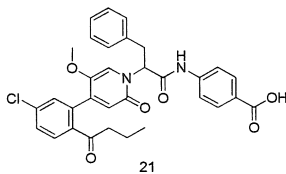
MS m/z (ESI): 555,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 10,287 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 100% (cột sắc ký: Lux Xenluloza-1 OD 4,6*150mm 5μm (với cột bảo vệ): pha động: etanol/hexan=30/70(thể tích/thể tích)).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 21

Axit 4-(2-(4-(2-butyryl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 21



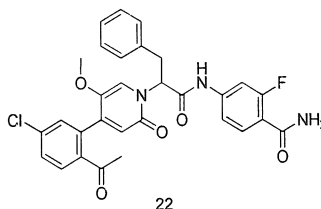
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 8, hợp chất ban đầu 8b được thay bằng n-butyryl clorua, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 21 (95mg).

MS m/z (ESI): 573,2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 8,10-8,00 (d, 2H), 7,83-7,80 (d, 2H), 7,69-7,67 (d, 1H), 7,50-7,45 (dd, 1H), 7,34-7,25 (m, 7H), 6,65 (s, 1H), 6,29-6,19 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 3H).

Ví dụ 22

4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)-2-flobenzamit 22



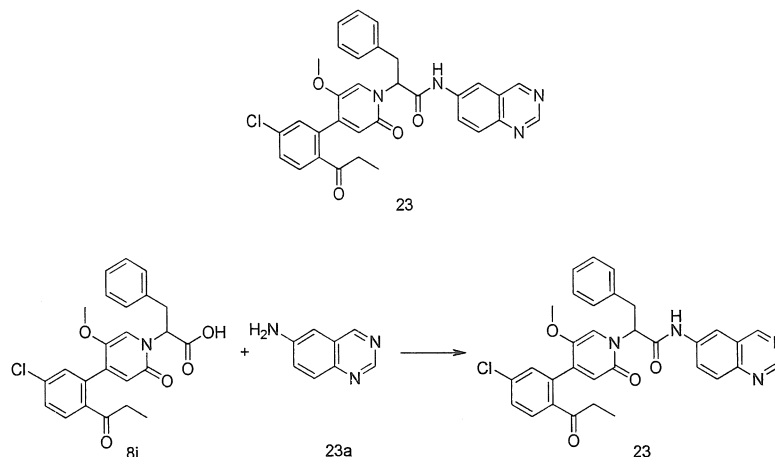
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 4-amino-2-flobenzamit (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO 2013146963”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 22 (30mg).

MS m/z (ESI): 562,5 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67-7,52 (m, 5H), 7,38-7,37 (m, 3H), 7,26-7,25 (m, 4H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 23

2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenyl-*N*-(quinazolin-6-yl)propanamit 23



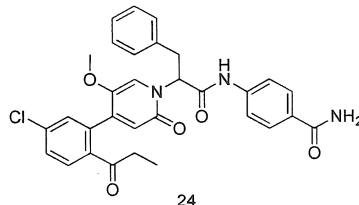
Hợp chất 8i (90mg, 204,6μmol), quinazolin-6-amin 23a (32,67mg, 225,06μmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(4), 803-806”) và *N,N*-điisopropyletylamin (264,42mg, 2,05mmol) được thêm vào 15ml etyl axetat, tiếp đó thêm từng giọt dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 537,94mg, 845,36μmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 75°C, và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 30ml nước, tiếp đó thêm dung dịch hydroclorua 3M để điều chỉnh độ pH đến 5, và hai pha được tách. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (30ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (35ml×2), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 23 (50mg, hiệu suất: 43,1%).

MS *m/z* (ESI): 567,5 [*M*+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (q, 2H), 7,81(d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43(s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 4H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,85-2,67 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Ví dụ 24

4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzamid 24



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 23, hợp chất ban đầu 23a được thay bằng 4-aminobenzamid (được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2017, 53(35), 4807-4810”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 24 (150mg).

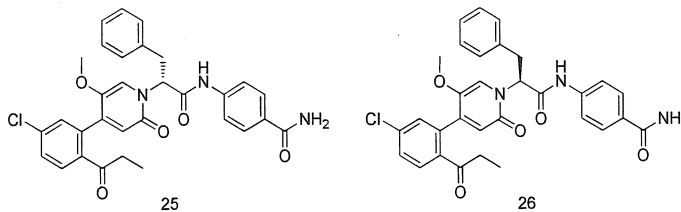
MS m/z (ESI): 558,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,86 (m, 2H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 7H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,47-3,41 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 3H).

Ví dụ 25, 26

(R)-4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzamid 25

(S)-4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzamid 26



Hợp chất 24 (150mg, 268,81 μmol) được tách không đối xứng (các điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRALPAK IF 250*20 mm; pha động: A n-hexan: B ethanol= 60:40, tốc độ dòng: 7,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu

gom và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 25 (50mg) và hợp chất 26 (50mg).

Hợp chất 25:

MS m/z (ESI): 558,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 6,587 phút, (cột sắc ký: Lux Amylose-2 (AY) 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol/n-hexan=20/80 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7,89-7,86 (m, 2H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 7H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,47-3,41 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 3H).

Hợp chất 26:

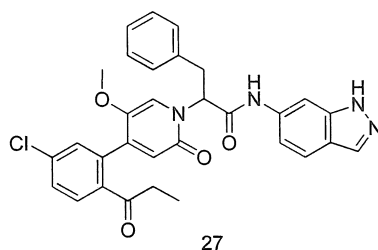
MS m/z (ESI): 558,4 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,966 phút, (cột sắc ký: Lux Amylose-2 (AY) 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol/n-hexan=20/80 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD $_3$ OD) δ 7,89-7,86 (m, 2H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 7H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,47-3,41 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 3H).

Ví dụ 27

2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)-3-phenylpropanamit 27



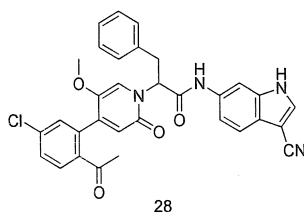
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 23, hợp chất ban đầu 23a được thay bằng 6-aminoindazol (được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Tetrahedron Letters*, 2010, 51(5), 786-789”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 27 (45mg).

MS m/z (ESI): 555,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H) 7,60 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,50-3,47 (m, 2H), 2,85-2,67 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Ví dụ 28

2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(3-xyano-1H-indol-6-yl)-3-phenylpropanamit 28



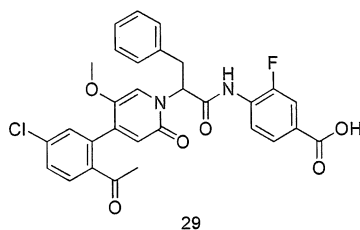
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 6-amino-1H-indol-3-carbonitril (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO 20160271105”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 28 (30mg).

MS m/z (ESI): 565,0 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD $_3$ OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 7H), 6,42 (s, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

Ví dụ 29

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)-3-flobenzoic 29



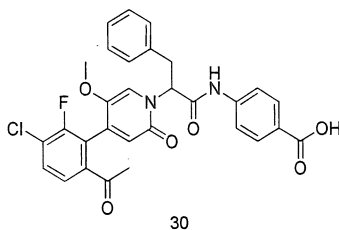
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 4, hợp chất ban đầu 4c được sử dụng ở bước 2 được thay bằng metyl 4-amino-3-flobenzoat (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO 2012087519”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 29 (20mg).

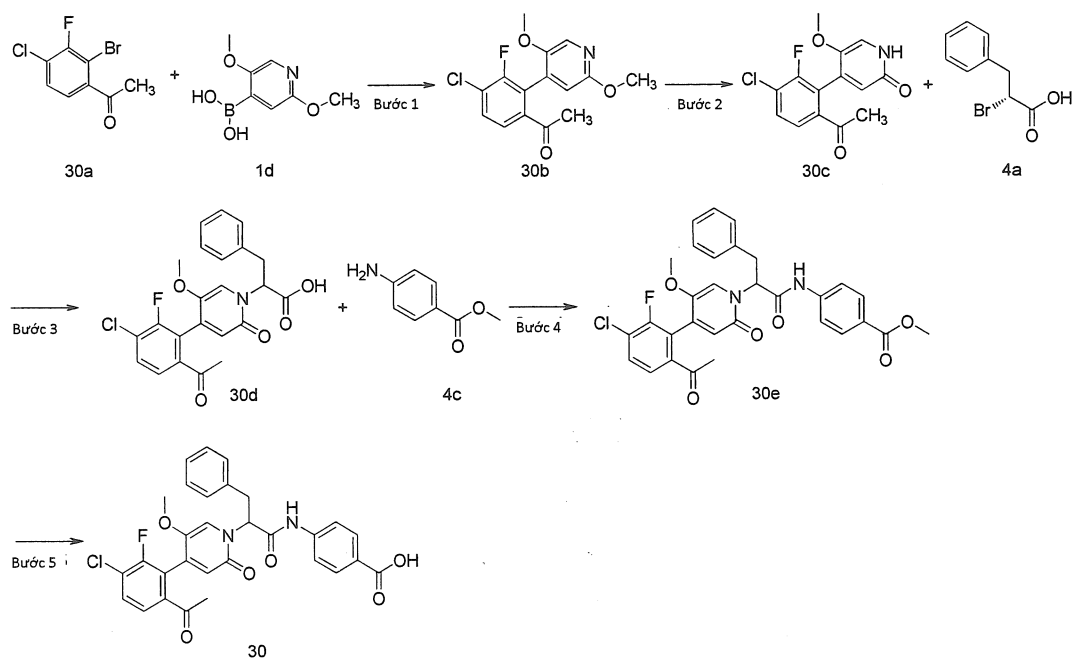
MS m/z (ESI): 563,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,15-8,11(m, 1H), 7,85-7,80 (d, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,61-7,59 (dd, 1H), 7,38-7,37 (d, 2H), 7,34-7,32 (d, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,23-6,19 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 5H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 30

Axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 30





Bước 1

1-(4-clo-2-(2,5-đimetoxypyridin-4-yl)-3-flophenyl)etanon 30b

1-(2-bromo-4-clo-3-flophenyl)etanon 30a (630mg, 2,51mmol, được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO2013056034”), hợp chất 1d (550,05mg, 3,01mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (868,46mg, 0,75mmol) và natri cacbonat (796,57mg, 7,52mmol) được thêm vào hỗn hợp dung môi chứa 3ml 1,4-đioxan và 1ml nước. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được làm nóng đến 95°C và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ gần như nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 50ml nước và được chiết bằng etyl axetat (50ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (50ml), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 30b (650mg, hiệu suất: 83,7%).

MS m/z (ESI): 310,3 [M+1]

Bước 2

4-(6-Axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxypyridin-2(1H)-on 30c

Hợp chất 30b (650mg, 2,1mmol) được hoà tan trong 20ml 1,4-dioxan, tiếp đó thêm dung dịch axit clohydric cô đặc (20ml, 240mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được làm nóng đến 110°C, và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ. Phần cặn thu được được thêm 20ml nước, được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà, và được chiết bằng etyl axetat (30ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (50ml), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 30c (418mg, hiệu suất: 67,4%).

MS m/z (ESI): 296,1 [M+1]

Bước 3

Axit 2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanoic 30d

Hợp chất 30c (243mg, 0,82mmol) được hoà tan trong 50ml tetrahydrofuran, tiếp theo hợp chất 4a (282,38mg, 1,23mmol), kali *tert*-butoxit (404,07mg, 3,6mmol) và magie *tert*-butoxit (280,29mg, 1,64mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được làm nóng đến 65°C và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm dung dịch axit clohydric 1M để điều chỉnh độ pH đến 3, và được chiết bằng etyl axetat (150ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 30d (200mg, hiệu suất: 54,8%).

MS m/z (ESI): 444,4 [M+1]

Bước 4

Metyl 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 30e

Hợp chất 30d (200mg, 0,45mmol), hợp chất 4c (68,11mg, 0,45mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (58,24mg, 0,45mmol) được hoà tan trong 5ml etyl axetat, under

bể đá, tiếp đó thêm từng giọt dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 286,74mg, 0,45mmol) trong bể đá. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 65°C, và được khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm dung dịch natri bicacbonat bão hoà để ngừng phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat (150ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 30e (120mg, hiệu suất: 46,2%).

MS m/z (ESI): 575,4 [M-1]

Bước 5

Axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 30

Hợp chất 30e (120mg, 0,21mmol) được hoà tan trong 8ml 1,2-đicloetan, tiếp theo trimetyl thiếc hydroxit (564,08mg, 3,12mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được để ấm đến 90°C, và được khuấy trong 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ gần như nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detecor2, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 30 (40mg, hiệu suất: 32,8%).

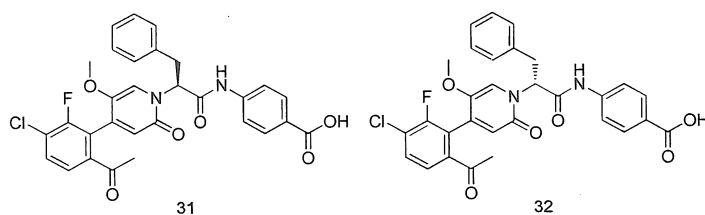
MS m/z (ESI): 563,2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,31-7,29 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,97-5,91 (m, 1H), 3,63 (d, 3H), 3,61-3,40 (m, 2H), 2,45 (d, 3H).

Ví dụ 31,32

Axit (S)-4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 31

Axit (R)-4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 32



Hợp chất 30 (35mg, 0,06mmol) được tách không đối xứng (các điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRALPAK ID, đường kính trong 5,0cm * chiều dài 25cm, pha động: etanol/điclorometan/axit axetic=90/10/0,1(thể tích/thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 60ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 31 (11mg) và hợp chất 32 (11mg).

Hợp chất 31:

MS m/z (ESI): 563,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,000 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 98% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ), pha động: etanol (with 0,1% axit trifloaxetic)/n-hexan=50/50(thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 1,0ml/phút).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,31-7,29 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,97-5,91 (m, 1H), 3,63 (d, 3H), 3,61-3,40 (m, 2H), 2,45 (d, 3H).

Hợp chất 32:

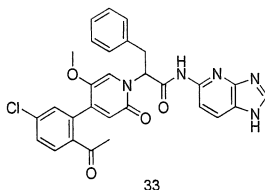
MS m/z (ESI): 563,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 3,777 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 100% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ), pha động: etanol (with 0,1% axit trifloaxetic)/n-hexan=50/50(thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 1,0ml/phút)

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,31-7,29 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,97-5,91 (m, 1H), 3,63 (d, 3H), 3,61-3,40 (m, 2H), 2,45 (d, 3H).

Ví dụ 33

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(1*H*-imidazo[4, 5-*b*]pyridin-5-yl)-3-phenylpropanamit



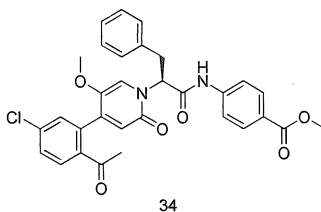
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 1*H*-imidazo [4,5-*b*]pyridin-5-amin, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 33 (40mg).

MS *m/z* (ESI): 542,5 [*M*+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,52-7,50 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,12 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,49 (s, 3H).

Ví dụ 34

Metyl (*S*)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 34



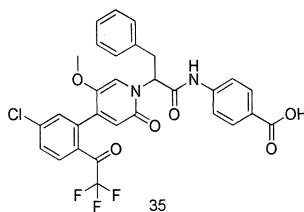
Hợp chất 5 (60mg, 110,10μmol) được hoà tan trong 5ml điclometan, tiếp theo metanol (35,27mg, 1,1mmol), 4-đimetylaminopyridin (20,34mg, 165,14μmol) và 1-(3-Đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt hydroclorua (31,54mg, 165,14μmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được thêm 20ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà, và được chiết bằng điclometan (50ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 34 (35mg, hiệu suất: 56,9%).

MS *m/z* (ESI): 559,2 [*M*+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,83-7,81(d, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 35

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-(2,2,2-trifloaxetyl)phenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 35



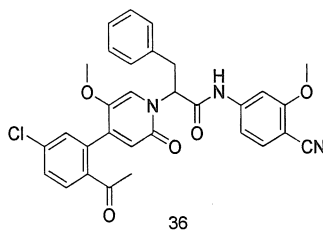
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 8, hợp chất ban đầu 8c được thay bằng 1-(2-bromo-4-clophenyl)-2,2,2-trifloetanon (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO2011100285”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 35 (10mg).

MS m/z (ESI): 599,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,83-7,80 (m, 3H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,14 (br, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,33-3,28 (m, 1H).

Ví dụ 36

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-3-phenylpropanamit 36



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 4-amnio-2-metoxibenzonitril (được điều chế bằng phương pháp được đề cập

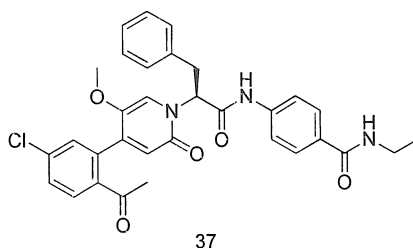
trong công bố đơn quốc tế số “WO 2013042782”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 36 (40mg).

MS m/z (ESI): 556,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54-7,51 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,09-7,06 (dd, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

Ví dụ 37

(S)-4-(2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)-N-etylbenzamid



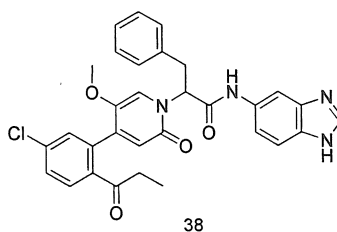
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 13, nguyên liệu ban đầu metylamin được thay bằng etylamin, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 37 (40mg).

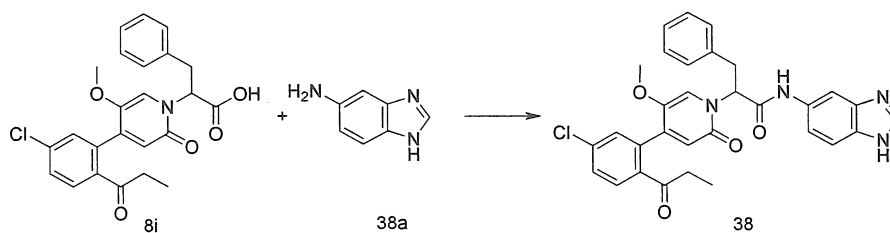
MS m/z (ESI): 572,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,61 (br, 1H), 7,73-7,64 (m, 5H), 7,51 (d, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Ví dụ 38

N-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamid 38





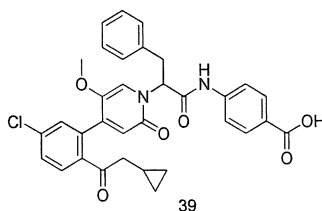
Hợp chất 8i (80mg, 181,86 μ mol), 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amin 38a (24,22mg, 181,86 μ mol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2011,47(39), 10972-10974”) và *N,N*-điisopropyletylamin (70,51mg, 545,59 μ mol) được thêm vào 10ml tetrahydrofuran, tiếp theo thêm dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 231,34mg, 363,73 μ mol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 50°C, và được khuấy trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm 25ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà, và được chiết bằng etyl axetat (50ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng the silicagel cột với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 38 (75mg, hiệu suất: 74,3%).

MS *m/z* (ESI): 555,5 [*M*+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 7,72-7,69 (d, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,03-5,99 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 4H), 3,48-3,44 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 3H).

Ví dụ 39

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-(2-xyclopropylaxetyl)phenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic



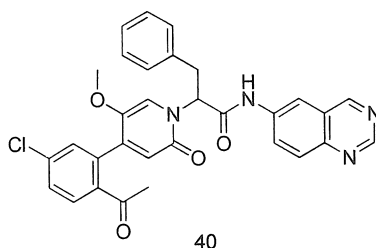
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 8, hợp chất ban đầu 8b được thay bằng xyclopropylaxetyl clorua (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO 2015110435”), nguyên liệu ban đầu đồng clorua được thay bằng đồng iotua, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 39 (30mg).

MS m/z (ESI): 585,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,93 (br, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 6H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (br, 1H), 3,69-3,64 (m, 4H), 3,62-3,29 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 2H), 1,07-1,05 (m, 1H), 0,61-0,59 (m, 2H), 0,15-0,14 (m, 2H).

Ví dụ 40

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenyl-N-(quinazolin-6-yl)propanamit 40



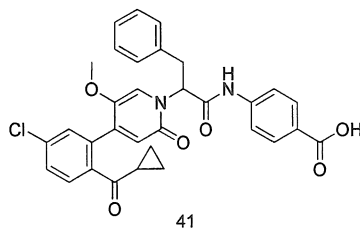
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng hợp chất 23a, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 40 (80mg).

MS m/z (ESI): 553,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,10-6,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (d, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ví dụ 41

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-(xyclopropanacabonyl)phenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 41



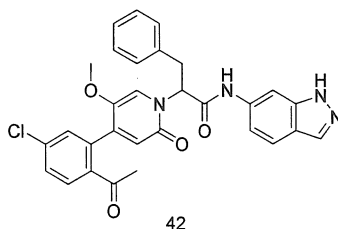
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 8, hợp chất ban đầu 8b được thay bằng xyclopropanoyl clorua (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO 2015143380”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 41 (60mg).

MS m/z (ESI): 571,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,75-7,72 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 1H), 0,85-0,75 (m, 4H).

Ví dụ 42

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)-3-phenylpropanamit 42



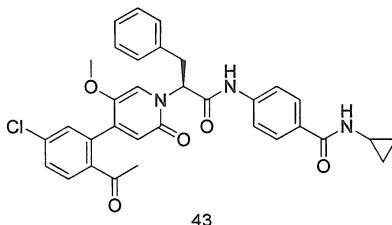
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 6-aminocarbazol (được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Tetrahedron Letters*, 2010, 51(5), 786-789”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 42 (83mg).

MS m/z (ESI): 541,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,08-6,04 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 43

(S)-4-(2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)-N-xyclopropylbenzamid 43



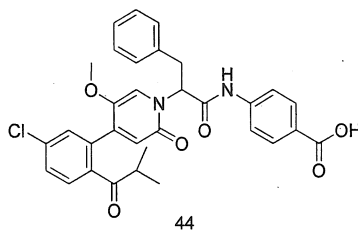
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 13, nguyên liệu ban đầu metylamin được thay thế bằng xyclopropylamin, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 43 (40mg).

MS m/z (ESI): 584,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,84-7,80 (m, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 0,71-0,54 (m, 4H).

Ví dụ 44

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-isobutyrylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoic 44



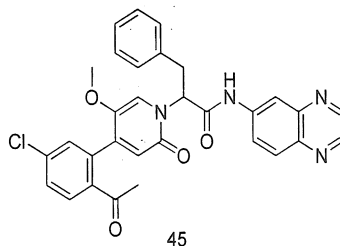
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 8, hợp chất ban đầu 8b được thay bằng isobutyryl clorua (được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Organic Letters*, 2017, 19(7), 1768-1771”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 44 (200mg).

MS m/z (ESI): 573,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,99 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,52-7,29 (m, 8H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,67-3,62 (m, 4H), 3,33-3,23 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 6H).

Ví dụ 45

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenyl-*N*-(quinoxalin-6-yl)propanamit 45



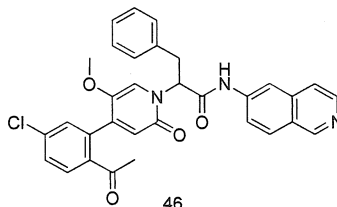
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 6-aminoquinoxalin (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO2013006792”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 45 (45mg).

MS m/z (ESI): 553,0 $[M+1]$

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85-8,83 (d, 1H), 8,83-8,80 (d, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 8,08-8,04 (d, 1H), 8,02-7,94 (dd, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 5H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 46

2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(isoquinolin-6-yl)-3-phenylpropanamit 46



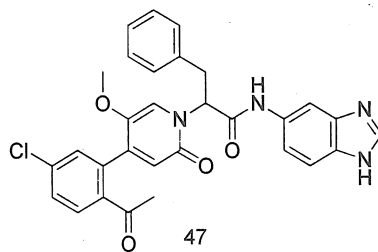
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 6-aminoisoquinolin (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO 2010146881”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 46 (88mg).

MS m/z (ESI): 552,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,44-8,43 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,11-6,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,51 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 47

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-3-phenylpropanamit 47



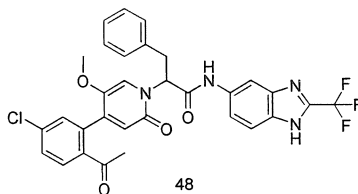
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng hợp chất 38a, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 47 (10mg).

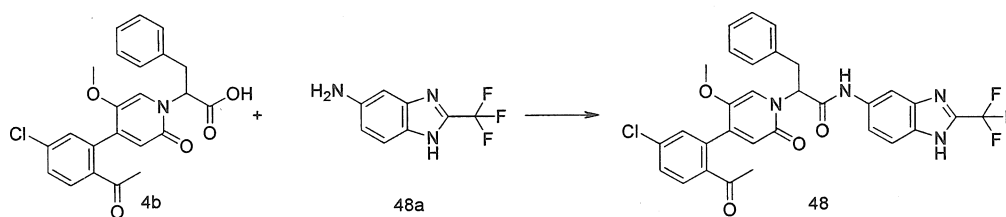
MS m/z (ESI): 541,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, 1H), 7,56-7,50 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 7H), 6,43 (s, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 48

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenyl-N-(2-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)propanamit 48





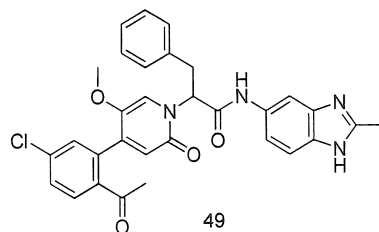
Hợp chất 4b (43mg, 100,97 μ mol), 2-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amin 48a (20,31mg, 100,97 μ mol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*International Journal of PharmTech Research*, 2009, 1(2), 277-281") và *N,N*-điisopropyletylamin (39,15mg, 302,92 μ mol) được thêm vào 15ml tetrahydrofuran, tiếp đó thêm 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit (64,22mg, 201,94 μ mol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 60°C, và được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm 15ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà, và được chiết bằng ethyl axetat (50ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng silicagel cột với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 48 (50mg).

MS *m/z* (ESI): 609,2 [*M*+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,93-13,83 (d, 1H), 10,74-10,65 (d, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 7,84-7,82 (d, 1H), 7,78-7,74 (d, 1H), 7,62-7,60 (dd, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 49

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(2-metyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-3-phenylpropanamit 49



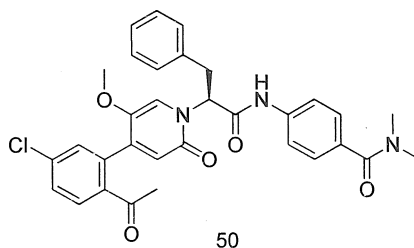
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 48, hợp chất ban đầu 48a được thay bằng 2-metyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amin (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO2012044090”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 49 (40mg).

MS *m/z* (ESI): 555,2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,88-7,81 (d, 1H), 7,61-7,59 (dd, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45-7,43 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 50

(*S*)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)-*N,N*-đimetylbenzamidit 50



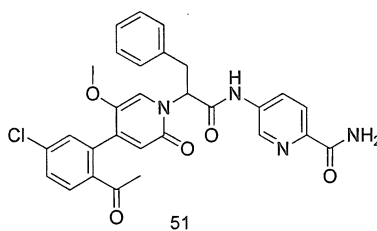
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 13, nguyên liệu ban đầu metylamin được thay bằng đimetylamin, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 50 (40mg).

MS *m/z* (ESI): 572,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 51

5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)-2-picolinamidit 51



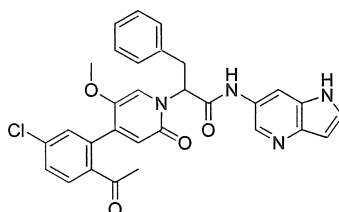
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 5-amino-2-pyridincarboxamit (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO2013146963”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 51 (70mg).

MS m/z (ESI): 545,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83-8,82 (d, 1H), 8,23-8,20 (dd, 1H), 8,08-8,06 (d, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,57-7,54 (dd, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 5H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 52

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenyl-N-(1H-pyrololo[3,2-*b*]pyridin-6-yl)propanamit 52



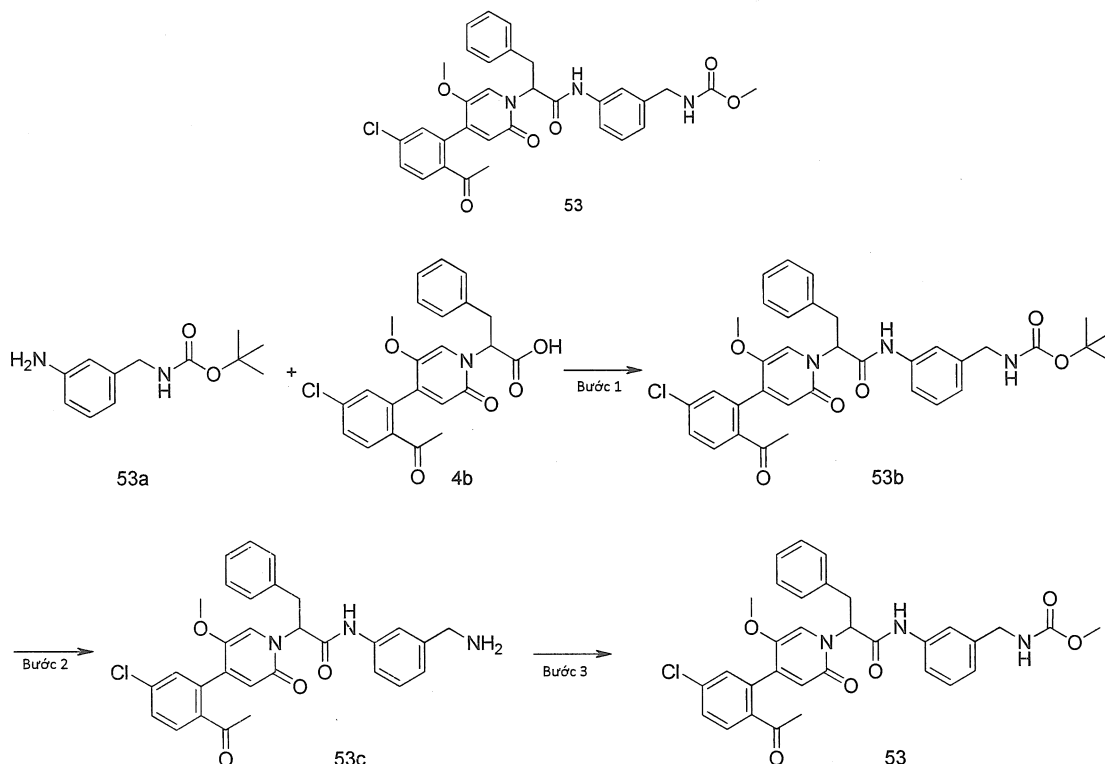
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 1H-pyrololo[3,2-*b*]pyridin-6-amin (Accela), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 52 (23mg).

MS m/z (ESI): 541,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,32-7,18 (m, 7H), 6,82 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,50-3,48 (m, 1H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ 53

Metyl 3-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzylcarbamát 53



Bước 1

tert-butyl 3-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzylcarbamát 53b

Hợp chất 4b (90mg, 211,34 μ mol), *tert*-butyl 3-aminobenzylcarbamát 53a (51,68mg, 232,47 μ mol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 2014, 50 (97), 15305-15308") và *N,N*-điisopropyletylamin (273,14mg, 2,11mmol) được hoà tan trong 15ml etyl axetat, tiếp đó thêm 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxít (268,97mg, 845,36 μ mol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 75°C, và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 30ml nước, tiếp đó thêm axit clohydric 3M để điều chỉnh độ pH đến 5, và hai pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (30ml $\times$ 2), và Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (35ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều

kiện áp suất giảm, và phần cần thu được được tinh chế bằng silicagel cột với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 53b (105mg, hiệu suất: 78,85%).

