(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) **1-0035184**

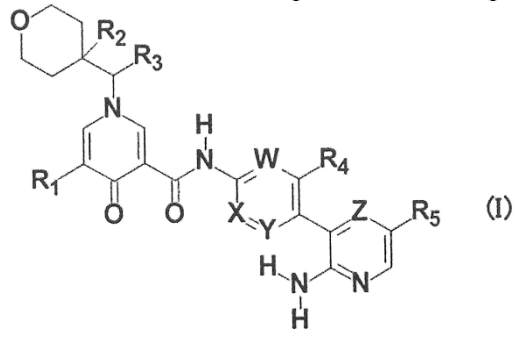
(51)[7] **C07D 405/14**; A61K 31/496; A61K 31/497; A61K 31/501; A61K 31/506; C07D 409/14; A61P 35/00; A61P 35/02; A61P 35/04; A61P 43/00; A61K 31/444; A61K 31/5377

(13) **B**

(21) 1-2017-00350
(22) 06/07/2015
(86) PCT/JP2015/069976 06/07/2015
(87) WO 2016/006706 A1 14/01/2016
(30) 2014-139628 07/07/2014 JP
(45) 25/04/2023 421
(43) 26/06/2017 351A
(73) Daiichi Sankyo Company, Limited (JP)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, 103-8426, Japan
(72) HAGINOYA, Noriyasu (JP); SUZUKI, Takashi (JP); HAYAKAWA, Miho (JP); OTA, Masahiro (JP); TSUKADA, Tomoharu (JP); KOBAYASHI, Katsuhiro (JP); ANDO, Yosuke (JP); JIMBO, Takeshi (JP); NAKAMURA, Koichi (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRIDON CHỨA NHÓM TETRAHYDROPYRANYLMETYL, THUỐC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridon chứa nhóm tetrahydropyranylmetyl được thể hiện bằng công thức (I) sau đây chứa các phần tử thế, hoặc muối của nó, hoặc các tinh thể của của hợp chất hoặc muối này (trong đó mỗi ký hiệu R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trong phần mô tả). Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm có hoạt tính ức chế Axl, thuốc và dược phẩm chứa hợp chất này.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế Axl.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axl là thụ thể tyrosin kinaza thuộc họ thụ thể tyrosin kinaza Tyro3-Axl-Mer (TAM) mà phối tử của nó là protein được mã hóa bằng gen cản trở tăng trưởng đặc hiệu số 6 (Gas6). Gen của kinaza này ban đầu được xác định là gen chuyển hóa ở bệnh bạch cầu mãn tính ở tủy xương (tài liệu phi sáng chế 1).

Hệ thống truyền tín hiệu Gas6/Axl đã được báo cáo là điều hòa các phản ứng khác nhau của tế bào như tế bào sống, sự phân chia tế bào, tự thực, di cư tế bào, hình thành mạch, kết tập tiểu cầu, và biệt hóa tế bào NK (tài liệu phi sáng chế 2). Ngoài ra, nhiều báo cáo cho thấy sự biểu hiện quá mức của Axl trong các mô ung thư như ung thư ruột kết chính (tài liệu phi sáng chế 3), ung thư dạ dày (tài liệu phi sáng chế 4), ung thư thực quản (tài liệu phi sáng chế 5), khối u ác tính (tài liệu phi sáng chế 6), ung thư buồng trứng (tài liệu phi sáng chế 7), ung thư thận (tài liệu phi sáng chế 8), ung thư nội mạc tử cung (tài liệu phi sáng chế 9), và ung thư tuyến giáp (tài liệu phi sáng chế 10). Sự có mặt của Axl đã được phát hiện thấy là có liên quan chặt chẽ đến sự tham gia của hạch bạch huyết và giai đoạn của ung thư phổi và biểu hiện của ER trong ung thư vú (tài liệu phi sáng chế 11).

Axl cũng được phát hiện thấy là đóng vai trò trong miễn dịch (tài liệu phi sáng chế 12), các chức năng tiểu cầu (tài liệu phi sáng chế 13), sinh tinh (tài liệu phi sáng chế 14), vôi hóa mạch máu (tài liệu phi sáng chế 15), gia tăng tế bào cơ trơn mạch máu sinh ra từ thrombin (VSMC) (tài liệu phi sáng chế 16), và những bệnh thận khác nhau, ví dụ, viêm cầu thận cấp tính và mãn tính, bệnh thận do tiểu đường, và từ chối cấy ghép mãn tính (tài liệu phi sáng chế 17). Các chất ức

chế Axl được mong đợi sẽ mang lại lợi ích chữa bệnh cho nhiều bệnh bao gồm các bệnh ung thư (bao gồm các khối khối u rắn như ung thư biểu mô và sarcoma, bệnh bạch cầu, và các bệnh bạch huyết ác tính) cũng như các bệnh về mạch (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, huyết khối, xơ vữa động mạch, và tái phát hẹp van tim), các bệnh thận (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm cầu thận cấp tính và mãn tính, bệnh thận do tiểu đường, và từ chối ghép), và các bệnh trong đó sự hình thành vô tổ chức của các mạch máu có những hậu quả nghiêm trọng (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh võng mạc, bệnh vẩy nến, viêm khớp dạng thấp, mảng xơ vữa, sarcoma Kaposi, và khối u mạch.

Trong khi đó, Mer, một thành viên khác của họ thụ thể tyrosin kinaza TAM mà Axl thuộc về, đã được báo cáo là gây ra tính trạng lặn viêm võng mạc sắc tố thông qua đột biến đồng hợp tử của nó (tài liệu phi sáng chế 24). Đột biến nhất định ở Mer đã được báo cáo thêm là có liên quan đến bệnh teo que nón thời thơ ấu khởi phát (tài liệu phi sáng chế 25).

Các hợp chất có cấu trúc sulfonamit (tài liệu sáng chế 3), các hợp chất có cấu trúc pyrolopyrimidin (các tài liệu sáng chế 4 và 5), các hợp chất có các cấu trúc pyridin và pyrazin (tài liệu sáng chế 6), các hợp chất có cấu trúc pyrazin (tài liệu sáng chế 7), các hợp chất có cấu trúc pyrazinylbenzimidazol (tài liệu sáng chế 8), các hợp chất có cấu trúc indolinon (tài liệu sáng chế 9), các hợp chất chứa các cấu trúc triazolopyridin và triazolopyrimidin (tài liệu sáng chế 10), các hợp chất có cấu trúc imidazol (tài liệu sáng chế 11), các hợp chất có cấu trúc triazol (các tài liệu sáng chế 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 24, 25, 26, 27, và 28), các hợp chất có cấu trúc pyrimidindiamin (tài liệu sáng chế 18), các hợp chất có cấu trúc pyrimidin (tài liệu sáng chế 19 và các tài liệu phi sáng chế 18 và 22), các hợp chất có cấu trúc quinolinyloxyphenylsulfonamit (tài liệu sáng chế 21), các hợp chất có cấu trúc quinolin (các tài liệu sáng chế 22 và 30 và tài liệu phi sáng chế 21), các hợp chất có cấu trúc pyridin (các tài liệu sáng chế 23 và 33 và tài liệu phi sáng chế 19), các hợp chất có cấu trúc ure (tài liệu sáng chế 29), các hợp chất có cấu trúc arylamit được thế ở vị trí 2 và 4 (tài liệu phi sáng chế 20), các

hợp chất có cấu trúc secosteroit (tài liệu phi sáng chế 23), các hợp chất có cấu trúc pyrimidin 2 vòng (các tài liệu sáng chế 31, 32, và 34), và tương tự được báo cáo là các hợp chất ức chế Axl.

[Danh sách trích dẫn]

[Các tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1] Công bố đơn quốc tế số WO2008/025820

[Tài liệu sáng chế 2] Công bố đơn quốc tế số WO2008/074997

[Tài liệu sáng chế 3] Công bố đơn quốc tế số WO2008/128072

[Tài liệu sáng chế 4] Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20100204221

[Tài liệu sáng chế 5] Công bố đơn quốc tế số WO2010/090764

[Tài liệu sáng chế 6] Công bố đơn quốc tế số WO2009/053737

[Tài liệu sáng chế 7] Công bố đơn quốc tế số WO2009/007390

[Tài liệu sáng chế 8] Công bố đơn quốc tế số WO2009/024825

[Tài liệu sáng chế 9] Công bố đơn quốc tế số WO2007/057399

[Tài liệu sáng chế 10] Công bố đơn quốc tế số WO2009/047514

[Tài liệu sáng chế 11] Công bố đơn quốc tế số WO2009/058801

[Tài liệu sáng chế 12] Công bố đơn quốc tế số WO2008/083367

[Tài liệu sáng chế 13] Công bố đơn quốc tế số WO2008/083353

[Tài liệu sáng chế 14] Công bố đơn quốc tế số WO2010/005879

[Tài liệu sáng chế 15] Công bố đơn quốc tế số WO2008/083357

[Tài liệu sáng chế 16] Công bố đơn quốc tế số WO2008/083356

[Tài liệu sáng chế 17] Công bố đơn quốc tế số WO2008/083354

[Tài liệu sáng chế 18] Công bố đơn quốc tế số WO2008/045978

[Tài liệu sáng chế 19] Công bố đơn quốc tế số WO2007/070872

[Tài liệu sáng chế 20] Công bố đơn quốc tế số WO2007/030680

[Tài liệu sáng chế 21] Công bố đơn quốc tế số WO2011/045084

[Tài liệu sáng chế 22] Công bố đơn quốc tế số WO2009/127417

[Tài liệu sáng chế 23] Công bố đơn quốc tế số WO2007/066187

[Tài liệu sáng chế 24] Công bố đơn quốc tế số WO2009/054864

[Tài liệu sáng chế 25] Công bố đơn quốc tế số WO2010/005876

[Tài liệu sáng chế 26] Công bố đơn quốc tế số WO2009/054864

[Tài liệu sáng chế 27] Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20090111816

[Tài liệu sáng chế 28] Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20100168416

[Tài liệu sáng chế 29] Công bố đơn quốc tế số WO2009/138799

[Tài liệu sáng chế 30] Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20090274693

[Tài liệu sáng chế 31] Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20100069369

[Tài liệu sáng chế 32] Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20070142402

[Tài liệu sáng chế 33] Công bố đơn quốc tế số WO2013/115280

[Tài liệu sáng chế 34] Công bố đơn quốc tế số WO2013/162061

[Các tài liệu phi sáng chế]

[Tài liệu phi sáng chế 1] O'Bryan et al., Mol. Cell. Biol., 11, 5031 (1991)

[Tài liệu phi sáng chế 2] Rachel MA Linger et al., Expert Opin. Ther. Targets, 14, 1073 (2010)

[Tài liệu phi sáng chế 3] Craven et al., Int. J. Cancer., 60, 791 (1995)

[Tài liệu phi sáng chế 4] Sawabu et al., Mol. Carcinog., 46, 155 (2007)

[Tài liệu phi sáng chế 5] Nemoto et al., Pathobiology, 65, 195 (1997)

[Tài liệu phi sáng chế 6] Quong et al., khối u ác tính Res., 4, 313 (1994)

[Tài liệu phi sáng chế 7] Sun et al., Oncology, 66, 450 (2004)

[Tài liệu phi sáng chế 8] Chung et al., DNA Cell Biol., 22, 533 (2003)

[Tài liệu phi sáng chế 9] Sun et al., Ann. Oncol., 14, 898 (2003)

[Tài liệu phi sáng chế 10] Ito et al., Thyroid, 9, 563 (1999)

[Tài liệu phi sáng chế 11] Berclaz et al., Ann. Oncol., 12, 819 (2001)

[Tài liệu phi sáng chế 12] Lu et al., Science, 293, 306 (2001)

[Tài liệu phi sáng chế 13] Angelillo-Scherrer et al., Nat. Med., 7, 215 (2001)

[Tài liệu phi sáng chế 14] Lu et al., Nature, 398, 723 (1999)

[Tài liệu phi sáng chế 15] Son et al., Eur. J. Pharmacol., 556, 1 (2007)

[Tài liệu phi sáng chế 16] Nakano et al., J. Biol. Chem., 270, 5702 (1995)

[Tài liệu phi sáng chế 17] Yanagita et al., J. Clin. Invest., 110, 239 (2002)

[Tài liệu phi sáng chế 18] AlexisMollard et al., Med. Chem. Lett., 2, 907 (2011)

[Tài liệu phi sáng chế 19] Gretchen M. Schroeder et al., J. Med. Chem., 52, 1251 (2009)

[Tài liệu phi sáng chế 20] Carl R. Illig et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 18, 1642 (2008)

[Tài liệu phi sáng chế 21] Yi-Xiang Zhang et al., Cancer Res., 68, 1905 (2008)

[Tài liệu phi sáng chế 22] D Mahadevan et al., Oncogene, 26, 3909 (2007)

[Tài liệu phi sáng chế 23] Daowan Lai et al., Bioorg. Med. Chem., 19, 6873 (2011)

[Tài liệu phi sáng chế 24] Ksantini M.,Eur J Ophthalmol., 22, 647 (2012)

[Tài liệu phi sáng chế 25] Mackay et al., Molecular Vision., 16, 369 (2010)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất ức chế Axl có hoạt tính ức chế Axl cao và an toàn cao hơn. Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chất điều trị bệnh cho bệnh do sự tăng năng Axl gây ra, chất điều trị bệnh cho bệnh liên quan đến sự tăng năng Axl, và/hoặc chất điều trị bệnh cho bệnh có liên quan đến sự tăng năng Axl, ví dụ, chất điều trị ung thư, chứa hợp chất ức chế Axl.

Cách thức giải quyết vấn đề

Hợp chất của ví dụ 9 trong tài liệu sáng chế 33 (sau đây, được gọi là hợp chất A) có hoạt tính ức chế Axl cao, nhưng đã được xác nhận là gây ra sự thoái hóa thụ thể quang không thuận nghịch ở võng mạc trong thử nghiệm dùng thuốc trên chuột trong thời gian dài. Sự bất hoạt của Mer, thành viên trong họ TAM, như với Axl, được báo cáo là có liên quan đến sự thoái hóa tế bào võng mạc, và hợp chất của ví dụ 9 trong tài liệu sáng chế 33 cũng có hoạt tính ức chế Mer. Xem xét các thực tế này, các tác giả sáng chế cho rằng sự ức chế Mer bởi hợp chất này dẫn đến độc tính ở võng mạc.

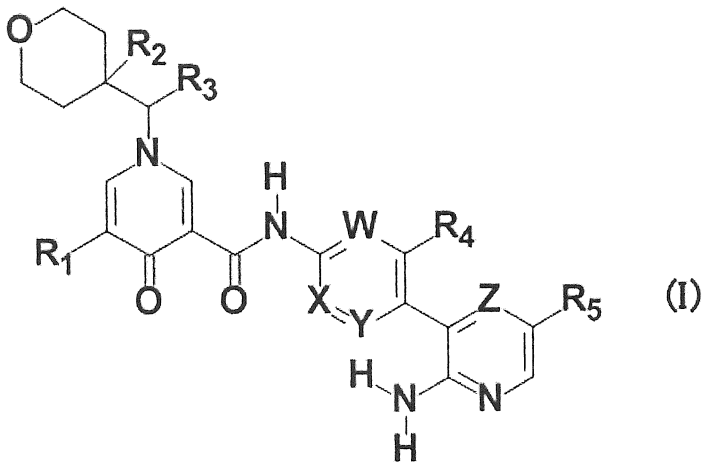
Là kết quả của việc tiến hành những nghiên cứu sâu rộng, các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng hợp chất có cấu trúc có công thức chung (I) được đưa ra dưới đây hoặc muối của nó có đặc tính ức chế Axl cao và hoạt tính ức chế Mer thấp, và phát hiện thêm rằng hợp chất này hoặc muối của nó không sinh ra độc tính ở võng mạc trong thử nghiệm dùng thuốc lâu dài trên chuột.

Cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất từ [1] đến [53] sau đây:

[1]

Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức 1]



(I)

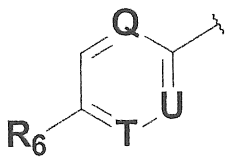
trong đó:

mỗi W, X, và Y độc lập là nguyên tử nitơ, C-H, C-F, hoặc C-Cl,

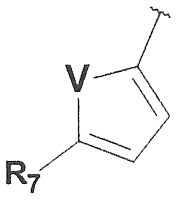
Z là nguyên tử nitơ, C-H, C-F, C-Cl, nhóm C-C_1-C_6 alkyl hoặc C-C_1-C_6 alkoxy,

R_1 là nhóm được thể hiện bằng công thức (II-1) hoặc (II-2) sau đây:

[Công thức 2]



(II-1)



(II-2)

trong đó trong công thức (II-1),

mỗi Q là nguyên tử nitơ, C-H, hoặc C-F,

T là nguyên tử nitơ hoặc C-H,

U là nguyên tử nitơ hoặc C-H, và

R_6 là nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_3-C_6 xycloalkyl, nhóm xyano, hoặc nhóm trifluoromethoxy, và

trong công thức (II-2),

V là nguyên tử lưu huỳnh hoặc nguyên tử oxy, và

R_7 là nhóm C_1-C_6 alkyl,

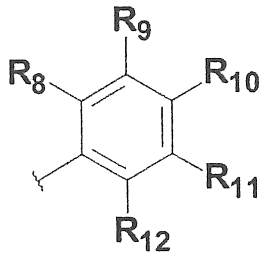
R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, hoặc nhóm xyano,

R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

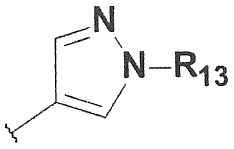
R_4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl, và

R_5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm được thể hiện bằng công thức (III-1), (III-2), (III-3), hoặc (III-4) sau đây:

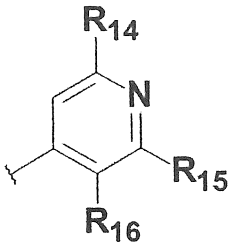
[Công thức 3]



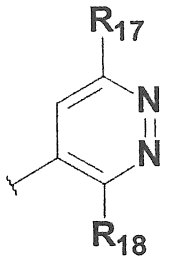
(III-1)



(III-2)



(III-3)



(III-4)

trong đó trong công thức (III-1),

mỗi R_8 và R_{12} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử đơteri,

R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy,

R_{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, và

R_{11} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkoxy, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng đơteri,

trong công thức (III-2),

R_{13} là nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl, hoặc nhóm heteroxycloalkyl,

trong công thức (III-3),

R_{14} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

R_{15} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy, và

R_{16} là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và

trong công thức (III-4),

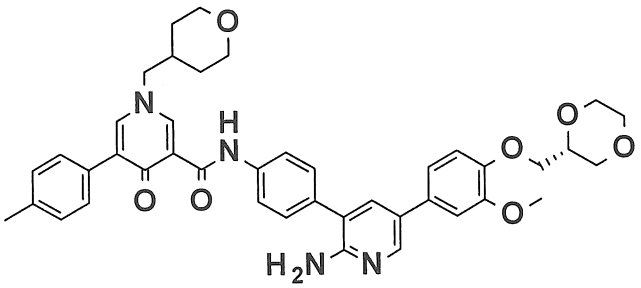
R_{17} là nhóm C_1-C_6 alkoxy, và

R_{18} là nhóm C_1-C_6 alkoxy.

[2]

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 4]

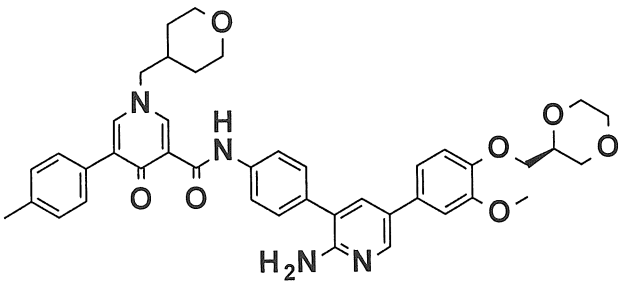


hoặc muối dược dụng của nó.

[3]

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 5]

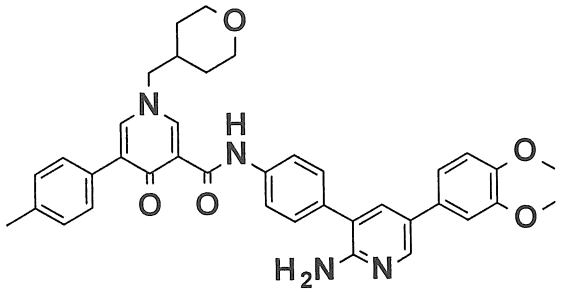


hoặc muối dược dụng của nó.

[4]

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 6]

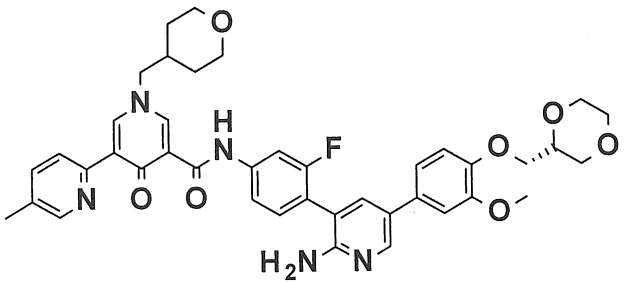


hoặc muối dược dụng của nó.

[5]

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 7]



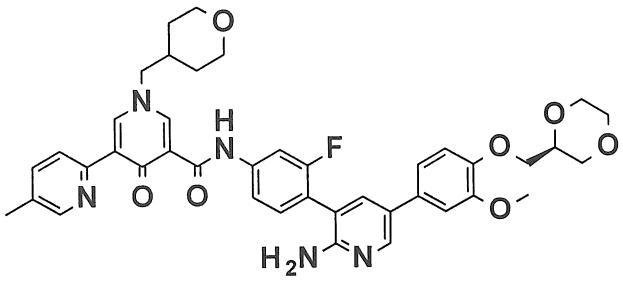
hoặc muối dược dụng của nó.

[6]

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-

pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 8]

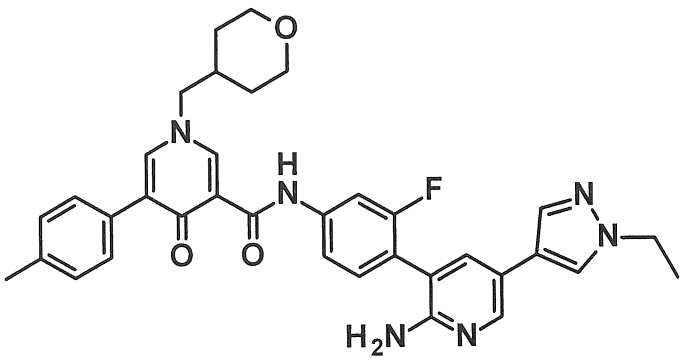


hoặc muối dược dụng của nó.

[7]

N-{4-[2-amino-5-(1-ETYL-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-3-fluorophenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 9]

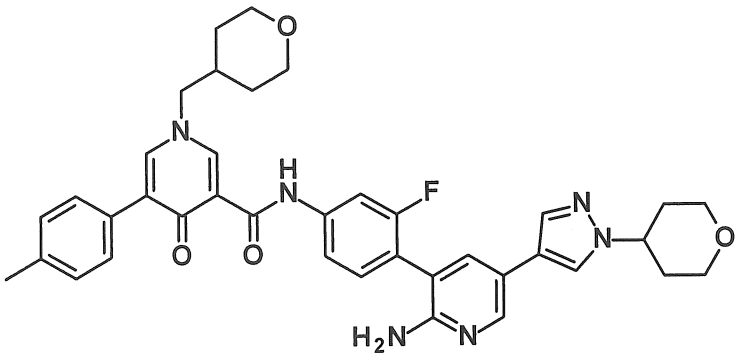


hoặc muối dược dụng của nó.

[8]

N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 10]

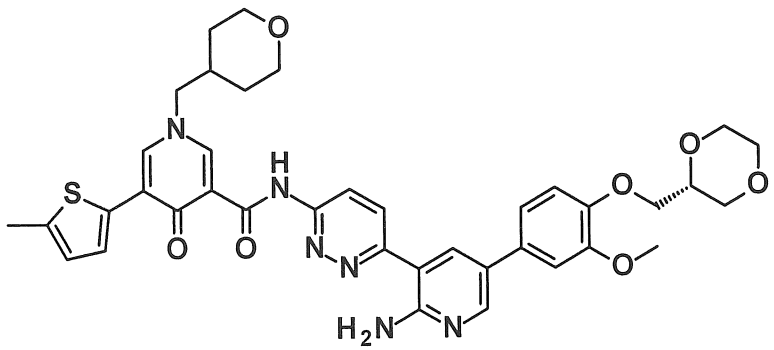


hoặc muối dược dụng của nó.

[9]

N-[6-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(5-metylthiophen-2-yl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 11]



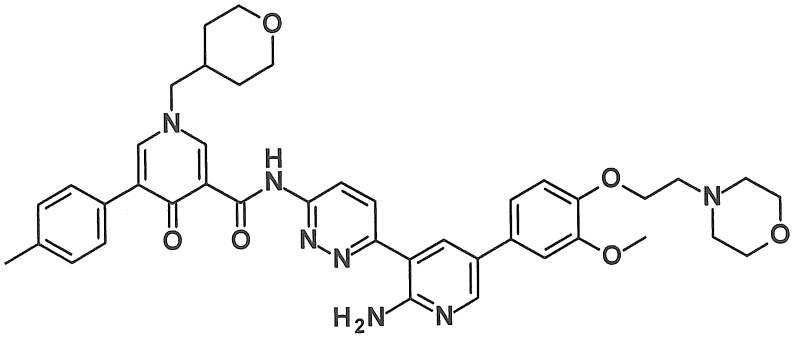
hoặc muối dược dụng của nó.

[10]

N-[6-(2-amino-5-{3-metoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-

ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 12]



hoặc muối dược dụng của nó.

[11]

Hydrobromua, nitrat, sulfat, phosphat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, hoặc p-toluensulfonat của hợp chất theo [2].

[12]

Metansulfonat của hợp chất theo [4].

[13]

Metansulfonat, phosphat, naphtalen-1,5-disulfonat, hoặc sulfat của hợp chất theo [5].

[14]

Metansulfonat theo [11] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,96, 11,38, 12,36, 14,78, 15,60, 16,16, 18,70, và 24,10 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[15]

Hydrobromua theo [11] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,84, 7,72, 9,40, 11,62, 14,92, 15,48, 16,70,

18,88, 19,32, và 24,40 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[16]

Nitrat theo [11] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,82, 7,66, 9,28, 9,52, 11,54, 15,26, 15,54, 16,62, 19,24, và 24,56 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[17]

Sulfat theo [11] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,92, 9,58, 11,36, 12,38, 14,68, 15,64, 16,06, và 24,38 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[18]

Phosphat theo [11] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,80, 9,56, 11,34, 14,56, 15,74, 23,68, 24,34, và 24,68 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[19]

Etansulfonat theo [11] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 6,72, 7,90, 12,02, 13,40, 16,90, 17,88, 19,00, 19,80, 21,26, và 24,18 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[20]

Benzensulfonat theo [11] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 9,22, 10,60, 10,82, 11,10, 13,40, 15,78, 17,50, 18,66, 21,02, và 26,10 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[21]

P-toluensulfonat theo [11] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 4,18, 5,12, 13,44, 14,98, 16,96, 17,44, 18,92, 19,72, 20,16, và 23,04 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[22]

Phosphat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 4,28, 8,42, 8,64, 10,54, 12,72, 13,48, 15,90, 17,00. 17,46, và 21,26 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[23]

Sulfat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,66, 6,42, 7,32, 9,76, 11,00, 12,88, 18,42, 19,62, 20,54, và 24,22 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[24]

Sulfat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,40, 7,32, 9,76, 17,38, 18,42, 19,64, 20,56, 22,90, và 24,20 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[25]

Sulfat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,40, 7,30, 9,76, 17,34, 18,38, 19,34, 20,56, 21,52, và 22,94 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[26]

Sulfat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,62, 6,38, 7,28, 9,74, 17,30, 18,36, 19,54, 20,52,

22,86, và 24,14 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[27]

Sulfat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,40, 7,30, 9,76, 12,86, 18,40, 19,62, 20,54, 22,92, và 24,20 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[28]

Sulfat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,36, 7,30, 18,36, 19,04, 19,42, 19,70, 20,12, 20,42, và 21,32 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[29]

Sulfat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 5,62, 7,18, 9,22, 10,36, 15,56, 16,40, và 20,86 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[30]

Naphtalen-1,5-disulfonat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 6,14, 6,98, 11,24, 14,84, 17,48, 19,54, 20,94, 22,38, 23,20, và 24,70 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[31]

Naphtalen-1,5-disulfonat theo [13] ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 9,24, 9,58, 14,00, 14,46, 16,70, 17,02, 18,22, 20,24, 21,64, và 25,52 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

[32]

Chế phẩm có hoạt tính ức chế Axl chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó.

[33]

Thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó ở dạng thành phần hoạt tính.

[34]

Thuốc điều trị bệnh do sự tăng năng Axl kinaza gây ra, bệnh đi kèm với sự tăng năng Axl kinaza, và/hoặc bệnh liên quan đến sự tăng năng Axl kinaza, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó ở dạng thành phần hoạt tính.

[35]

Thuốc điều trị bệnh tăng sinh cao, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

[36]

Thuốc điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

[37]

Thuốc dùng để ngăn ngừa bệnh ung thư di căn, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

[38]

Thuốc dùng để khắc phục sự kháng thuốc của bệnh ung thư, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

[39]

Thuốc dùng để ức chế việc mắc phải sự kháng thuốc của bệnh ung thư, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

[40]

Thuốc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [36] đến [39], trong đó bệnh ung thư được chọn từ ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thận, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến giáp, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, khối u xương ác tính, khối u ác tính, khối u nguyên bào xốp, khối u nguyên bào thần kinh, và ung thư tuyến tụy.

[41]

Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.

[42]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó để điều trị bệnh do sự tăng năng Axl kinaza gây ra, bệnh đi kèm với sự tăng năng Axl kinaza, và/hoặc bệnh liên quan đến sự tăng năng Axl kinaza.

[43]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó để điều trị bệnh tăng sinh cao.

[44]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó để điều trị bệnh ung thư.

[45]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó để ngăn ngừa bệnh ung thư di căn.

[46]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó để khắc phục sự kháng thuốc của bệnh ung thư.

[47]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó để ức chế việc mắc phải sự kháng thuốc của bệnh ung thư.

[48]

Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [44] đến [47], trong đó bệnh ung thư được chọn từ ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thận, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến giáp, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, khối u xương ác tính, khối u ác tính, khối u nguyên bào xốp, và khối u nguyên bào thần kinh.

[49]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc sản xuất thuốc.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) có hoạt tính ức chế Axl. Hợp chất này là hữu ích làm chất điều trị bệnh cho bệnh do sự tăng năng Axl gây ra, bệnh đi kèm với sự tăng năng Axl, và/hoặc bệnh liên quan đến sự tăng năng Axl, ví dụ, thuốc điều trị bệnh ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 130. Trên Fig.này, trục tung thể cường độ nhiễu xạ (cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 131. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.3 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 132. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.4 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 133. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.5 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 134. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.6 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 135. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.7 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 136. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.8 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 137. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.9 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 138. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.10 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 139. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.11 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 140. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.12 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 141. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.13 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 142. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.14 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 143. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.15 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 144. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.16 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 145. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.17 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 146. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.18 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở ví dụ 147. Trên Fig.này, trục tung chỉ cường độ nhiễu xạ (Cường độ) tính theo số lần/giây (cps), và trục hoành thể hiện các trị số của góc nhiễu xạ 2θ.

Fig.19-1 là biểu đồ thể hiện hiệu quả đạt được bằng cách sử dụng kết hợp hợp chất ức chế Axl của sáng chế với erlotinib trên các khối u có nguồn gốc từ HCC827 (mà có đột biến mất đoạn trong gen EGFR exon 19 và thể hiện độ nhạy cảm cao đối với các chất ức chế EGFR) được cấy dưới da ở chuột. Ký hiệu x là nhóm được nhận tá dược lỏng ba lần một ngày (Tid). Ký hiệu hình tròn mở là

nhóm được nhận 50mg/kg sulfat hydrat của hợp chất B hai lần một ngày (bid). Ký hiệu hình tròn đóng là nhóm được nhận 25mg/kg erlotinib một lần một ngày (qd). Ký hiệu tam giác mở là nhóm được nhận 50mg/kg sulfat hydrat của hợp chất B (bid) và 25mg/kg erlotinib (qd). Trục hoành thể hiện số ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Trục tung thể hiện kích thước ước lượng của khối u được tính từ các trục của khối u.