MS m/z (ESI): 630,1 [M+1]

Bước 2

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(3-(aminometyl)phenyl)-3-phenylpropanamit 53c

Hợp chất 53b (105mg, 166,63 μ mol) được hoà tan trong 7ml điclometan, tiếp theo axit trifloaxetic (1ml) được thêm từng giọt. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 53c (80mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 530,1 [M+1]

Bước 3

Metyl 3-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzylcarbammat 53

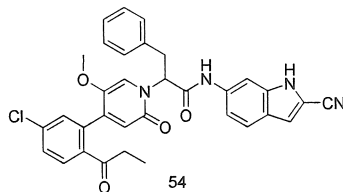
Hợp chất thô 53c (80mg, 105,94 μ mol) được hoà tan trong 10ml điclometan, tiếp theo trietylamin (61,096mg, 603,76 μ mol) được thêm từng giọt, tiếp đó thêm từng giọt metyl cloroformat (21,40mg, 226,41 μ mol) trong bể đá. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 25ml điclometan, được rửa lần lượt bằng dung dịch axit clohydric 0,5*M* (15ml), dung dịch natri bicacbonat bão hoà (15ml) và bão hoà nước muối (15ml), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detecor2, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 53 (35mg, 39,4%).

MS m/z (ESI): 588,3 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 7H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,00-5,91 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,31(d, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 54

2-(4-(5-Clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(2-xyano-1*H*-indol-6-yl)-3-phenylpropanamit 54



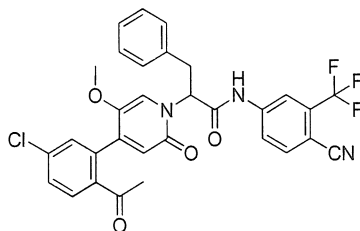
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 38, hợp chất ban đầu 38a được thay bằng 6-amino-1*H*-indol-2-carbonitril (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO20160271105”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 54 (30mg).

MS m/z (ESI): 579,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,78-7,79 (d, 1H), 7,59-7,57 (d, 1H), 7,56-7,53 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,16-7,15 (d, 1H), 7,14-7,12 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,95-5,90 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 3H).

Ví dụ 55

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-phenylpropanamit 55



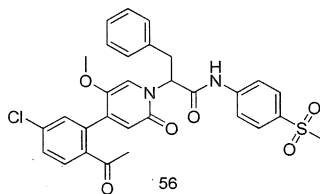
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 4-amino-2-(triflometyl)benzonitril (được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Medicinal Chemistry Research*, 2016, 25(4), 539-552"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 55 (40mg).

MS m/z (ESI): 594,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H) 7,29-7,26 (m, 5H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,51 (m, 3H).

Ví dụ 56

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-3-phenylpropanamit 56



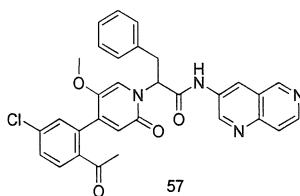
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 4-(metylsulfonyl)anilin (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO2014100833”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 56 (110mg).

MS m/z (ESI): 579,0 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 4H), 7,83 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,03-5,99 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 57

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(1,6-naphthyridin-3-yl)-3-phenylpropanamit 57



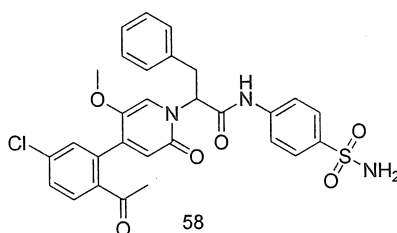
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 48, hợp chất ban đầu 48a được thay bằng 1,6-naphthyridin-3-amin (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số “WO2007048070”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 57 (40mg).

MS m/z (ESI): 553,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,62-7,60 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 4H), 7,21-7,20 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,05-6,03 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

Ví dụ 58

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenyl-N-(4-sulfamoylphenyl)propanamit 58



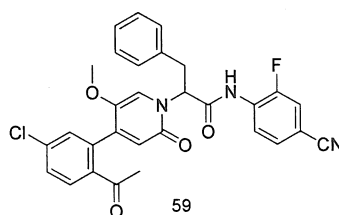
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 4-(aminosulfonyl)anilin (được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79 (19), 9433-9439"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 58 (40mg).

MS m/z (ESI): 580,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD $_3$ OD) δ 7,85-7,82 (m, 3H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,56-7,54 (dd, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 59

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(4-xyano-2-flophenyl)-3-phenylpropanamit 59



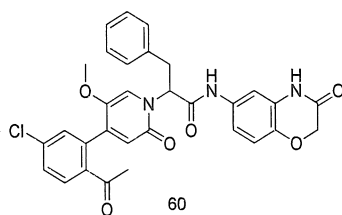
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 4-amino-3-flobenzonitril (được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48 (18), 5823-5836"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 59 (20mg).

MS m/z (ESI): 544,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,83 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53-7,50 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,42-7,29 (dd, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,49 (m, 3H).

Ví dụ 60

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-3-phenylpropanamit 60



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 18, hợp chất ban đầu 18a được thay bằng 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (được điều chế bằng phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số "WO20100216783"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 60 (50mg).

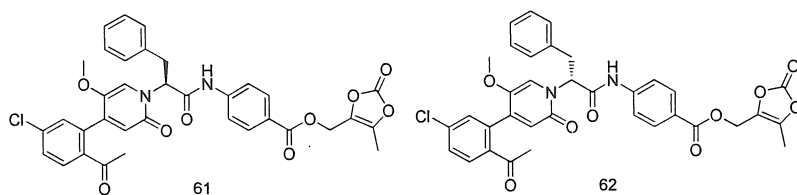
MS m/z (ESI): 569,8 [M-1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10,10 (s, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,00-6,99 (dd, 1H), 6,91-6,81 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 61,62

(S)-(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 61

(R)-(5-metyl-2-oxo-1,3-đioxol-4-yl)metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-phenylpropanamido)benzoat 62



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 14, 15, hợp chất ban đầu 14b được thay bằng 4-(clometyl)-5-metyl-1,3-đioxol-2-on (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent số "CN103450146"). Sau khi tách không đối xứng (điều kiện tách: cột sắc ký: SuperChiral S-AD (Chiralway), 2 cm đường kính trong*Chiều dài 25cm, 5 μ m; pha động: cacbon đioxit: isopropanol = 60:40, tốc độ dòng: 50 g /phút), các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 61 (600mg) và hợp chất 62 (600mg).

Hợp chất 61

MS m/z (ESI): 657,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 7,283 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 99,8% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol / metanol = 50/50 (thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 1,0ml/phút).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,62-7,59 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 4H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Hợp chất 62

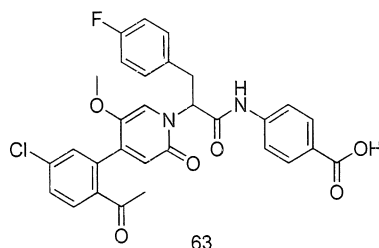
MS m/z (ESI): 657,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 5,342 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 99,8% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: ethanol / metanol = 50/50 (thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 1,0ml/phút).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,84-7,80 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,04-6,01 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ví dụ 63

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-flophenyl)propanamido)benzoic 63



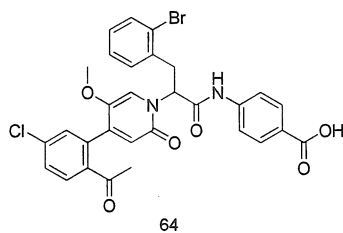
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 4, hợp chất ban đầu 4a được thay bằng axit 2-bromo-3-(4-flophenyl)propionic (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent số "US5981529A"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 63 (64mg).

MS m/z (ESI): 563,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,03-5,99 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ví dụ 64

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-bromophenyl)propanamido)benzoic 64



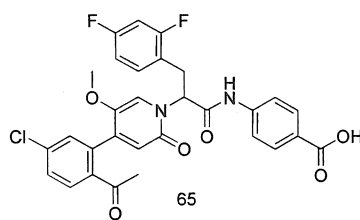
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 1-bromo-2-(bromometyl)benzen (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(21), 5127-5133", do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 64 (8mg).

MS m/z (ESI): 625,3 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,02-7,98 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 65

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2,4-điflophenyl)propanamido)benzoic 65



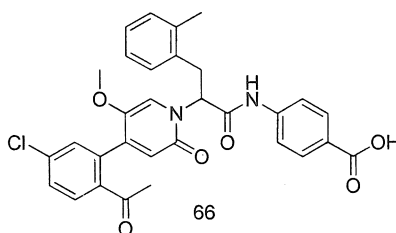
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 1-(bromometyl)-2,4-điflobenzen (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số "WO2012177638"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 65 (8mg).

MS m/z (ESI): 581,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,02-7,99 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,91 (br, 1H), 3,63-3,59 (m, 4H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ 66

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(o-tolyl)propanamido)benzoic 66



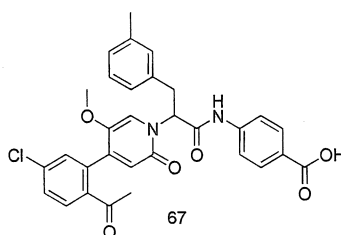
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 1-(bromometyl)-2-metylbenzen (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(1), 223-229"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 66 (60mg).

MS m/z (ESI): 559,2 $[M+1]$

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,69-3,62 (m, 4H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 6H).

Ví dụ 67

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(m-tolyl)propanamido)benzoic 67



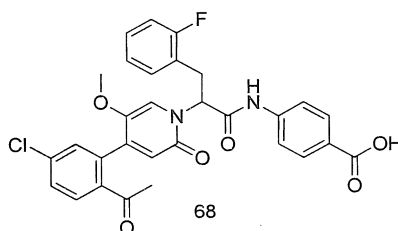
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 1-(bromometyl)-3-metylbenzen (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2014, 50 (28), 3692-3694), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 67 (80mg).

MS m/z (ESI): 559,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,87 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,21-7,07 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 68

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-flophenyl)propanamido)benzoic 68



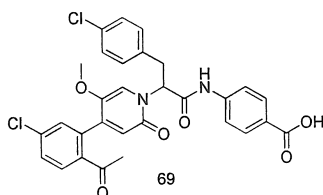
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 1-(bromometyl)-2-flobenzen (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Tetrahedron Letters*, 2000, 41(27), 5161-5164"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 68 (55mg).

MS m/z (ESI): 563,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,73 (s, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,84-7,82 (d, 1H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,62-7,60 (dd, 1H), 7,40-7,38 (d, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 69

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-clophenyl)propanamido)benzoic 69



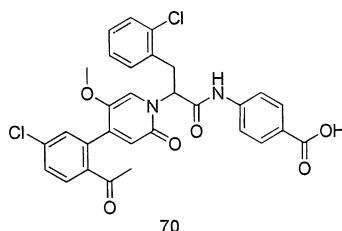
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 4, hợp chất ban đầu 4a được thay bằng axit 2-bromo-3-(4-clophenyl)propionic (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2012118216”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 69 (15mg).

MS m/z (ESI): 579,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 70

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-clophenyl)propanamido)benzoic 70



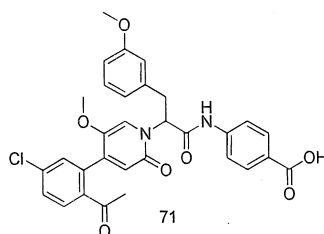
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 1-(bromometyl)-2-clobenzen (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(2), 168-171"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 70 (25mg).

MS m/z (ESI):579,2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,81 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 71

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(3-metoxiphyenyl)propanamido)benzoic 71



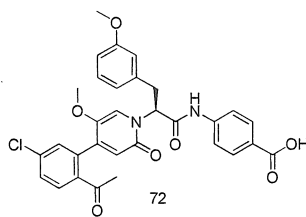
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 1-(bromometyl)-3-metoxybenzen (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2014135095”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 71 (48mg).

MS m/z (ESI):575,4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 72

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(3-metoxyphephenyl)propanamido)benzoic 72



Hợp chất 71 (48mg, 83,48 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IF, 20*250 mm, 5 μ m; pha động: etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 100, tốc độ dòng: 7ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 72 (18mg).

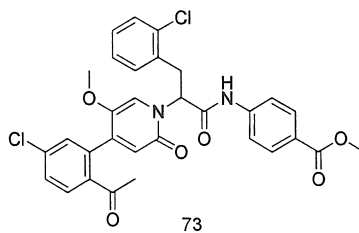
MS m/z (ESI): 575,4 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,546 phút, độ tinh khiết không đối xứng: 98% (cột sắc ký: Lux Amylose-1 (AD) 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) / n-hexan = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,69 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 3,70(s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 73

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-clophenyl)propanamido)benzoat 73



Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 7f, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 1-(bromometyl)-2-clobenzen (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập

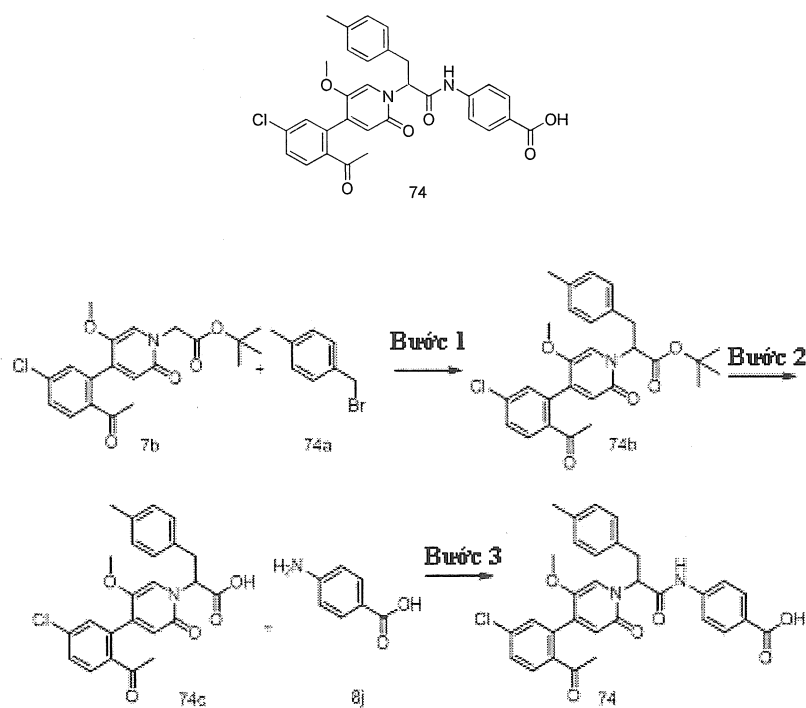
trong "*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(2), 168-171"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 73 (70mg).

MS m/z (ESI): 593,4 $[M+1]$

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,17 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,25-7,16 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 1H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ 74

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(p-tolyl)propanamido)benzoic 74



Bước 1

tert-butyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(*p*-tolyl)propanoat 74b

Hợp chất 7b (100mg, 0,26mmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen 74a (94,45mg, 0,51mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong

"*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(22), 2430-2433") được hoà tan trong 6ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C , được thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimethylsilyl)amit (1,02ml, 1,02mmol), và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 15ml dung dịch amoni clorua bão hoà để ngừng phản ứng, và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng ethyl axetat (50ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 74b (120mg, hiệu suất: 94,8%).

MS m/z (ESI): 496,2 [M+1]

Bước 2

Axit 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(p-tolyl)propanoic 74c

Hợp chất 74b (100mg, 0,20mmol) được hoà tan trong 4ml điclorometan, tiếp theo axit trifloaxetic (0,5ml) được thêm từng giọt. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 5 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 74c (80mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 440,0 [M+1]

Bước 3

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(p-tolyl)propanamido)benzoic 74

Hợp chất thô 74c (80mg, 0,18mmol) và hợp chất 8j (68,52mg, 0,27mmol) được hoà tan trong 10ml ethyl axetat, và sau đó N,N-diisopropyletylamin (112,43mg, 0,87mmol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong ethyl axetat (50%, 415,18mg, 0,65mmol) được thêm từng giọt. Sau khi

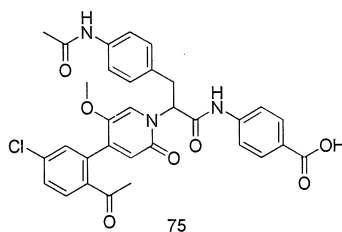
hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 60°C, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (15ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (15ml×2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detecor2, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 74 (40mg, hiệu suất: 39,4%).

MS m/z (ESI): 559,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,92 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,23-7,11 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ví dụ 75

Axit 4-(3-(4-axetamidophenyl)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanamido)benzoic 75



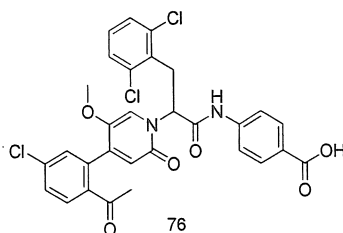
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 16, hợp chất ban đầu propionyl clorua được thay bằng axetyl clorua, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 75 (10mg).

MS m/z (ESI): 602,4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,42-3,39 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ví dụ 76

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-yl)-3-(2,6-diclophenyl)propanamido)benzoic 76



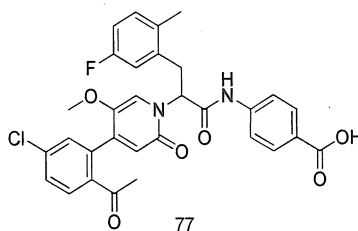
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 2-(bromometyl)-1,3-điclobenzen (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Organic Letters*, 2017, 19(7), 1634-1637"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 76 (20mg).

MS m/z (ESI):613,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,00 (dd, 2H), 8,86-7,88 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 2,51 (d, 3H).

Ví dụ 77

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(5-flo-2-metylphenyl)propanamido)benzoic 77



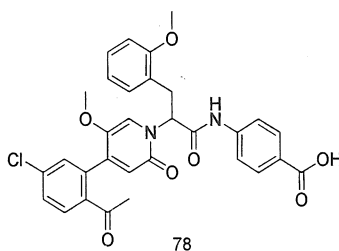
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 2-(bromometyl)-4-flo-1-metylbenzen (Adamas), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 77 (30mg).

MS m/z (ESI):577,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,94 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,87-6,66 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,70-3,59 (m, 4H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 78

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-metoxiphenyl)propanamido)benzoic 78



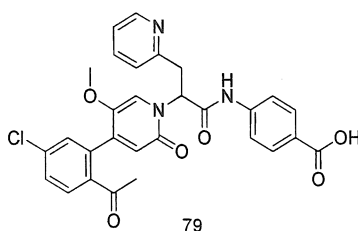
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 1-(bromometyl)-2-metoxibenzen (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(30), 10934-10937”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 78 (60mg).

MS m/z (ESI): 575,0 $[M+1]$

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 79

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 79



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 2-(bromometyl)pyridin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(26), 8253-8258”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 79 (370mg).

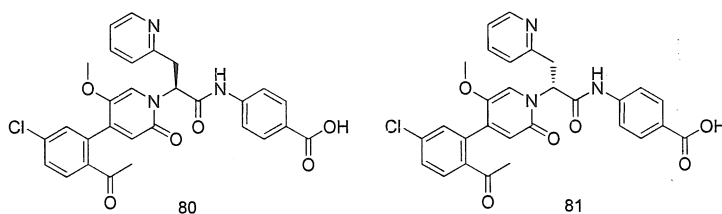
MS m/z (ESI):546,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,75-7,71 (m, 4H), 7,59 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09-5,87 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Ví dụ 80, 81

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 80

Axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 81



Hợp chất 79 (370mg, 677,69 μmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IF, 20*250 mm, 5 μm ; pha động: n-hexan:etanol = 50:50, tốc độ dòng: 10,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 80 (120mg) và hợp chất 81 (120mg).

Hợp chất 80:

MS m/z (ESI):546,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 9,971 phút, (cột sắc ký: Lux Amylose-1 (AD) 4,6*150 mm, 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50 / 50 (thể tích/thể tích)).

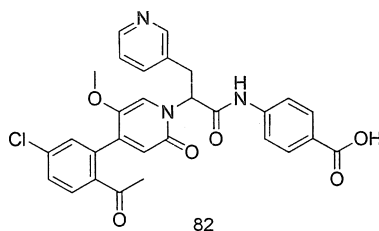
Hợp chất 81:

MS m/z (ESI): 546,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 6,219 phút, (cột sắc ký: Lux Amylose-1 (AD) 4,6*150 mm, 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50 / 50 (thể tích/thể tích)).

Ví dụ 82

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-3-yl)propanamido)benzoic 82



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 3-(bromometyl)pyridin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2016, 52(82), 12159-12162”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 82 (30mg).

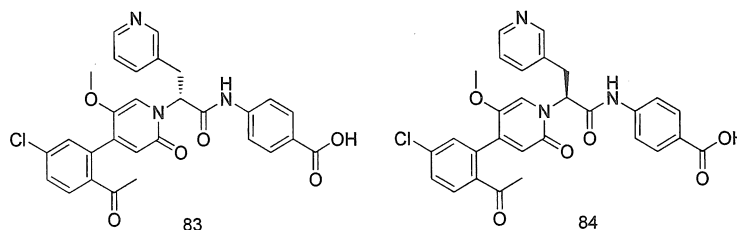
MS m/z (ESI):546,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,76-8,72 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,03-7,92 (m, 5H), 7,76 (d, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,84-3,63 (m, 5H), 2,59 (s, 3H).

Ví dụ 83, 84

Axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 83

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzoic 84



Hợp chất 82 (300mg, 549,48 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IF, 20*250 mm, 5 μ m; pha động: n-hexan: etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 50:50, Tốc độ dòng: 12,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 83 (120mg) và hợp chất 84 (120mg).

Hợp chất 83:

MS m/z (ESI): 546,1 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 3,723 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IF 4,6*150 mm, 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

Hợp chất 84:

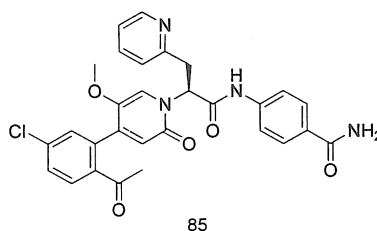
MS m/z (ESI): 546,1 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 7,315 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IF 4,6*150 mm, 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,76-8,72 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,03-7,92 (m, 5H), 7,76 (d, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,84-3,63 (m, 5H), 2,59 (s, 3H).

Ví dụ 85

(S)-4-(2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanamido)benzamidit 85



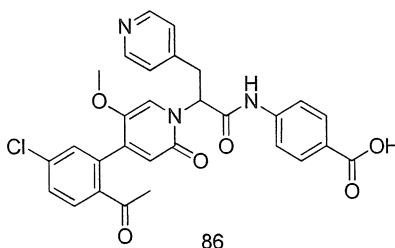
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 11, hợp chất ban đầu 5 được thay bằng hợp chất 80, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 85 (18mg).

MS m/z (ESI): 545,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, 1H), 7,88-7,84 (m, 3H), 7,78-7,74 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,57-7,55 (dd, 1H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,06 (t, 1H), 3,79-3,74 (dd, 1H), 3,64-3,58 (m, 4H), 2,49 (m, 3H).

Ví dụ 86

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-4-yl)propanamido)benzoic 86

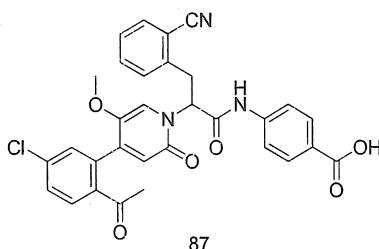


Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 4-(bromometyl)pyridin hydrobromua (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2011,47(5), 1482-1484”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 86 (20mg).

MS m/z (ESI):546,2 [M+1]

Ví dụ 87

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(2-
xyanophenyl)propanamido)benzoic 87



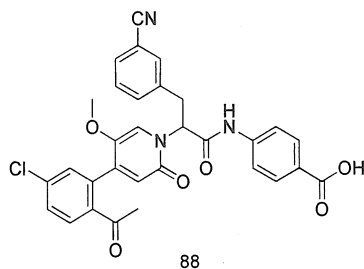
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 2-(bromometyl)benzonitril (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79 (23), 11592-11608"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 87 (15mg).

MS m/z (ESI):570,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,75 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,39-7,38 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ví du 88

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-yl)-3-(3-
xianofenil)propanamido)benzoic 88



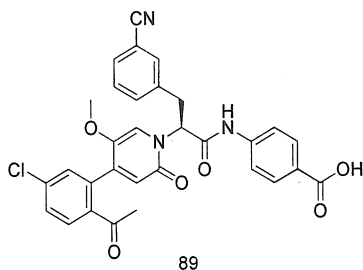
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng 3-(bromometyl)benzonitril (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*ChemMedChem*, 2015, 10(4), 688-714"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 88 (25mg).

MS m/z (ESI):570,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,77-7,68 (m, 4H), 7,62-7,60 (dd, 1H), 7,59-7,57 (d, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 5H), 2,41 (s, 3H).

Ví dụ 89

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(3-xyanophenyl)propanamido)benzoic 89



Hợp chất 88 (350mg, 614,04 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IF, 20*250 mm; pha động: n-hexan:etanol: axit trifloaxetic = 50:50:0,06, tốc độ dòng: 10,0ml/phút), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 89 (60mg).

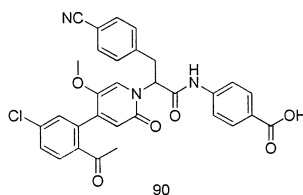
MS m/z (ESI): 570,1 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 12,723 phút, (cột sắc ký: CHIRALPAK IE 150*4,6 mm, 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,01-8,00 (m, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,87-7,85 (d, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,70-7,69 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34-7,33 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H) 3,59 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 90

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-xyanophenyl)propanamido)benzoic 90



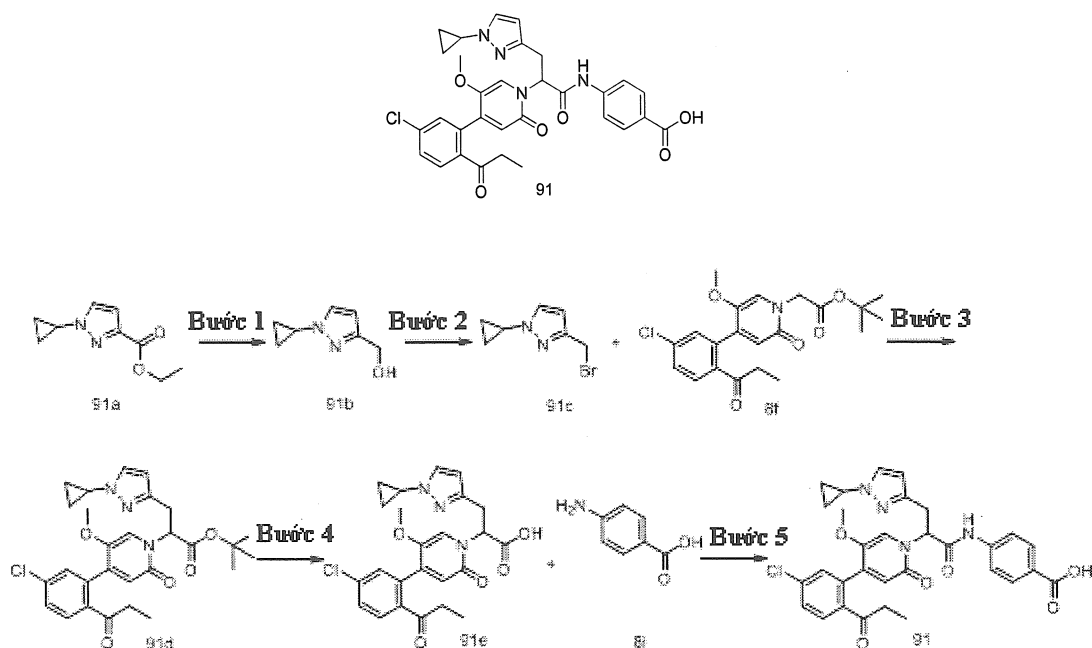
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 4-(bromometyl)benzonitril (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Organic & Biomolecular Chemistry*, 2017, 15(12), 2551-2561"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 90 (15mg).

MS m/z (ESI): 570,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,82 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 4H), 7,62-7,59 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,38-7,36 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 4H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 91

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 91



Bước 1

(1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol 91b

Etyl 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-carboxylat 91a (500mg, 2,77mmol, điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO20140349990”) được hoà tan trong 15ml tetrahydrofuran, tiếp theo lithi nhôm hydrit (527,18mg, 13,87mmol) được thêm ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 0°C, dung dịch phản ứng được thêm 3ml dung dịch natri bicacbonat để ngừng phản ứng, được khuấy cho đến khi chất rắn màu xám biến mất, và lọc. Phần lọc được sấy khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 91b (300mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI):139,2 [M+1]

Bước 2

3-(Bromomethyl)-1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol 91c

Hợp chất thô 91b (350mg, 2,53mmol) được hoà tan trong điclorometan (5ml), tiếp theo phospho tribromua (2,06g, 7,60mmol) được thêm từng giọt. Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được thêm 20ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà để ngừng phản ứng, và được chiết bằng điclorometan (20ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 91c (400mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3

tert-Butyl 2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl) propionat 91d

Hợp chất 8f (100mg, 246,38μmol) và hợp chất thô 91c (99,08mg, 492,77μmol) được hoà tan trong 10ml tetrahydrofuran. Sau khi làm lạnh đến -78°C, dung dịch phản ứng được thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,985ml, 985,53μmol), và được khuấy trong 6 giờ. Ở -78°C, dung dịch phản ứng được thêm vào từ từ 2ml dung dịch amoni clorua bão hoà để ngừng phản ứng, và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Dung dịch phản ứng được thêm 10ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (20ml × 3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml×2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 91d (90mg, hiệu suất: 69,4%).

MS *m/z* (ESI):526,2 [M+1]

Bước 4

Axit 2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)propionic 91e

Hợp chất 91d (90mg, 171,1 μ mol) được hoà tan trong 5ml điclorometan, tiếp theo axit trifloaxetic (195,09mg, 1,71mmol) được thêm từng giọt. Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 91e (80mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 470,4 [M+1]

Bước 5

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 91

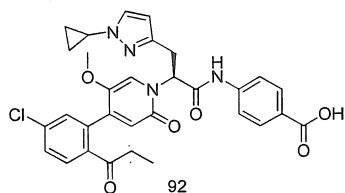
Hợp chất thô 91e (90mg, 191,52 μ mol) và hợp chất 8j (31,52mg, 229,83 μ mol) được hoà tan trong 5ml etyl axetat, tiếp theo là thêm từng giọt *N,N*-điisopropyletylamin (123,76mg, 957,62 μ mol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 365,64mg, 574,57 μ mol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 60°C, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước, và được chiết bằng điclorometan (15ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (15ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 91 (50mg, hiệu suất: 44,3%).

MS m/z (ESI): 589,3 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,77-3,42 (m, 6H), 2,91 (s, 2H), 1,18-1,15 (m, 3H), 1,10- 1,05 (m, 4H).

Ví dụ 92

Axit (S)-4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 92



Hợp chất 91 (32mg, 54,33 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 μ m; pha động: n-hexan: etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 40:60, tốc độ dòng: 10,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 92 (10mg).

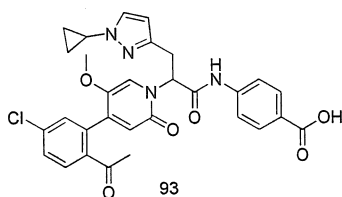
MS m/z (ESI):589,2 [M+1]

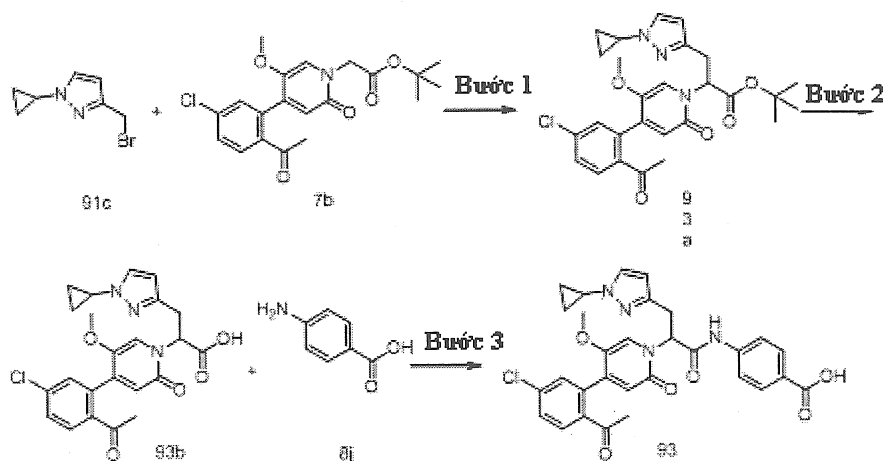
Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 13,016 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,07 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,72-3,68 (m, 4H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 2,88-2,86 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 3H), 1,10- 1,05 (m, 4H).

Ví dụ 93

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 93





Bước 1

tert-Butyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)propionat 93a

Hợp chất 7b (100mg, 255,20 μ mol) và hợp chất thô 91c (102,62mg, 510,40 μ mol) được hoà tan trong 10ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C, và dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,02ml, 1,02mmol) được thêm từng giọt. Sau khi khuấy trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được thêm vào từ từ 2ml dung dịch amoni clorua bão hoà để ngừng phản ứng, để ẩm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thêm 10ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (20ml $\times$ 3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 93a (50mg, hiệu suất: 38,3%).

MS m/z (ESI):512,3 [M+1]

Bước 2

Axit 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)propionic 93b

Hợp chất 93a (50mg, 97,66 μ mol) được hoà tan trong 5ml diclometan, tiếp theo axit trifloaxetic (111,35mg, 976,57 μ mol) được thêm từng giọt. Sau khi khuấy trong 16

giờ, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 93b (45mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 456,2 [M+1]

Bước 3

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 93

Hợp chất thô 93b (45mg, 98,71 μ mol) và hợp chất 8j (17,60mg, 128,32 μ mol) được hoà tan trong 5ml etyl axetat, tiếp theo là thêm từng giọt N,N-diisopropyletylamin (63,79mg, 493,54 μ mol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 188,44mg, 296,12 μ mol) lần lượt, sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 60°C và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước, và được chiết bằng diclometan (15ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (15ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detector2, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 93 (50mg, hiệu suất: 88,2%).

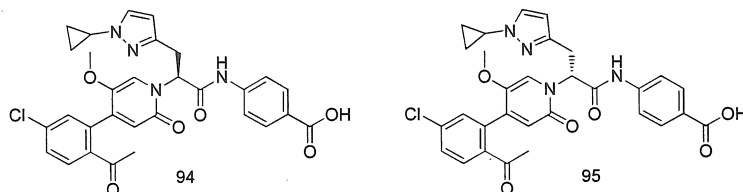
MS m/z (ESI): 575,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,97-5,93 (m, 1H), 3,64-3,47 (m, 5H), 3,16 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 4H).

Ví dụ 94, 95

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 94

Axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 95



Hợp chất 93 (60mg, 104,35 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 μ m; pha động: n-hexan: etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 30:70, tốc độ dòng: 7,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 94 (15mg) và hợp chất 95 (15mg).

Hợp chất 94:

MS m/z (ESI):575,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 15,655 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,97-5,93 (m, 1H), 3,64-3,47 (m, 5H), 3,16 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 4H).

Hợp chất 95:

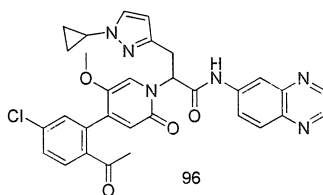
MS m/z (ESI):575,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,787 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,97-5,93 (m, 1H), 3,64-3,47 (m, 5H), 3,16 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 4H).

Ví dụ 96

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(quinoxalin-6-yl)propanamit 96



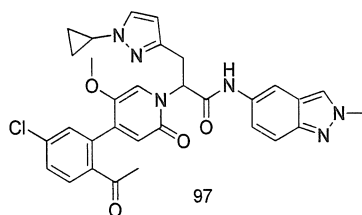
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 93, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 6-aminoquinoxalin (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2013006792”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 96 (35mg).

MS m/z (ESI): 583,4 $[\text{M}+1]$

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 4H).

Ví dụ 97

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)propanamit 97



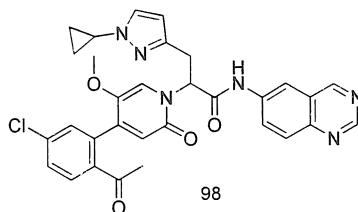
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 93, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 18a, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 97 (35mg).

MS m/z (ESI): 585,3 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 4H).

Ví dụ 98

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(quinazolin-6-yl)propanamit 98



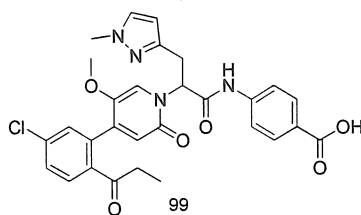
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 93, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 23a, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 98 (30mg).

MS m/z (ESI): 583,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 9,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 4H).

Ví dụ 99

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 99



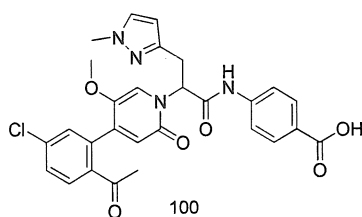
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 8, hợp chất ban đầu 8a được thay bằng 3-(bromometyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2016045125”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 99 (35mg).

MS m/z (ESI): 563,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,29-6,27 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 4H), 3,47-3,45 (m, 1H), 2,91-2,89 (s, 2H), 1,19-1,15 (m, 3H).

Ví dụ 100

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 100



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 3-(bromometyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2016045125”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 100 (40mg).

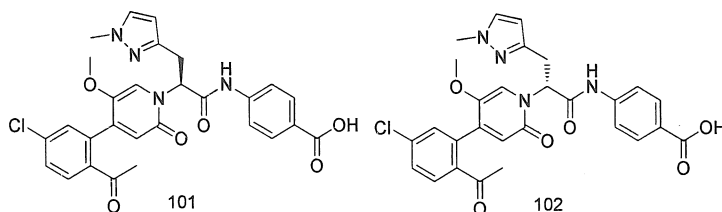
MS m/z (ESI): 549,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,96-5,94 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ 101, 102

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 101

Axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanamido)benzoic 102



Hợp chất 100 (40mg, 72,86 μmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 μm ; pha động: n-hexan: ethanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 30:70, tốc độ dòng: 7,0ml/phút) Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 101 (15mg) và hợp chất 102 (15mg).

Hợp chất 101:

MS m/z (ESI): 549,2 $[M+1]$

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 16,341 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μm (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/ethanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,03 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

Hợp chất 102:

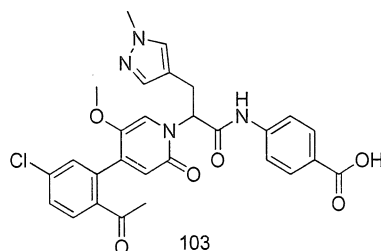
MS m/z (ESI): 549,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 9,904 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10,03 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

Ví dụ 103

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propanamido)benzoic 103



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 4-(bromometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO 2015090599”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 103 (40mg).

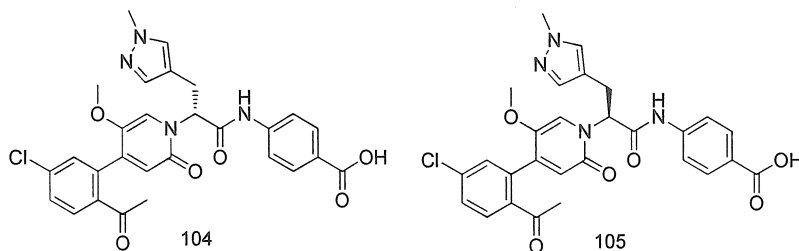
MS m/z (ESI): 549,2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,57 (s, 3H).

Ví dụ 104, 105

Axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propanamido)benzoic 104

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propanamido)benzoic 105



Hợp chất 103 (300mg, 546,47 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 μ m; pha động: ethanol (chứa 0,01%) = 100, tốc độ dòng: 7,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 104 (120mg) và hợp chất 105 (120mg).

Hợp chất 104:

MS m/z (ESI): 549,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 3,778 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: ethanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 100).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,82-5,80 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,45-3,24 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

Hợp chất 105:

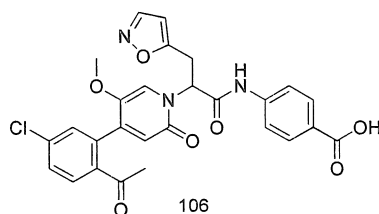
MS m/z (ESI): 549,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 5,535 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 100).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,82-5,80 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,45-3,24 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ví dụ 106

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(isoxazol-5-yl)propanamido)benzoic 106



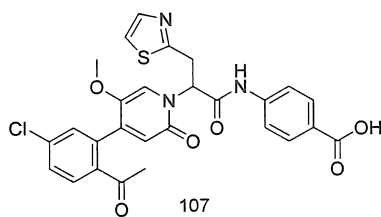
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 5-bromometylisoxazol (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(7), 3471-3488”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 106 (55mg).

MS m/z (ESI): 536,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,47-8,46 (s, 1H), 7,93-7,94 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,86-7,85 (d, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,44-7,43 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,23-6,22 (d, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

Ví dụ 107

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(thiazol-2-yl)propanamido)benzoic 107



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 74, hợp chất ban đầu 74a được thay bằng 2-bromomethylthiazol (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2014065413”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 107 (20mg).

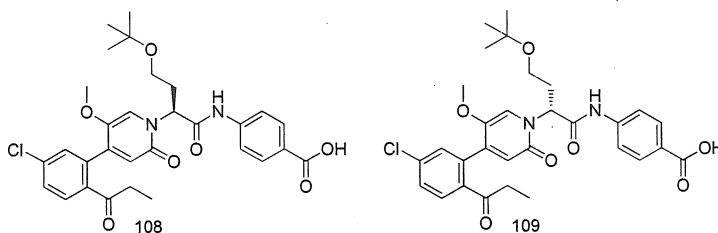
MS m/z (ESI): 551,9 [M+1]

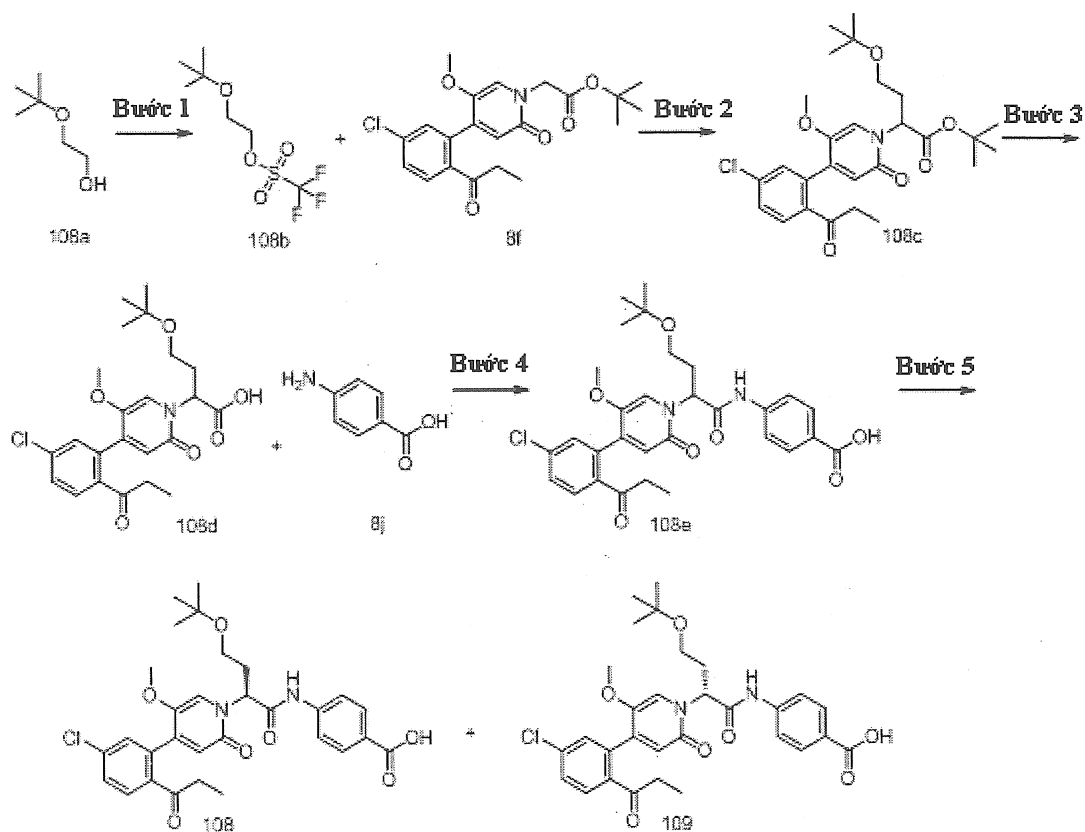
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,75-7,71 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 108, 109

Axit (S)-4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 108

Axit (R)-4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 109





Bước 1

2-(*tert*-Butoxy)ethyl triflometansulfonat 108b

2-*tert*-butoxyetanol 108a (300mg, 2,54mmol) được hoà tan trong 8ml điclorometan, tiếp theo 2,6-đimetylpyridin (299,22mg, 2,79mmol) được thêm trong bể đá, và triflometansulfonic anhydrit (787,87mg, 2,79mmol) được thêm từng giọt. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ trong bể đá, để ấm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 30ml điclorometan, và được rửa bằng 20ml nước. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 108b (550mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2

tert-Butyl 4-(*tert*-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)butyrat 108c

Hợp chất 8f (148mg, 364,65 μ mol) và hợp chất thô 108b (182,50mg, 729,30 μ mol) được hoà tan trong 15ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C, được thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,46ml, 1,46mmol), và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 5ml nước ở -78°C để ngừng phản ứng, để ấm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thêm 20ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (35ml $\times$ 3), Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (25ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 108c (120mg, hiệu suất: 65,0%).

MS m/z (ESI): 506,5 [M+1]

Bước 3

Axit 4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butyric 108d

Hợp chất 108c (120mg, 237,14 μ mol) được hoà tan trong hỗn hợp dung môi chứa 8ml etanol và 4ml tetrahydrofuran, và lithi hydroxit (49,75mg, 1,19mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được để ấm đến 50°C và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ, thêm 15ml nước, thêm axit clohydric 3M để điều chỉnh độ pH đến 6, và được chiết bằng etyl axetat (20ml $\times$ 3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng natri clorua bão hoà (20ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 108d (106mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI):450,4 [M+1]

Bước 4

Axit 4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 108e

Hợp chất thô 108d (106mg, 235,59 μ mol) được hoà tan trong 15ml etyl axetat, và sau đó *N,N*-diisopropyletylamin (304,48mg, 2,36mmol), hợp chất 8j (35,54mg, 259,16 μ mol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 599,70mg, 942,38 μ mol) được thêm vào. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được để ấm đến 80°C, và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 20ml nước, thêm axit clohydric 3M để điều chỉnh độ pH đến 5, và được chiết bằng etyl axetat (20ml $\times$ 3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detector2, axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 108e (60mg, hiệu suất: 44,8%).

MS m/z (ESI): 569,5 [M+1]

Bước 5

Axit (S)-4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 108

Axit (R)-4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 109

Hợp chất 108e (60mg, 105,44 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột sắc ký SuperChiral S-AD (Chiralway), 2 cm đường kính trong*Chiều dài 25cm, 5 μ m; pha động: cacbon đioxit: etanol: dietylamín = 60:40:0,05, tốc độ dòng: 50g/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 108 (22mg) và hợp chất 109 (22mg).

Hợp chất 108:

MS m/z (ESI):569,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,518 phút, độ tinh khiết không đối xứng 100% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6 * 150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50 /50(thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,70 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 1,00 (t, 3H).

Hợp chất 109:

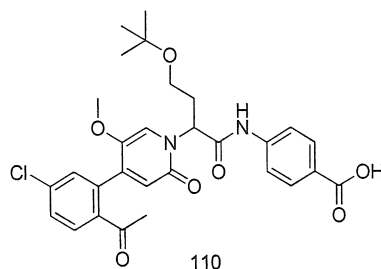
MS m/z (ESI):569,4 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 5,172 phút, độ tinh khiết không đối xứng 99,7% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6 * 150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50 /50(thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 1,00 (t, 3H).

Ví dụ 110

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)butanamido)benzoic 110



Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 110 (30mg).

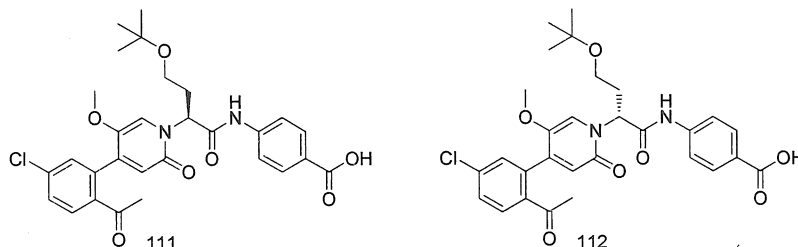
MS m/z (ESI): 555,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,49-2,36 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Ví dụ 111, 112

Axit (S)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)butanamido)benzoic 111

Axit (R)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)butanamido)benzoic 112



Hợp chất 110 (1,2g, 2,16mmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột sắc ký: SuperChiral S-AD (Chiralway), 2 cm đường kính trong*Chiều dài 25cm, 5 μm ; pha động: cacbon đioxit: etanol: dietylamin = 60: 40:0,05, tốc độ dòng: 50g/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 111 (500mg) và hợp chất 112 (450mg).

Hợp chất 111:

MS m/z (ESI):555,1 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 16,803 phút, độ tinh khiết không đối xứng 100% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 70 / 30 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,99 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,18 (s, 9H).

Hợp chất 112:

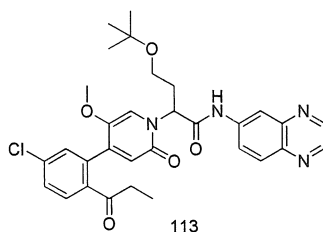
MS m/z (ESI): 555,1 $[\text{M}+1]$

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 4,247 phút, độ tinh khiết không đối xứng 100% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 70 / 30 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,99 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,18 (s, 9H).

Ví dụ 113

4-(*tert*-Butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(quinoxalin-6-yl)butanamit 113



Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8j được sử dụng ở bước 4 được thay bằng 6-aminoquinoxalin (điều chế được bằng

phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2013006792”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 113 (35mg).

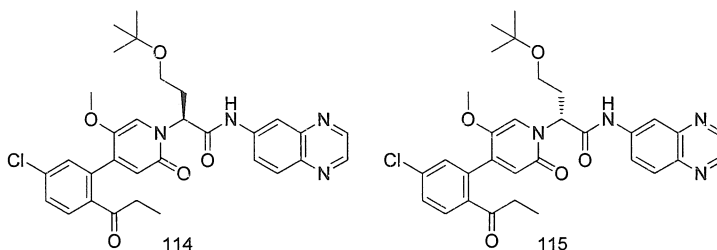
MS m/z (ESI): 577,3 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85-8,83 (d, 1H), 8,80-8,79 (d, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,08-8,06 (d, 1H), 8,02-7,97 (dd, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,60-3,55 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 3H)

Ví dụ 114, 115

(*S*)-4-(*tert*-Butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxypyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(quinoxalin-6-yl)butanamit 114

(*R*)-4-(*tert*-Butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxypyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(quinoxalin-6-yl)butanamit 115



Hợp chất 113 (65mg, 112,64 μmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột sắc ký SuperChiral S-AD (Chiralway), 2,1 cm đường kính trong*Chiều dài 25cm, 5 μm ; pha động: etanol: axetonitril: dietylamin = 15:85 : 0,05, tốc độ dòng: 1,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 114 (20mg) và hợp chất 115 (20mg).

Hợp chất 114:

MS m/z (ESI):577,3 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 17,031 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 30/70 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10,50 (s, 1H), 8,85-8,83 (d, 1H), 8,80-8,79 (d, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,08-8,06 (d, 1H), 8,02-7,97 (dd, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 3H).

Hợp chất 115:

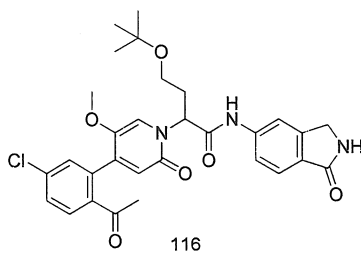
MS m/z (ESI): 577,3 $[M+1]$

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 7,416 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 30/70 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10,50 (s, 1H), 8,85-8,83 (d, 1H), 8,80-8,79 (d, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,08-8,06 (d, 1H), 8,02-7,97 (dd, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,60-3,55 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 3H).

Ví dụ 116

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-*N*-(1-oxoisindolin-5-yl)butanamit 116



Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được sử dụng ở bước 2 được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được sử dụng ở bước 4 được thay bằng 5-aminoisoinđolin-1-on (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO 2012092880”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 116 (35mg).

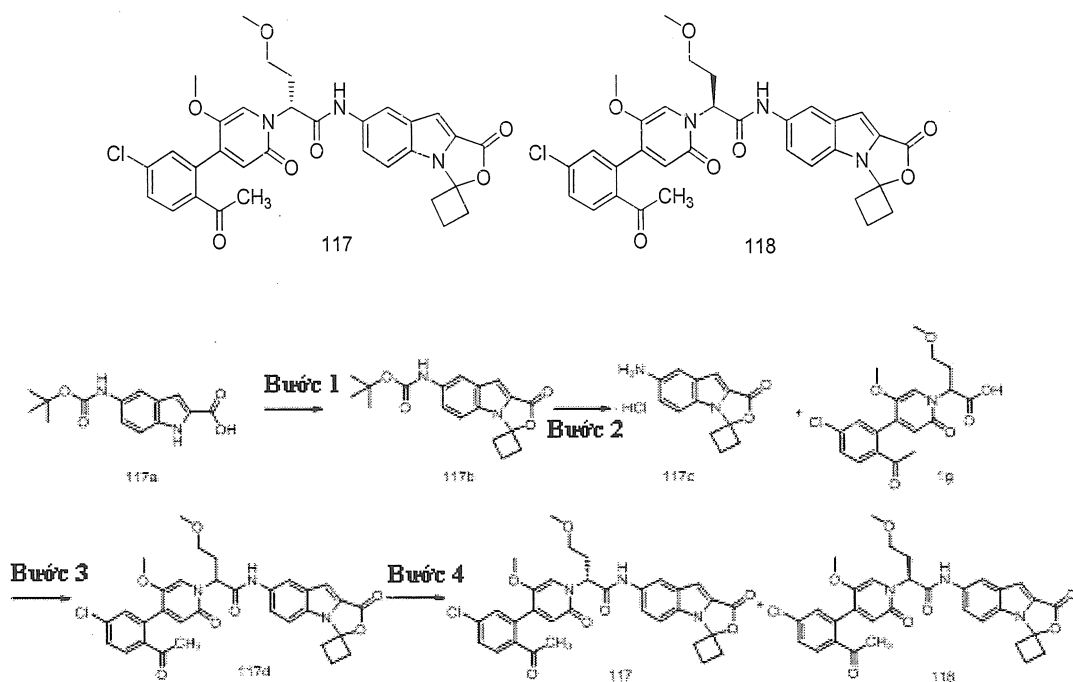
MS m/z (ESI): 566,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,41-3,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30-2,51 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Ví dụ 117, 118

(*R*)-2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxi-*N*-(1'-oxo-1'*H*-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-*a*]indol]-7'-yl)butanamit 117

(*S*)-2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxi-*N*-(1'-oxo-1'*H*-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-*a*]indol]-7'-yl)butanamit 118



Bước 1

tert-butyl (1'-oxo-1'*H*-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-*a*]indol]-7'-yl)carbamate 117b

axit 5-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-1*H*-indol-2-carboxylic 117a (4,5g, 16,29mmol, điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số "WO2012162482") được hoà tan trong 160ml tetrahydrofuran. *N,N*-carbonyldiimidazol (5,82g, 32,57mmol) được thêm trong bể đá, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1,5 giờ. Sau khi làm lạnh đến 0°C, dung dịch phản ứng được thêm từng giọt xyclobutanon (2,85g, 40,72mmol) và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (6,44g, 42,35mmol), và được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Dung dịch phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ hầu hết tetrahydrofuran. Phần cặn được rót vào 150ml nước đá, thêm axit clohydric 3M để điều chỉnh độ pH đến khoảng 5, và được chiết bằng ethyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (40ml × 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 117b (2,7g, hiệu suất: 50,5%).

MS *m/z* (ESI): 329,5 [*M*+1]

Bước 2

7'-Amino-1'*H*-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-*a*]indol]-1'-on hydroclorua 117c

Hợp chất 117b (4,9g, 14,92mmol) được hoà tan trong 30ml tetrahydrofuran, tiếp theo dung dịch 4M chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (22,38ml, 89,54mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được để ấm đến 45°C và được khuấy trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm 40ml hỗn hợp dung môi chứa ethyl axetat và *n*-hexan (thể tích/thể tích=1:5), được khuấy, và lọc. Bánh lọc được thu gom để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 117c (3,9 g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS m/z (ESI): 229,4 [M+1]

Bước 3

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxo-*N*-(1'-oxo-1'*H*-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-*a*]indol]-7'-yl)butanamit 117d

Hợp chất 1g (400mg, 1,02mmol) được thêm vào 12ml *N,N*-đimetylformamit, tiếp theo là thêm O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetrametyluroni hexaflophosphat (578,94mg, 1,52mmol), *N,N*-điisopropyletylamin (0,708ml, 4,06mmol) và hợp chất thô 117c (268,86mg, 1,02mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được làm nóng đến 40°C và được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 50ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà, và được chiết bằng etyl axetat (100ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (50ml×3), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng silicagel sắc ký với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 117d (400mg, hiệu suất: 58,7%).

MS m/z (ESI): 604,5 [M+1]

Bước 4

(*R*)-2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxo-*N*-(1'-oxo-1'*H*-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-*a*]indol]-7'-yl)butanamit 117

(*S*)-2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxo-*N*-(1'-oxo-1'*H*-spiro[xyclobutan-1,3'-oxazolo[3,4-*a*]indol]-7'-yl)butanamit 118

Hợp chất 117d (510mg, 0,84mmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5μm; pha động: etanol = 100, tốc độ dòng: 8,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 117 (150mg) và hợp chất 118 (135mg).

Hợp chất 117:

MS m/z (ESI):604,6 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,666 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,48-7,47 (dd, 1H), 7,29-7,28 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,95-5,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 3H).

Hợp chất 118:

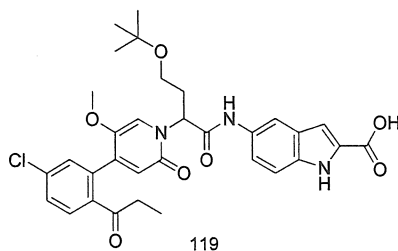
MS m/z (ESI):604,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 11,473 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,48-7,47 (dd, 1H), 7,29-7,28 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,95-5,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 3H).

Ví dụ 119

Axit 5-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)-1H-indol-2-carboxylic 119



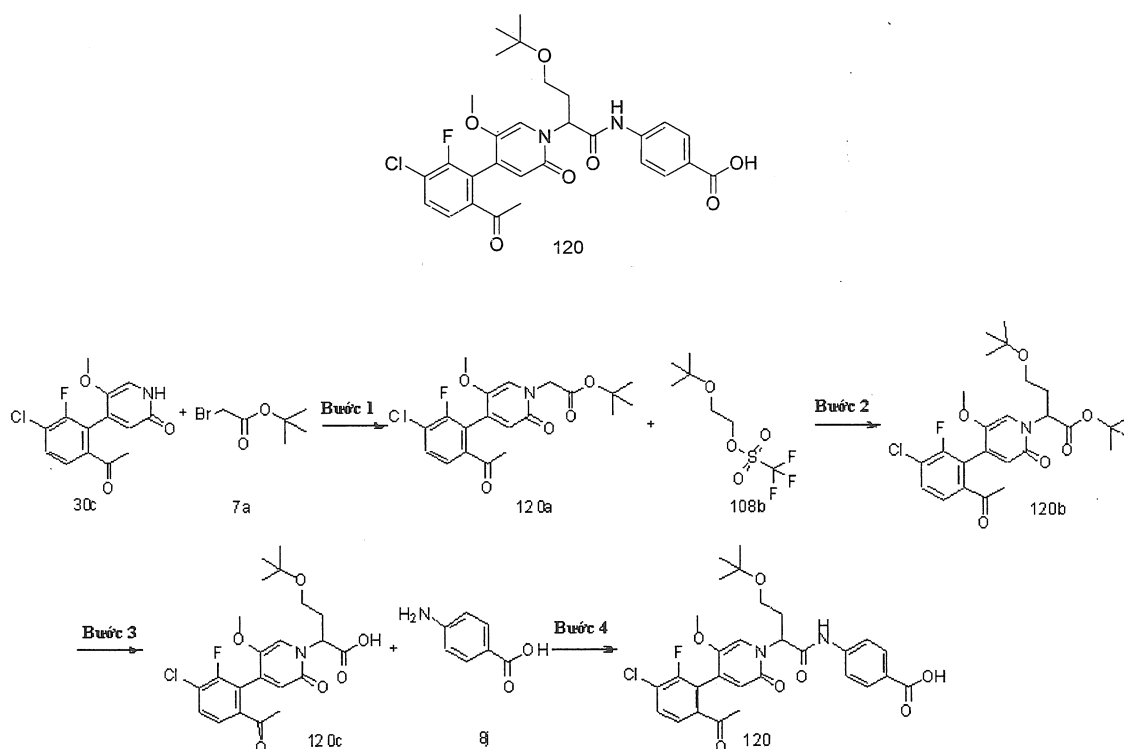
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng axit 5-amino-1H-indol-2-carboxylic (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128 (37), 12162-12168"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 119 (20mg).

MS m/z (ESI): 608,6 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 1,00 (t, 3H).

Ví dụ 120

Axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)butanamido)benzoic 120



Bước 1

2-(4-(6-Axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat 120a

Hợp chất 30c (300mg, 1,01mmol), hợp chất 7a (217,68mg, 1,12mmol) và xesi cacbonat (661,13mg, 2,03mmol) được hoà tan trong 10ml N,N-đimetylformamit. Dung dịch phản ứng được để ấm đến 65°C và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 20ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (20ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml × 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải C để thu được hợp chất nêu ở đề mục 120a (300mg, hiệu suất: 72,1%).

MS m/z (ESI): 410,4 [M+1]

Bước 2 đến Bước 4

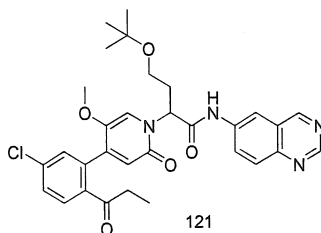
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng 120a, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 120 (35mg).

MS m/z (ESI): 573,5 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,83-7,76 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,82-5,76 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,47 (d, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,04 (d, 9H).

Ví dụ 121

4-(*tert*-Butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(quinazolin-6-yl)butanamit 121



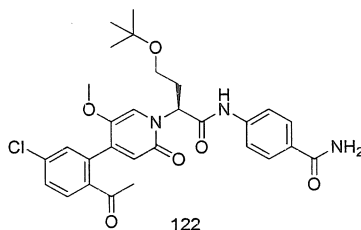
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng hợp chất 23a, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 121 (20mg).

MS m/z (ESI): 577,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,83-5,78 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,54-2,40 (m, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,12 (t, 3H).