Fig.19-2 là biểu đồ cho thấy tốc độ thay đổi trung bình trong thể trọng của những đối tượng trong thử nghiệm về việc sử dụng kết hợp hợp chất ức chế Axl của sáng chế với erlotinib (các chú giải tương tự như ở hình 19-1 được sử dụng).

Fig.20-1 là biểu đồ cho thấy tác dụng kháng u của erlotinib trên các khối u có nguồn gốc từ HCC827 được cấy dưới da ở chuột. Ký hiệu x là nhóm sử dụng tá dược lỏng. Ký hiệu hình tròn mở là nhóm được nhận 25mg/kg erlotinib. Ký hiệu hình tròn đóng là nhóm được nhận 12,5mg/kg erlotinib. Ký hiệu tam giác mở là nhóm được nhận 6,25mg/kg erlotinib. Trục hoành thể hiện số ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Trục tung thể hiện kích thước ước lượng của khối u được tính từ các trục của khối u.

Fig.20-2 là biểu đồ thể hiện sự thay đổi mức độ biểu hiện protein Axl khi erlotinib được dùng cho các khối u có nguồn gốc từ HCC827 được cấy dưới da ở chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, Axl đề cập đến protein được mã hóa bằng gen Axl. "Axl" bao gồm, ví dụ, các protein Axl được mã hóa bằng gen Axl có độ dài đầy đủ hoặc các protein Axl được mã hóa bằng biến thể gen Axl (bao gồm biến thể mất đoạn, biến thể phần thế, hoặc biến thể bổ sung). Theo sáng chế, "Axl" còn bao gồm các đồng đẳng có nguồn gốc từ nhiều loài động vật.

Theo sáng chế, "chất ức chế Axl" đề cập đến chất ức chế chức năng của Axl ở dạng tyrosin kinaza.

Theo sáng chế, các thuật ngữ "khối u" và "ung thư" được sử dụng thay thế cho nhau. Theo sáng chế, khối u, u ác tính, ung thư, khối u ác tính, ung thư biểu mô, sarcoma, v.v, còn được gọi chung là "khối u" hoặc "ung thư".

Theo sáng chế,

Thuật ngữ "nhóm C_1-C_6 alkyl" có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về thuật ngữ "nhóm C_1-C_6 alkyl" bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, và nhóm tert-butyl.

Thuật ngữ "nhóm C_1-C_6 alkoxy" có nghĩa là nhóm alkoxy có nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về thuật ngữ "nhóm C_1-C_6 alkoxy" bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm isopropoxy, và nhóm butoxy.

Các ví dụ về thuật ngữ "nguyên tử halogen" bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot.

Thuật ngữ "nhóm xycloalkyl" có nghĩa là nhóm alkyl tạo vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, trừ phi có quy định khác. Các ví dụ về chúng bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, và nhóm xyclohexyl.

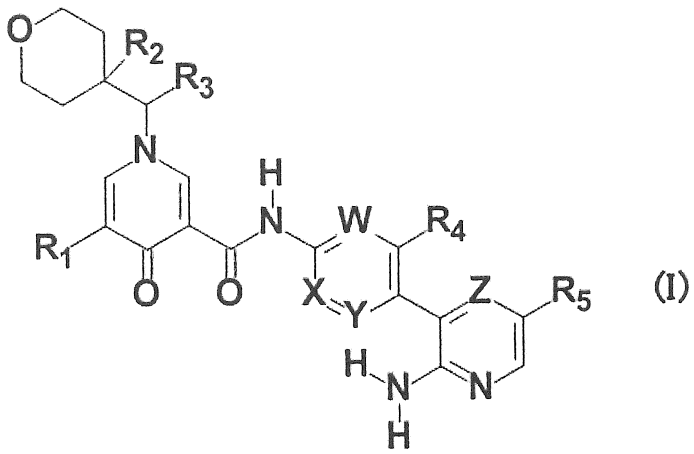
Thuật ngữ "nhóm heteroxycloalkyl" có nghĩa là nhóm dị vòng no hóa trị một. Các ví dụ về chúng bao gồm nhóm dị vòng no chứa nguyên tử nitơ trong vòng, và nhóm dị vòng no chứa nguyên tử oxy trong vòng và đặc biệt bao gồm các nhóm hóa trị một có nguồn gốc từ pyrolidin, imidazolin, piperidin, piperazin, azetidin, morpholin, dioxan, oxetan, tetrahydropyran, và quinuclidin.

Thuật ngữ "nhóm xycloalkenyl" đề cập đến "nhóm xycloalkyl" được nêu trên chứa một hoặc nhiều liên kết không no như các liên kết đôi chẳng hạn. Các ví dụ về chúng bao gồm nhóm xyclopentenyl và nhóm xyclohexenyl.

Thuật ngữ "nhóm heteroxycloalkenyl" đề cập đến "nhóm heteroxycloalkyl" được nêu trên chứa một hoặc nhiều liên kết không no như các liên kết đôi. Các ví dụ về chúng bao gồm nhóm tetrahydropyridinyl và nhóm dihydropyranyl. Sau đây, mỗi phần tử thế trong công thức (I) sẽ được mô tả.

Trong công thức chung (I) sau đây,

[Công thức 13]



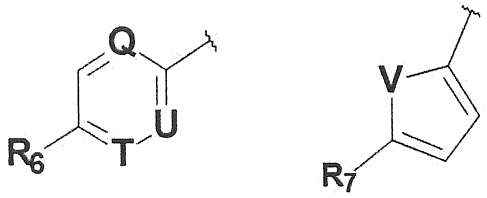
(I)

mỗi W, X, và Y độc lập là nguyên tử nitơ, C-H, C-F, hoặc C-Cl.

Z là nguyên tử nitơ, C-H, C-F, nhóm C-C_1-C_6 alkoxy, nhóm C-C_1-C_6 alkyl, hoặc C-Cl.

R_1 là nhóm được thể hiện bằng công thức (II-1) hoặc (II-2) sau đây:

[Công thức 14]



(II-1) (II-2)

trong đó trong công thức (II-1), mỗi Q là nguyên tử nitơ, C-H, hoặc C-F, T là nguyên tử nitơ hoặc C-H, U là nguyên tử nitơ hoặc C-H, và R_6 là nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_3-C_6 xycloalkyl, nhóm xyano, hoặc nhóm trifluorometoxy, và trong công thức (II-2), V là nguyên tử lưu huỳnh hoặc nguyên tử oxy, và R_7 là nhóm C_1-C_6 alkyl.

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, hoặc nhóm xyano. Trong bản mô tả này, nhóm C_1-C_6 alkyl tốt hơn là

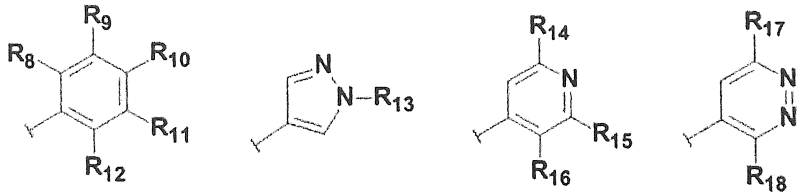
nhóm metyl, nhóm etyl, hoặc nhóm propyl. Nhóm C_1-C_6 alkoxy tốt hơn là nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy .

R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl. Nhóm C_1-C_6 alkyl tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl, hoặc nhóm propyl.

R_4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl. R_4 tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, hoặc nhóm etyl.

R_5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm được thể hiện bằng sau đây công thức (III-1), (III-2), (III-3), hoặc (III-4):

[Công thức 15]



(III-1) (III-2) (III-3) (III-4)

trong đó

trong công thức (III-1),

mỗi R_8 và R_{12} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử đoteri,

R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy,

R_{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, và

R_{11} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkoxy, hoặc được thế bằng nhóm đoteri C_1-C_6 alkoxy,

trong công thức (III-2),

R_{13} là nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl, hoặc nhóm heteroxycloalkyl,

trong công thức (III-3),

R_{14} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

R_{15} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy, và

R_{16} là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và

trong công thức (III-4),

R_{17} là nhóm C_1-C_6 alkoxy, và

R_{18} là nhóm C_1-C_6 alkoxy.

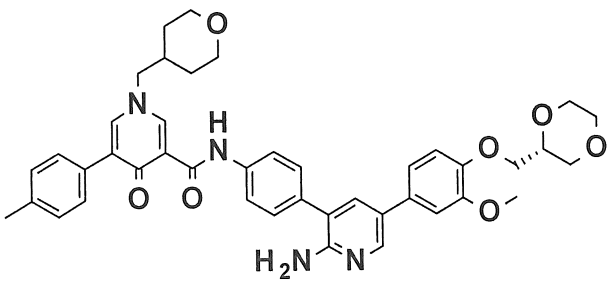
Nếu R_5 là nhóm được thể hiện bằng công thức (III-1), nhóm heteroxycloalkyl của R_{10} tốt hơn là nhóm dioxanyl, nhóm morpholino, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm tetrahydropyranyl, và nhóm C_1-C_6 alkyl này tốt hơn là nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy. Nhóm C_1-C_6 alkoxy của R_{11} tốt hơn là nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy .

Khi R_5 là nhóm được thể hiện bằng công thức (III-2), nhóm heteroxycloalkyl của R_{13} tốt hơn là nhóm dioxanyl, nhóm morpholino, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm tetrahydropyranyl, và nhóm C_1-C_6 alkyl của R_{13} tốt hơn là nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó tốt hơn nữa là bất kỳ hợp chất nào sau đầy hoặc các muối dược dụng của chúng:

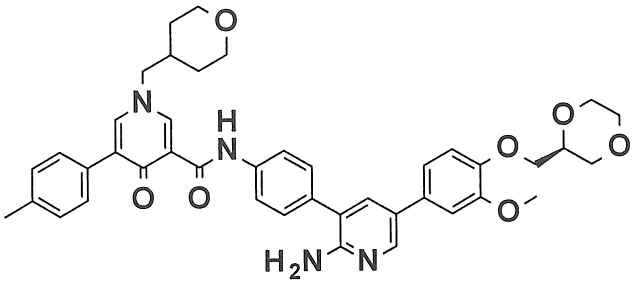
N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 16]



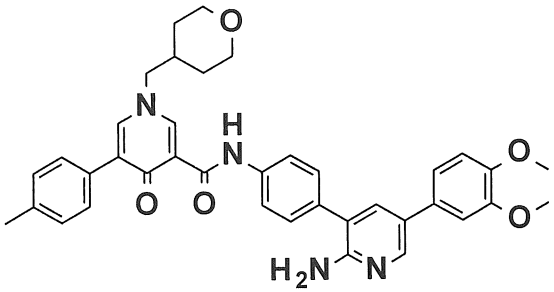
N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 17]



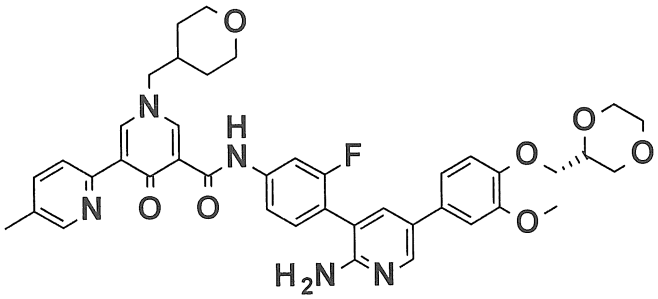
N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 18]



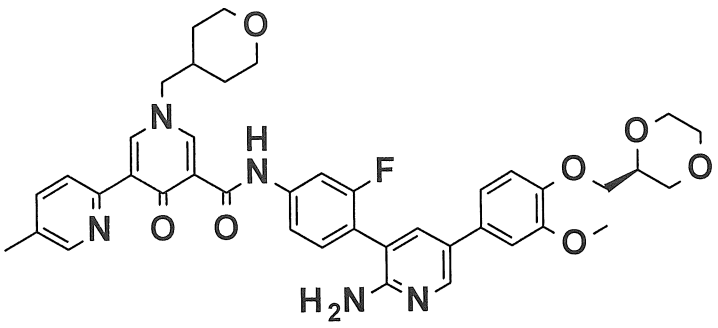
N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 19]



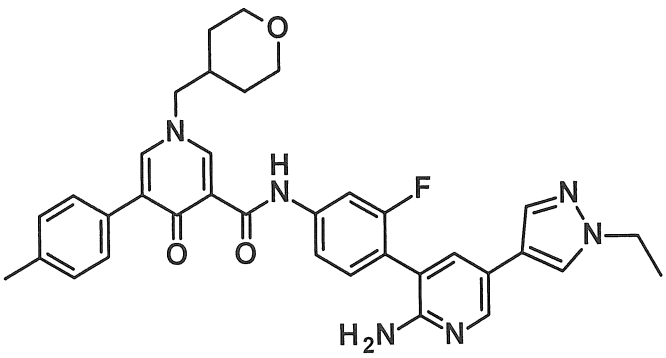
N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 20]



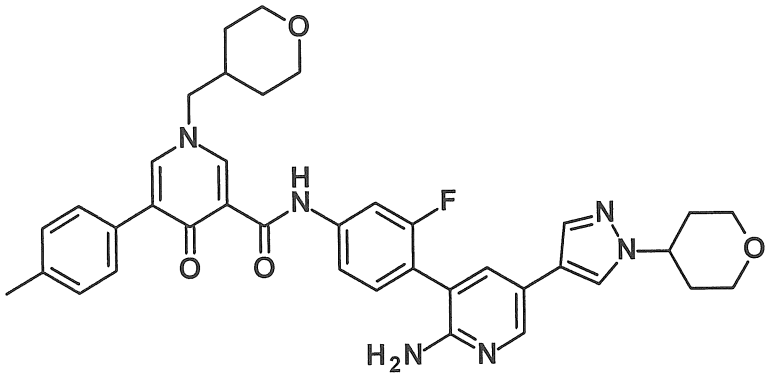
N-{4-[2-amino-5-(1-ETYL-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-3-fluorophenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 21]



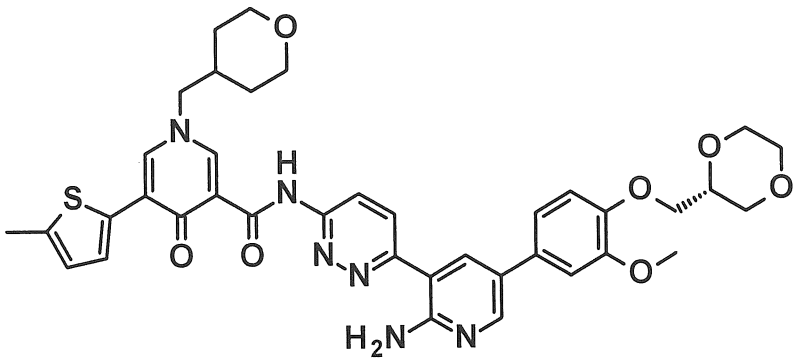
N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 22]



N-[6-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(5-metylthiophen-2-yl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

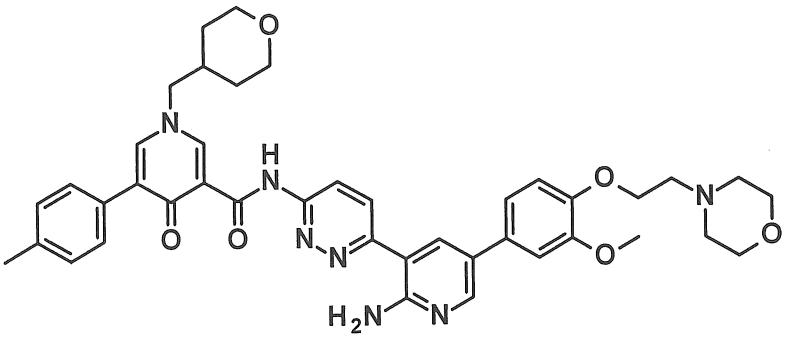
[Công thức 23]



và

N-[6-(2-amino-5-{3-metoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:

[Công thức 24]



Các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) của sáng chế có thể có các chất đồng phân lập thể hoặc các chất đồng phân quang học có nguồn gốc từ các nguyên tử cacbon bất đối xứng. Tất cả các chất đồng phân lập thể này và các chất đồng phân quang học, và các hỗn hợp của chúng được bao gồm theo sáng chế.