Ví dụ 122

(*S*)-4-(2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-(*tert*-butoxy)butanamido)benzamidit 122



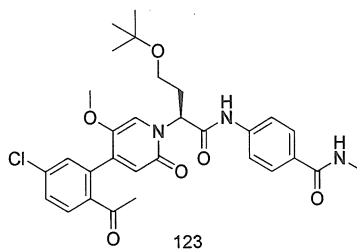
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 11, hợp chất ban đầu 5 được thay bằng hợp chất 111, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 122 (40mg).

MS m/z (ESI): 554,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,63 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 4H), 7,73 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Ví dụ 123

(*S*)-4-(2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-(*tert*-butoxy)butanamido)-*N*-metylbenzamidit 123



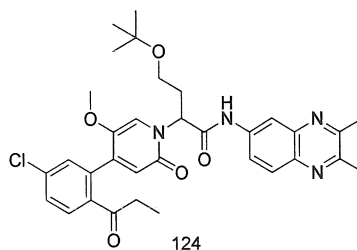
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 13, hợp chất ban đầu 5 được thay bằng hợp chất 111, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 123 (40mg).

MS m/z (ESI): 568,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,73 (br, 1H), 7,76-7,65 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,26-6,24 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,03 (d, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,20 (s, 9H).

Ví dụ 124

4-(*tert*-Butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(2,3-đimetylquinoxalin-6-yl)butanamit 124



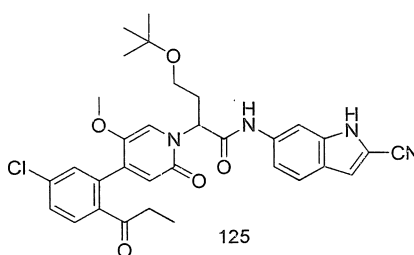
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8j được sử dụng ở bước 4 được thay bằng 2,3-đimetyl-6-quinoxalinamin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012,20(7), 2227-2234”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 124 (15mg).

MS m/z (ESI): 605,3 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,45-8,42 (d, 1H), 7,92-7,90 (d, 1H), 7,90-7,86 (dd, 1H), 7,85-7,82 (d, 1H), 7,57-7,52 (dd, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 3H).

Ví dụ 125

4-(*tert*-Butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(2-xyano-1*H*-indol-6-yl)butanamit 125



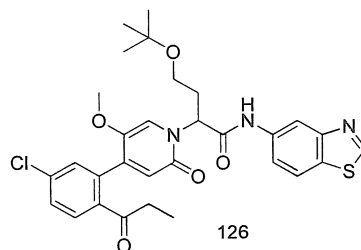
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 6-amino-1*H*-indol-2-carbonitril (điều chế được theo Công bố đơn quốc tế số “WO20160271105”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 125 (30mg).

MS m/z (ESI): 589,5 $[M+1]$

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,61-7,59 (d, 1H), 7,58-7,57 (dd, 1H), 7,38-7,37 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25-7,18 (dd, 1H), 7,16-7,15 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,95-5,90 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 3H).

Ví dụ 126

N-(Benzo[*d*]thiazol-5-yl)-4-(*tert*-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)butanamit 126



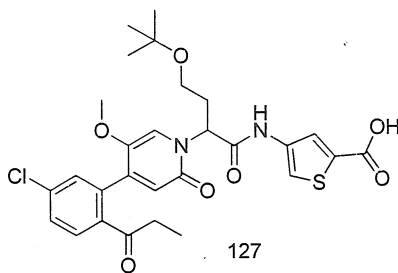
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng benzo[*d*]thiazol-5-amin (điều chế được theo Công bố đơn quốc tế số “WO2013142266”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 126 (35mg).

MS m/z (ESI): 582,2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,03-8,00 (d, 1H), 7,84-7,82 (d, 1H), 7,68-7,69 (d, 1H), 7,57-7,54 (dd, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,11-1,09 (m, 3H).

Ví dụ 127

Axit 4-(4-(tert-butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)thiophen-2-carboxylic 127



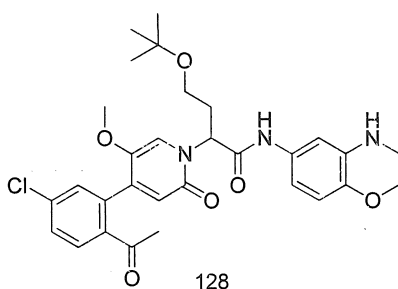
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng axit 4-aminothiophen-2-carboxylic (điều chế được theo đơn yêu cầu cấp patent số “*Journal of the American Chemical Society*, 1999, 121 (34), 7751-7759”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 127 (20mg).

MS m/z (ESI): 575,3 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, 1H), 7,82-7,80 (d, 1H), 7,58-7,55 (d, 1H), 7,38-7,36 (d, 1H), 7,33-7,31 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 3H).

Ví dụ 128

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(3,4-đihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)butanamit 128



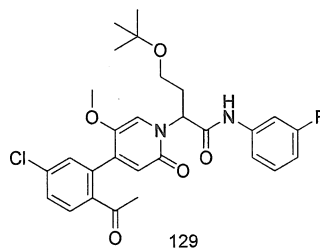
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 3,4-đihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-amin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25 (10), 2122-2128"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 128 (23mg).

MS m/z (ESI): 568,1 [$M+1$]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,98 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51-7,48 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75-6,71 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,22 (s, 9H).

Ví dụ 129

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(3-flophenyl)butanamit 129



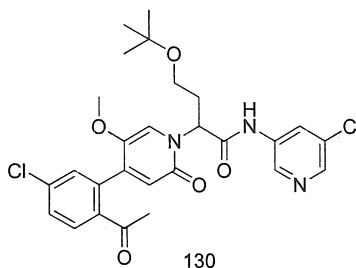
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 3-floanilin, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 129 (20mg).

MS m/z (ESI): 529,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,67 (br, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,79 (br, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,22 (m, 9H).

Ví dụ 130

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(5-clopyridin-3-yl)butanamit 130



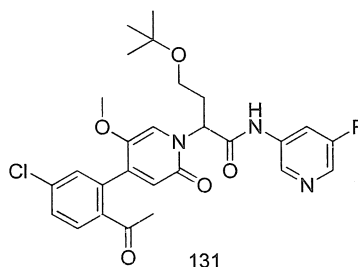
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 5-clopyridin-3-amin (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2006067445”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 130 (25mg).

MS m/z (ESI): 546,0 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,86-5,81 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58-3,40 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,53-2,39 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Ví dụ 131

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(5-flopyridin-3-yl)butanamit 131



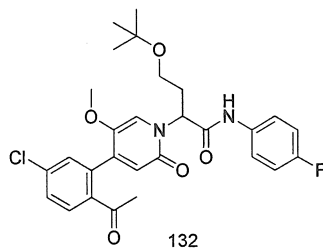
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 5-flopyridin-3-amin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, 42 (18), 3701-3710"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 131 (25mg).

MS m/z (ESI): 530,1 $[\text{M}+1]$

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,86-5,81 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58-3,40 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,53-2,39 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Ví dụ 132

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(4-flophenyl)butanamit 132



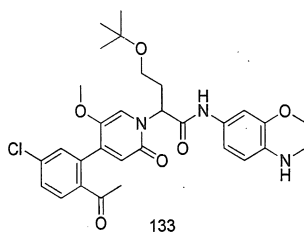
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được sử dụng ở bước 2 được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được sử dụng ở bước 4 được thay bằng 4-floanilin, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 132 (20mg).

MS m/z (ESI): 529,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,37 (br, 1H), 7,72-7,70 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,78 (br, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54-3,52 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,22 (m, 9H).

Ví dụ 133

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)butanamit 133



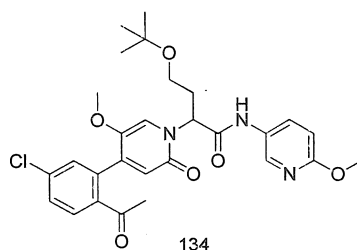
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(1), 71-90"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 133 (19mg).

MS m/z (ESI): 568,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,50-7,48 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,27-2,24 (m, 1H), 1,22 (s, 9H).

Ví dụ 134

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)butanamit 134



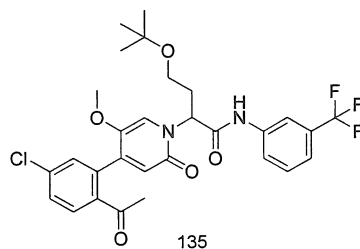
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 6-metoxypyridin-3-amin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong “*Tetrahedron Letters*, 2010, 51 (5), 786-789”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 134 (25mg).

MS m/z (ESI): 542,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,85-5,82 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,58-3,40 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51-2,33 (m, 2H), 1,19 (s, 9H).

Ví dụ 135

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(3-(triflometyl)phenyl)butanamit 135



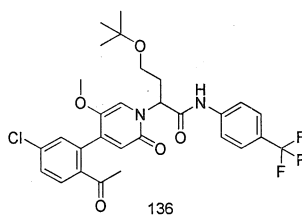
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 3-(triflometyl)anilin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81 (12), 5120-5127 "), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 135 (15mg).

MS m/z (ESI): 579,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,53 (br, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,78 (br, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,22 (s, 9H).

Ví dụ 136

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)butanamit 136



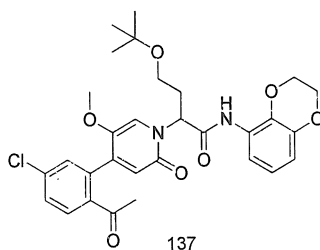
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 4-(triflometyl)anilin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Organic Chemistry*, 2009, 74 (12), 4542-4546"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 136 (20mg).

MS m/z (ESI): 579,2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,70 (br, 1H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,62-61 (m, 2H), 7,52-7,51(m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 3H), 3,54 (br, 2H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,54-2,52 (m, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,23-1,21 (m, 9H).

Ví dụ 137

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(2,3-đihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-yl)butanamit 137



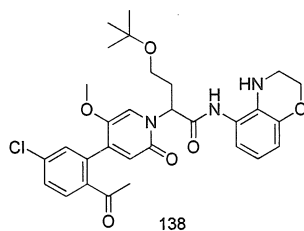
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 2,3-đihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-amin (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2012092880”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 137 (30mg).

MS m/z (ESI): 569,2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,32-4,30 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,21 (m, 9H).

Ví dụ 138

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(3,4-đihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-5-yl)butanamit 138



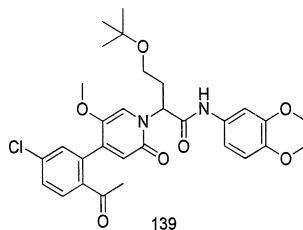
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-5-amin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60 (6), 2401-2410"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 138 (21mg).

MS m/z (ESI): 568,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52-7,49 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,72-6,70 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58-3,55 (m 2H), 3,48 (s, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,52(s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,23(s, 9H).

Ví dụ 139

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(tert-butoxy)-N-(2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-yl)butanamit 139



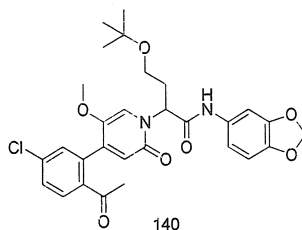
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-amin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Chemical Communications*, 2012,48 (64), 7982-7984"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 139 (30mg).

MS m/z (ESI): 569,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,05 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,78-5,77 (m, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,51-3,52 (m, 2H), 2,61-2,62 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,22-2,26 (s, 1H), 1,22 (m, 9H).

Ví dụ 140

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-(*tert*-butoxy)butanamit 140



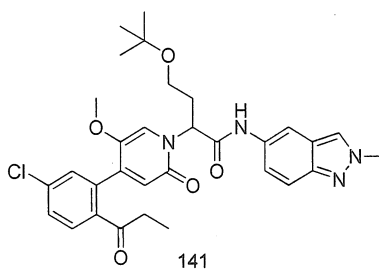
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được sử dụng ở bước 2 được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được sử dụng ở bước 4 được thay bằng benzo[d][1,3]dioxol-5-amin (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent số "CN105348251"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 140 (25mg).

MS m/z (ESI): 555,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55-3,42 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 2H), 1,19 (s, 9H).

Ví dụ 141

4-(*tert*-Butoxy)-2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(2-metyl-2H-carbazol-5-yl)butanamit 141



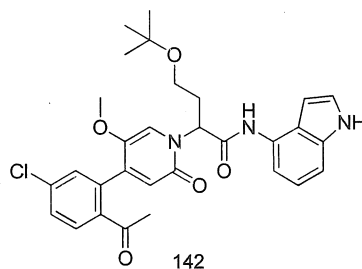
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8j được thay bằng hợp chất 18a, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 141(25mg).

MS m/z (ESI): 579,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,87-5,84 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53-2,37 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,19 (s, 9H).

Ví dụ 142

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(1H-indol-4-yl)butanamit 142



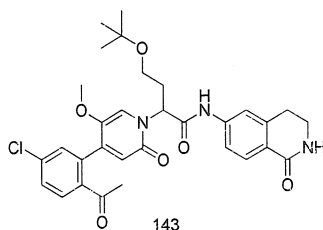
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 1H-indol-4-amin (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48 (9), 3417-3427"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 142 (25mg).

MS m/z (ESI): 550,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,03-5,99 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62-3,47 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,54-2,40 (m, 2H), 1,20 (s, 9H).

Ví dụ 143

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)butanamit 143



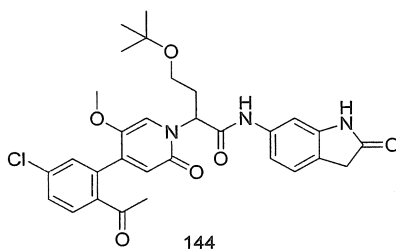
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 6-amino-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent số “CN103804358”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 143 (20mg).

MS m/z (ESI): 580,6 $[M+1]$

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,69 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,22 (s, 9H).

Ví dụ 144

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(2-oxoindolin-6-yl)butanamit 144



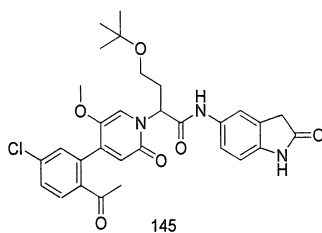
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 6-aminoindol-2-on (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2009079767”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 144 (25mg).

MS m/z (ESI): 566,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,58-3,46 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,47-2,32 (m, 2H), 1,20 (s, 9H).

Ví dụ 145

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-(*tert*-butoxy)-N-(2-oxoindolin-5-yl)butanamit 145



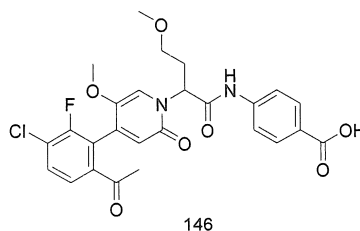
Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 108e trong Ví dụ 108, hợp chất ban đầu 8f được thay bằng hợp chất ban đầu 7b, và hợp chất ban đầu 8j được thay bằng 5-aminoindol-2-on (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2013, 21 (7), 1724-1734"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 145 (25mg).

MS m/z (ESI): 566,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53-2,36 (m, 2H), 1,19 (s, 9H).

Ví dụ 146

Axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)benzoic 146



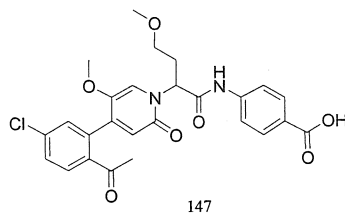
Theo phương pháp tổng hợp trong Ví dụ 30, hợp chất ban đầu 4a được thay bằng hợp chất 1b, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 146 (35mg).

MS m/z (ESI): 531,4 $[M+1]$

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,99 (m, 2H), 7,78-7,68 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,89-5,77 (m, 1H), 3,69 (d, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,44-2,38 (m, 1H).

Ví dụ 147

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxybutanamido)benzoic 147



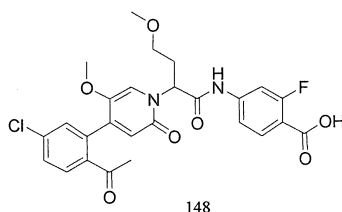
Theo phương pháp tổng hợp trong Ví dụ 1, hợp chất ban đầu 1h được thay bằng hợp chất 4c, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 147 (20mg).

MS m/z (ESI): 513,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,46-7,45 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,72-5,70 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 2H).

Ví dụ 148

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-2-flobenzoic 148



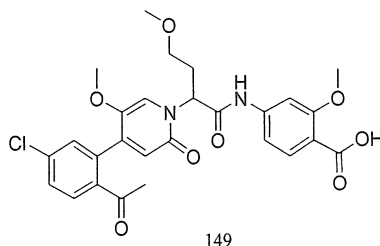
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 1, hợp chất ban đầu 1h được thay bằng methyl 4-amino-2-flobenzoat (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2013068467”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 148 (15mg).

MS m/z (ESI): 531,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,64-7,62 (dd, 1H), 7,61-7,58 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 1H), 7,40-7,38 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,72-5,70 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 2H).

Ví dụ 149

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-2-metoxybenzoic 149



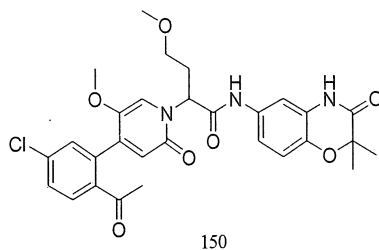
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 1, hợp chất ban đầu 1h được thay bằng methyl 4-amino-2-metoxibenzoat (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO 2016053794”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 149 (42mg).

MS m/z (ESI): 543,5 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,74-5,70 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,38-2,36 (m, 2H)

Ví dụ 150

2-(4-(2-Axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-(2,2-đimetyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)-4-metoxibutanamit 150



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 117, hợp chất ban đầu 117c được thay bằng 6-amino-2,2-đimetyl-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-on (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong đơn yêu cầu cấp patent số “JP 2008013527”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 150 (40mg).

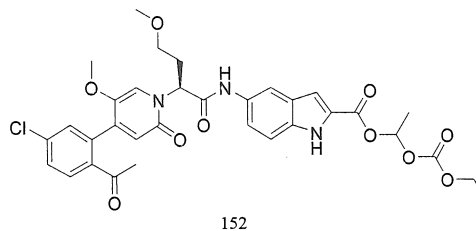
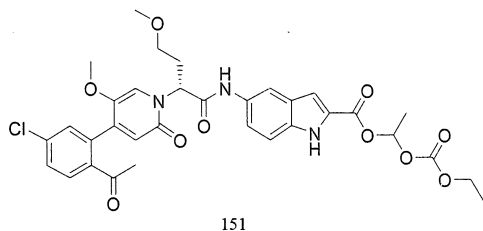
MS m/z (ESI): 566,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,64 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,64-7,62 (dd, 1H), 7,47-7,46 (d, 1H), 7,39-7,38 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12-7,09 (dd, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,72-5,70 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,37 (s, 6H)

Ví dụ 151

1-((Etoxyacbonyl)oxy)etyl 5-((R)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-1H-indol-2-carboxylat 151

1-((Etoxyacbonyl)oxy)etyl 5-((S)-2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metoxibutanamido)-1H-indol-2-carboxylat 152



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 14, 15, hợp chất ban đầu 14a được thay bằng axit 5-nitro-1H-indol-2-carboxylic (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong đơn yêu cầu cấp patent số "US20160282369"), hợp chất ban đầu 14b được thay bằng 1-cloetyletyl cacbonat (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Tetrahedron Letters*, 2016, 57 (14), 1619-1621"), và hợp chất ban đầu 4b được thay bằng hợp chất 1g. Sau khi tách không đối xứng (điều kiện tách: cột sắc ký SuperChiral S-AD (Chiralway), 2 cm đường kính trong * Chiều dài 25cm, 5 μm ; pha động: cacbon đioxit: isopropanol = 70:30, tốc độ dòng: 50g/phút), các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở các đề mục 151 (90mg) và 152 (96mg).

Hợp chất 151:

MS m/z (ESI): 668,6 $[M+1]$

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 25,596 phút, độ tinh khiết không đối xứng 99,3% (cột sắc ký: Lux® Amylose-1 (AD) 4,6*150 mm 5µm (với cột bảo vệ); tốc độ dòng: 1ml/phút; pha động: etanol / n-hexan = 50/50 (thể tích/thể tích)).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,98 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21-7,20 (d, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,24-1,20 (m, 3H)

Hợp chất 152:

MS m/z (ESI): 668,5 [M+1]

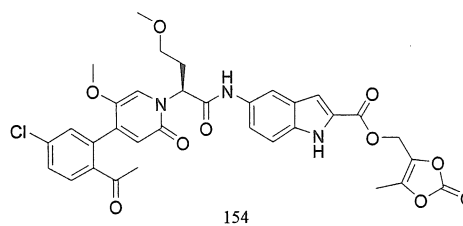
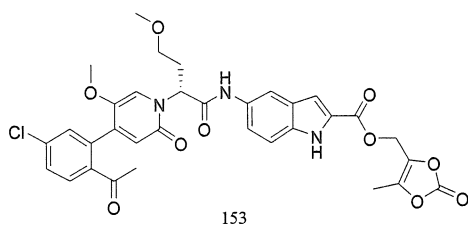
Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 11,905 phút, độ tinh khiết không đối xứng 100% (cột sắc ký: Lux® Amylose-1 (AD) 4,6*150 mm 5µm (với cột bảo vệ); tốc độ dòng: 1ml/phút; pha động: etanol / n-hexan = 50/50 (thể tích/thể tích)).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,98 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21-7,20 (d, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,24-1,20 (m, 3H)

Ví dụ 153, 154

(5-Metyl-2-oxo-1,3-đioxol-4-yl)metyl (*R*)-5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl))-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxobutanamido)-1*H*-indol-2-carboxylat 153

(5-Metyl-2-oxo-1,3-đioxol-4-yl)metyl (*S*)-5-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl))-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metoxobutanamido)-1*H*-indol-2-carboxylat 154



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 14, 15, hợp chất ban đầu 14a được thay bằng axit 5-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-1H-indol-2-carboxylic (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129 (17), 5384-5390"), hợp chất ban đầu 14b được thay thế bằng 4-(clometyl)-5-metyl-1,3-đioxol-2-on (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong đơn yêu cầu cấp patent số "CN103450146"), và hợp chất ban đầu 4b được thay thế bằng hợp chất 1g. Sau khi tách không đối xứng (điều kiện tách: không đối xứng điều chế cột CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 μ m; pha động: metanol: etanol = 50 : 50, tốc độ dòng: 10ml/phút), các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở các đề mục 153 (60mg) và 154 (25mg).

Hợp chất 153:

MS m/z (ESI): 664,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 7,129 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); tốc độ dòng: 1ml/phút; pha động: metanol/etanol = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,47-7,45 (d, 1H), 7,44-7,41 (dd, 1H), 7,40-7,38 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19-7,18 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,23 (s, 3H)

Hợp chất 154:

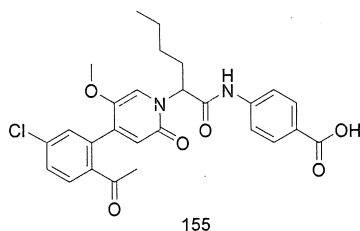
MS m/z (ESI): 664,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,579 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE, 4,6*150 mm, 5 μ m; tốc độ dòng: 1ml/phút; pha động: metanol/etanol = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,47-7,457 (d, 1H), 7,44-7,41 (dd, 1H), 7,40-7,38 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19-7,18 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,23 (s, 3H)

Ví dụ 155

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)hexanamido)benzoic 155



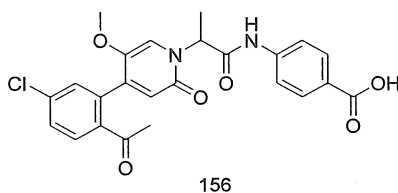
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng butyl triflometansulfonat (điều chế được bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "Perkin 1,2000, (4), 571-574"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 155 (25mg).

MS m/z (ESI): 511,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD $_3$ OD) δ 8,01 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 4H), 0,98 (t, 3H).

Ví dụ 156

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanamido)benzoic 156



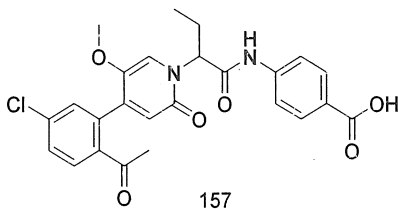
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng iodoetan, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 156 (30mg).

MS m/z (ESI): 469,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,03 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,11-6,06 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,77-1,75 (m, 3H).

Ví dụ 157

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanamido)benzoic 157



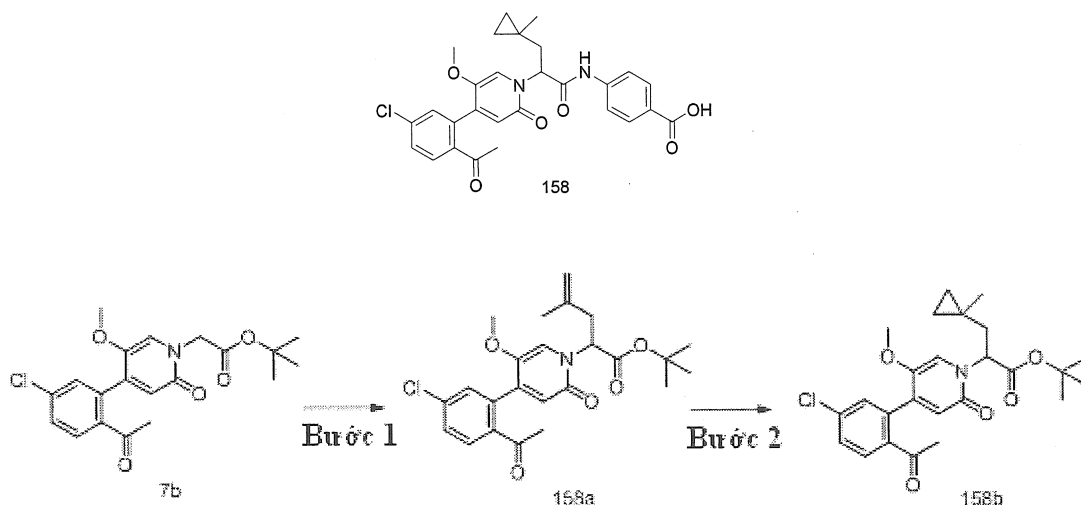
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng iodoetan, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 157 (6mg).

MS m/z (ESI): 483,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,04 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 3H).

Ví dụ 158

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metylxcyclopropyl)propanamido)benzoic 158



Bước 1

tert-Butyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pent-4-enoat 158a

Hợp chất 7b (250mg, 638,01 μ mol) được hoà tan trong 10ml tetrahydrofuran. Sau khi làm lạnh đến -78°C , dung dịch phản ứng được thêm 3-bromo-2-metylpropan (172,26mg, 1,28mmol) và dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit (427,02mg, 2,55mmol) trong tetrahydrofuran và được khuấy trong 1 giờ ở -78°C . Dung dịch phản ứng được thêm dung dịch amoni clorua bão hoà để ngừng phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 158a (250mg, hiệu suất: 87,87%).

Bước 2

tert-Butyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(1-metylxcyclopropyl)propanoat 158b

Trong bể đá, dietyl kẽm (2,69mmol, 2,69ml) được hoà tan trong 15ml điclometan, tiếp theo dung dịch chứa axit trifloaxetic (306,82mg, 2,69mmol) trong

điclometan được thêm vào từ từ từng giọt, tiếp theo là thêm từng giọt dung dịch chứa diiodometan (720,72mg, 2,69mmol) trong điclometan và dung dịch cuối chứa hợp chất đã điều chế sơ bộ 158a (60mg, 134,55 μ mol) trong điclometan. Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được làm lạnh trong bồn đá, thêm 10ml axit clohydric, và được chiết bằng etyl axetat (50ml $\times$ 3). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 158b (50mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

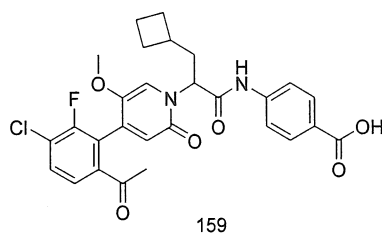
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7d được thay bằng hợp chất thô 158b, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 158 (10mg).

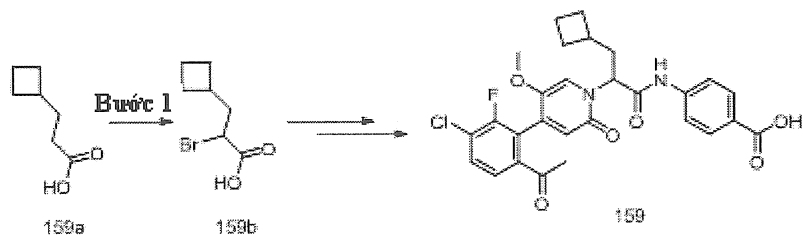
MS m/z (ESI): 523,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10,52 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,87-7,85 (d, 1H), 7,77-7,76 (d, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 7,59-7,56 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,39-7,38 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,01-5,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,42-0,38 (m, 1H), 0,35-0,31 (m, 1H), 0,30-0,25 (m, 2H).

Ví dụ 159

Axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 159





Axit 3-xyclobutylpropionic 159a (500mg, 3,90mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Organic Process Research & Development*, 2008, 12 (2), 183-191") được hoà tan trong 5ml cacbon tetracolorua, tiếp theo phospho tribromua (1,06g, 3,90mmol) và brom (1,56g, 9,75mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được làm nóng đến 85°C và được khuấy trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rửa bằng dung dịch natri bisulfat bão hoà. Pha hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 159b (300mg, hiệu suất: 37,14%).

Theo phương pháp tổng hợp trong Ví dụ 30, hợp chất ban đầu 4a được thay bằng hợp chất 159b, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 159 (60mg).

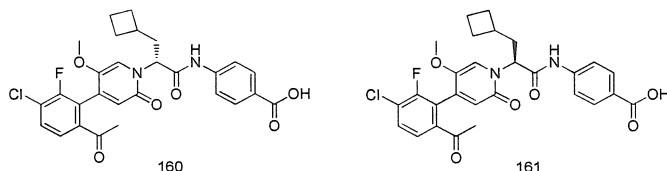
MS m/z (ESI): 541,1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,74 (br, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,85-7,75 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,72-5,66 (m, 1H), 3,65 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 3H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 4H).

Ví dụ 160, 161

Axit (R)-4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 160

Axit (S)-4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 161



Hợp chất 159 (50mg, 92,43 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột sắc ký: SuperChiral S-AD (Chiralway), 0,46 cm đường kính trong*15 cm chiều dài, 5 μ m; pha động: cacbon đioxit: etanol: dietylamín = 60: 40:0,05, tốc độ dòng: 50g/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 160 (20mg) và hợp chất 161 (20mg).

Hợp chất 160:

MS m/z (ESI): 541,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 6,264 phút, (cột sắc ký: Lux Amylose-1 (AD) 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 70/30 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, 2H), 7,73-7,63 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,76-5,70 (m, 1H), 3,65 (d, 3H), 2,34 (d, 3H), 2,29-2,21 (m, 3H), 2,06-1,43 (m, 6H).

Hợp chất 161:

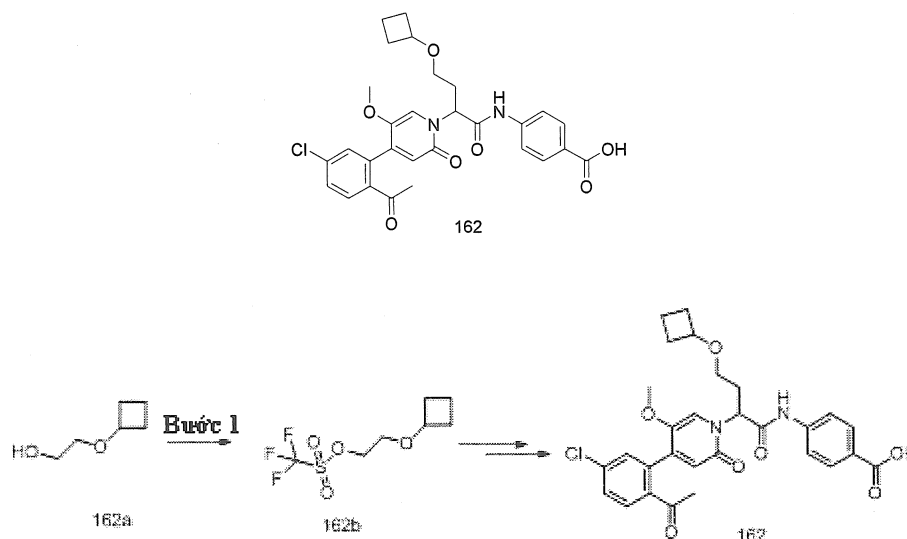
MS m/z (ESI):541,4 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 9,045 phút, (cột sắc ký: Lux Amylose-1 (AD) 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 70/30 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, 2H), 7,73-7,63 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,76-5,70 (m, 1H), 3,65 (d, 3H), 2,34 (d, 3H), 2,29-2,21 (m, 3H), 2,06-1,43 (m, 6H).

Ví dụ 162

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-xyclobutoxybutanamido)benzoic 162



2-(Xyclobutoxy)etanol 162a (224mg, 1,93mmol, điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO 2015120786”) được hoà tan trong 10ml điclometan, tiếp theo 2,6-đimetyl pyridin (206,64mg, 1,93mmol) được bổ sung, tiếp theo là thêm từng giọt triflometansulfonic anhydrit (598,49mg, 2,12mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được thêm 15ml nước, và hai pha được tách. Pha nước được chiết bằng 15ml điclometan. Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (15ml × 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 162b (420mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Theo phương pháp tổng hợp trong Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng hợp chất thô 162b, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 162 (35mg).

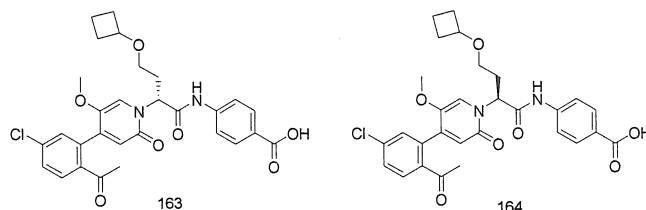
MS m/z (ESI): 553,4 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 1H), 2,49(s, 3H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 1H).

Ví dụ 163, 164

Axit (*R*)- 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-xyclobutoxybutanamido)benzoic 163

Axit (*S*)- 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-xyclobutoxybutanamido)benzoic 164



Hợp chất 162 (32mg, 57,87 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IF, 20*250 mm, 5 μ m; pha động: n-hexan: etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 50:50, tốc độ dòng: 6,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 163 (15mg) và hợp chất 164 (15mg).

Hợp chất 163:

MS m/z (ESI):553,4 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 3,577 phút, (cột sắc ký: CHIRALPAK IF 150*4,6 mm, 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H).

Hợp chất 164:

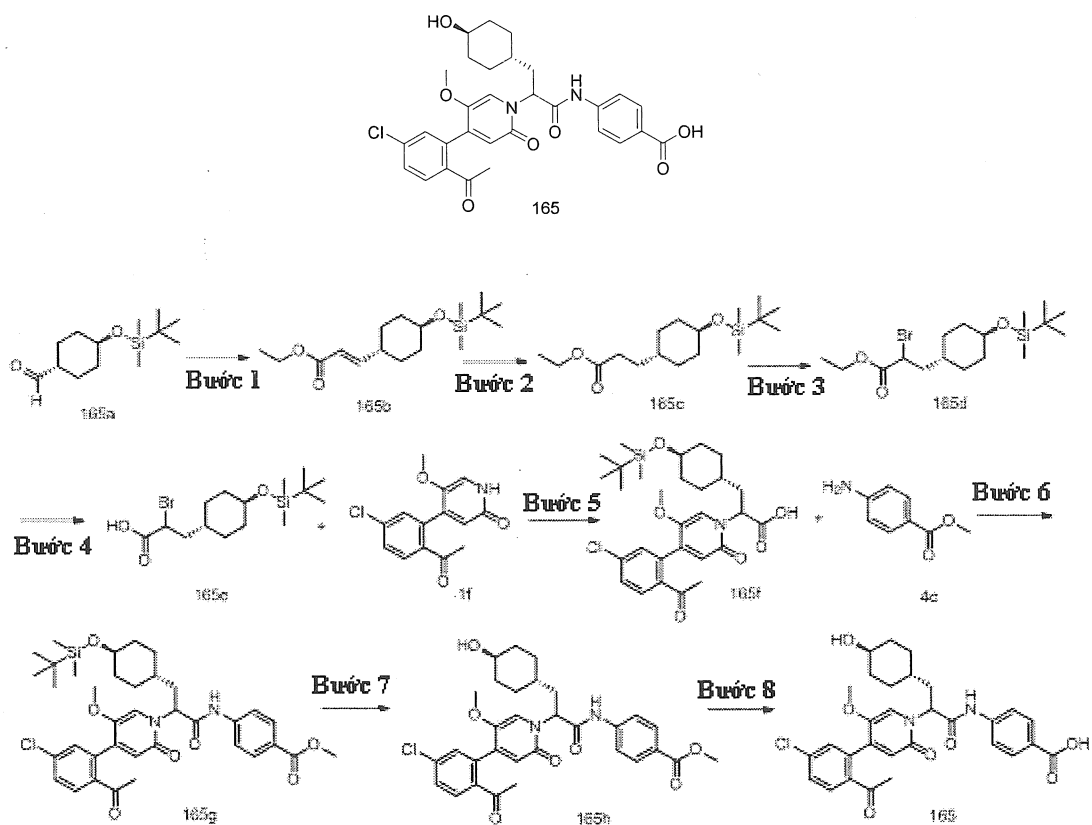
MS m/z (ESI):553,4 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 8,134 phút, (cột sắc ký: CHIRALPAK IF 150*4,6 mm, 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,77 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 1H).

Ví dụ 165

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-((1R,4R)-4-hydroxycyclohexyl)propanamido)benzoic 165



Bước 1

Etyl 3-((1R,4R)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohexyl)acrylat 165b

(1*R*,4*R*)-4-((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)xyclohexan-1-carbalđehyt 165a (3,2g, 13,2mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016 26(14), 3213-3215") được hoà tan trong 50 ml toluen, tiếp theo (carbetoxy-metylen)triphenylphosphoran (5,518g, 15,84mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được để nóng đến 100°C và được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm 50ml dung dịch natri bicacbonat bão hoà, và được chiết bằng etyl axetat (100ml ×2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 165b (3,2g, hiệu suất: 73,69%)

Bước 2

Etyl 3-((1*R*,4*R*)-4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)propanoat 165c

Hợp chất 165b (1,5g, 4,8mmol) được hoà tan trong 30ml etyl axetat, tiếp theo paladi trên cacbon (51,08mg, 0,48mmol) được thêm vào. Hệ phản ứng được thổi hydro ba lần. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 165c (1,509g, hiệu suất: 94,96%).

Bước 3

2-Bromo-3-((1*R*,4*R*)-4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)propanoat 165d

Hợp chất 165c (1,11g, 3,53mmol) được hoà tan trong 40ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C, thêm lithi bis(trimetylsilyl)amit (620,03mg, 3,71mmol) theo mẻ, và được khuấy trong 60 phút, tiếp theo là thêm trimetylclosilan (383,39mg, 3,53mmol) và *N*-bromosuccinimit (628,08mg, 3,53mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 50ml dung dịch natri clorua bão

hoà, và được chiết bằng ethyl axetat (50ml × 3). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 165d (260mg, hiệu suất: 17,79%).

Bước 4

Axit 2-bromo-3-((1R,4R)-4-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)cyclohexyl)propanoic 165e

Hợp chất 165d (260mg, 0,66mmol) được hoà tan trong 4ml tetrahydrofuran, tiếp theo lithi hydroxit monohydrat (83,19mg, 1,98mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được thêm từng giọt dung dịch axit xitric 10% để điều chỉnh độ pH đến 3-4, và được chiết bằng ethyl axetat (25ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng 50ml dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 165e (240mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5

Axit 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-((1R,4R)-4-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)cyclohexyl)propionic 165f

Magie *tert*-butoxit (171,41mg, 1,01mmol) được hoà tan trong 30ml tetrahydrofuran, tiếp theo hợp chất thô 165e (239,46mg, 0,66mmol), kali *tert*-butoxit (59,4mg, 0,53mmol) và hợp chất 1f (140mg, 0,5mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở 60°C, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm từng giọt axit clohydric 1M để điều chỉnh độ pH đến 3-4, và được chiết bằng ethyl axetat (100ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 165e (283mg, hiệu suất: 24,96%).

Bước 6

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-((1*R*,4*R*)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclohexyl)propanamido)benzoat 165g

Hợp chất 165e (300mg, 0,53mmol) được hoà tan trong 20ml etyl axetat. Dung dịch phản ứng được thêm hợp chất 4c (80,67mg, 0,53mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,28ml, 1,6mmol), và sau đó dung dịch chứa 4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 679,18mg, 1,07mmol). Dung dịch phản ứng được để ấm đến 60°C, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 165g (60mg, hiệu suất: 15,36%).

Bước 7

Metyl 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-((1*R*,4*R*)-4-hydroxyxyclohexyl)propanamido)benzoat 165h

Hợp chất 165g (60mg, 0,09mmol) được hoà tan trong 10ml tetrahydrofuran, tiếp theo tetrabutylamonium florua (180,49mg, 0,69mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được để ấm đến 66°C và được khuấy trong 8 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 20ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (25ml×4). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa lần lượt bằng nước (25mL×4) và natri clorua bão hoà (25ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 165h (26mg, hiệu suất: 49,78%).

Bước 8

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-((1*R*,4*R*)-4-hydroxyxyclohexyl)propanamido)benzoic 165

Hợp chất 165h (25mg, 0,04mmol) được hoà tan trong 3,63ml hỗn hợp dung môi chứa tetrahydrofuran và metanol (thể tích/thể tích = 10:1), tiếp theo 0,33ml dung dịch lithi hydroxit 1M được thêm vào. Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch phản ứng

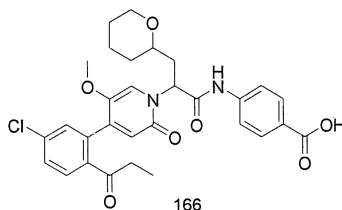
được thêm từng giọt axit clohydric 10% để điều chỉnh độ pH đến 3-4, và được chiết bằng ethyl axetat (50ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phân lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767-SQ detector2, hệ rửa giải: axetonitril, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 165 (8mg, hiệu suất: 32,46%).

MS m/z (ESI):567,5 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64-7,62 (dd, 1H), 7,48-7,47 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,95-5,83 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,08-0,96 (m, 4H).

Ví dụ 166

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-propionylphenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran)-2-yl)propanamido)benzoic 166



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 8, hợp chất 8g được thay bằng (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl triflometansulfonat (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2016046159”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 166 (30mg).

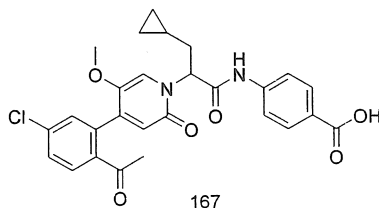
MS m/z (ESI):567,4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,01-7,97 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,36- 7,30 (m, 1H), 6,49-6,48 (d, 1H), 5,91-5,60 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,25-3,21 (m,

1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 3H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,13-1,08 (m, 3H)

Ví dụ 167

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanamido)benzoic 167



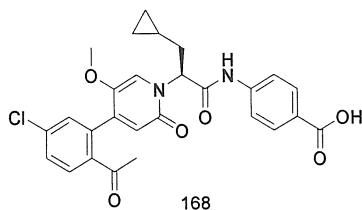
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng bromometylxcyclopropan (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent số "CN106242941"), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 167 (18mg).

MS m/z (ESI):509,4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,81-5,77 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 0,68-0,64 (m, 1H), 0,49-0,42 (m, 1H), 0,40-0,33 (m, 1H), 0,30-0,20 (m, 2H).

Ví dụ 168

Axit (*S*)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanamido)benzoic 168



Hợp chất 167 (180mg, 353,77 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng: Lux Amylose-1 (AD) 21,2*250 mm 5 μ m; pha động: n-hexan: etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 30:70, tốc độ dòng: 10,0ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 168 (40mg).

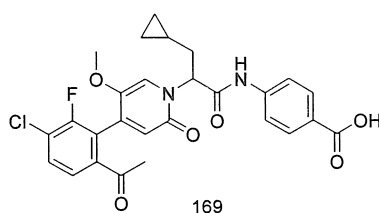
MS m/z (ESI): 509,4 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 11,482 phút, (cột sắc ký: Lux Amylose-1 (AD) 4,6*150 mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 70/30 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,01-8,00 (m, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,90-7,85 (d, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,59-7,56 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,39-7,38 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,84-5,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,35-0,25 (m, 2H)

Ví dụ 169

Axit 4-(2-(4-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanamido)benzoic 169



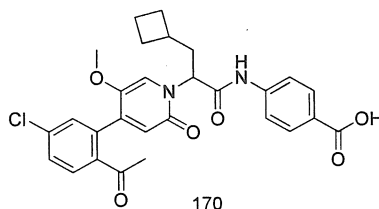
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 30, hợp chất ban đầu 4a được thay bằng (bromometyl)xyclopropan để thu được hợp chất nêu ở đề mục 169 (20mg).

MS m/z (ESI): 527,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,01-8,00 (d, 1H), 7,99-7,98 (d, 1H), 7,76-7,67 (m, 4H), 7,49-7,46 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,53-2,48 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,25-0,20 (m, 2H)

Ví dụ 170

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 170



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 4, hợp chất ban đầu 4a được thay bằng hợp chất 159b, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 170 (42mg).

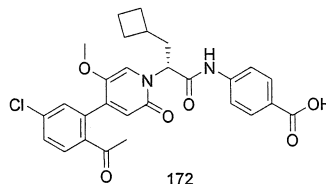
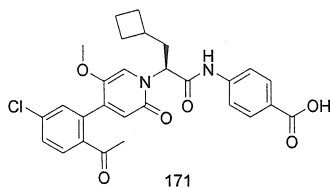
MS m/z (ESI): 523,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 4H).

Ví dụ 171, 172

Axit (*S*)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 171

Axit (*R*)-4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclobutylpropanamido)benzoic 172



Hợp chất 170 (38mg, 0,07mmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 μm ; pha động: etanol (chứa 0,01% axit trifloaxetic) = 100, tốc độ dòng: 6,0ml /phút). Các phân đoạn tương ứng

được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 171 (18mg) và hợp chất 172 (18mg).

Hợp chất 171:

MS m/z (ESI):523,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 9,644 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 40/60 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,76-5,72(m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 4H).

Hợp chất 172:

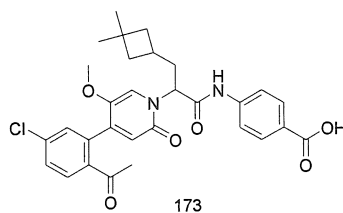
MS m/z (ESI):523,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 3,831 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 40/60 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,76-5,72(m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 4H).

Ví dụ 173

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(3,3-dimethylxyclobutyl)propanamido)benzoic 173



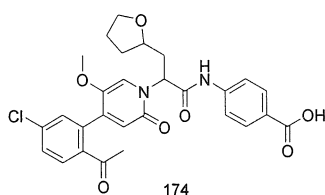
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 165, hợp chất ban đầu 165a được thay bằng 3,3-đimetylxclobutan-1-carbalđehyt (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2015129926”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 173 (25mg).

MS m/z (ESI): 551,2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59-7,26 (dd, 1H), 7,40-7,39 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,71-5,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

Ví dụ 174

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(tetrahydrofuran-2-yl) propanamido)benzoic 174



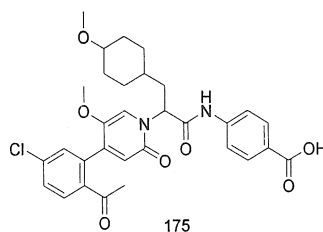
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng (tetrahydrofuran-2-yl)metyl triflometansulfonat (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2003095438”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 174 (15mg).

MS m/z (ESI): 539,1 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,01-8,00 (m, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,59-7,56 (dt, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,50-2,22 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H).

Ví dụ 175

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(4-metoxycyclohexyl)propanamido)benzoic 175



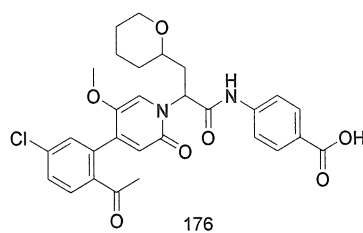
Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 165, hợp chất ban đầu 165a được thay bằng 4-metoxycyclohexan-1-carboxaldehyt (điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2016044626”), do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 175 (8mg).

MS m/z (ESI): 581,2 $[M+1]$

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,37 (m, 8H), 6,78-6,53 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 3H), 3,48-3,16 (m, 3H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,09-1,90 (m, 5H), 1,66-1,14 (m, 6H).

Ví dụ 176

Axit 4-(2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran)-2-yl)propanamido)benzoic 176



Theo phương pháp tổng hợp của Ví dụ 7, hợp chất ban đầu 7c được thay bằng (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl triflometansulfonat, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 176 (15mg).

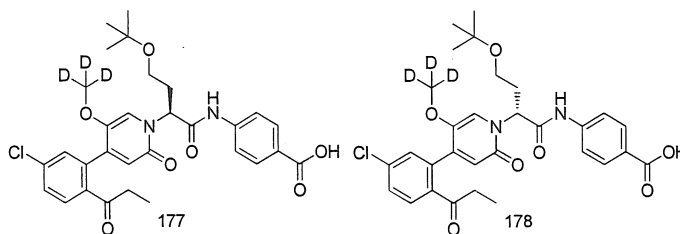
MS m/z (ESI): 553,4 [M+1]

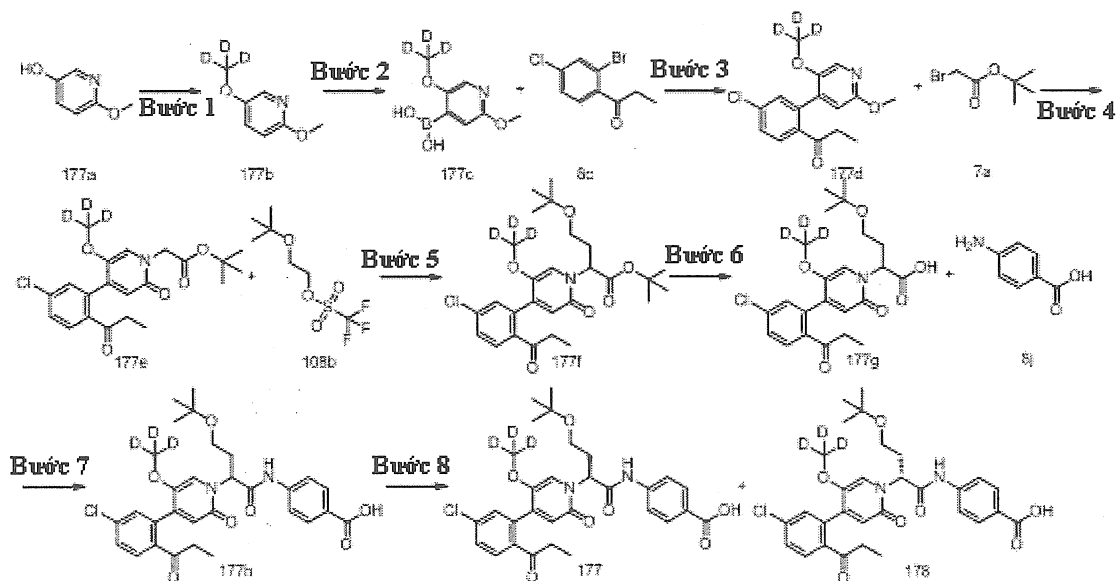
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 3H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,47-7,45 (dd, 1H), 7,31-7,27 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,31-3,08 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 3H).

Ví dụ 177, 178

Axit 4-[[[(2S)-4-tert-butoxy-2-[4-(5-clo-2-propionyl-phenyl)-2-oxo-5-(trideuteromethoxy)-1-pyridyl]butyryl]amino]benzoic 177

Axit 4-[[[(2R)-4-tert-butoxy-2-[4-(5-clo-2-propionyl-phenyl)-2-oxo-5-(trideuteromethoxy)-1-pyridyl]butyryl]amino]benzoic 178





Bước 1

2-metoxi-5-(trideuterometoxi)pyridin 177b

6-Metoxypyridin-3-ol 177a (4,0g, 31,97mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22(4), 1825-1836") được hoà tan trong 50ml N,N-dimetylformamit, tiếp theo kali cacbonat (13,25g, 95,90mmol) được thêm vào. Trideuteroiodometan (6,95g, 47,95mmol) được thêm từng giọt trong bể đá, và nhiệt độ bên trong của dung dịch phản ứng được kiểm soát để không vượt quá 20°C trong quá trình thêm từng giọt. Việc thêm từng giọt được hoàn thành trong vòng 1 giờ, và dung dịch phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 100ml nước, được chiết bằng etyl axetat (300ml×1), được tách, được rửa bằng nước (100ml×5) và dung dịch natri clorua bão hoà (100ml), làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 177b (4,4 g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2

Axit [2-metoxi-5-(trideuterometoxi)-4-pyridyl]boronic 177c

Hợp chất thô 177b (4,40g, 30,95mmol) được hoà tan trong 50ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C , và dung dịch 2M chứa lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran/n-heptan/etylbenzen (30,95ml, 61,90mmol) được thêm từng giọt. Trong quá trình thêm từng giọt, nhiệt độ bên trong của dung dịch phản ứng được kiểm soát để không vượt quá -65°C . Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ ở -78°C , tiếp theo triisopropyl borat (6,63g, 61,90mmol) được thêm vào từ từ từng giọt, và nhiệt độ bên trong của dung dịch phản ứng được kiểm soát để không vượt quá -65°C trong quá trình thêm từng giọt. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở -78°C . Dung dịch phản ứng được thêm 80ml nước để ngừng phản ứng, thêm etyl axetat (80ml), và hai pha được tách. Pha nước được thêm axit clohydric 6M để điều chỉnh độ pH đến 3-4. Chất rắn được kết tủa, và hỗn hợp được lọc. Bánh lọc được thu gom và làm khô tự nhiên để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 177c (2,5 g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3

1-[4-clo-2-[2-metoxi-5-(trideuterometoxi)-4-pyridyl]phenyl]propan-1-on 177d

Hợp chất 8c (400mg, 1,62mmol) được hoà tan trong 13ml hỗn hợp dung môi chứa 1,4-dioxan và nước (V:V=10:3), tiếp theo hợp chất thô 177c (300,57mg, 1,62mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (II) (59,94mg, 80,80 μmol) và natri cacbonat (513,91mg, 4,85mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được để ấm đến 85°C , và được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần lọc được thêm 30ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (80ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (50ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 177d (353mg, hiệu suất: 70,74%).

Bước 4

tert-Butyl 2-[4-(5-clo-2-propionyl-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]axetat 177e

Hợp chất 177d (352mg, 1,14mmol) và hợp chất 7a (667,08mg, 3,42mmol) được trộn, heated to 100 °C, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 177e (252mg, hiệu suất: 54,06%).

Bước 5

tert-Butyl 4-*tert*-butoxy-2-[4-(5-clo-2-propionylphenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]butyrat 177f

Hợp chất 177e (252mg, 616,30μmol) và hợp chất 108b (462,66mg, 1,85mmol) được hoà tan trong 15ml tetrahydrofuran, và dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C, tiếp theo là thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (2,47ml, 2,47mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được thêm vào từ từ 50ml nước để ngừng phản ứng ở -78°C. Dung dịch phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng ethyl axetat (60ml × 2). Pha hữu cơ được gom lại và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (50ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 177f (80mg, hiệu suất: 25,5%).

Bước 6

Axit 4-*tert*-butoxy-2-[4-(5-clo-2-propionyl-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]butyric 177 g

Hợp chất 177f (80mg, 157,16μmol) được hoà tan trong hỗn hợp dung môi chứa 2ml nước, 2ml metanol và 10ml tetrahydrofuran, tiếp theo lithi hydroxit monohydrat (33mg, 785,78μmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được thêm từng giọt axit clohydric 1M để điều chỉnh độ pH đến 3-4, và được chiết

bằng ethyl axetat (50ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (30ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 177g (60mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 7

Axit 4-[[4-tert-butoxy-2-[4-(5-clo-2-propionyl-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]butyryl]amino]benzoic 177h

Hợp chất thô 177g (60,09mg, 132,66μmol) được hoà tan trong 20ml tetrahydrofuran, tiếp theo N,N-diisopropyletylamin (68,58mg, 530,63μmol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong ethyl axetat (50%, 168,74mg, 265,31μmol) lần lượt được thêm vào. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch phản ứng được thêm hợp chất 8j (19,10mg, 139,29μmol), và được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 30ml nước, và được chiết bằng ethyl axetat (50ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (30ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (Waters 2767, hệ rửa giải: axetonitril, nước, axit trifloaxetic 0,05%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục 177h (30mg, hiệu suất: 39,53%).

MS m/z (ESI): 572,1 [M+1]

Bước 8

Axit 4-[[[(2S)-4-tert-butoxy-2-[4-(5-clo-2-propionyl-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]butyryl]amino]benzoic 177

Axit 4-[[[(2R)-4-tert-butoxy-2-[4-(5-clo-2-propionyl-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]butyryl]amino]benzoic 178

Hợp chất 177h (30mg, 52,44μmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng: Daicel IE 20*250 mm 5μm; pha động: n-hexan/etanol =

50/50 (thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 20ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 177 (8mg) và hợp chất 178 (8mg).

Hợp chất 177:

MS m/z (ESI): 572,1 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 7,640 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,02-8,01 (m, 2H), 7,83-7,76 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,88-5,87 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 12H).

Hợp chất 178:

MS m/z (ESI): 572,1 [M+1]

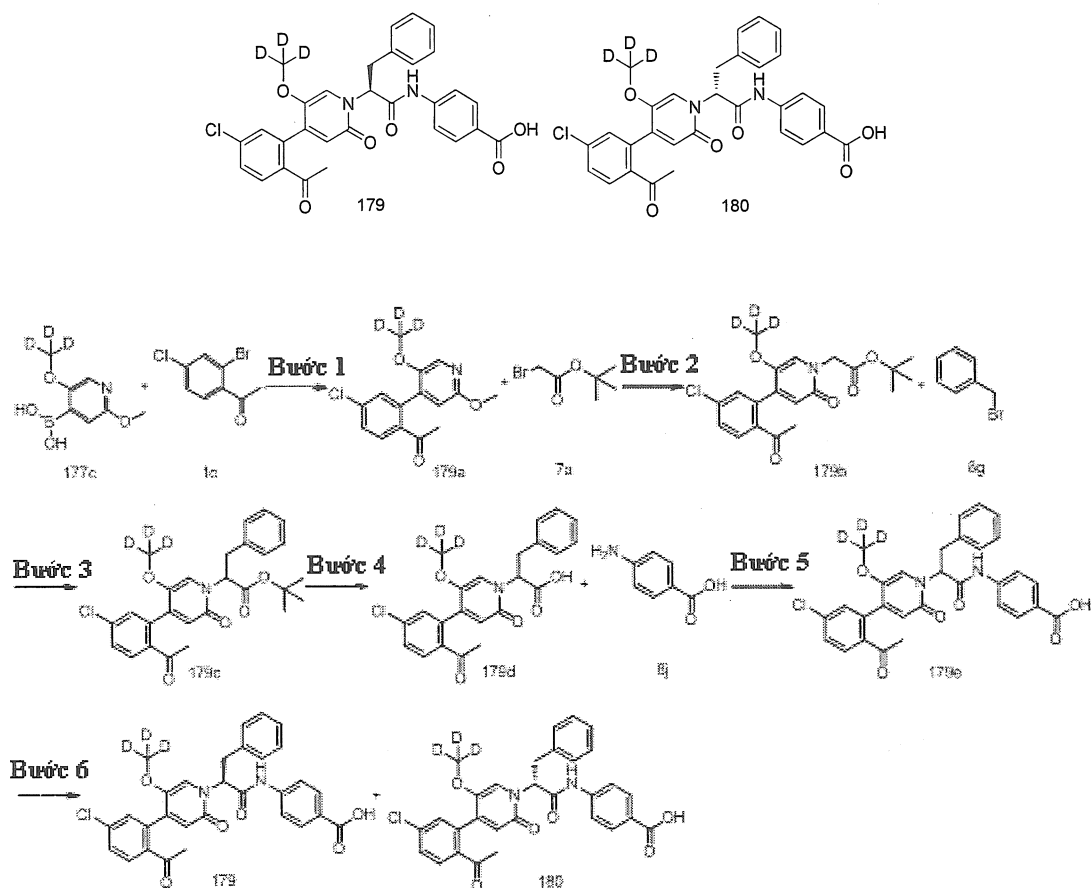
Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 4,703 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,02-8,01 (m, 2H), 7,83-7,76 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,88-5,87 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 12H).

Ví dụ 179, 180

Axit 4-[[[(2S)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 179

Axit 4-[[[(2R)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 180



Bước 1 đến Bước 5

4-[[2-[4-(2-Axetyl-5-clo-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]axit benzoic 179e

Theo phương pháp tổng hợp của hợp chất 177h trong Ví dụ 177, 178, hợp chất ban đầu 8c được thay bằng hợp chất 1c, và hợp chất 108b được thay bằng hợp chất 8g, do đó thu được hợp chất nêu ở đề mục 179e (200mg).

Bước 6

Axit 4-[[[(2S)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 179

Axit 4-[[[(2R)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-2-oxo-5-(trideuterometoxy)-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 180

Hợp chất 179e (200mg, 364,96 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng: Daicel IE 20*250 mm 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (v/thể tích), tốc độ dòng: 20ml/phút), các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 179 (35mg) và hợp chất 180 (35mg).