Các hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế có thể tạo thành muối dược dụng, nếu muốn, khi chứa nhóm bazơ như nhóm amino. Các ví dụ về các muối này có thể bao gồm: các hydrohalua như các hydroclorua, các hydrobromua, và các hydroiodua; các muối axit vô cơ như các nitrat, các perclorat, các sulfat, và các phosphat; các alkansulfonat thấp hơn như các metansulfonat, các triflometansulfonat, và các etansulfonat; các arylsulfonat như các benzensulfonat và các p-toluensulfonat; các muối axit hữu cơ như các format, các axetat, các malat, các fumarat, các sucxinat, các xitrat, các tartrat, các oxalat, và các maleat; và các muối axit amino như các muối ornithin, các glutamat, và các aspartat. Các hydrohalua và các muối axit hữu cơ là được ưu tiên.

Các hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế thường có thể tạo thành muối bổ sung bazơ khi chứa nhóm axit như nhóm carboxy. Các ví dụ về các muối dược dụng này có thể bao gồm: các muối kim loại kiềm như các muối natri, các muối kali, và các muối lithi; các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và các muối magie; các muối vô cơ như các muối amoni; và các muối amin hữu cơ như các muối dibenzylamin, các muối morpholin, các muối alkyl este phenylglyxin, các muối etylendiamin, các muối N-metylglucamin, các muối

dietylamin, các muối trietylamin, các muối xyclohexylamin, các muối dixyclohexylamin, các muối N,N'-dibenzyletylendiamin, các muối dietanolamin, các muối N-benzyl-N-(2-phenyletoxy)amin, các muối piperazin, các muối tetrametyl amoni, và các muối tris(hydroxymetyl)aminometan.

Các hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế hoặc các muối của chúng có thể tồn tại ở dạng tự do hoặc dạng solvat. Các hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế hoặc các muối của chúng có thể tồn tại ở dạng hydrat, ví dụ, bằng cách hấp thụ độ ẩm trong không khí. Các solvat không được giới hạn cụ thể miễn là solvat đó là dược dụng. Đặc biệt, solvat tốt hơn là hydrat, etanol solvat, hoặc tương tự. Hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế có thể ở dạng N-oxide khi chứa nguyên tử nitơ. Solvat và các dạng N-oxit này còn được bao gồm trong quy mô của sáng chế. Các tinh thể của các hợp chất của sáng chế hoặc các muối của chúng còn được bao gồm trong quy mô của sáng chế.

Đặc biệt hơn nữa, các ví dụ về muối này bao gồm hydrobromua, nitrat, sulfat, phosphat, etansulfonat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit.

Các ví dụ khác nữa của chúng bao gồm metansulfonat của N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit.

Các ví dụ khác nữa của chúng bao gồm metansulfonat, phosphat, và sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất của sáng chế hoặc các muối ở dạng các tinh thể. Trong bản mô tả này, các tinh thể đề cập đến chất rắn mà cấu trúc bên trong của nó được tạo thành bởi sự lặp lại ba chiều thường xuyên của các nguyên tử cấu thành (hoặc nhóm của chúng), và được

phân biệt với chất rắn vô định hình không chứa cấu trúc bên trong thường xuyên này.

Các tinh thể của hợp chất tương tự chứa đa số cấu trúc bên trong khác nhau và các đặc tính lý hóa (các dạng thù hình tinh thể) có thể được tạo ra phụ thuộc vào các điều kiện kết tinh. Các tinh thể của sáng chế có thể là bất kỳ dạng thù hình tinh thể nào hoặc có thể là hỗn hợp của hai hoặc nhiều dạng thù hình tinh thể.

Các hợp chất ở dạng tinh thể của sáng chế có thể hấp thụ độ ẩm hoặc hấp thụ nước khi được để trong không khí hoặc có thể được gia nhiệt từ 25 đến 150°C trong các điều kiện khí quyển bình thường, ví dụ, để tạo thành hydrat. Các tinh thể của sáng chế có thể còn chứa dung môi kết tinh trong phần cặn dung môi hoặc solvat đính kèm.

Theo sáng chế, các hợp chất ở dạng tinh thể của sáng chế có thể được thể hiện trên cơ sở dữ liệu bột nhiễu xạ tia X. Nhiễu xạ bột tia X có thể được đo và được phân tích bằng cách tiếp cận thường được sử dụng trong ngành và có thể được thực hiện bằng, ví dụ, phương pháp được mô tả trong các ví dụ. Nói chung, ở các hydrat và dehydrat, sự ngậm nước và tách rời của tinh thể nước có thể thay đổi hằng số mạng tinh thể của chúng và do đó thay đổi các góc nhiễu xạ (2θ) trong nhiễu xạ bột tia X. Ngoài ra, cường độ cao nhất có thể thay đổi theo, ví dụ, sự khác biệt trong bề mặt tăng trưởng tinh thể hoặc tương tự (dạng tinh thể). Theo đó, khi các tinh thể của sáng chế được thể hiện trên cơ sở dữ liệu bột nhiễu xạ tia X, các tinh thể mà có các góc nhiễu xạ lớn nhất và các mẫu nhiễu xạ bột tia X trong nhiễu xạ bột tia X giống hệt như của các tinh thể của sáng chế cũng như các hydrat và các dehydrat thu được từ các tinh thể này cũng được bao gồm trong quy mô của sáng chế.

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến metansulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến metansulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-

metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,96, 11,38, 12,36, 14,78, 15,60, 16,16, 18,70, và 24,10 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.1 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hydrobromua của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến hydrobromua của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,84, 7,72, 9,40, 11,62, 14,92, 15,48, 16,70, 18,88, 19,32, và 24,40 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.2 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến nitrat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến nitrat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,82, 7,66, 9,28, 9,52, 11,54, 15,26, 15,54, 16,62, 19,24, và 24,56 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.3 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,92, 9,58, 11,36, 12,38, 14,68, 15,64, 16,06, và 24,38 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.4 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phosphat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến phosphat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,80, 9,56, 11,34, 14,56, 15,74, 23,68, 24,34, và 24,68 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.5 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến etansulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến

etansulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 6,72, 7,90, 12,02, 13,40, 16,90, 17,88, 19,00, 19,80, 21,26, và 24,18 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.6 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến benzensulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến benzensulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 9,22, 10,60, 10,82, 11,10, 13,40, 15,78, 17,50, 18,66, 21,02, và 26,10 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.7 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến p-toluensulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến p-toluensulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 4,18, 5,12, 13,44, 14,98, 16,96, 17,44, 18,92, 19,72, 20,16, và 23,04 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.8 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phosphat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến phosphat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 4,28, 8,42, 8,64, 10,54, 12,72, 13,48, 15,90, 17,00, 17,46, và 21,26 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.9 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,66, 6,42, 7,32, 9,76, 11,00, 12,88, 18,42, 19,62, 20,54, và 24,22 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.10 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Còn tốt hơn là, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ

= 3,64, 6,40, 7,32, 9,76, 17,38, 18,42, 19,64, 20,56, 22,90, và 24,20 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.11 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Còn tốt hơn là, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,40, 7,30, 9,76, 17,34, 18,38, 19,34, 20,56, 21,52, và 22,94 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.12 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Cũng tốt hơn là, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,62, 6,38, 7,28, 9,74, 17,30, 18,36, 19,54, 20,52, 22,86, và 24,14 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.13 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). cũng tốt hơn là, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,40, 7,30, 9,76, 12,86, 18,40, 19,62, 20,54, 22,92, và 24,20 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.14 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). cũng tốt hơn là, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-

pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,36, 7,30, 18,36, 19,04, 19,42, 19,70, 20,12, 20,42, và 21,32 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.15 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Cũng tốt hơn là, sáng chế đề cập đến sulfat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 5,62, 7,18, 9,22, 10,36, 15,56, 16,40, và 20,86 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.16 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến naphtalen-1,5-disulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể. Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến naphtalen-1,5-disulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 6,14, 6,98, 11,24, 14,84, 17,48, 19,54, 20,94, 22,38, 23,20, và 24,70 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.17 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Còn tốt hơn là, sáng chế đề cập đến naphtalen-1,5-disulfonat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit ở dạng tinh thể, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 9,24, 9,58,

14,00, 14,46, 16,70, 17,02, 18,22, 20,24, 21,64, và 25,52 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom). Tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig.18 bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

Các hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế có thể tồn tại ở dạng nhiều chất đồng phân bao gồm các chất đồng phân hình học như các chất đồng phân cis và trans, các chất hỗn biến, hoặc các chất đồng phân quang học như các chất đồng phân d- và l- phụ thuộc vào loại và sự kết hợp của các phần tử thế. Các hợp chất của sáng chế còn bao gồm tất cả các chất đồng phân và các chất đồng phân lập thể, và các hỗn hợp của bất kỳ tỉ lệ nào của các chất đồng phân và các chất đồng phân lập thể này, trừ phi có quy định khác.

Các hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế có thể còn chứa các phần không tự nhiên của các đồng vị nguyên tử tại một hoặc nhiều nguyên tử mà cấu thành các hợp chất. Các ví dụ về các đồng vị nguyên tử bao gồm đơteri (^{2}H), còn được gọi là D theo sáng chế, triti (^{3}H), iot-125 (^{125}I), và cacbon-14 (^{14}C). Các hợp chất này có ích ở dạng các chất điều trị hay chữa bệnh, chất phản ứng nghiên cứu (ví dụ, chất phản ứng nghiệm), và các chất chẩn đoán (ví dụ, các chất chẩn đoán hình ảnh đại lý *in vivo*). Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất đại diện bởi công thức chung (I) được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, cho dù phóng xạ hay không.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất mà được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức chung (I) mà ở dạng các thành phần hoạt tính trong các dược phẩm của sáng chế thông qua các phản ứng với enzym, axit trong dạ dày hoặc tương tự trong điều kiện sinh lý *in vivo*, tức là "các hợp chất tiền dược chất dược dụng" mà được chuyển thành các hợp chất đại diện bởi công thức chung (I) bằng quý trình oxy hóa enzym, khử, thủy phân, v.v, hoặc được chuyển đổi thành các hợp chất có công thức chung (I) bằng cách thủy phân, v.v bởi axit dạ dày hoặc tương tự.

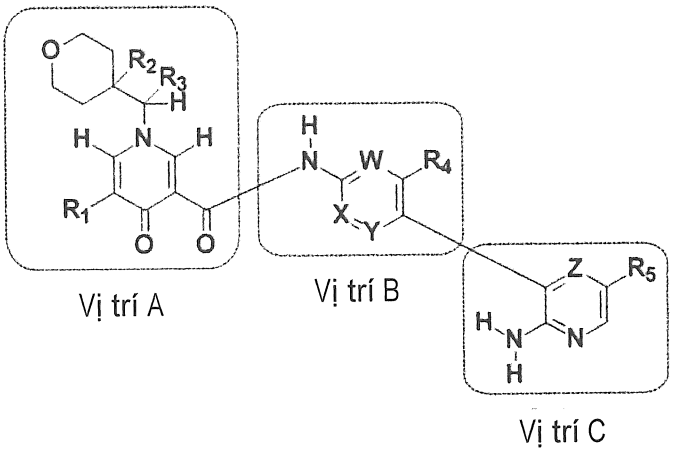
Các ví dụ về các tiền dược chất của các hợp chất có công thức chung (I) trong đó nhóm amino có mặt có thể bao gồm các hợp chất trong đó nhóm amino

được axyl hóa, alkylat hóa, hoặc phosphoryl hóa (v.v, các hợp chất trong đó nhóm amino được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, hoặc tert-butyl hóa). Các ví dụ về các tiền dược chất của các hợp chất có công thức chung (I) trong đó nhóm hydroxy có mặt có thể bao gồm các hợp chất trong đó nhóm hydroxy được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa, hoặc được borat hóa (ví dụ, các hợp chất trong đó nhóm hydroxy này được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, sucxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, hoặc dimetylaminometylcarbonyl hóa). Các ví dụ về các tiền dược chất của các hợp chất có công thức chung (I) trong đó nhóm carboxy có mặt bao gồm các hợp chất trong đó nhóm carboxy này được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, các hợp chất trong đó nhóm carboxy được etyl este hóa, phenyl este hóa, carboxymetyl este hóa, dimetylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl este hóa, amit hóa, hoặc metylamit hóa).

Các tiền dược chất của các hợp chất của sáng chế có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức chung (I) bằng các phương pháp được biết đến trong lĩnh vực này. Các tiền dược chất của các hợp chất của sáng chế còn bao gồm các hợp chất mà được chuyển đổi thành các hợp chất có công thức chung (I) trong các điều kiện lý hóa như được mô tả trong "Iyakuhin No Kaihatsu" [Development of Pharmaceuticals], Vol. 7, Bunshi Sekkei [Molecular Design], Hirokawa Shoten, 1990, pp. 163-198.

Tiếp theo, các quy trình điều chế chung cho các hợp chất có công thức chung (I) sẽ được mô tả. Các hợp chất của sáng chế có thể điều chế theo quy trình điều chế khác nhau. Các quy trình điều chế thể hiện dưới đây được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa, và sáng chế không được hiểu là bị giới hạn vì thế. Mỗi phản ứng có thể được thực hiện với các phần tử thế được bảo vệ bằng các nhóm bảo vệ thích hợp nếu cần, và loại của nhóm bảo vệ không bị hạn chế một cách đặc biệt.

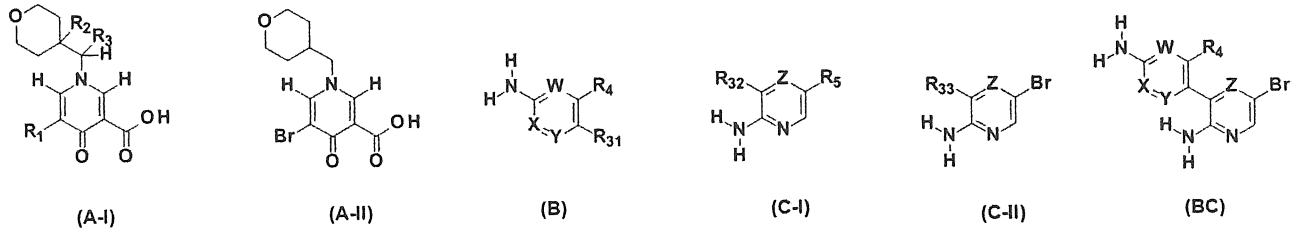
[Công thức 25]



(I)

Các hợp chất có công thức chung (I) có thể được hiểu là được cấu thành bởi các vị trí riêng rẽ, nghĩa là, vị trí A, vị trí B, và vị trí C như được mô tả trên đây. Các ví dụ về các quy trình tổng hợp chính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, phương pháp mà bao gồm trước tiên, liên kết hợp chất (B) với hợp chất (C-I) và liên kết phức chất này với hợp chất (A-I), phương pháp mà bao gồm trước tiên, liên kết hợp chất (A-I) với hợp chất (B) và liên kết phức chất này với hợp chất (C-I), phương pháp mà bao gồm trước tiên, liên kết hợp chất (B) với hợp chất (C-I), liên kết phức chất này với hợp chất (A-II), và sau đó chuyển hóa nhóm brom thành R_1, phương pháp mà bao gồm chuyển hóa nhóm brom trong hợp chất (BC) thành R_5 và sau đó liên kết hợp chất thu được với hợp chất (A-I) hoặc hợp chất (A-II), phương pháp mà bao gồm trước tiên, liên kết hợp chất (A-I) với hợp chất (BC) và sau đó chuyển hóa nhóm brom thành R_5, và phương pháp mà bao gồm liên kết phức chất (B) có hợp chất (A-I) với hợp chất (C-II) và sau đó chuyển hóa nhóm brom thành R_5.

[Công thức 26]



trong đó từ R_1 đến R_5, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây; R_{31} là phần tử thế thích hợp để liên kết hợp chất (B) với hợp chất (C-I) hoặc hợp chất (C-II) và là nhóm halogen, nhóm triflat, axit boronic, hoặc este của axit boronic;

R_{32} là phần tử thế thích hợp để liên kết hợp chất (B) với hợp chất (C-I) và là nhóm halogen, nhóm triflat, axit boronic, hoặc este của axit boronic; và R_{33} là phần tử thế thích hợp để liên kết hợp chất (B) với hợp chất (C-II) và là axit boronic hoặc este của axit boronic.