Hợp chất 179:

MS m/z (ESI): 548,0 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 13,346 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 3,47-3,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Hợp chất 180:

MS m/z (ESI): 548,0 [M+1]

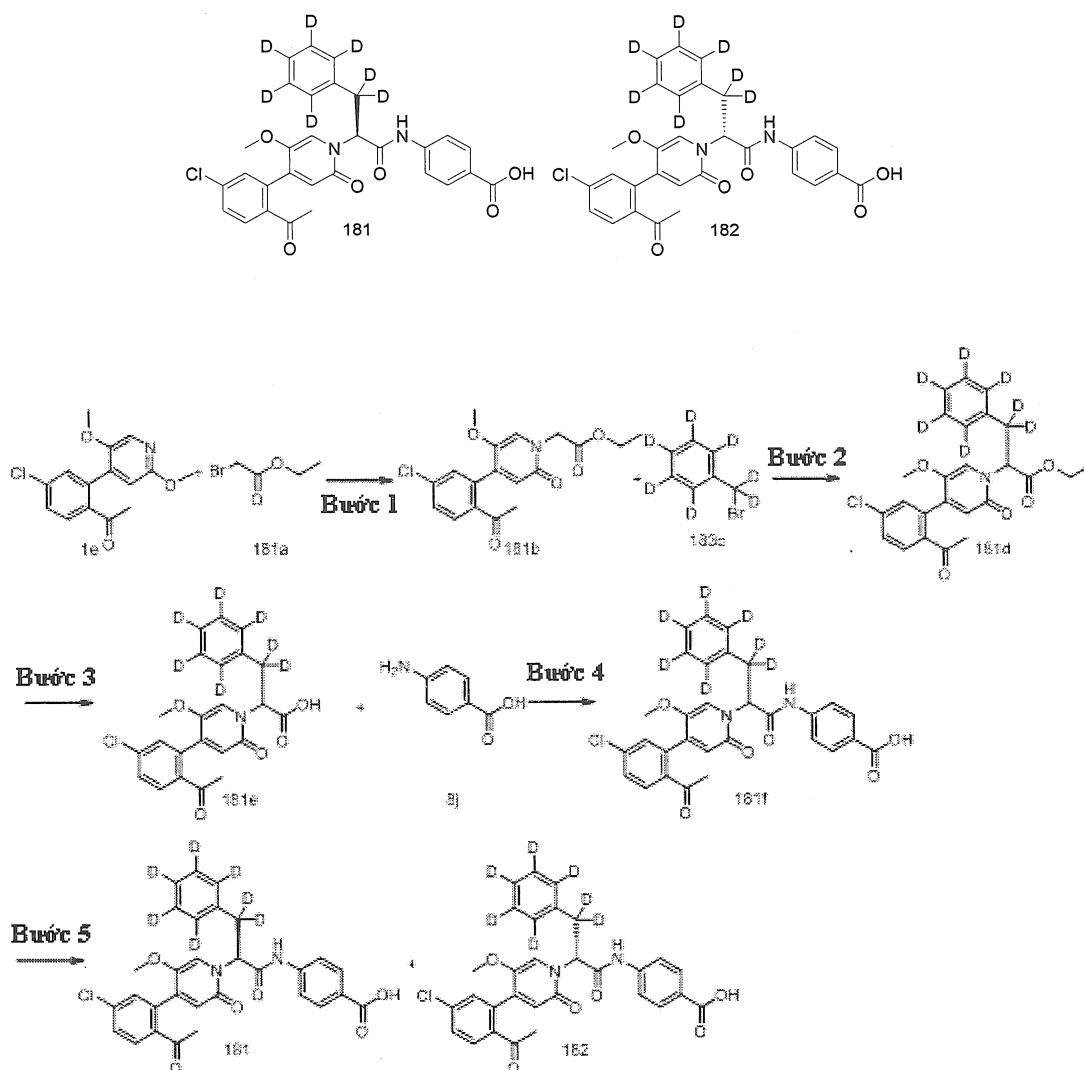
Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 4,909 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 3,47-3,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 181, 182

Axit 4-[[[(2S)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxy-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-diđeutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionyl]amino]benzoic 181

Axit 4-[[[(2R)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-đideutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionyl]amino]benzoic 182



Bước 1

Etyl 2-(4-(2-axetyl-5-clophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat 181b

Hợp chất 1e (20,3g, 69,59mmol) và etyl 2-bromoaxetat 181a (34,86g, 208,76mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*European Journal of Organic Chemistry*, 2002, (17), 3015-3023") được trộn. Dung dịch phản ứng được để nóng đến 100°C và được khuấy trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được thêm 50ml isopropanol, được khuấy trong 16 giờ để kết tủa lượng lớn chất rắn, và lọc. Bánh lọc được rửa lần lượt bằng

isopropanol (10ml×2) và n-hexan (10ml×2). Bánh lọc được thu gom và làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 181b (18,5 g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo.

Bước 2

Etyl 2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-đideutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionat 181d

Hợp chất thô 181b (18,5g, 50,85mmol) được hoà tan trong điclorometan (250ml), tiếp theo 1-[bromo(đideutero)metyl]-2,3,4,5,6-pentadeutero-benzen 181c (22,64g, 127,13mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Angewandte Chemie-International Edition*, 2015, 54 (18), 5478-5482") được thêm vào. Trong môi trường argon, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C, thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (25,27ml, 254,27mmol), và được khuấy trong 2 giờ. Bể nhiệt độ thấp được loại bỏ, và dung dịch phản ứng được thêm vào từ từ từng giọt 100ml dung dịch amoni clorua bão hoà để ngừng phản ứng. Dung dịch phản ứng được để âm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thêm 30ml nước, và hai pha được tách. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (100ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (100ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 181d (30 g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3

Axit 2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-đideutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionic 181e

Hợp chất thô 181d (23,44g, 50,85mmol) được hoà tan trong 100 ml THF, tiếp theo dung dịch natri hydroxit 1M (71,19mL, 71,19mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ tetrahydrofuran, và phần cặn thu được được chiết bằng methyl *tert*-butyl ete

(100ml×3). Pha nước được thêm axit clohydric đặc để điều chỉnh độ pH đến 2-3, và được chiết bằng etyl axetat (100ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải C để thu được hợp chất nêu ở đề mục 181e (11,7g, hiệu suất: 53,15%).

Bước 4

Axit 4-[[2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-đideutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionyl]amino]benzoic 181f

Hợp chất 181e (11,7g, 27,03mmol) được hoà tan trong 60ml tetrahydrofuran, tiếp theo dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 25,8g, 40,54mmol) được thêm trong bể đá. Dung dịch phản ứng được khuấy kỹ, bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (10,48g, 81,08mmol), được khuấy trong 10 phút trong bể đá, thêm hợp chất 8j (3,71g, 27,03mmol) theo mẻ. Dung dịch phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 100ml nước để ngừng phản ứng, được khuấy trong 10 phút, và hai pha được tách. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được gom lại, được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ, thêm 200ml etyl axetat, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (50ml), và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm vào 100ml isopropanol, để ấm đến 90°C và được khuấy trong 20 phút, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ, và lọc. Bánh lọc được rửa lần lượt bằng isopropanol (20ml × 2) và metyl *tert*-butyl ete (20ml × 2), và bánh lọc được thu gom để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 181f (13,4 g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5

Axit 4-[[[(2S)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-đideutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionyl]amino]benzoic 181

Axit 4-[[[(2R)-2-[4-(2-axetyl-5-clo-phenyl)-5-metoxy-2-oxo-1-pyridyl]-3,3-diđeutero-3-(2,3,4,5,6-pentadeuterophenyl)propionyl]amino]benzoic 182

Hợp chất 181f (13,4g, 24,27mmol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng: CHIRAL PAK AD 5,0*250 mm; pha động: cacbon đioxit / (70% etanol / 30% axetonitril / 0,1% dietylamin) =60/40 (thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 59ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được hoà tan trong 100ml điclometan, được thêm từng giọt 50ml axit clohydric 0,5 M trong bể đá, được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng điclometan (30ml× 2). Pha hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm vào 100ml metanol và được khuấy trong 1 giờ, và lọc. Bánh lọc được thu gom, được rửa bằng metanol (10ml) và metyl *tert*-butyl ete (10ml × 2) lần lượt, và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục 181 (5,5 g) và hợp chất 181 (4,8 g).

Hợp chất 181:

MS m/z (ESI):552,6 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 12,738 phút, độ tinh khiết không đối xứng 99,8% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5µm; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,77 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Hợp chất 182:

MS m/z (ESI):552,6 [M+1]

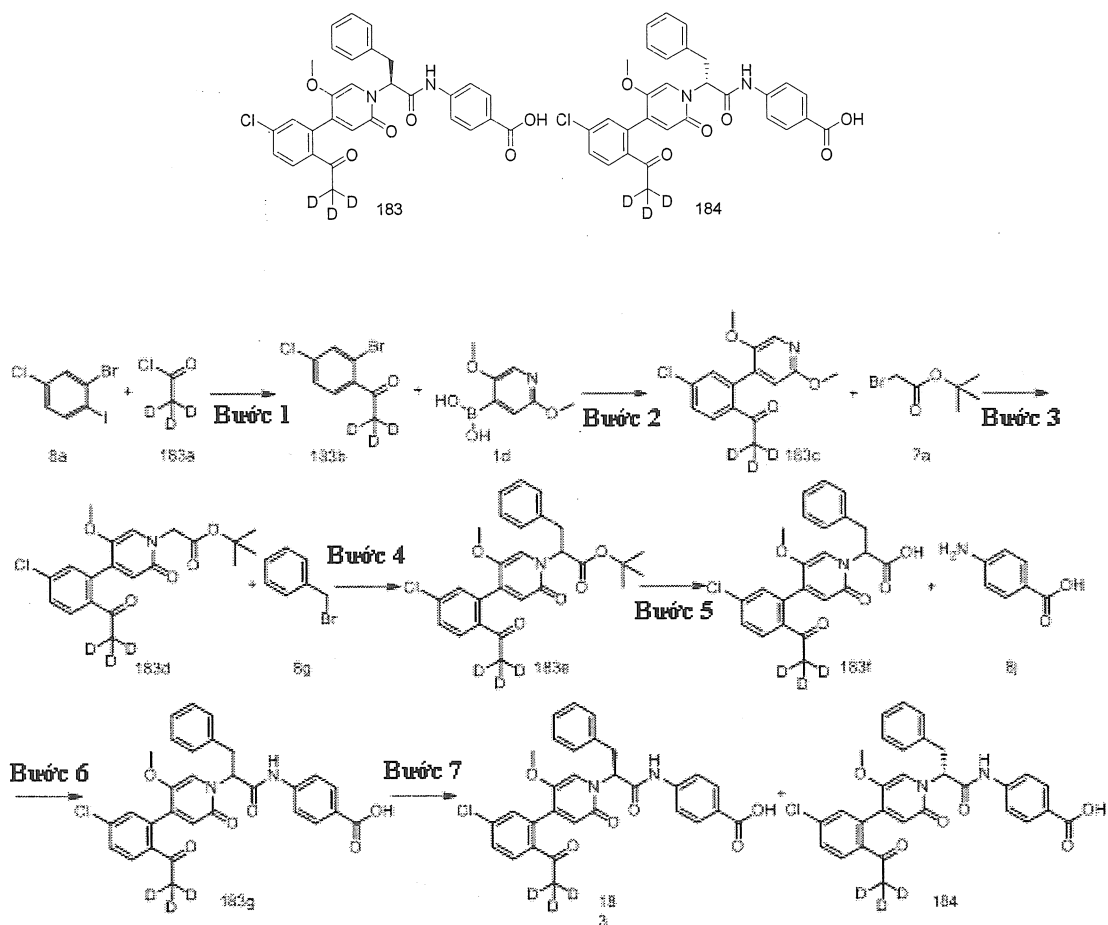
Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 4,902 phút, độ tinh khiết không đối xứng 99,1% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,78 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 183, 184

Axit 4-[[[(2S)-2-[4-[5-clo-2-(2,2,2-trideuteroaxetyl)phenyl]-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 183

Axit 4-[[[(2R)-2-[4-[5-clo-2-(2,2,2-trideuteroaxetyl)phenyl]-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 184



Bước 1

1-(2-bromo-4-clo-phenyl)-2,2,2-trideutero-etanon 183b

Hợp chất 8a (3,8g, 11,97mmol) được hoà tan trong 50ml tetrahydrofuran Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -10°C , được thêm từng giọt từng giọt isopropylmagie clorua (1,6g, 15,57mmol), và được phản ứng sơ bộ trong 0,5 giờ. 2,2,2-trideuteroaxetyl clorua 183a (1,27g, 15,57mmol), lithi clorua (21,70mg, 359,23 μmol), đồng clorua (35,56mg, 359,23 μmol) và nhôm triclорua (47,90mg, 359,23 μmol) được thêm vào 50ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng đã được phản ứng sơ bộ trong 0,5 giờ được thêm vào hỗn hợp nêu trên, và được phản ứng trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được rửa bằng 50ml axit clohydric 3M, và pha nước được chiết bằng etyl axetat (100ml). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (60ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 183b (2,5 g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2

1-[4-clo-2-(2,5-dimetoxy-4-pyridyl)phenyl]-2,2,2-trideutero-etanon 183c

Hợp chất 183b (400mg, 1,69mmol) và hợp chất 1d (309,45mg, 1,69mmol) được hoà tan trong hỗn hợp dung môi chứa 8ml 1,4-dioxan và 1ml deuteroxít, tiếp theo [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopalađi (II) (61,88mg, 84,56 μmol) và natri cacbonat (537,83mg, 5,07mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được làm nóng đến 85°C , và được khuấy trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thêm 30ml nước, và được chiết bằng etyl axetat (50ml $\times$ 2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa lần lượt bằng nước (40ml) và dung dịch natri clorua bão hoà (40ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 183c (400mg, hiệu suất: 80,24%).

MS m/z (ESI):295,4 $[M+1]$

Bước 3

tert-butyl 2-[4-[5-clo-2-(2,2,2-trideuteroaxetyl)phenyl]-5-metoxy-2-oxo-1-pyridyl]axetat 183d

Hợp chất 183c (400mg, 1,36mmol) và hợp chất 7a (794,12mg, 4,07mmol) được trộn, để nóng đến 100°C và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 183d (480mg, hiệu suất: 89,57%).

Bước 4

tert-butyl 2-[4-[5-clo-2-(2,2,2-trideuteroaxetyl)phenyl]-5-metoxy-2-oxo-1-pyridyl]-3-phenyl-propionat 183e

Hợp chất 183d (480mg, 1,22mmol) được hoà tan trong 20ml tetrahydrofuran. Sau khi làm lạnh đến -78°C, dung dịch phản ứng được thêm hợp chất 8g (623,73mg, 3,65mmol), được thêm từng giọt dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (4,86ml, 4,86mmol), và được khuấy ở -78°C trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 4,0ml deuterioxit để ngừng phản ứng, để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng ethyl axetat (50ml×2). Pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml×2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng silicagel cột với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 183e (494mg, hiệu suất: 83,79%).

Bước 5

Axit 2-[4-[5-clo-2-(2,2,2-trideuteroaxetyl)phenyl]-5-metoxy-2-oxo-1-pyridyl]-3-phenyl-propionicaxit 183f

Hợp chất 183e (494mg, 1,02mmol) được hoà tan trong 10ml diclometan, tiếp theo axit trifloaxetic (2,3g, 20,33mmol) được thêm từng giọt. Sau khi khuấy trong 2

giờ, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục 183f (430mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6

Axit 4-[[2-[4-[5-clo-2-(2,2,2-trideuteroaxetyl)phenyl]-5-metoxi-2-oxo-1-pyridin]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 183g

Hợp chất thô 183f (430mg, 990,95 μ mol) được hoà tan trong 10ml tetrahydrofuran, tiếp theo *N,N*-diisopropyletylamin (512mg, 3,96mmol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 1,51g, 1,98mmol) được thêm trong bể đá. Sau khi khuấy trong 10 phút trong bể đá, dung dịch phản ứng được thêm hợp chất 8j (136mg, 991,72 μ mol), để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm 25ml etyl axetat, được rửa lần lượt bằng nước (15ml) và dung dịch natri clorua bão hoà (15ml), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 183g (512mg, hiệu suất: 94,28%).

Bước 7

Axit 4-[[[(2S)-2-[4-[5-clo-2-(2,2,2-trideuteroaxetyl)phenyl]-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 183

Axit 4-[[[(2R)-2-[4-[5-clo-2-(2,2,2-trideuteroaxetyl)phenyl]-5-metoxi-2-oxo-1-pyridyl]-3-phenyl-propionyl]amino]benzoic 184

Hợp chất 183g (512mg, 934,31 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng Daicel IE 20*250 mm 5 μ m; pha động: n-hexan:etanol = 60:40, tốc độ dòng: 20ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 183 (200mg) và hợp chất 184 (200mg).

Hợp chất 183:

MS m/z (ESI): 548,0 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 12,947 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) / n-hexan = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,77 (br, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 2H).

Hợp chất 184:

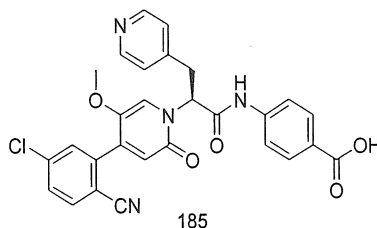
MS m/z (ESI): 548,0 [M+1]

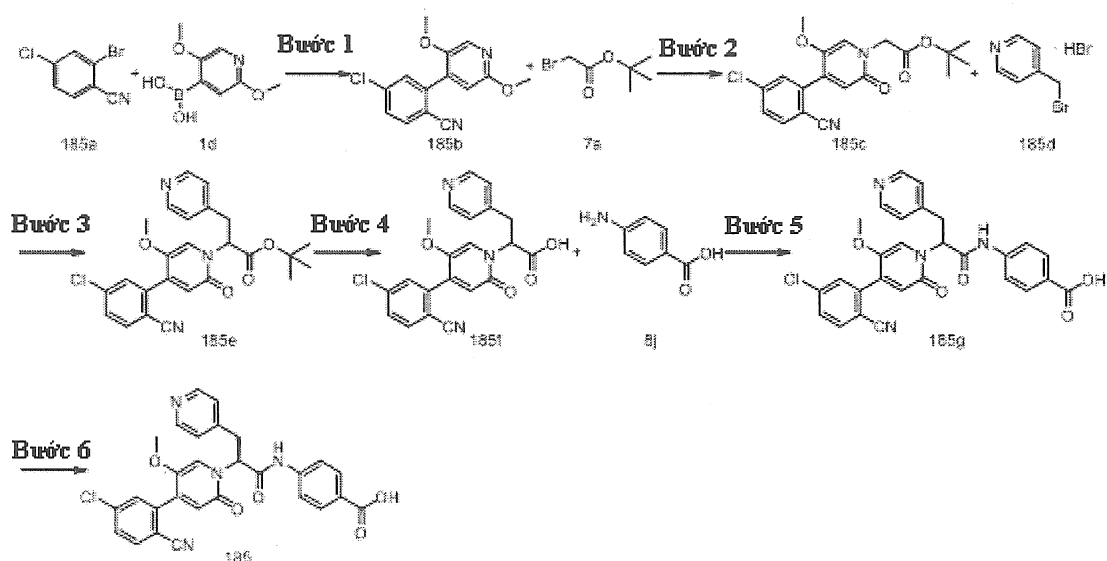
Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 4,840 phút, (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150mm 5 μ m (với cột bảo vệ); pha động: etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) / n-hexan = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,77 (br, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 2H).

Ví dụ đối chứng 1 (Ví dụ 185)

Axit (S)-4-(2-(4-(5-clo-2-xyanophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-4-yl)propanamido)benzoic





Bước 1

4-Clo-2-(2,5-đimetoxypyridin-4-yl)benzonitril 185b

2-bromo-4-clo-benzonitril 185a (5,92g, 27,33mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Angewandte Chemie, International Edition*, 2017, 56(9), 2473-2477") được hoà tan trong 180ml 1,4-đioxan, tiếp theo hợp chất 1d (5g, 27,33mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen]điclopalađi (II) (2,03g, 2,73mmol) và kali cacbonat (11,33g, 81,98mmol) được thêm vào. Trong môi trường argon, dung dịch phản ứng được để nóng đến 110°C, và được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng silicagel cột với hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 185b (6,5g, hiệu suất: 86,59%).

Bước 2

tert-butyl 2-(4-(5-clo-2-xyanophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat 185c

Hợp chất 185b (5g, 18,20mmol) và hợp chất 7a (21,30g, 109,21mmol) được trộn. Dung dịch phản ứng được làm nóng đến 100°C, và được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến 90°C và được khuấy trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng

được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phần cặn thu được được tinh chế bằng hệ rửa giải B để thu được hợp chất nêu ở đề mục 185c (5g, hiệu suất: 73,29%).

Bước 3

tert-butyl 2-(4-(5-clo-2-xyanophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(pyridin-4-yl)propionat 185e

Hợp chất 185c (200mg, 533,39 μ mol) và 4-(bromometyl)pyridin hydrobromua 185d (269,92mg, 1,07mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được đề cập trong "*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2011,47 (5) , 1482-1484") được hoà tan trong 10ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến -78°C, được thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (3,2ml, 3,2mmol), và được khuấy trong 2 giờ. Ở -78°C, dung dịch phản ứng được thêm vào từ từ 10ml nước để ngừng phản ứng, và sau đó thêm 10ml dung dịch natri clorua bão hoà. Dung dịch phản ứng được để ẩm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng etyl axetat (20ml $\times$ 3). Các pha được gom lại, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà (20ml $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 185e (240mg, hiệu suất: 96,53%).

Bước 4

Axit 2-(4-(5-clo-2-xyanophenyl)-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-(pyridin-4-yl)propanoic 185f

Hợp chất 185e (240mg, 515,10 μ mol) được hoà tan trong 6ml điclometan, tiếp theo axit trifloaxetic (1ml, 515,1 μ mol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 16 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 185f (211,1mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5

Axit 4-(2-(4-(5-clo-2-xyanophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-4-yl)propanamido)benzoic 185g

Hợp chất thô 185f (211mg, 514,86 μ mol) được hoà tan trong 10ml etyl axetat, tiếp theo hợp chất 8j (70,61mg, 514,86 μ mol), *N,N*-diisopropyletylamin (665,40mg, 5,15mmol) và dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong etyl axetat (50%, 982,90mg, 1,54mmol) được bổ sung, dung dịch phản ứng được để ấm đến 68°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được thêm 20ml nước, thêm axit clohydric 3M để điều chỉnh độ pH đến 5. Chất rắn được kết tủa, và hỗn hợp được lọc. Bánh lọc được thu gom và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 185g (35mg, hiệu suất: 12,85%).

Bước 6

Axit (S)-4-(2-(4-(5-clo-2-xyanophenyl)-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-(pyridin-4-yl)propanamido)benzoic 185

Hợp chất 185g (33mg, 62,39 μ mol) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng: CHIRAL PAK IG 2,5*250 mm; pha động: etanol/axit axetic = 100/0,1 (thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 30ml/phút). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 185 (14mg).

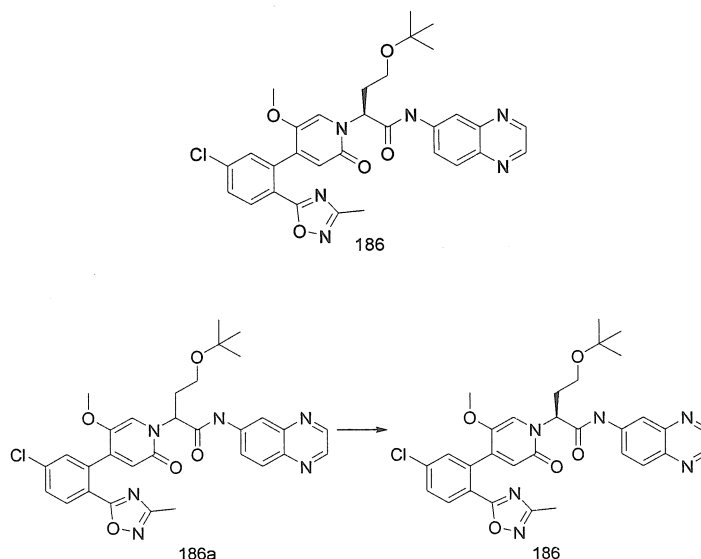
MS m/z (ESI): 529,5 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 9,464 phút, độ tinh khiết không đối xứng 97,5% (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 50/50 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,43-8,32 (m, 2H), 7,98-7,91 (m, 3H), 7,70-7,55 (m, 5H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,41-6,38(m, 1H), 6,11-6,05(m, 1H), 3,68-3,59 (m, 4H), 3,56-3,49 (m, 1H).

Ví dụ đối chứng 2 (Ví dụ 186)

(*S*)-4-(*tert*-Butoxy)-2-(4-(5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)-5 -metoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-*N*-(quinoxalin-6-yl)butanamit 186



Hợp chất 186a (80mg, 132,65 μ mol, điều chế được bằng phương pháp được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số “WO2017005725”) được tách không đối xứng (điều kiện tách: cột điều chế không đối xứng: Daicel IE 20*250 mm, 5 μ m; pha động: etanol/n-hexan = 40/60 (thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 15ml / min). Các phân đoạn tương ứng được thu gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục 186 (30mg).

MS m/z (ESI):603,2 [M+1]

Phân tích HPLC không đối xứng: thời gian lưu 9,362 phút (cột sắc ký: CHIRAL PAK IE 4,6*150 mm 5 μ m; pha động: n-hexan/etanol (chứa axit trifloaxetic 0,1%) = 30/70 (thể tích/thể tích)).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10,80 (s, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,08-8,07 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,00-5,90 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,57-3,47 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,53-2,52 (m, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 3H) 1,17 (s, 9H)

Thử nghiệm sinh học

Sáng chế này sẽ được mô tả tiếp có dựa vào các ví dụ thử nghiệm sau, nhưng các ví dụ này không được xem là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các phương pháp thử nghiệm trong ví dụ sau mà không có điều kiện cụ thể được chỉ định sẽ được thực hiện theo các điều kiện thông thường hoặc các điều kiện được khuyến dùng về nguyên liệu thô và nhà sản xuất sản phẩm. Chất phản ứng thử nghiệm mà không có nguồn cụ thể được chỉ định sẽ là các chất phản ứng thông thường thường được mua trên thị trường.

Ví dụ thử nghiệm 1 Hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế này đối với sự ức chế yếu tố XIa được dò bằng trắc quang hấp thụ

1. Nguyên liệu thử nghiệm

Enzym: Proteaza yếu tố đông máu XIa (Abcam, Art.No ab62411)

Cơ chất: Cơ chất đặc hiệu yếu tố đông máu XIa (HYPHEN1310 med, Art. No. Biophen cs-21(66))

Chất đệm: 100mM tris-HCl, 200mM NaCl, 0,02%Tween20, độ pH 7,4

2. Quy trình thử nghiệm

20 mM hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong 100% DMSO được pha loãng đến 200, 20, 2, 0,2, 0,02, 0,002 μ M bằng 100% DMSO; 1 μ l hợp chất được thêm vào mỗi giếng trong đĩa 384 giếng, các giếng trống và đối chứng được thay bằng DMSO. Đĩa này được ly tâm để loại bỏ hợp chất xuống đáy. 10 μ l (2,5 μ g/ml) dung dịch enzym FXIa được thêm vào mỗi giếng, và 10 μ l dung dịch đệm được thêm vào giếng trống. Đĩa này được ly tâm để loại bỏ dung dịch enzym xuống đáy.

Sau cùng, 10 μ l của 2 mM cơ chất được thêm vào mỗi giếng, và đĩa này được ly tâm để loại bỏ cơ chất dung dịch xuống đáy.

Đĩa này được ủ trong 10 phút ở 37°C; sau đó độ hấp phụ được đo ở 405 nm. Độ hấp phụ được điều chỉnh đường cong bằng phần mềm graphpad và IC₅₀ thu được như được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1:

IC₅₀ của hợp chất theo sáng chế đối với sự ức chế yếu tố XIa

Hợp chất số	IC ₅₀ (FXIa)/(nM)
1	34
2	19
3	1741
4	39
5	16
6	1817
7	34
8	17
9	14
11	13
12	42
13	46
16	100
18	56
19	5690
20	36
21	36
23	24
24	36
25	1523
26	21
27	66
29	90
37	29
38	30
39	38
40	38

41	39
42	40
43	47
44	53
45	69
46	71
47	82
63	55
64	58
65	43
66	34
67	35
68	47
69	49
70	54
71	46
72	21
74	100
75	100
76	100
78	72
79	45
80	40
81	2678
82	68
83	>10000
84	42
85	92
86	99
87	73
88	74
89	42
90	100
91	50
92	21
93	42

94	24
95	7513
96	32
97	36
98	40
99	29
100	35
101	23
102	8213
103	70
104	8146
105	30
108	12
109	5456
110	53
111	18
112	>10000
113	33
114	27
115	>10000
119	45
120	49
121	67
122	100
123	100
124	100
141	66
146	37
147	56
155	81
158	46
159	33
160	68
161	13110
162	35
163	9114

164	30
166	42
167	92
168	43
171	35
172	8918
173	100
176	71
177	27
178	7956
179	31
180	4834

Kết luận: Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế đáng kể đối với FXIa.

Ví dụ thử nghiệm 2 Xác định hiệu quả chống đông máu *in vitro* của hợp chất theo sáng chế đối với máu người

3. Nguyên liệu thử nghiệm

Huyết tương: Máu người được thu gom vào ống thu gom máu không chứa chất chống đông máu, tiếp theo 3,8% natri xitrat (tỷ lệ thể tích 1:9) được thêm vào. Ống được ly tâm ở 2500 vòng/phút trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo huyết tương được thu gom và cất giữ ở -80°C;

Chất phản ứng: chất phản ứng APTT (kit thử nghiệm thời gian tromboplastin được hoạt hóa một phần, SIEMENS, Art. No. B4218-1), dung dịch canxi clorua;

Thiết bị: Thiết bị đông máu (SYSMEX, CA-500).

2. Thực hiện thử nghiệm

Huyết tương đã chia nhỏ được làm nóng chảy ở nhiệt độ trong phòng và được trộn kỹ. 10000 μ M hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong 100% DMSO được pha loãng đến 3000, 300, 200, 150, 75, 30, 10, 3, 0,3 μ M bằng 100% DMSO, và mẫu trống là 100% DMSO. Chất phản ứng, huyết tương, và hợp chất được đặt ở các vị trí tương ứng trong thiết bị đông máu, và việc dò APTT của hợp chất được thực hiện.

3. Phân tích dữ liệu

Việc điều chỉnh đường cong được thực hiện bằng phần mềm graphpad và CT2 được tính toán, tức là, nồng độ hợp chất tương ứng với 2 lần APTT của mẫu đối chứng trống. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2:

CT2 của hiệu quả chống đông máu *in vitro* của hợp chất theo sáng chế đối với máu người

Hợp chất số	Mức ức chế ngưng tụ tiểu cầu CT ₂ (μM)
1	4,4
2	2,9
3	>10000
5	2,0
6	>10000
8	6,4
9	2,4
11	4,2
13	6,0
20	6,5
31	8,5
37	7,8
39	8,3
80	7,9
81	>10000
85	6,5
89	5,7
91	2,1
92	1,2
93	2,9
94	2,2
96	6,7
97	5,4
98	7,6
99	3,5
100	3,3
104	>10000

105	6,9
108	1,4
109	>10000
111	3,2
112	>10000
114	3,6
160	3,8
163	>10000
164	6,4
166	7,2
177	1,5
178	>10000
179	3,3
180	>10000
181	2,3
183	2,6
184	>10000

Bảng 3 So sánh CT₂ của hiệu quả chống đông máu *in vitro* của hợp chất theo sáng chế với các hợp chất tương tự trong các patent đã công bố đối với máu người

Hợp chất số	Mức ức chế ngưng tụ tiểu cầu CT ₂ (μM)
114	2,9
Ví dụ đối chứng 2	13,1

Kết luận: Từ Bảng 2 đã có thể thấy được rằng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả chống đông máu đáng kể đối với máu người. Từ Bảng 3 đã có thể thấy được rằng giá trị CT₂ của Ví dụ 114 theo sáng chế lớn hơn 4,5 lần so với giá trị CT₂ của Ví dụ đối chứng 2 (Ví dụ 186). Sự khác biệt về cấu trúc giữa hai hợp chất này chỉ nằm ở chỗ các phân tử thế ở vị trí R¹ là khác nhau, chỉ ra đầy đủ rằng R¹ trong công thức (AI) là -C(O)R⁷ có hiệu quả bất ngờ đối với hiệu quả chống đông máu của toàn bộ cấu trúc phân tử.

Đánh giá dược động học

Ví dụ thử nghiệm 3. Thử nghiệm dược động học của hợp chất theo sáng chế

1. Tóm tắt sáng chế

Chuột được sử dụng làm động vật thử nghiệm. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở các thời điểm khác nhau được xác định bằng LC/MS/MS sau khi cho chuột dùng trong dạ dày các hợp chất của Ví dụ 5, Ví dụ 9, Ví dụ 11, Ví dụ 13, Ví dụ 29, Ví dụ 31, Ví dụ 80, Ví dụ 84, Ví dụ 108, Ví dụ 111, Ví dụ 114, Ví dụ 160, Ví dụ 171 và Ví dụ đối chứng 1. Sự biến đổi dược động học của hợp chất theo sáng chế được nghiên cứu và được đánh giá ở chuột.

2. Tiến trình thử nghiệm

2.1 Hợp chất thử nghiệm

Các hợp chất của Ví dụ 5, Ví dụ 9, Ví dụ 11, Ví dụ 13, Ví dụ 29, Ví dụ 31, Ví dụ 80, Ví dụ 84, Ví dụ 108, Ví dụ 111, Ví dụ 114, Ví dụ 160, Ví dụ 171 và Ví dụ đối chứng 1.

2.2 Động vật thử nghiệm

56 con chuột khỏe mạnh Sprague-Dawley (SD), nửa đực và nửa cái, được mua từ SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO, với số đăng ký là: SCXK (Shanghai) 2008-0016.

2.3 Chuẩn bị hợp chất thử nghiệm

Chuột: Một lượng nhất định của hợp chất thử nghiệm được cân, và thêm 5% theo thể tích DMSO, 5% theo thể tích Tween 80 và 90% dung dịch nước muối bình thường để điều chế 0,2mg/mL dung dịch không màu, sáng và trong suốt.

2.4 Việc dùng

Sau khi để nhịn đói qua đêm, chuột SD được dùng trong dạ dày ở liều dùng 2,0mg/kg và thể tích dùng là 10,0ml/kg.

3. Quy trình

Chuột được dùng trong dạ dày hợp chất thử nghiệm của Ví dụ 5, Ví dụ 9, Ví dụ 11, Ví dụ 13, Ví dụ 29, Ví dụ 31, Ví dụ 80, Ví dụ 84, Ví dụ 108, Ví dụ 111, Ví dụ 114,

Ví dụ 160, Ví dụ 171 và Ví dụ đối chứng 1. Máu (0,2ml) được lấy từ hốc mắt trước khi dùng và ở thời điểm 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 11,0 và 24,0 giờ sau khi dùng. Mẫu được cất giữ trong ống chống đông máu heparin, và được ly tâm trong 10 phút ở 3500 vòng/phút ở 4°C để tách huyết tương trong máu. Mẫu huyết tương được cất giữ ở -20°C. Chuột được cho ăn 2 giờ sau khi dùng.

Lượng hợp chất thử nghiệm trong huyết tương của chuột sau khi cho dùng trong dạ dày Việc dùng các nồng độ thuốc khác nhau được xác định: 25µl huyết tương chuột ở mỗi lần sau khi dùng được lấy ra và thêm 30µl (100 ng/mL) dung dịch chất chuẩn nội chứa camptothecin và 200µl axetonitril, lắc dọc trong 5 phút, và được ly tâm trong 10 phút (4000 vòng/phút). 3,0µl dịch nổi trên bề mặt được lấy từ mẫu huyết tương để phân tích LC/MS/MS.

4. Kết quả thông số dược động học

Thông số dược động học của hợp chất theo sáng chế ở chuột được chỉ ra dưới đây.

Ví dụ số	Thử nghiệm dược động học 2mg/kg					
	Nồng độ huyết tương	Khu vực dưới đường cong	Chu kỳ bán rã	Thời gian ổn định trung bình	Mức thanh thải	Thể tích phân bố biểu kiến
	C _{max} (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL _z /F (mL/phút/kg)	V _z /F (ml/kg)
5	244±77	518±63	0,89±0,08	6,64±1,77	65,1±8,1	4981±291
9	128±50	701±615	5,55±1,79	6,78±2,36	69,8±35,2	31483±16061
11	73,1±32,3	125±50	1,53±0,33	2,12±0,17	299±110,9	40229±18630
13	119±78,0	241±168	1,67±0,48	2,36±1,05	217±151	26944±14004
29	167±45	382±98	6,06±2,99	5,00±2,57	92,5±28,3	45447±16465

31	234±66	414±77	3,20±1, 41	3,24±0,9 3	82,5±14,6	21574±6313
80	126±50,0	158±45,0	0,85±0, 14	1,85±0,7 6	222±55,7	15822±2288
108	105±23	452±44	6,98±1, 22	7,33±0,4 8	74,3±6,9	44364±3451
111	252±56	378±98	4,94±2, 33	4,41±1,9 9	94,1±30,8	36730±1366 9
114	91,2±51,3	168±102	1,11±0, 25	1,67±0,2 3	278±182	24049±1105 3
160	53,9±20,3	365±52	4,34±0, 35	8,30±1,3 3	92,5±12,3	34577±4126
171	462±116	701±175	1,45±0, 32	1,71±0,3 2	49,9±12,5	6236±2146
84	48,8±8,8	54,6±19,1	0,68±0, 14	1,20±0,2 0	673±235, 2	37947±8230
Ví dụ đối chứng 1	7,02±2,97	7,27±3,37	-	-	-	-

Kết luận: Mức hấp thụ dược lý của hợp chất theo sáng chế ở chuột là tốt, đặc biệt là khi so sánh Ví dụ 84 với Ví dụ đối chứng 1 (Ví dụ 185), sự khác biệt C_{max} của cả hai ví dụ là 6,9 lần, và sự khác biệt AUC là 7,5 lần. Sự khác biệt về cấu trúc của cả hai chủ yếu là ở vị trí R¹, tức là, vị trí tương ứng trong Ví dụ 84 là nhóm axetyl, và vị trí tương ứng trong Ví dụ đối chứng 1 là nhóm xyano, chỉ ra đầy đủ rằng R¹ trong công thức (AI) theo sáng chế là -C(O)R⁷ cải thiện một cách đáng kể mức hấp thụ dược lý của hợp chất, vì vậy hợp chất theo sáng chế có lợi về mặt dược động học.

Ví dụ thử nghiệm 4 Xác định giá trị APTT và thử nghiệm dược động học ở khi dãi đuôi Cynomolgus

1. Mục đích thử nghiệm

Khi Cynomolgus được sử dụng làm động vật thử nghiệm, và giá trị APTT ở các thời điểm khác nhau sau khi dùng qua đường miệng hợp chất của Ví dụ 5 và hợp chất

của Ví dụ 108 được đo bằng thiết bị đông máu, và các đặc tính dược động học được đánh giá.

Khỉ *Cynomolgus* được sử dụng làm động vật thử nghiệm. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở các thời điểm khác nhau được xác định bằng LC/MS/MS sau khi cho khỉ *Cynomolgus* dùng trong dạ dày các hợp chất của Ví dụ 5 và Ví dụ 108. Biến đổi dược động học của hợp chất theo sáng chế được nghiên cứu và được đánh giá ở khỉ *Cynomolgus*.

2. Động vật thử nghiệm

Sáu con khỉ *Cynomolgus* đực (101, 102, 103, 201, 202 và 203) được mua từ Guangxi Xionsen Primate Experimental Animal Breeding Development Co., Ltd.

3. Hợp chất thử nghiệm

Các hợp chất của Ví dụ 5 và Ví dụ 108.

4. Điều chế của hợp chất thử nghiệm

Một lượng nhất định của hợp chất thử nghiệm được cân, và thêm 2% theo thể tích DMSO, 78% theo thể tích PEG400 và 20% CMC-Na (0,5%) để điều chế 3,0mg/mL dung dịch không màu, sáng và trong suốt.

5. Việc dùng

Sau khi để đói qua đêm, khỉ *Cynomolgus* được cho dùng trong dạ dày ở liều dùng 15,0mg/kg và thể tích dùng là 5,0ml/kg.

6. Tiến trình thử nghiệm để xác định giá trị APTT ở khỉ *Cynomolgus*

6.1 Nguyên liệu thử nghiệm

Chất phản ứng: chất phản ứng APTT (Thời gian tromboplastin được hoạt hóa một phần kit thử nghiệm, SIEMENS, Art. No. B4218-1), PEG-400 và CMC-Na;

Thiết bị: Thiết bị đông máu (SYSMEX, CA-500).

6.2 Thu gom và xử lý mẫu huyết tương APTT

Máu được lấy trước khi dùng và ở các thời điểm 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ và 12 giờ sau khi dùng. Khoảng 1,8ml máu được lấy bằng cách chọc tĩnh mạch xương đùi

của mỗi động vật cho mỗi lần. Natri xitrat chống đông máu được thêm vào. Sau khi mẫu máu được thu gom, nó được đặt vào ống ly tâm đã được dán nhãn trước, và huyết tương được tách bằng cách ly tâm (điều kiện ly tâm: 3500 rpm, 10 phút, 2-8°C). Huyết tương được cất giữ trong tủ lạnh -80°C để thử nghiệm APTT.

6.3 Kết quả thử nghiệm APTT ở khỉ Cynomolgus

Bảng 4 Kết quả xác định giá trị APTT của hợp chất theo sáng chế ở khỉ Cynomolgus

Ví dụ số	Con khỉ số	APTT (giây)					
		Trước khi dùng	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	12 giờ
Ví dụ 5	101	17,3	25,9	31,4	26,1	32,5	23,8
	102	19,1	--	27,2	22,2	24,8	23,9
	103	17,2	36,8	33,3	28,3	27,3	28,6
Ví dụ 108	201	17,5	26,3	27,5	28,7	26,9	27,3
	202	18,5	31,2	27,1	24,1	20,3	19
	203	17,6	31,9	28,5	28,6	26,3	21,5

Kết luận: Hợp chất theo sáng chế có mức kéo dài giá trị APTT đáng kể ở khỉ Cynomolgus, chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả chống đông máu tốt.

7. Tiến trình thử nghiệm của thử nghiệm được động học ở khỉ Cynomolgus

7.1 Quy trình thử nghiệm

Khỉ Cynomolgus được cho dùng trong dạ dày các hợp chất của Ví dụ 5 và Ví dụ 9. 1,0ml máu được lấy từ ven của chi trước trước khi dùng và ở các thời điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 và 24 giờ sau khi dùng. Mẫu được cất giữ trong ống chống đông máu heparin, và được ly tâm trong 10 phút ở 3500 vòng/phút để tách huyết tương trong máu. Mẫu huyết tương được cất giữ ở -80°C. Chuột được cho ăn 2 giờ sau khi dùng.

Lượng hợp chất thử nghiệm trong huyết tương của khỉ Cynomolgus sau khi cho dùng trong dạ dày các nồng độ thuốc khác nhau được xác định: 25µl huyết tương khỉ Cynomolgus ở mỗi lần sau khi dùng được lấy và thêm 30µl (100 ng/mL) dung dịch chất chuẩn nội chứa camptothecin và 225µl axetonitril, lắc dọc trong 5 phút, và được

ly tâm trong 10 phút (4000 vòng/phút). 1,0µl dịch nổi trên bề mặt được lấy từ mẫu huyết tương để phân tích LC/MS/MS.

7.2. Kết quả thông số dược động học ở khỉ Cynomolgus

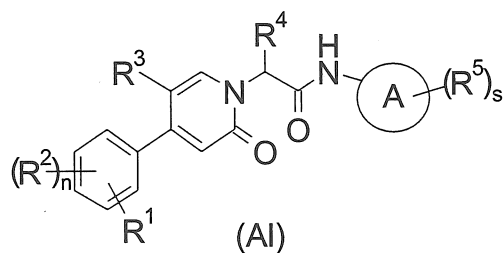
Thông số dược động học của hợp chất theo sáng chế ở khỉ Cynomolgus được chỉ ra dưới đây.

Ví dụ số	Thử nghiệm dược động học 15mg/kg					
	Nồng độ huyết tương	Khu vực dưới đường cong	Chu kỳ bán rã	Thời gian ổn định trung bình	Mức thanh thải	Thể tích phân bố biểu kiến
	C _{max} (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL _z /F (mL/phút/kg)	V _z /F (ml/kg)
Ví dụ 5	688±560	4953±288 1	5,86±1, 10	9,63±0, 78	62±32	30409±125 59
Ví dụ 108	295±102	2701±134 4	6,32±1, 47	8,81±3, 65	120±83	59145±262 24

Kết luận: Hợp chất theo sáng chế có mức hấp thụ dược lý tốt ở khỉ Cynomolgus và có lợi ích về mặt dược động học.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (AI):



hoặc chất hổ biến, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

vòng A là aryl hoặc heteroaryl;

R^1 là $-C(O)R^7$;

mỗi R^2 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^3 là alkoxy, trong đó alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, và halogen;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^9 nhóm;

mỗi R^5 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, oxo, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-NHC(O)R^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-CH_2NHC(O)OR^8$, $-CH_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OCH(R^{10})R^{11}$ và $-S(O)_mR^8$, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkoxy, haloalkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^{10}R^{11}$ và $-NHC(O)OR^8$;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl và xycloalkyl, trong đó alkyl và xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, và xycloalkyl;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, $-NHC(O)R^{12}$ và R^{13} ;

R^{10} và R^{11} là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)OR^8$ và $-OC(O)OR^{12}$, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, oxo, amino, nitro, xyano, hydroxy và hydroxyalkyl;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

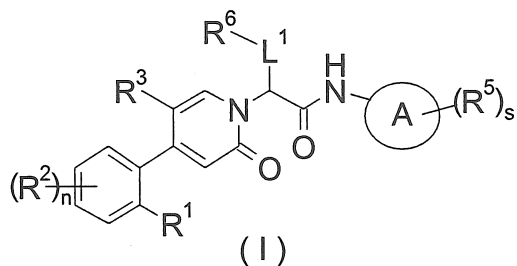
R^{13} là aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy và heteroxyclyl;

n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

m bằng 0, 1 hoặc 2; và

s bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

2. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm 1, là hợp chất có công thức (I):



hoặc chất hỗn biến, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

L^1 là alkylen, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen hoặc đoteri;

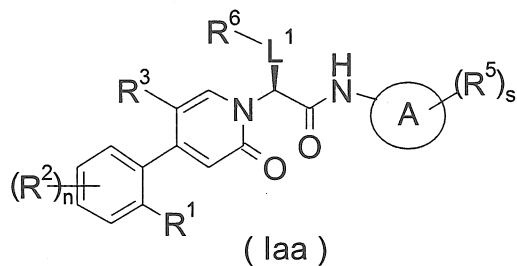
R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, $-NHC(O)R^{12}$ và R^{13} ;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^{13} là aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy và heteroxyclyl; và

vòng A, $R^1 \sim R^3$, R^5 , n và s là như được xác định theo điểm 1.

3. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, là hợp chất có công thức (Iaa):

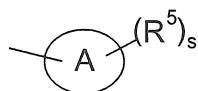


hoặc chất hỗ biến, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối được dụng của nó,

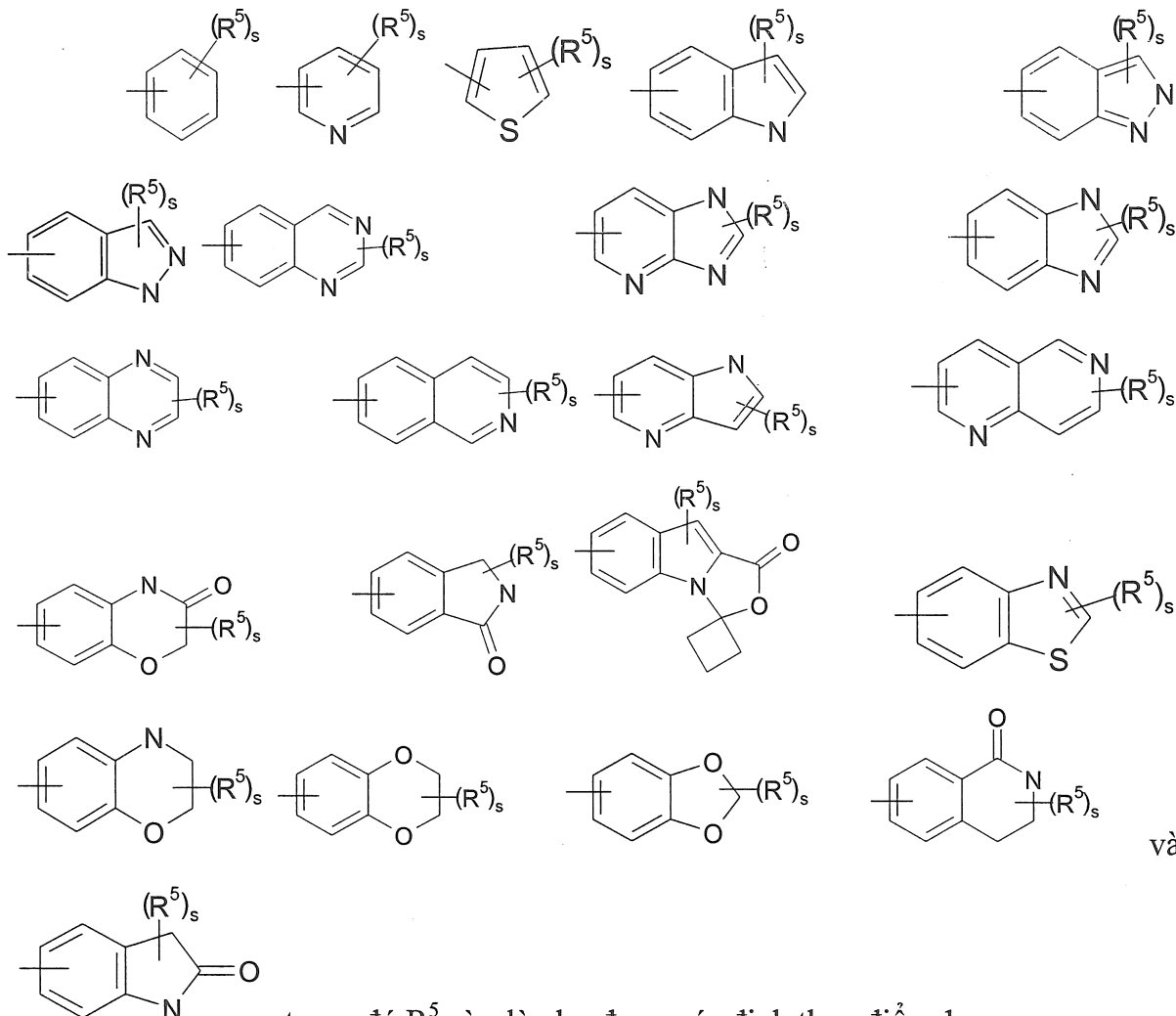
trong đó:

vòng A, L^1 , $R^1 \sim R^3$, $R^5 \sim R^6$, n và s là như được xác định theo điểm 2.

4. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó



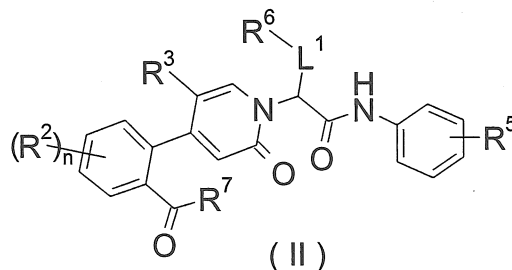
được chọn từ nhóm bao gồm:



và

; trong đó R^5 và s là như được xác định theo điểm 1.

5. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 và 4, là hợp chất có công thức (II):



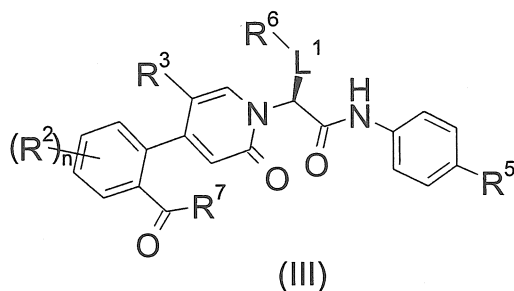
trong đó:

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl và haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl và xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl và xycloalkyl; và

L^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 và n là như được xác định theo điểm 2.

6. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó mỗi R^5 là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, oxo, halogen, haloalkyl, xyano, hydroxy, $-C(O)OR^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-CH_2NHC(O)OR^8$, $-CH_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OCH(R^{10})R^{11}$ và $-S(O)_mR^8$; R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxy và amino; R^{10} và R^{11} là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)OR^8$ và $-OC(O)OR^{12}$, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, oxo, amino, nitro, xyano, hydroxy và hydroxyalkyl; và R^{12} là alkyl.

7. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (III):



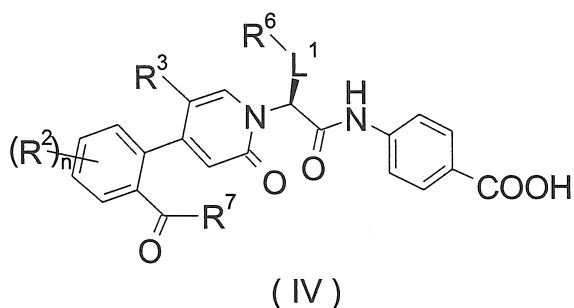
trong đó:

R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, oxo, halogen, haloalkyl, xiano, hydroxy, $-C(O)OR^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-CH_2NHC(O)OR^8$, $-CH_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OCH(R^{10})R^{11}$ và $-S(O)_mR^8$; R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxy và amino; R^{10} và R^{11} là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)OR^8$ và $-OC(O)OR^{12}$, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, oxo, amino, nitro, xiano, hydroxy và hydroxyalkyl; và R^{12} là alkyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl và haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl và xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl và xycloalkyl; và

L^1 , R^2 , R^3 , R^6 và n là như được xác định theo điểm 2.

8. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IV):



trong đó:

L^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 và n là như được xác định theo điểm 7.

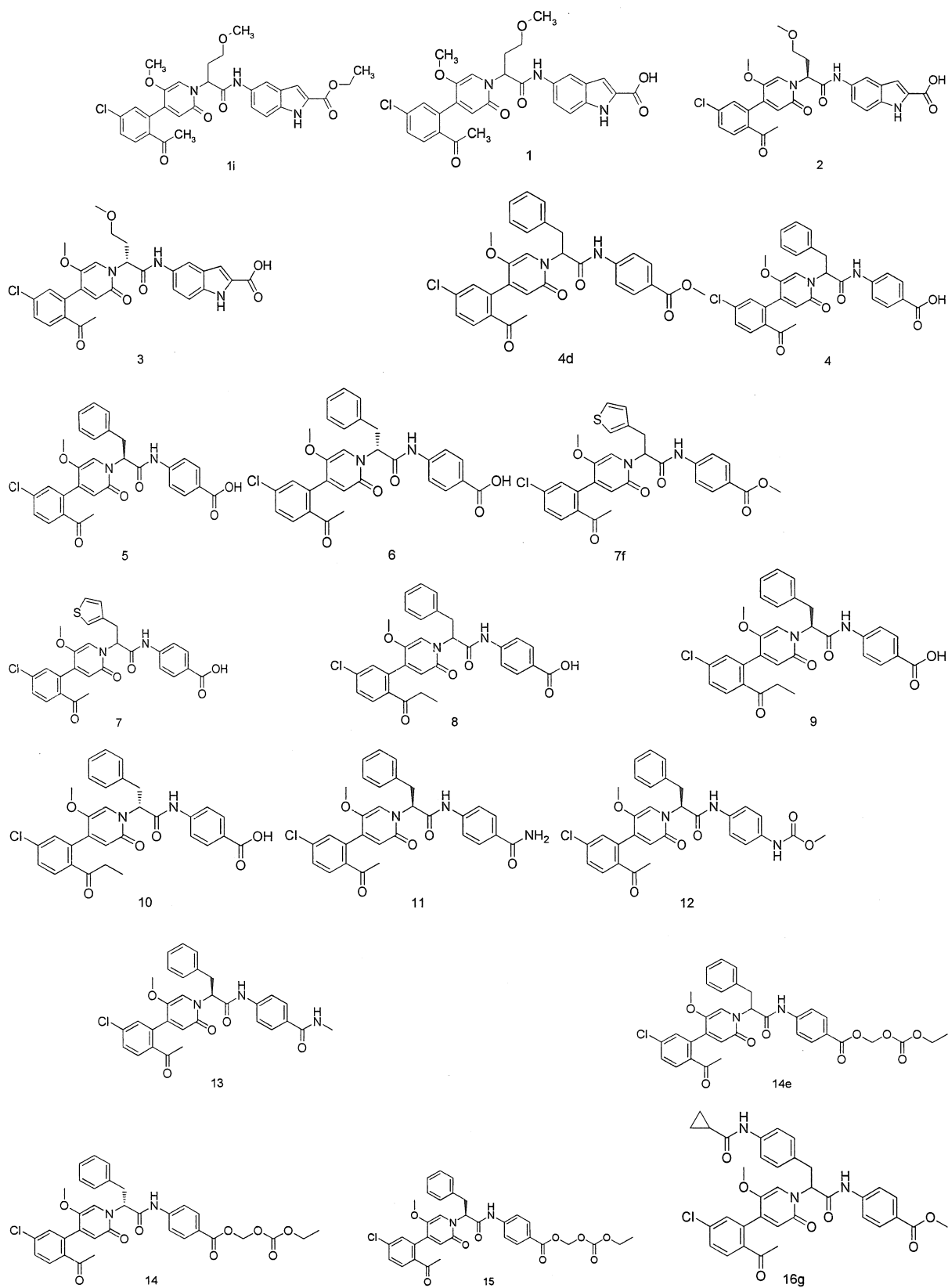
9. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^2 là halogen; và n bằng 0, 1 hoặc 2.

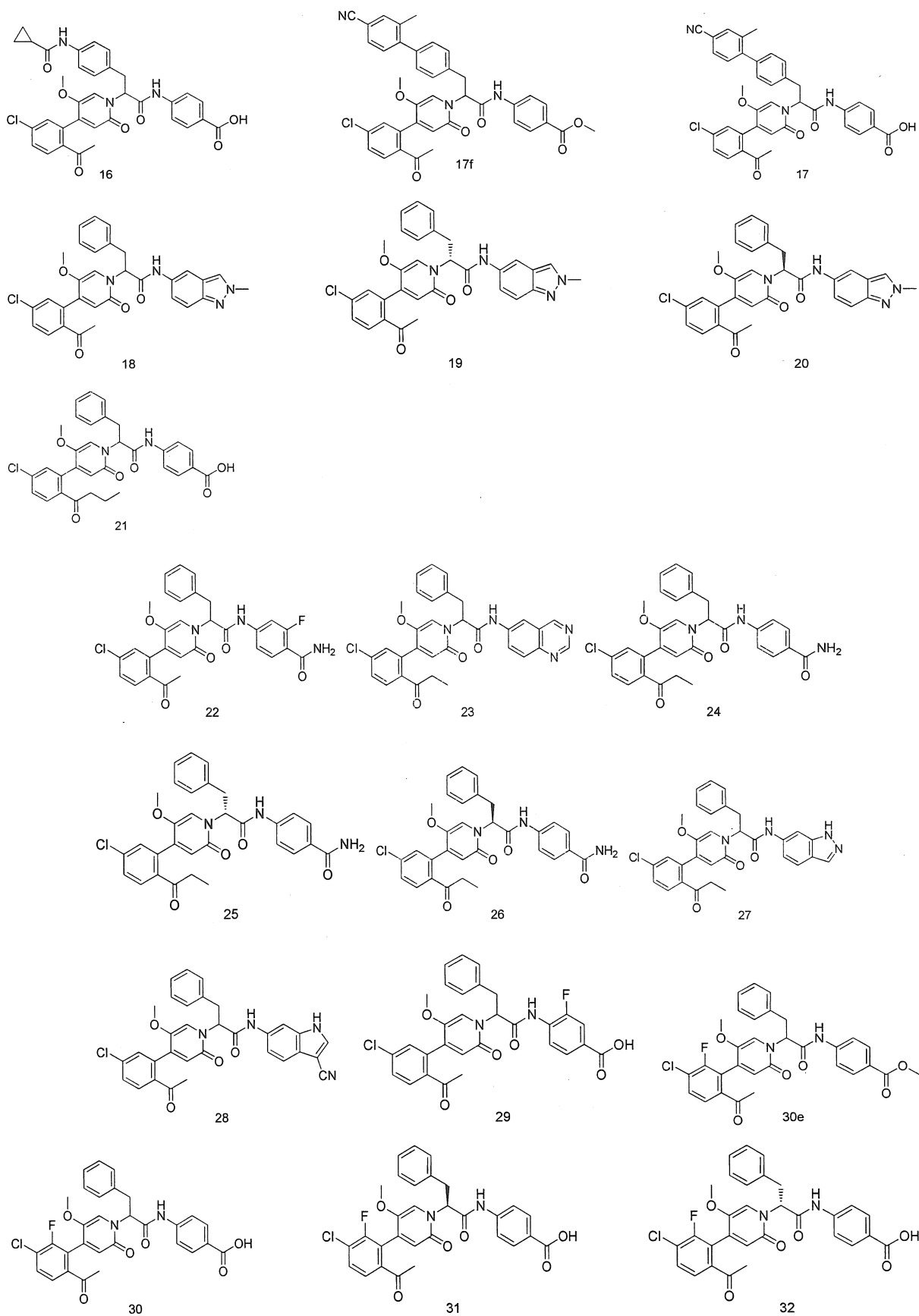
10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, trong đó L^1 là $-(CR^{14})_x-$, x là số nguyên từ 1 đến 4; R^{14} là hydro hoặc đoteri; R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, xycloalkyloxy, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl; trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-NHC(O)R^{12}$ và R^{13} ; R^{12} là alkyl hoặc xycloalkyl; R^{13} là aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano và hydroxy.

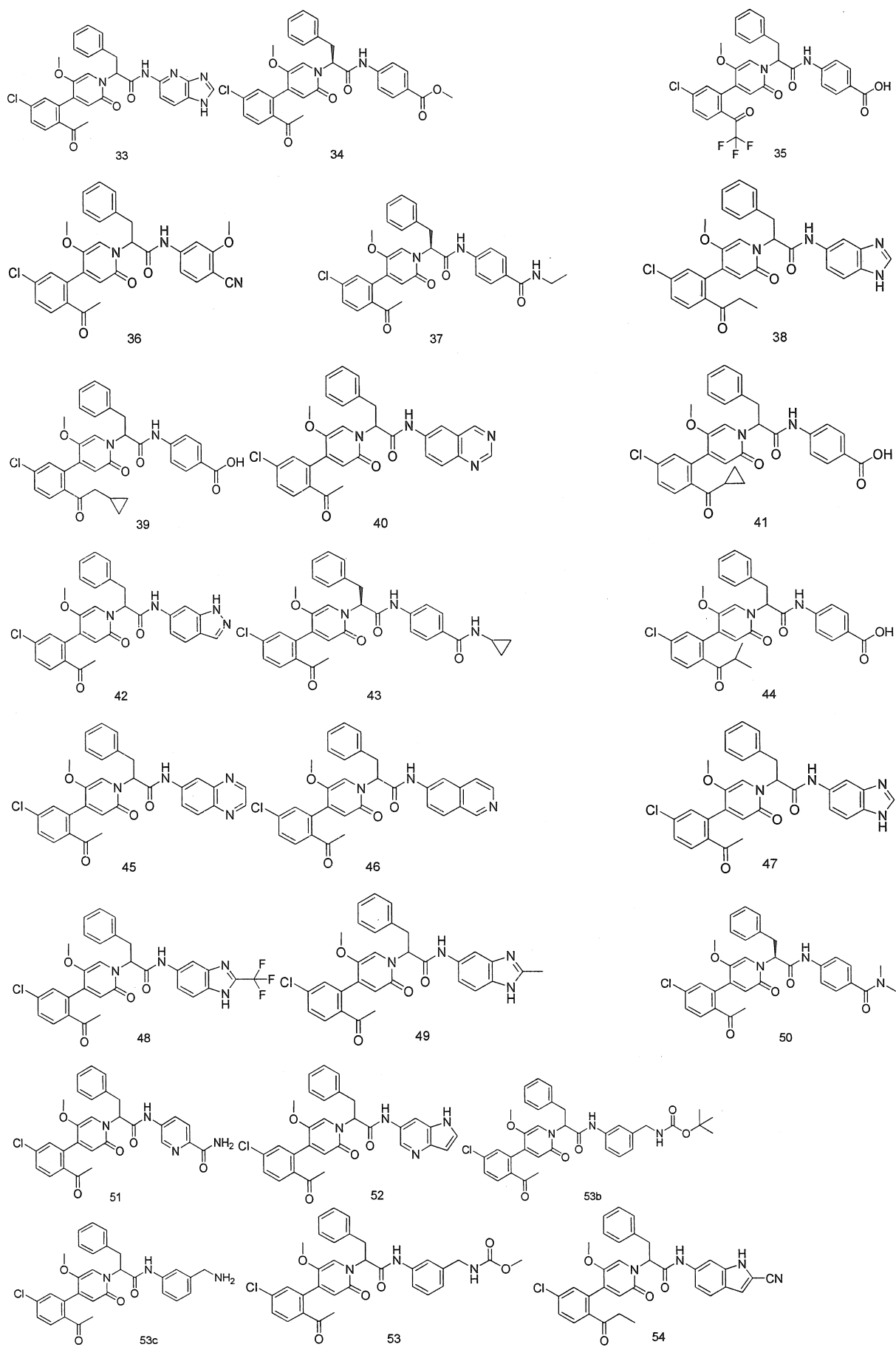
11. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 10, trong đó L^1 là $-CH_2-$ hoặc $-CD_2-$; R^6 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl; trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-NHC(O)R^{12}$ và R^{13} ; R^{12} là alkyl hoặc xycloalkyl; R^{13} là aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, nitro, xyano và hydroxy.