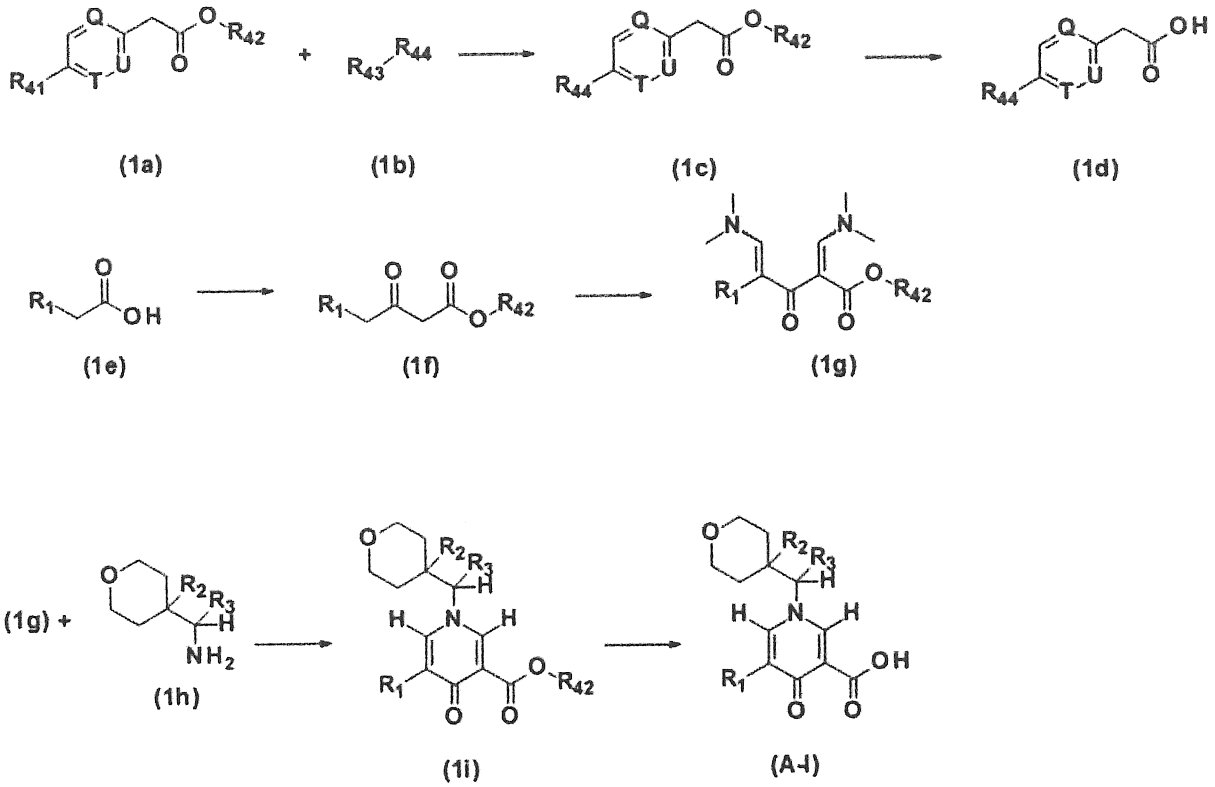
Đầu tiên, phương pháp tổng hợp hợp chất (A-I) sẽ được mô tả.

[Quy trình điều chế 1]

Hợp chất (A-I) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp được trình bày trong sơ đồ phản ứng 1 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 1

[Công thức 27]



trong đó từ R_1 đến R_3, Q, T, và khối u là như được định nghĩa trên đây; R_{41} là nhóm halogen; R_{42} là nhóm nhóm bảo vệ cho axit carboxylic và là nhóm C_1-C_6 alkyl; R_{43} là axit boronic hoặc este của axit boronic; và R_{44} là nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc nhóm xyclo-C_3-C_6 alkyl. Hợp chất (1d) được bao gồm trong hợp chất (1e).

Quy trình tổng hợp hợp chất (1c)

Hợp chất (1a) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp có thể được cho tham gia phản ứng kết hợp với hợp chất (1b) có bán sẵn trên thị trường hoặc hợp chất (1b) được tổng hợp bằng phương pháp được trình bày trong quy trình điều chế 4, quy trình điều chế 5, hoặc quy trình điều chế 6 trong sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xesi carbonat, kali axetat, kali phosphat, tert-butoxit, hoặc trietylamin, và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0), phức chất tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), paladi(II) bis(triphenylphosphin)clorua, paladi(II) [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]clorua-diclometan, paladi(II) axetat, đồng(I) iodua, hoặc đồng(I) clorua để thu được hợp chất (1c). Phản ứng này còn có thể được thực hiện trong sự có mặt của phối tử như triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, dibenzylidenaxeton, 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, hoặc 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten. Phản ứng này còn có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều loại chất xúc tác kim loại chuyển tiếp kết hợp. Các ví dụ về dung môi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, metanol, toluen, nước, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Phản ứng nêu trên còn có thể được thực hiện bằng vi sóng trong ống kín. Bazơ hữu cơ hoặc vô cơ có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (1a). Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp hoặc phối tử có thể được sử dụng với lượng 0,001 đến 1 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,05 đến 1 đương lượng mol, tính theo hợp chất (1c). Este của axit boronic có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (1c).

Quy trình tổng hợp hợp chất (1d)

Hợp chất (1c) có thể được hydro hóa bằng axit như axit sulfuric hoặc axit clohydric, hoặc kiềm như natri hydroxit hoặc kali carbonat để thu được hợp chất

(1d). Bazơ hoặc axit có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol so với hợp chất (1c). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, metanol, etanol, propanol, nước, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi.

Quy trình tổng hợp hợp chất (1f)

Hợp chất (1e) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp có thể được hoạt hóa và được cho phản ứng với axit malonic monoeste hoặc muối của nó trong sự có mặt của magie clorua để thu được hợp chất (1f). Các ví dụ về phương pháp kích hoạt axit carboxylic có thể bao gồm phương pháp sử dụng 1,1'-carbonyldiimidazol và phương pháp qua trung gian bởi clorua axit. Bazơ có thể được thêm, nếu cần thiết, vào hệ phản ứng. Các ví dụ về bazơ có thể bao gồm trietylamin. Bazơ có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 2 đến 10 đương lượng mol, tính theo hợp chất (1e). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, tetrahydrofuran, dioxan, axetonitril, N,N-dimetylformamit, toluen, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 100°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ khoảng nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Quy trình tổng hợp hợp chất (1g)

Hợp chất (1f) có thể được xử lý bằng N,N-dimetylformamit dimetyl axetal để thu được hợp chất (1g). N,N-dimetylformamit dimetyl axetal có thể được sử dụng với lượng từ 2 đến dư đương lượng mol so với hợp chất (1f). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, toluen, xylen, diclometan, etanol, N,N-dimetylformamit, etyl axetat, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Theo cách khác, phản ứng này được thực hiện mà không có dung môi. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 300°C, tốt hơn là trong khoảng từ khoảng nhiệt độ trong phòng đến 130°C.

Quy trình tổng hợp hợp chất (1i)

Hợp chất (1g) có thể được xử lý bằng hợp chất (1h) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp để thu được hợp chất (1i). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, toluen, etyl axetat, etanol, 1,4-dioxan, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 130°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ khoảng nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi. Phản ứng có thể được thực hiện, nếu cần thiết, bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như kali carbonat, xesi carbonat, kali tert-butoxit, hoặc trietylamin, hoặc axit như axit axetic, hydrogen clorua, hydrogen bromua, hoặc axit sulfuric. Hợp chất (1h), bazơ, hoặc axit này có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (1g).

Quy trình tổng hợp hợp chất (A-I)

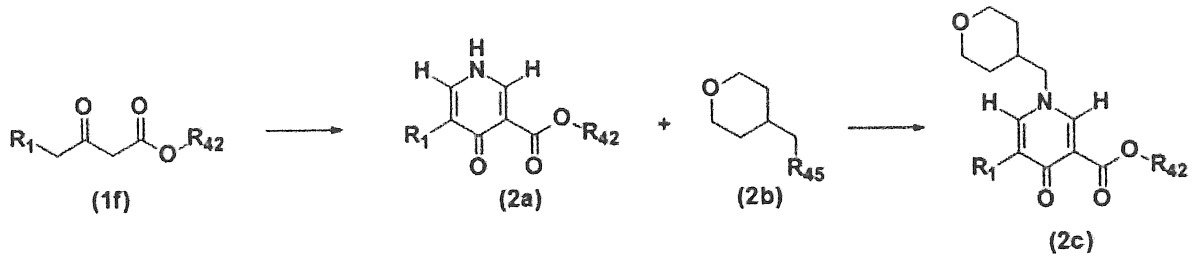
Hợp chất (A-I) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1d).

[Quy trình điều chế 2]

Hợp chất (1i) có thể còn được tổng hợp bằng, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong phản ứng sau đây ở sơ đồ 2:

Sơ đồ phản ứng 2

[Công thức 28]



trong đó R_1 và R_{42} là như được định nghĩa trên đây; và R_{45} là nhóm halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, hoặc nhóm p-toluensulfonyloxy. Hợp chất (2c) được bao gồm trong hợp chất (1i).

Quy trình tổng hợp hợp chất (2a)

Hợp chất (2a) có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp từ hợp chất (1f) với sự tham khảo báo cáo trước đây như J. Heterocyclic Chem. 17, 359 (1980) và Chem. Pharm. Bull. 43, 450 (1995).

Quy trình tổng hợp hợp chất (2c)

Hợp chất (2a) có thể được xử lý bằng hợp chất (2b) trong sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như kali carbonat, xesi carbonat, kali tert-butoxit, hoặc trietylamin để thu được hợp chất (2c). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Hợp chất (2b) hoặc bazơ này có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (2a).

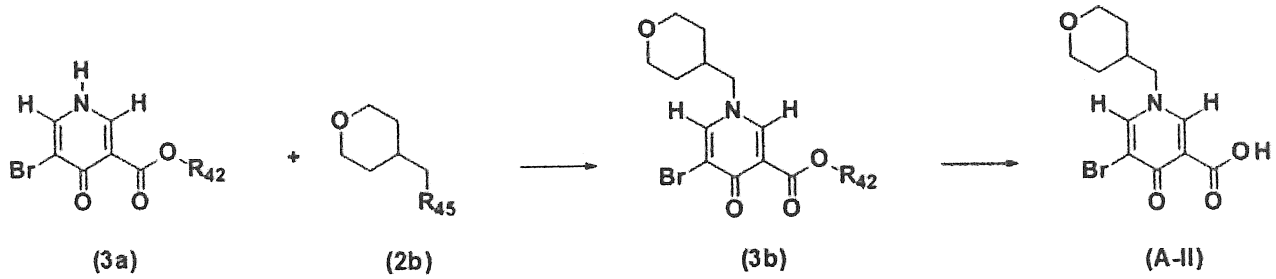
Tiếp theo, phương pháp tổng hợp hợp chất (A-II) sẽ được mô tả.

[Quy trình điều chế 3]

Hợp chất (A-II) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, phương pháp như được trình bày trong sau đây sơ đồ phản ứng 3:

Sơ đồ phản ứng 3

[Công thức 29]



(3a) (2b) (3b) (A-II)

trong đó R_{42} và R_{45} là như được định nghĩa trên đây.

Quy trình tổng hợp hợp chất (3b)

Hợp chất (3a) hoặc hợp chất (3a) có bán sẵn trên thị trường mà có thể dễ dàng tổng hợp với sự tham khảo báo cáo trước đây như J. Med. Chem. 51, 5330 (2008) có thể được xử lý bằng hợp chất (2b) trong sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như kali carbonat, xesi carbonat, kali tert-butoxit, hoặc trietylamin để thu được hợp chất (3b). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Hợp chất (2b) hoặc bazơ này có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (3a).

Quy trình tổng hợp hợp chất (A-II)

Hợp chất (A-II) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (A-I) trong [Quy trình điều chế 1].

Tiếp theo, phương pháp tổng hợp hợp chất (C-I) sẽ được mô tả.

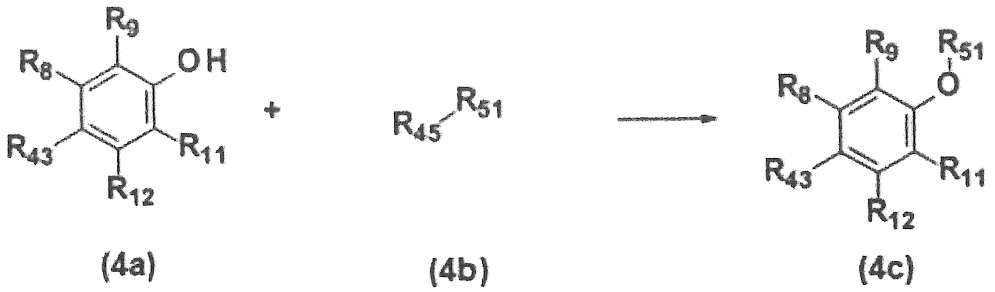
Khi R_5 là nguyên tử hydro, hợp chất (C-I) có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể dễ dàng tổng hợp từ sản phẩm có bán sẵn trên thị trường bằng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành

Khi R_5 là nhóm không phải nguyên tử hydro, hợp chất (C-I) có thể được tổng hợp dựa trên phương pháp như được trình bày trong quy trình điều chế 4 đến quy trình điều chế 7 được đưa ra dưới đây. Đặc biệt, hợp chất (4c), hợp chất (5h), hoặc hợp chất (6c) cấu thành nên R_5 được tổng hợp bằng cách lựa chọn phương pháp bất kỳ được trình bày trong quy trình điều chế 4 đến quy trình điều chế 6. Sau đó, hợp chất (C-I) có thể được tổng hợp theo quy trình điều chế 7 bằng cách sử dụng hợp chất được tổng hợp như vậy hoặc hợp chất có bán sẵn trên thị trường, mặc dù phương pháp tổng hợp này là không giới hạn cụ thể ở đó.

[Quy trình điều chế 4]

Sơ đồ phản ứng 4

[Công thức 30]



(4a) (4b) (4c)

trong đó R_8, R_9, R_{11}, R_{12}, R_{43}, và R_{45} là như được định nghĩa trên đây; và R_{51} là nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl.

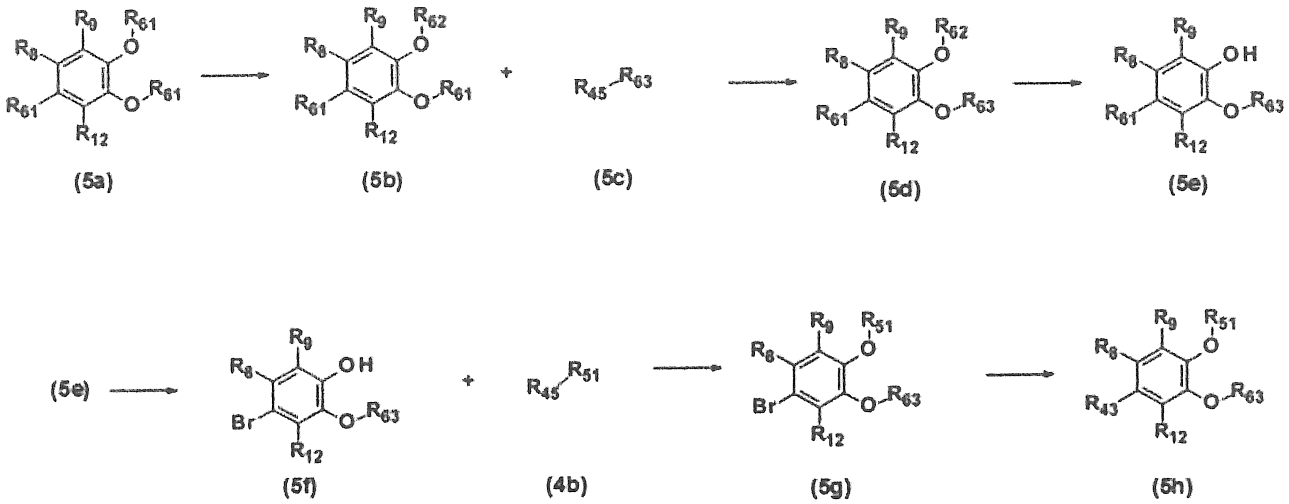
Quy trình tổng hợp hợp chất (4c)

Hợp chất (4a) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp có thể được xử lý bằng hợp chất (4b) trong sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như kali carbonat, xesi carbonat, kali tert-butoxit, hoặc trietylamin để thu được hợp chất (4c). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Hợp chất (4b) hoặc bazơ này có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (4a).

[Quy trình điều chế 5]

Sơ đồ phản ứng 5

[Công thức 31]



trong đó R_8, R_9, R_{12}, R_{43}, R_{45}, và R_{51} là như được định nghĩa trên đây; R_{61} là nguyên tử đơteri hoặc hydro; R_{62} là nhóm hydroxy hoặc nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy được thế bằng đơteri, trong đó các ví dụ về nhóm bảo vệ bao gồm các nhóm ete thông thường là nhóm tetrahydropyranyl, các nhóm silyl thông thường là nhóm t-butyldiphenylsilyl, các nhóm este thông thường là nhóm axetyl, và các nhóm carbonat thông thường là nhóm vinyl carbonat; và R_{63} được thế bằng nhóm đơteri C_1-C_6 alkyl.

Quy trình tổng hợp hợp chất (5b)

Chỉ một trong hai nhóm hydroxy trong hợp chất (5a) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp có thể được bảo vệ để thu được hợp chất (5b). Ví dụ, hợp chất (5a) có thể được xử lý bằng 3,4-dihydro-2H-pyran trong sự có mặt của axit như muối axit p-toluensulfonic pyridin để thu được hợp chất (5b) với chỉ một trong hai nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm tetrahydropyranyl, mặc dù phương pháp nhóm bảo vệ hydroxy này không bị giới hạn cụ thể ở đó. Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, diclometan, cloform, toluen, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Hợp chất (4b) hoặc axit có thể được sử dụng với lượng 0,01 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 1 đương lượng mol, tính theo hợp chất (5a).

Quy trình tổng hợp hợp chất (5d)

Hợp chất (5b) có thể được xử lý bằng hợp chất (5c) trong sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như kali carbonat, xesi carbonat, kali tert-butoxit, hoặc trietylamin để thu được hợp chất (5d). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril, axeton, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Hợp chất (5c) hoặc bazơ này có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (5b).

Quy trình tổng hợp hợp chất (5e)

Hợp chất (5d) có thể được xử lý bằng axit như axit clohydric, axit axetic, hoặc muối axit p-toluensulfonic pyridin để thu được hợp chất (5e). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, etanol, metanol, isopropanol, nước, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Hợp chất (4b) hoặc axit này có thể được sử dụng với lượng 0,01 cho đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 1 đương lượng mol, tính theo hợp chất (5d).

Quy trình tổng hợp hợp chất (5f)

Hợp chất (5e) có thể được xử lý bằng chất phản ứng brom hóa như N-bromosucxinimit hoặc kali bromat để thu được hợp chất (5f). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, N,N-dimetylformamit, dung dịch axit hydrobromic 30% trong axit axetic, axit axetic, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Chất phản ứng brom hóa này có thể được sử dụng với lượng từ 0,1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (5e).

Quy trình tổng hợp hợp chất (5g)

Hợp chất (5g) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình điều chế 4.

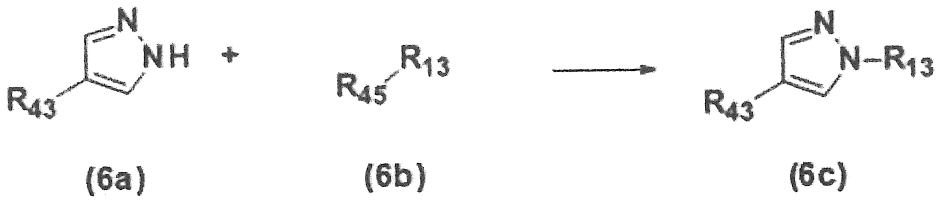
Quy trình tổng hợp hợp chất (5h)

Hợp chất (5g) có thể được xử lý bằng este của axit boronic như bis(pinacolato)diboron hoặc pinacol boron trong sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xesi carbonat, kali axetat, kali phosphat, tert-butoxit, hoặc trietylamin, chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0), paladi(II) bis(triphenylphosphin)clorua, phức chất paladi(II) [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]clorua-diclometan, phức chất paladi(II) [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]clorua-diclometan, hoặc niken(II) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan]clorua, và phối tử như triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, dibenzylidenaxeton, 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, hoặc 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten để thu được hợp chất (5h). Các ví dụ về dung môi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, metanol, toluen, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Phản ứng nêu trên còn có thể được thực hiện bằng vi sóng trong ống kín. Bazơ hữu cơ hoặc vô cơ có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (5g). Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp hoặc phối tử có thể được sử dụng với lượng từ 0,001 đến 1 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,05 đến 1 đương lượng mol, tính theo hợp chất (5g). Este của axit boronic có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (5g).

[Quy trình điều chế 6]

Sơ đồ phản ứng 6

[Công thức 32]



(6a) (6b) (6c)

trong đó R_{13}, R_{43}, và R_{45} là như được định nghĩa trên đây.

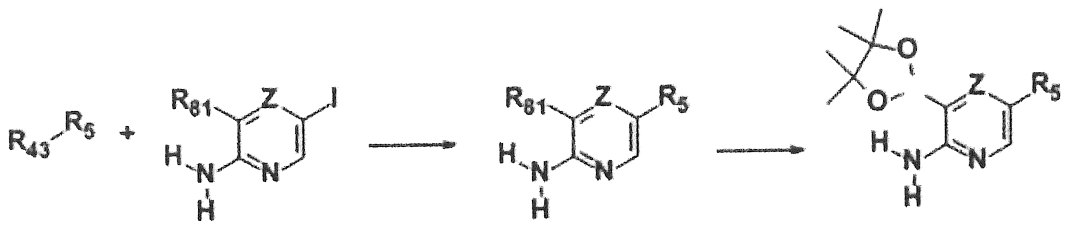
Quy trình tổng hợp hợp chất (6c)

Hợp chất (6c) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình điều chế 4 bằng cách sử dụng các hợp chất (6a) và (6b) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

[Quy trình điều chế 7]

Sơ đồ phản ứng 7

[Công thức 33]



(7a) (7b) (7c) (7d)

trong đó R_5 và R_{43} là như được định nghĩa trên đây; và R_{81} là nhóm halogen. Hợp chất (7a) là axit boronic hoặc este của axit boronic hợp chất chứa hợp chất (4c), hợp chất (5h), hoặc hợp chất (6c). Hợp chất (7c) và hợp chất (7d) được bao gồm trong hợp chất (C-I).

Quy trình tổng hợp hợp chất (7c)

Hợp chất (7b) có thể được cho tham gia phản ứng kết hợp với hợp chất (7a) có bán sẵn trên thị trường hoặc hợp chất (7a) được tổng hợp bằng phương pháp được trình bày trong quy trình điều chế 4, quy trình điều chế 5, hoặc quy trình điều chế 6 theo cách giống như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 để thu được hợp chất (7c).

Quy trình tổng hợp hợp chất (7d)

Hợp chất (7d) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (5h) trong quy trình điều chế 5 bằng cách sử dụng hợp chất (7c) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

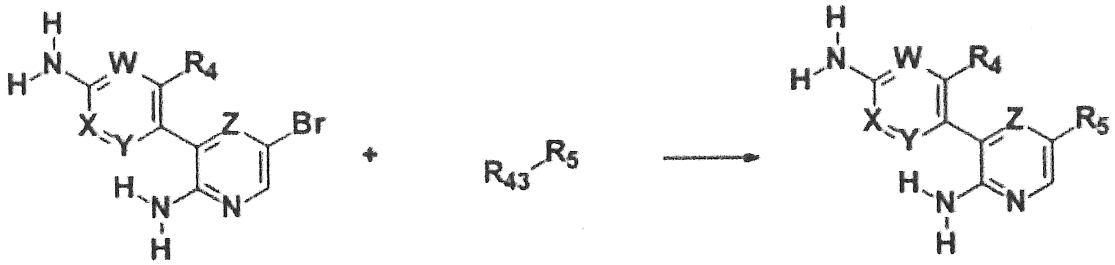
Tiếp theo, phương pháp tổng hợp phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I) sẽ được mô tả.

Phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I) có thể được tổng hợp dựa trên phương pháp chuyển hóa nhóm brom trong hợp chất (BC) thành R_5 như được trình bày trong quy trình điều chế 8, mặc dù phương pháp tổng hợp này là không bị giới hạn cụ thể ở đó.

[Quy trình điều chế 8]

Sơ đồ phản ứng 8

[Công thức 34]



trong đó R_4, R_5, W, X, Y, Z, và R_{43} là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (8) là được bao gồm trong phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I).

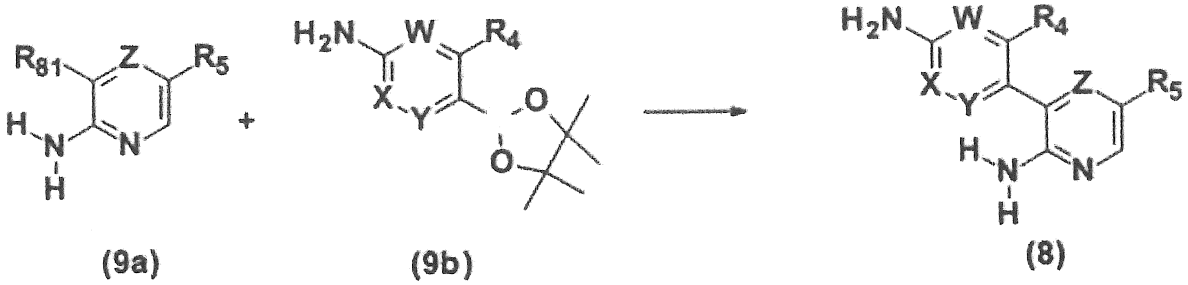
Hợp chất (8) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp chất (BC) hoặc hợp chất (8) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

Hợp chất (8) còn có thể được tổng hợp bằng phương pháp được trình bày trong quy trình điều chế 9 hoặc quy trình điều chế 10, mặc dù phương pháp tổng hợp này là không bị giới hạn cụ thể ở đó.

[Quy trình điều chế 9]

Sơ đồ phản ứng 9

[Công thức 35]



(9a) (9b) (8)

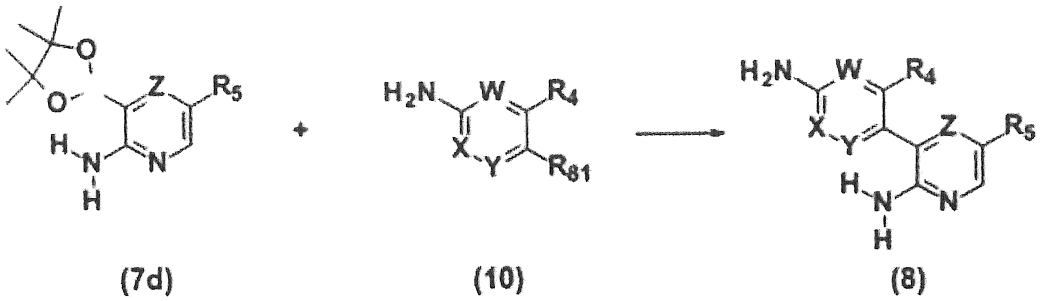
trong đó R_4, R_5, W, X, Y, Z, và R_{81} là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (8) được bao gồm trong phức chất hợp chất (B)-hợp chất(C-I).

Hợp chất (8) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng các hợp chất (9a) và (9b) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

[Quy trình điều chế 10]

Sơ đồ phản ứng 10

[Công thức 36]



(7d) (10) (8)

trong đó R_4, R_5, W, X, Y, Z, và R_{81} là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (8) được bao gồm trong phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I).

Hợp chất (8) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp

chất (7d) và hợp chất (10) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

Tiếp theo, phương pháp tổng hợp để liên kết phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I) với hợp chất (A-I) sẽ được mô tả.

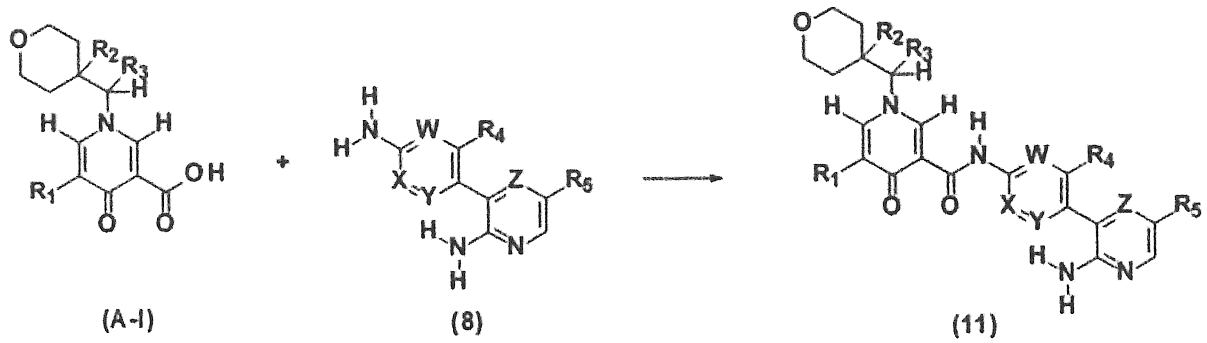
Phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I) có thể được liên kết với hợp chất (A-I) theo quy trình điều chế 11 hoặc quy trình điều chế 12 sau đây:

[Quy trình điều chế 11]

Hợp chất (11) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong sau đây sơ đồ phản ứng 11:

Sơ đồ phản ứng 11

[Công thức 37]



trong đó từ R_1 đến R_5, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (8) được bao gồm trong phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I).

Hợp chất (A-I) có thể được cho phản ứng với hợp chất (8) trong sự có mặt của chất làm ngưng tụ để thu được hợp chất (11). Các ví dụ về chất làm ngưng tụ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, N-[1-(xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy)dimetylamino(morpholino)]uroni hexaflophosphat (COMU). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, N,N-dimetylformamit, diclometan, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 200°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến

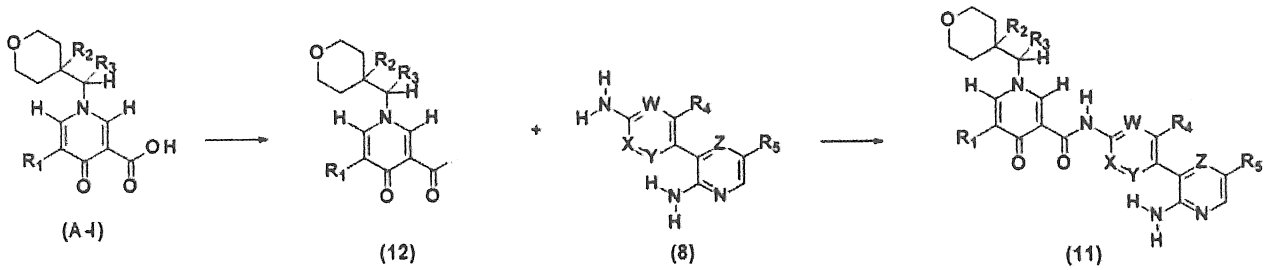
100°C. Chất làm ngưng tụ có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol, tính theo hợp chất (A-I).

[Quy trình điều chế 12]

Hợp chất (11) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong sơ đồ phản ứng 12 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 12

[Công thức 38]



trong đó từ R_1 đến R_5, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (8) được bao gồm trong phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I).

Hợp chất (A-I) có thể được xử lý bằng chất phản ứng axit halogen hóa như thionyl clorua hoặc oxalyl clorua để thu được hợp chất (12), mà sau đó được xử lý bằng hợp chất (8) để thu được hợp chất (11). Các ví dụ về dung môi dùng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, diclometan, dicloetan, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Chất phản ứng axit halogen hóa có thể được sử dụng với lượng từ 0,9 đến dư đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,9 đến 2 đương lượng mol, tính theo hợp chất (A-I).