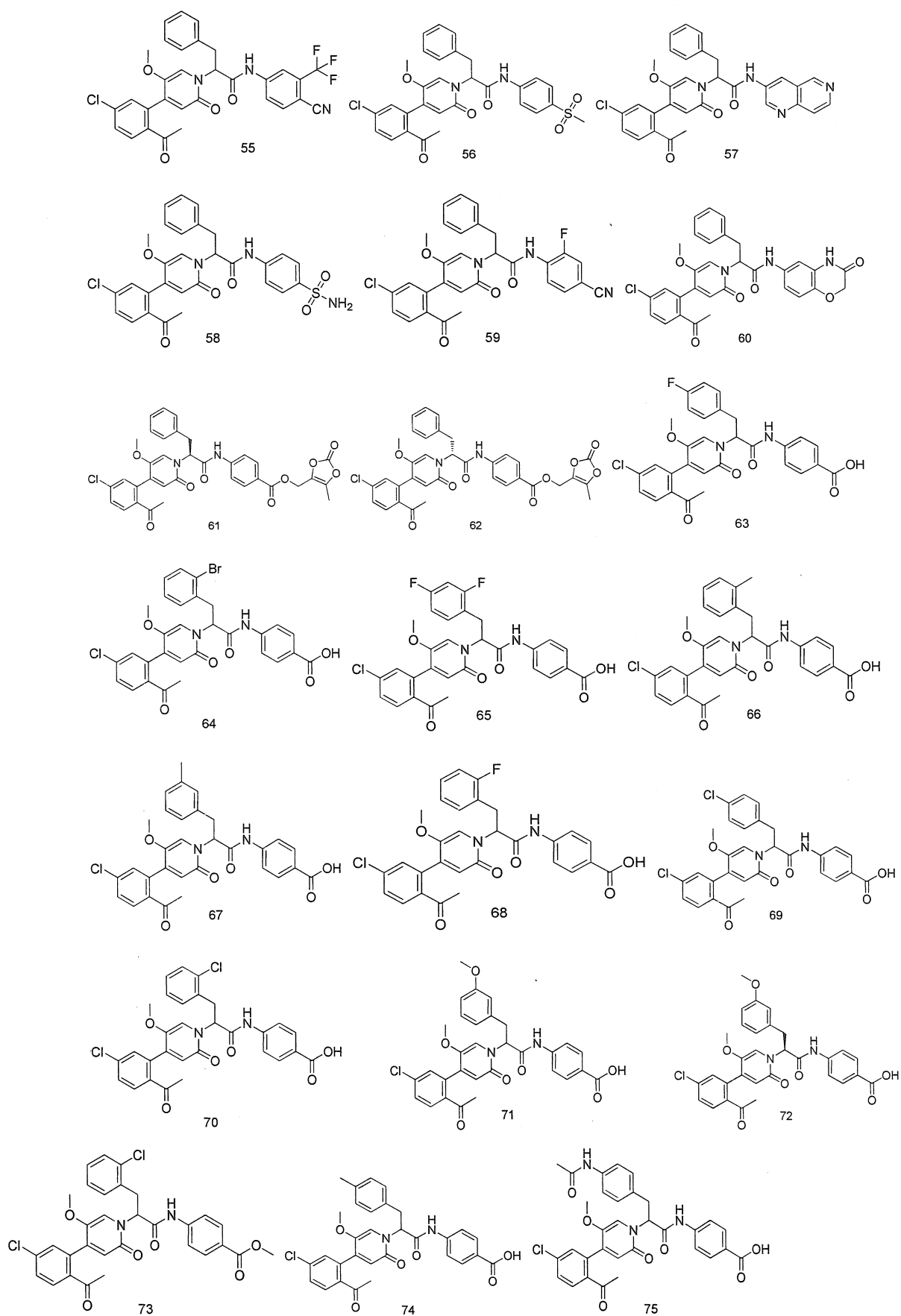
12. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 10, trong đó L^1 là $-CH_2CH_2-$; và R^6 là alkyl, alkoxy hoặc xycloalkyloxy.

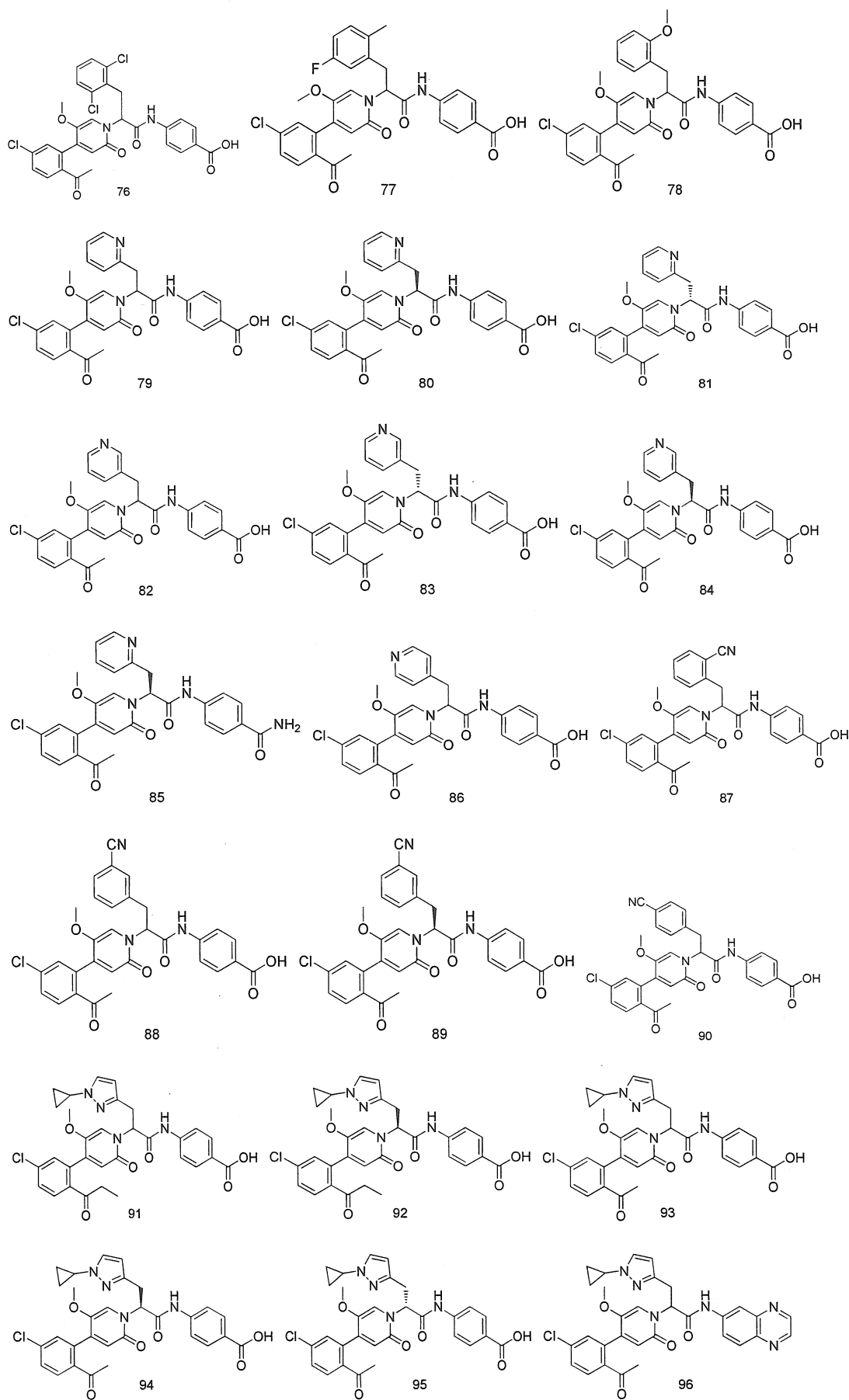
13. Hợp chất có công thức (AI) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

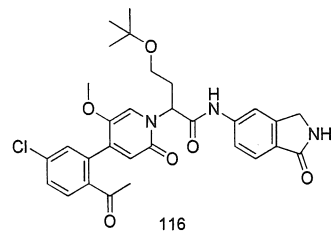
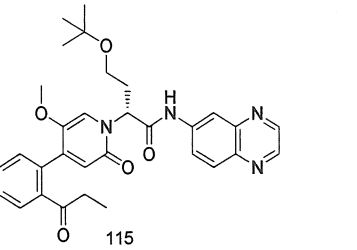
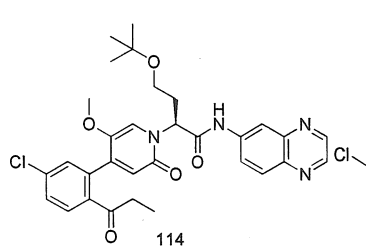
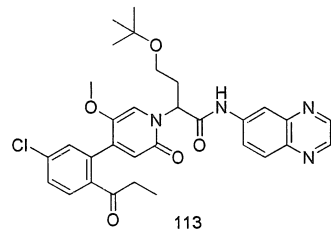
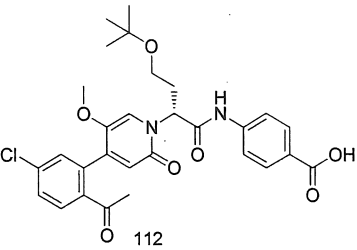
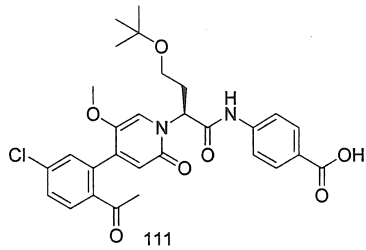
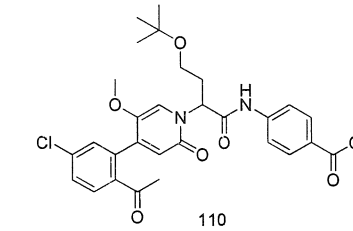
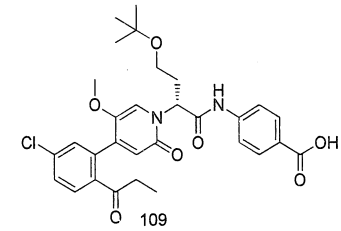
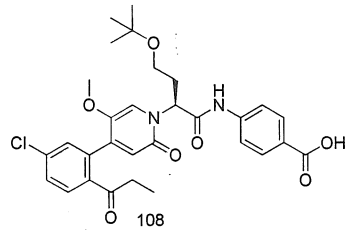
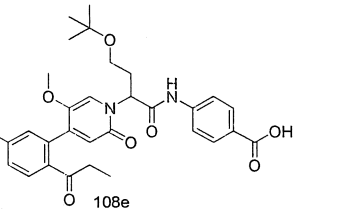
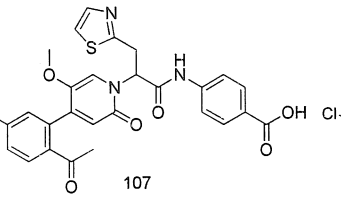
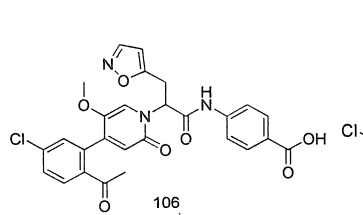
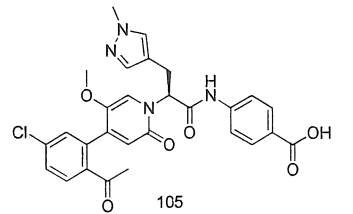
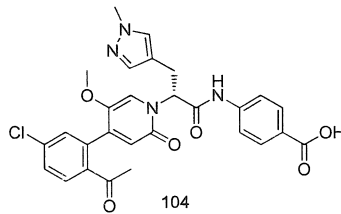
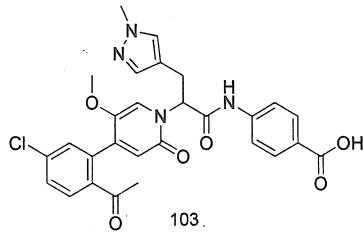
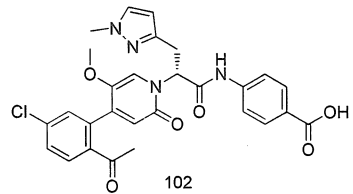
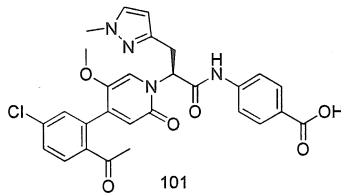
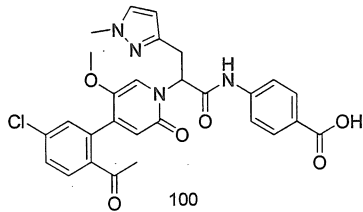
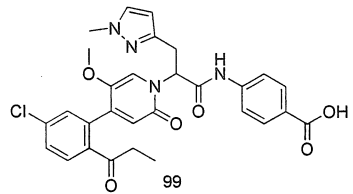
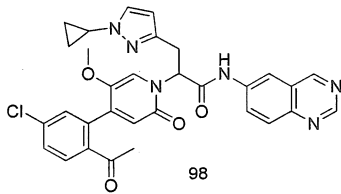
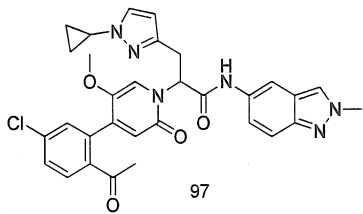


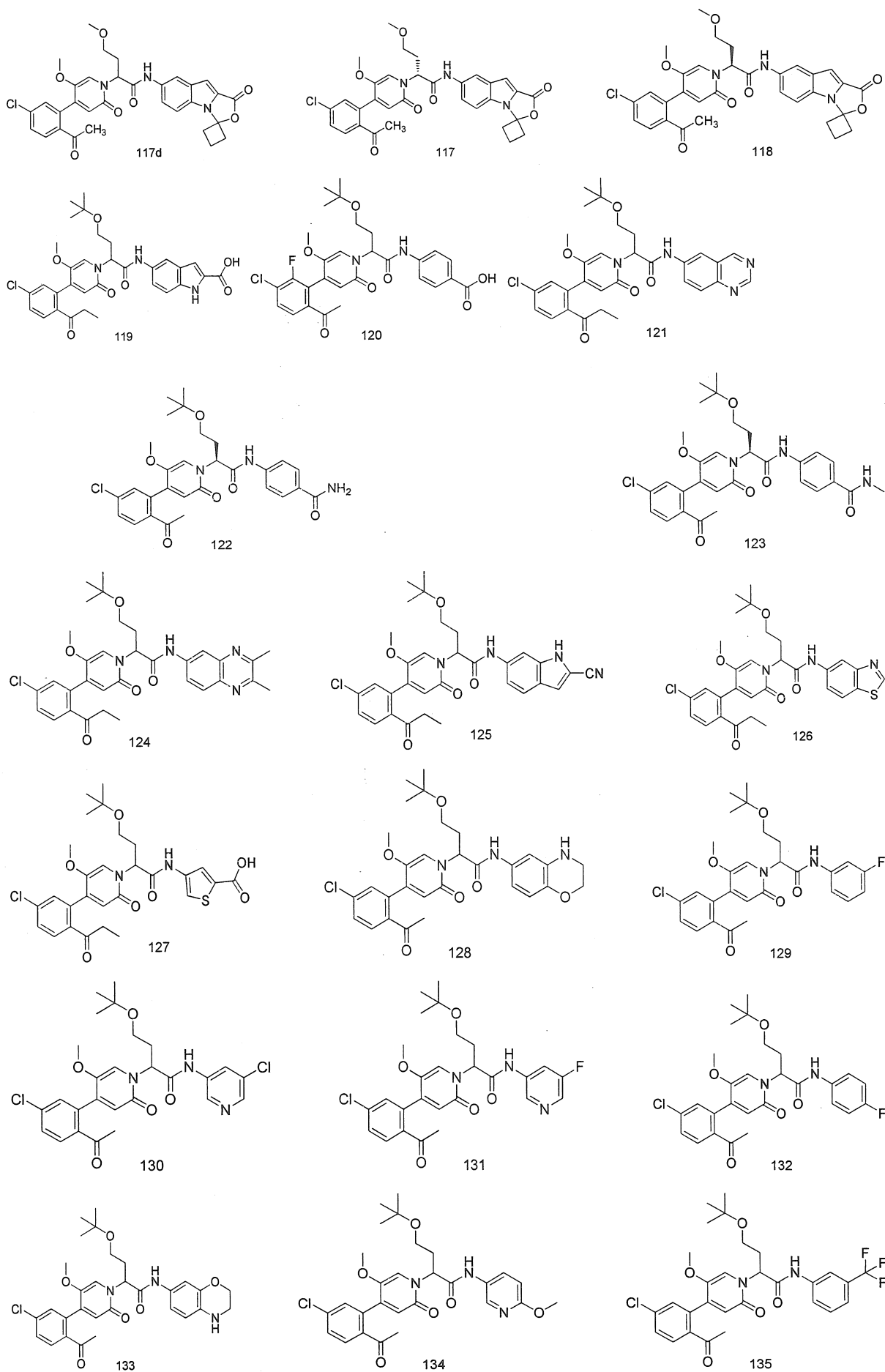


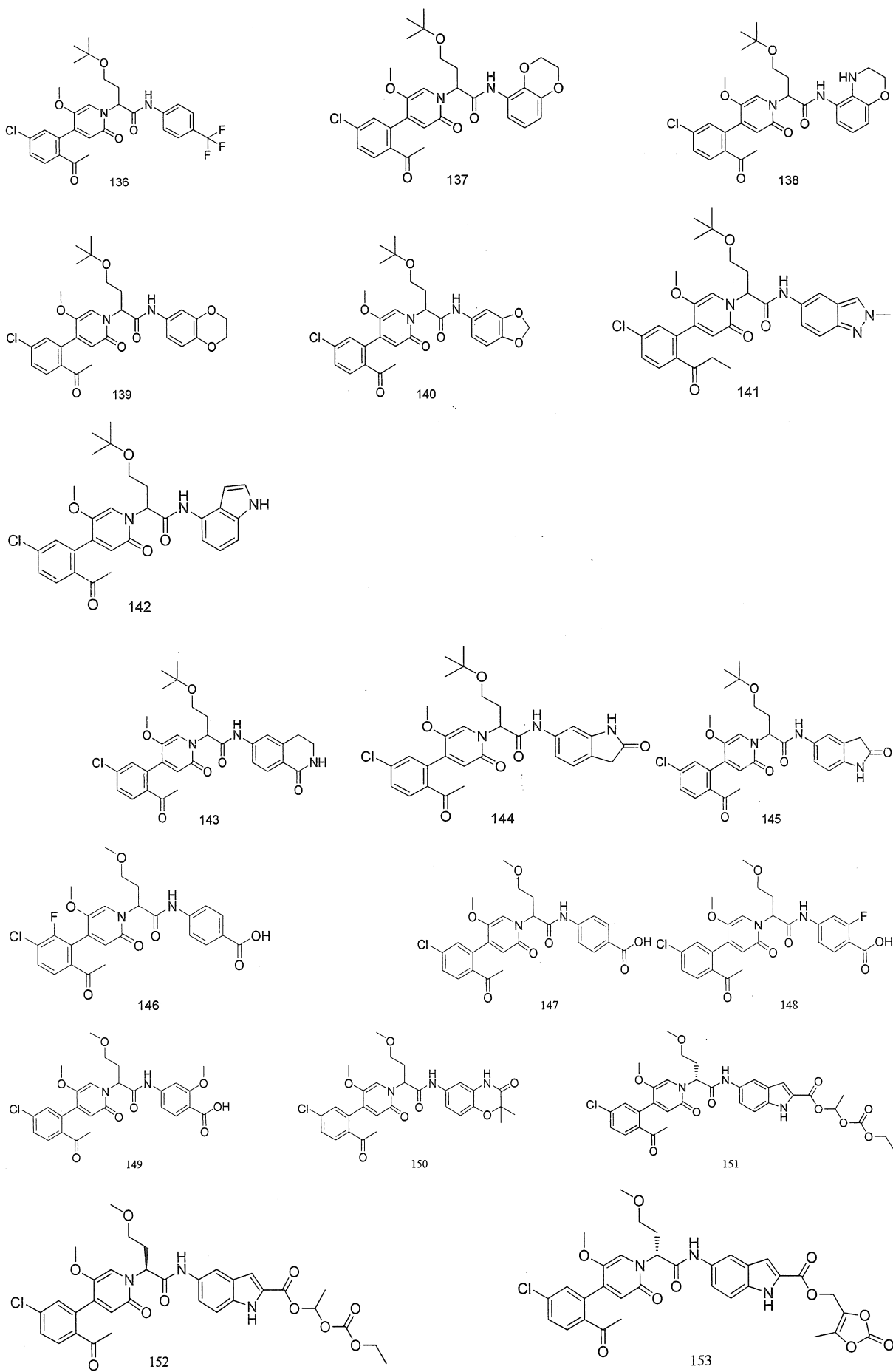


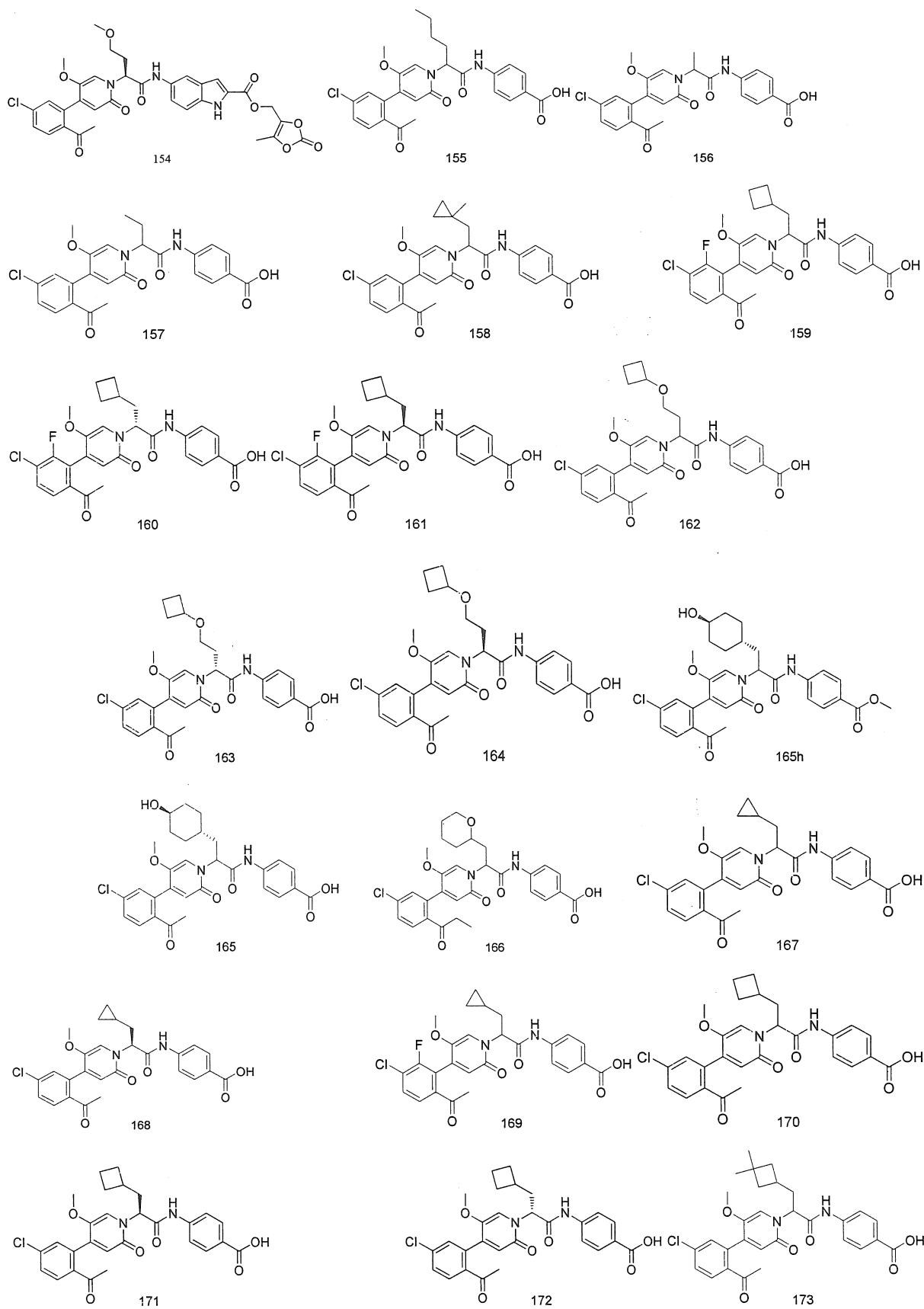


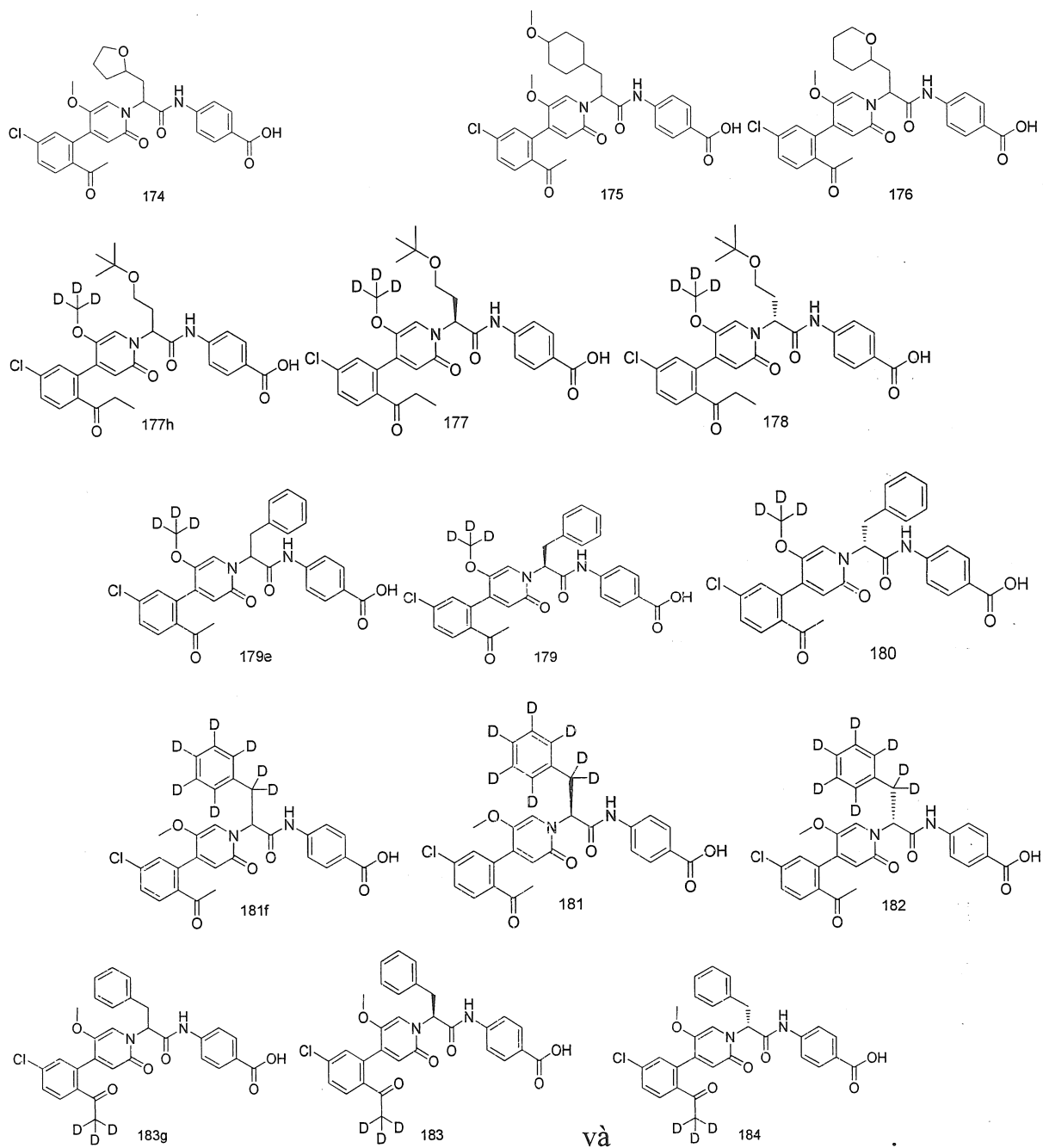




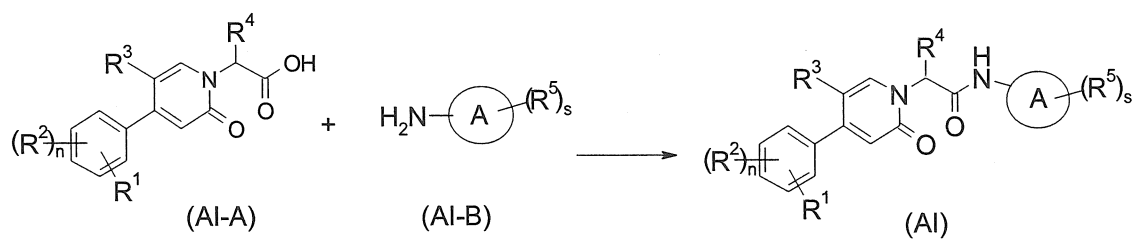








14. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (AI) theo điểm 1, quy trình này bao gồm bước:

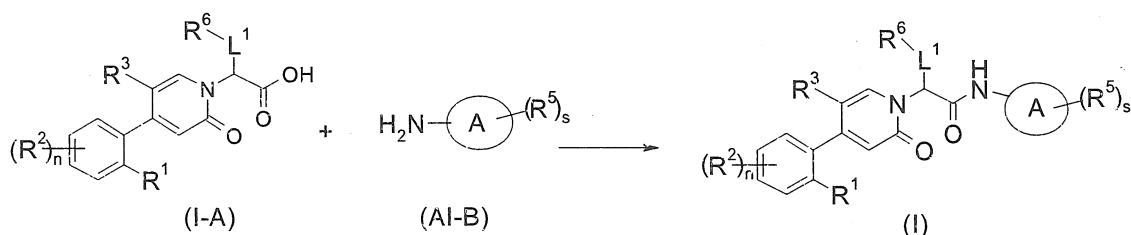


làm ngưng tụ hợp chất có công thức (AI-A) bằng hợp chất có công thức (AI-B) hoặc hydroclorua của nó trong môi trường kiềm, tùy ý thủy phân sản phẩm ngưng tụ trong môi trường kiềm để thu được hợp chất có công thức (AI);

trong đó:

vòng A, $R^1 \sim R^5$, n và s là như được xác định theo điểm 1.

15. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 2, quy trình này bao gồm bước:



làm ngưng tụ hợp chất có công thức (I-A) bằng hợp chất có công thức (AI-B) hoặc hydroclorua của nó trong môi trường kiềm, tùy ý thủy phân sản phẩm ngưng tụ trong môi trường kiềm để thu được hợp chất có công thức (I);

trong đó:

vòng A, L^1 , $R^1 \sim R^3$, $R^5 \sim R^6$, n và s là như được xác định theo điểm 2.

16. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức (AI), hoặc chất hồ biến, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.