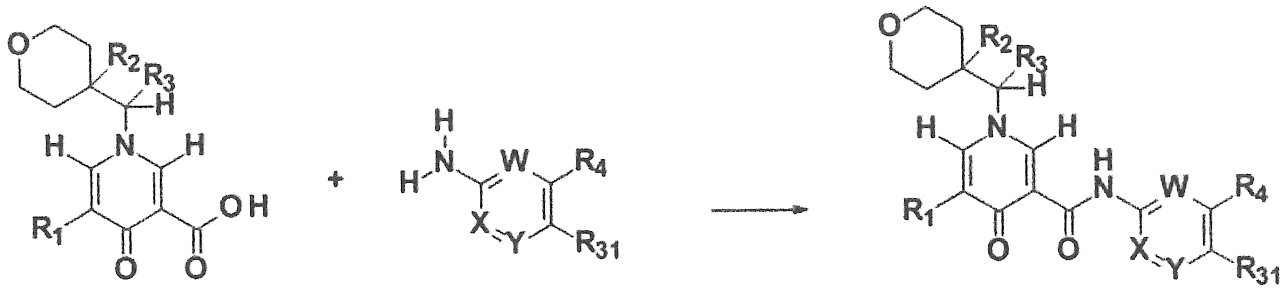
Tiếp theo, phương pháp tổng hợp phức chất hợp chất (A-I)-hợp chất (B) sẽ được mô tả.

[Quy trình điều chế 13]

Hợp chất (13) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong sơ đồ phản ứng 13 sau đây.

Sơ đồ phản ứng 13

[Công thức 39]



(A-I) (B) (13)

trong đó từ R_1 đến R_4, W, X, Y, và R_{31} là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (13) được bao gồm trong phức chất hợp chất (A-I)-hợp chất (B) .

Quy trình tổng hợp hợp chất (13)

Hợp chất (B) có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể dễ dàng tổng hợp từ sản phẩm có bán sẵn trên thị trường bằng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành. Hợp chất (13) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình điều chế 11 bằng cách sử dụng hợp chất (A-I) và hợp chất (B) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

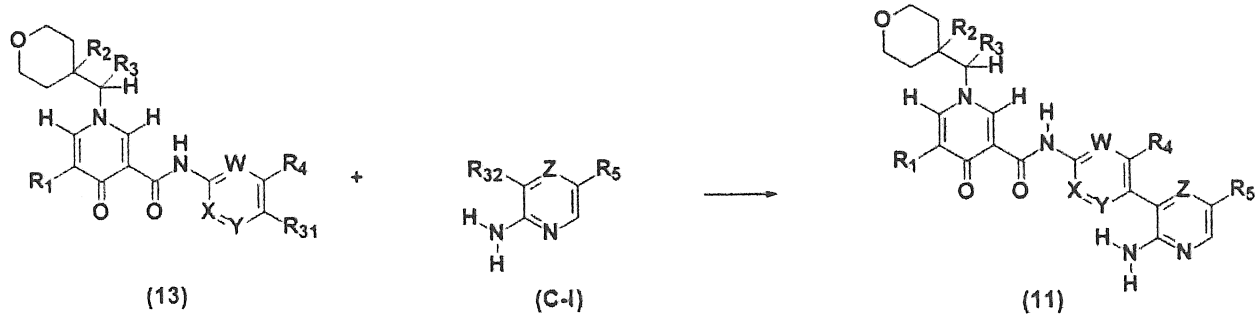
Tiếp theo, phương pháp tổng hợp để liên kết phức chất hợp chất (A-I)-hợp chất (B) với hợp chất (C-I) sẽ được mô tả.

[Quy trình điều chế 14]

Hợp chất (11) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong sơ đồ phản ứng 14 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 14

[Công thức 40]



(13) (C-I) (11)

trong đó từ R_1 đến R_5, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây; khi R_{31} là halogen nhóm, nhóm triflat, hoặc tương tự, R_{32} là axit boronic hoặc este của axit boronic; và khi R_{31} là axit boronic hoặc este của axit boronic, R_{32} là nhóm halogen, nhóm triflat, hoặc tương tự. Hợp chất (13) được bao gồm trong phức chất hợp chất (A-I)-hợp chất (B).

Quy trình tổng hợp hợp chất (11)

Hợp chất (11) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp chất (13) và hợp chất (C-I) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

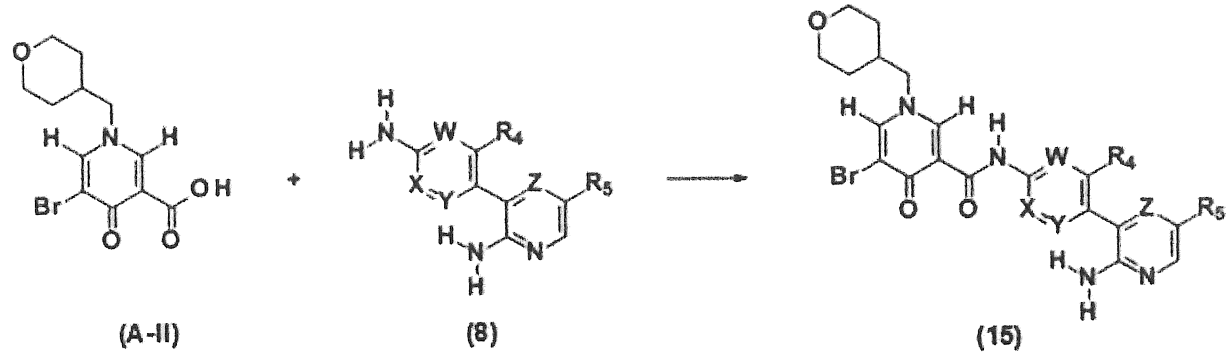
Tiếp theo, phương pháp tổng hợp để liên kết phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I) với hợp chất (A-II) sẽ được mô tả.

[Quy trình điều chế 15]

Hợp chất (15) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong sơ đồ phản ứng 15 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 15

[Công thức 41]



trong đó từ R_4 đến R_5, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (8) được bao gồm trong phức chất hợp chất (B)-hợp chất (C-I).

Quy trình tổng hợp hợp chất (15)

Hợp chất (15) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình điều chế 11 bằng cách sử dụng hợp chất (A-II) và hợp chất (8).

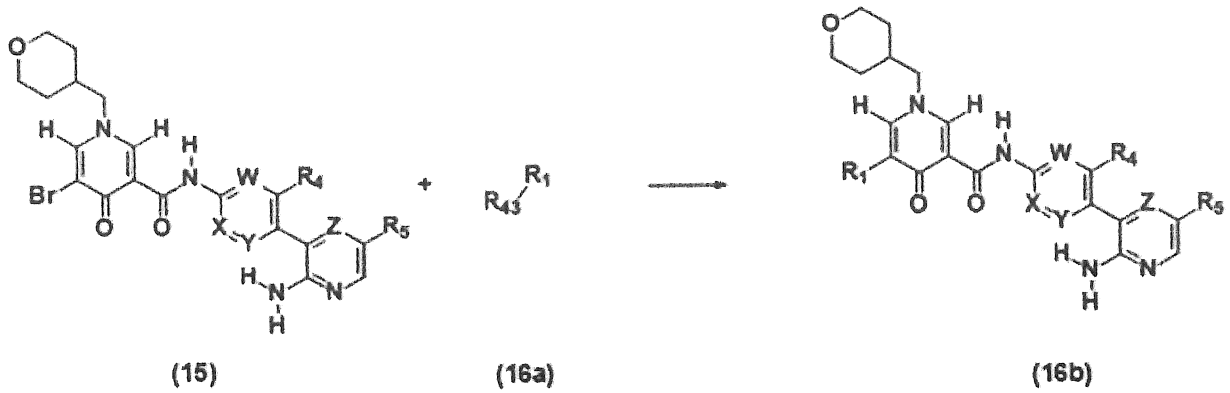
Tiếp theo, phương pháp tổng hợp để chuyển hóa nhóm brom trong phức chất hợp chất (A-II)-(B)-(C-I) thành R_1 sẽ được mô tả.

[Quy trình điều chế 16]

Hợp chất (16b) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong sau đây sơ đồ phản ứng 16:

Sơ đồ phản ứng 16

[Công thức 42]



(15) (16a) (16b)

trong đó từ R_1, R_4 đến R_5, W, X, Y, Z, và R_{43} là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (15) được bao gồm trong phức chất hợp chất (A-I)-hợp chất (B)-(C-I).

Quy trình tổng hợp hợp chất (16b)

Hợp chất (16b) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp chất (15) và hợp chất (16a) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

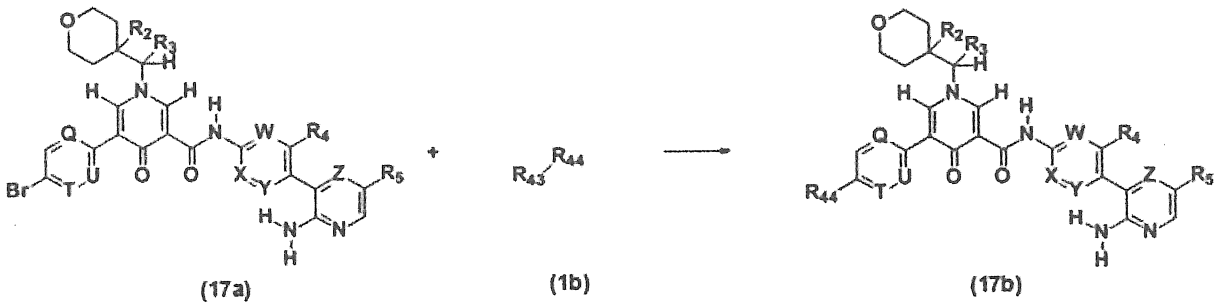
Tiếp theo, phương pháp tổng hợp để chuyển hóa nhóm halogen trong hợp chất phức chất hợp chất (A-I)-hợp chất (B)-(C-I) thành nhóm alkyl sẽ được mô tả.

[Quy trình điều chế 17]

Hợp chất (17b) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong sơ đồ phản ứng 17 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 17

[Công thức 43]



(17a) (1b) (17b)

trong đó từ R_2 đến R_5, Q, T, U, W, X, Y, Z, R_{43}, và R_{44} là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (17a) và hợp chất (17b) được bao gồm trong phức chất hợp chất (A-I)- (B)-(C-I).

Quy trình tổng hợp hợp chất (17b)

Hợp chất (17b) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp chất (17a) và hợp chất (1b) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

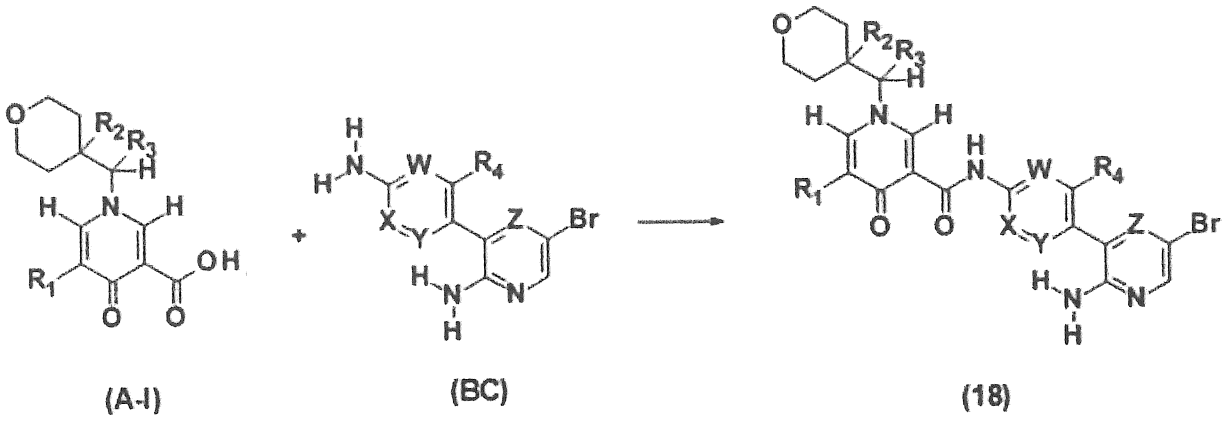
Tiếp theo, phương pháp tổng hợp để liên kết hợp chất (A-I) với hợp chất (BC) và sau đó chuyển hóa nhóm brom thành R_5 sẽ được mô tả.

[Quy trình điều chế 18]

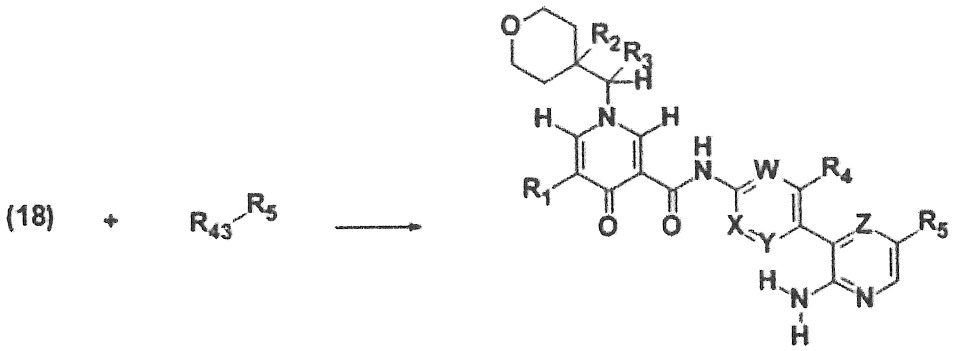
Hợp chất (11) có thể được tổng hợp theo, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp như được trình bày trong sơ đồ phản ứng 18 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 18

[Công thức 44]



(A-I) (BC) (18)



(18) (7a) (11)

trong đó từ R_1 đến R_5, W, X, Y, Z, và R_{43} là như được định nghĩa trên đây.

Quy trình tổng hợp hợp chất (18)

Hợp chất (18) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình điều chế 11 bằng cách sử dụng hợp chất (A-I) và hợp chất (BC).

Quy trình tổng hợp hợp chất (11)

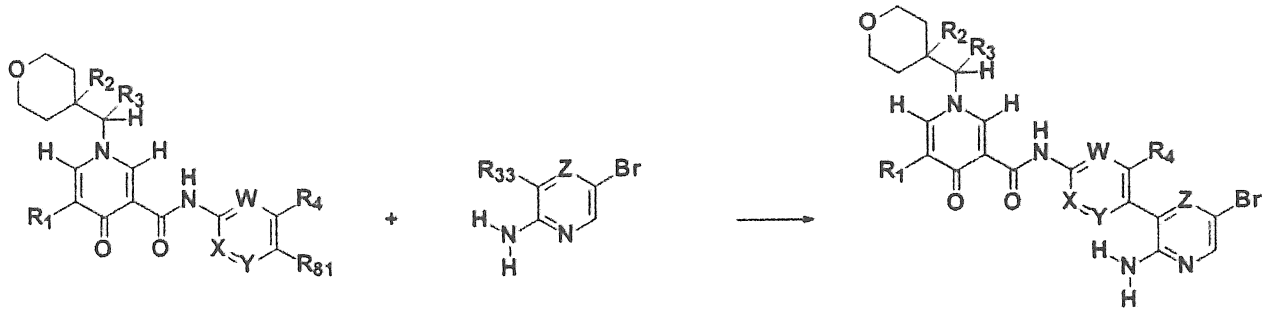
Hợp chất (11) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp chất (18) và hợp chất (7a) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

Hợp chất (18) có thể còn được tổng hợp bằng phương pháp như được trình bày trong quy trình điều chế 19].

[Quy trình điều chế 19]

Sơ đồ phản ứng 19

[Công thức 45]



(19) (C-II) (18)

trong đó từ R_1 đến R_4, R_{33}, R_{81}, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. Hợp chất (19) được bao gồm trong hợp chất (13).

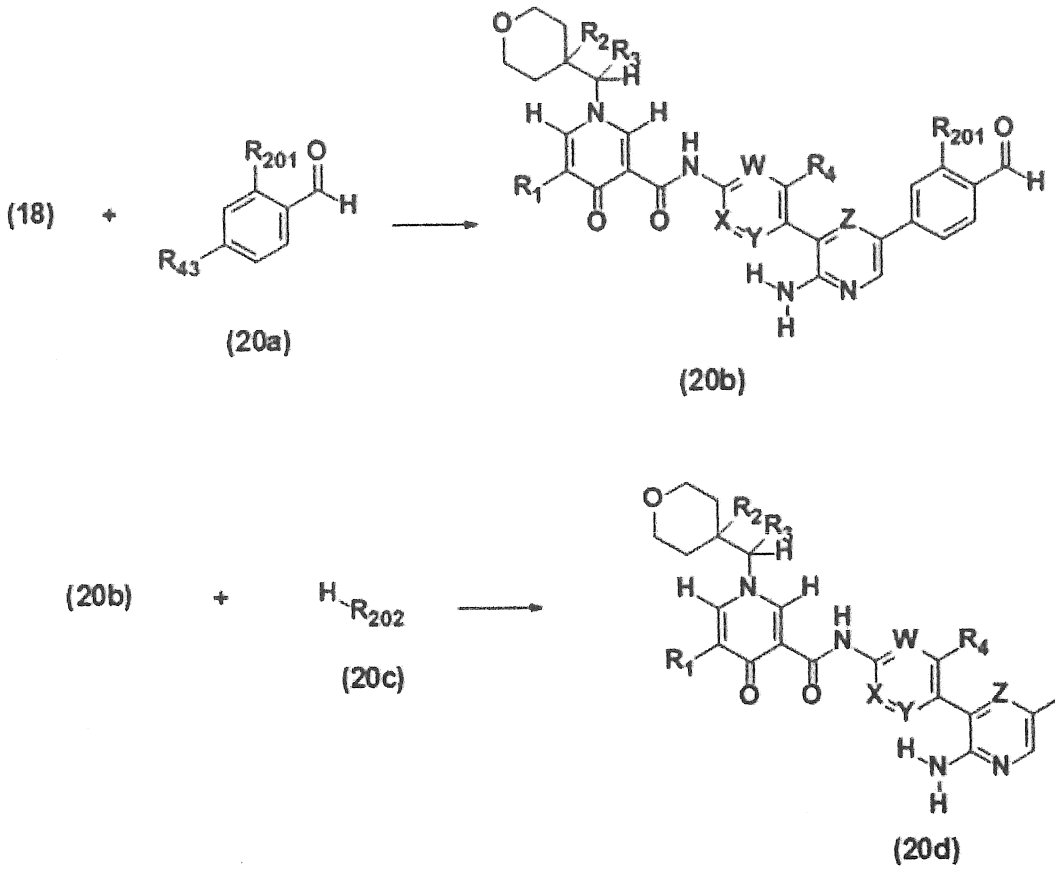
Hợp chất (C-II) có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể dễ dàng tổng hợp từ sản phẩm có bán sẵn trên thị trường bằng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành. Hợp chất (18) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp chất (19) và hợp chất (C-II) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

Hợp chất (11) có thể còn được điều chế theo quy trình điều chế 20.

[Quy trình điều chế 20]

Sơ đồ phản ứng 20

[Công thức 46]



trong đó từ R_1 đến R_4, R_{43}, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây; R_{201} là nguyên tử hydro hoặc nhóm halogen; và R_{202} là nhóm C_1-C_6 alkylamino tùy ý tạo thành vòng hoặc nhóm oxy-C_1-C_6 alkylamino tùy ý tạo thành vòng. Hợp chất (20d) được bao gồm trong hợp chất (11).

Quy trình tổng hợp hợp chất (20b)

Hợp chất (20b) có thể thu được bằng cách thực hiện tương tự như trong quy trình tổng hợp hợp chất (1c) trong quy trình điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp chất (18) và hợp chất (20a) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp.

Quy trình tổng hợp hợp chất (20d)

Hợp chất (20b) có thể được cho phản ứng với hợp chất (20c) có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo cách thích hợp trong sự có mặt của chất khử để thu được hợp chất (20d). Các ví dụ về chất khử được dùng có thể bao

gồm natri triaxetoxyborohydrit, natri xyanoborohydrit, và natri borohydrit. Các ví dụ về dung môi được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn cụ thể ở, metanol, etanol, nước, tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimetylformamit, metylen clorua, axit axetic, và các dung môi trộn lẫn của chúng. Nhiệt độ của phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 100°C hoặc điểm sôi của dung môi đó, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Như nêu trên, hệ thống truyền tín hiệu Gas6/Axl đã được báo cáo là điều hòa các phản ứng khác nhau của tế bào như tế bào sống, sự phân chia tế bào, tự thực, di cư tế bào, hình thành mạch, kết tập tiểu cầu, và biệt hóa tế bào NK (tài liệu phi sáng chế 2). Do vậy, các chất ức chế Axl là hữu hiệu khi dùng để điều trị bệnh do sự tăng năng Axl kinaza gây ra, bệnh đi kèm với sự tăng năng Axl kinaza, và/hoặc bệnh liên quan đến sự tăng năng Axl kinaza.

Cụ thể, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng an toàn hơn vì các hợp chất của sáng chế có đặc tính ức chế Axl cao và không gây ra độc tính ở võng mạc.

Các ví dụ về các bệnh do sự tăng năng Axl kinaza gây ra, các bệnh đi kèm với sự tăng năng Axl kinaza, và các bệnh liên quan đến sự tăng năng Axl kinaza bao gồm các bệnh có các mô chứa các gen và/hoặc các protein Axl biểu hiện quá mức, và các bệnh có các mô có các hoạt động phosphoryl hóa tích cực của Axl.

Các ví dụ về các bệnh nêu trên bao gồm các bệnh tăng sinh cao. Các ví dụ về các bệnh tăng sinh cao bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng sản nội mạc tử cung, gia tăng tế bào cơ trơn mạch máu sinh ra từ thrombin (VSMC), u nhẹ, u ác (ung thư), viêm cầu thận cấp tính và mãn tính, và bệnh thận do tiểu đường.

Axl cũng được phát hiện thấy là đóng vai trò trong miễn dịch (tài liệu phi sáng chế 12), các chức năng tiểu cầu (tài liệu phi sáng chế 13), sinh tinh (tài liệu phi sáng chế 14), vôi hóa mạch máu (tài liệu phi sáng chế 15), (tài liệu phi sáng chế 16), và những bệnh thận khác nhau và từ chối cấy ghép mãn tính (tài liệu phi sáng chế 17). Do vậy, các chất ức chế Axl là hữu ích trong việc điều trị

nhiều bệnh bao gồm các bệnh về mạch (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, huyết khối, xơ vữa động mạch, và tái phát hẹp van tim) và các bệnh trong đó sự hình thành vô tổ chức của các mạch máu có những hậu quả nghiêm trọng (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh võng mạc, bệnh vẩy nến, viêm khớp dạng thấp, mảng xơ vữa, sarcoma Kaposi, và u mạch).

Các hợp chất của sáng chế ức chế Axl và do vậy là hữu ích trong việc điều trị các bệnh được mô tả trên đây.

Tốt hơn là, các hợp chất của sáng chế là hữu hiệu trong điều trị nhiều bệnh ung thư. Các ví dụ về các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thân tử cung, ung thư thận, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến giáp, ung thư thực quản, ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, khối u xương ác tính, khối u ác tính, khối u nguyên bào xốp, khối u nguyên bào thần kinh, ung thư buồng trứng, ung thư đầu và cổ, khối u tinh hoàn, ung thư đại trực tràng, ung thư máu, nguyên bào võng mạc, và ung thư tuyến tụy.

Nhiều báo cáo về sự liên quan của Axl đến các bệnh ung thư đã được soạn từ quan điểm về sự ức chế tăng trưởng, sự ức chế di căn, sự di cư, hoặc sự xâm lấn, và sự ức chế của sự kháng thuốc.

Các đột biến tiêu cực Axl chủ đạo đã được báo cáo là ức chế sự phát triển của u não (Vajkoczy et al., PNAS 2006, 103, 5799). Các khối u trong các mô sinh ra ở những bệnh nhân mắc khối u nguyên bào xốp có sự biểu hiện của Axl hoặc đồng biểu hiện của Axl/Gas6 đã được báo cáo là tăng trưởng nhanh hơn đáng kể và rút ngắn tuổi thọ của bệnh nhân (Hutterer et al., Clin Cancer Res 14, 130 (2008)). Axl shRNA đã được báo cáo là ức chế sự tăng trưởng của các tế bào ung thư vú (Yi-Xiang et al., Cancer Res 68, 1905 (2008)). Hiển nhiên từ các báo cáo này, các chất ức chế Axl là hữu hiệu trong việc ức chế sự phát triển của tế bào ở các bệnh ung thư.

Trái lại, các đột biến tiêu cực Axl chủ đạo đã được báo cáo là ức chế sự di cư và xâm lấn của tế bào (Zhang et al., Cancer Res 68, 1905 (2008); Vajkoczy et al., PNAS 103, 5799 (2006); và Holland et al., Cancer Res 65, 9294 (2005)). Axl shRNA đã được báo cáo là ức chế di căn *in vivo* (Li et al., oncogene 28, 3442 (2009)). Các kháng sinh chống Axl và siRNA đã được báo cáo là ức chế sự phát triển và di căn của khối u ở mẫu chuột (Li et al., Oncogene 28, 3442 (2009); Ye et al., Oncogene 29, 5254 (2010)). Axl đã được báo cáo là thúc đẩy sự xâm lấn của tế bào (Tai et al., Oncogene 27, 4044 (2008)). R-428, chất ức chế Axl, đã được báo cáo là ức chế mô hình phổ biến của bệnh ung thư vú di căn (Holland et al., Cancer Res 70, 1544 (2010)). Kháng sinh Axl, Axl shRNA, và chất ức chế Axl NA80x1 đã được báo cáo là ức chế sự di căn và xâm lấn của các tế bào ung thư vú (Yi-Xiang et al., Cancer Res 68, 1905 (2008)). Ngoài ra, có đa số báo cáo về sự liên quan của Axl trong quá trình di căn và trở nên ác tính của ung thư tuyến tiền liệt, ung thư lá lách, ung thư buồng trứng di căn, ung thư biểu mô tuyến ức, và tương tự. Hiển nhiên từ các báo cáo này, các chất ức chế Axl là hữu hiệu trong việc, ví dụ, ức chế, điều trị, và ngăn ngừa bệnh ung thư di căn, di cư tế bào, và xâm lấn tế bào.

Ngoài ra, các chất ức chế Axl đã được báo cáo là vượt qua sự kháng imatinib trong ung thư dạ dày (Mahadevan et al., Oncogene 26, 3909 (2007)). Axl đã được tìm ra là được sinh ra trong sự kháng của bệnh bạch cầu myeloid cấp tính đối với các thuốc trị liệu hóa học như doxorubixin, VP16, và xisplatin (Hong et al., Cancer Letters 268, 314 (2008)). Axl được báo cáo là hoạt hóa trong việc kháng lapatinib trong các tế bào ung thư vú HER-2 dương tính (Liu et al., Cancer Res 69, 6871 (2009)). Axl đã được báo cáo là tham gia vào cơ chế kháng PLX4032 (vemurafenib) (Johannessen et al., Nature 468, 968 (2010)). Ngoài ra, Axl đã được báo cáo tham gia vào sự kháng temozolomit, carboplatin, và vincristin (AK Keeating et al., Mol Cancer Ther 9 (5), 1298 (2010)). Như là hiển nhiên từ các báo cáo này, các chất ức chế Axl là hữu hiệu trong việc vượt qua sự kháng thuốc, ví dụ, vượt qua sự kháng nhiều thuốc chống ung thư.

Các chất ức chế Axl của sáng chế, như được trình bày trong các ví dụ thử nghiệm của sáng chế, ức chế sự kháng của các khối u đối với erlotinib thông qua việc dùng thuốc được kết hợp với erlotinib. Sự cảm ứng đáng kể của Axl protein bằng việc dùng erlotinib đã được quan sát, cho rằng Axl tham gia vào việc có được sự kháng thuốc bởi các bệnh ung thư.

Việc kết hợp sử dụng với các chất ức chế Axl của sáng chế cho các khối u kháng erlotinib khôi phục độ nhạy với erlotinib, cho rằng các chất ức chế Axl là hữu hiệu để khắc phục sự kháng thuốc của các bệnh ung thư.

Axl đã được báo cáo thêm là tham gia vào các bệnh thận như việc hình thành tơ nhỏ trong thận và bệnh thận do tiểu đường (công bố quốc gia của đơn sáng chế quốc tế số 2005-517412). Do vậy, các chất ức chế Axl hiển nhiên là hữu hiệu trong điều trị các bệnh thận đó cũng như các bệnh có nhiều thớ nhỏ như xơ hóa phổi tự phát.

Hoạt tính ức chế Axl của các hợp chất có thể được đo bằng, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả trong, ví dụ, các ví dụ thử nghiệm về sáng chế.

Hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào có thể được đo bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm sự ức chế tăng trưởng thường được dùng bởi những người có kỹ năng trong lĩnh vực này. Hoạt tính ức chế sự tăng trưởng của tế bào có thể được xác định bằng cách so sánh mức độ tăng trưởng của các tế bào (ví dụ, các tế bào khối u) trong sự có mặt của và trong sự vắng mặt của hợp chất thử nghiệm. Mức độ tăng trưởng có thể được kiểm tra sử dụng, ví dụ, hệ thống thử nghiệm đánh giá các tế bào sống. Các ví dụ về phương pháp đánh giá các tế bào sống bao gồm thử nghiệm dùng [^{3}H]-tymidin, phương pháp BrdU, và khảo nghiệm MTT.

Hoạt tính chống khối u i*n vivo* có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm chống khối u thường được dùng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Hoạt tính chống khối u *in vivo* theo sáng chế có thể được xác nhận bằng cách, ví dụ: cấy nhiều tế bào khối u vào chuột, chuột nhắt, hoặc tương tự; sau sự xác nhận cấy ghép của các tế bào được cấy, sử dụng hợp

chất của sáng chế thông qua đường miệng, đường tĩnh mạch, hoặc tương tự đối với động vật; từ vài ngày đến vài tuần sau đó, so sánh sự phát triển của khối u trong nhóm tá dược lỏng với sự phát triển của khối u trong nhóm dùng hợp chất.

Ngoài ra, hoạt tính ức chế di căn, hoạt tính ức chế xâm lấn, hoạt tính ức chế di cư, và hoạt tính vượt qua sự kháng thuốc có thể được đo bằng các phương pháp thử nghiệm được mô tả trên đây trong các tài liệu báo cáo về sự liên quan của Axl tới mỗi hoạt động.

Các dược phẩm của sáng chế chứa hợp chất của sáng chế và chất mang dược dụng và có thể được dùng ở nhiều dạng tiêm như tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, hoặc tiêm dưới da, hoặc bằng nhiều phương pháp như dùng qua đường uống hoặc thẩm thấu qua da. Chất mang dược dụng có nghĩa là chất dược dụng (ví dụ, tá dược, chất pha loãng, chất phụ gia, hoặc dung môi) tham gia trong việc vận chuyển các hợp chất của sáng chế hoặc các dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế từ cơ quan này đến cơ quan khác.

Các chế phẩm (ví dụ, các chế phẩm dùng đường uống hoặc các thuốc tiêm) có thể được chọn một cách thích hợp theo phương pháp dùng và được điều chế bằng các phương pháp thường được dùng để điều chế nhiều chế phẩm. Các ví dụ về các chế phẩm dùng đường uống có thể bao gồm viên nén, bột, hạt, viên nang, viên con nhộng, viên ngậm dẹp, dung dịch, xirô, rượu ngọt, chất nhũ tương, và hỗn dịch dạng dầu hoặc nước. Các chế phẩm này có thể được dùng theo đường miệng ở các dạng tự do hoặc ở dạng muối. Các chế phẩm chứa nước có thể được điều chế bằng cách tạo thành các sản phẩm cộng axit với các axit dược dụng hoặc bằng cách hình thành các muối của các kim loại kiềm như natri. Trong trường hợp các thuốc tiêm, các chất ổn định, các chất bảo quản, các chất hòa tan, và tương tự có thể được sử dụng trong các chế phẩm. Dung dịch mà có thể chứa các tá dược này, v.v, có thể được giữ trong các lọ chứa và sau đó được làm khô lạnh, ví dụ, để tạo thành các chế phẩm rắn để được điều chế trước khi dùng. Một liều có thể được giữ trong một lọ chứa, hoặc nhiều liều có thể được giữ trong một lọ chứa.

Các ví dụ về các chế phẩm rắn bao gồm viên nén, bột, hạt, viên nang, viên con nhộng, và viên ngậm dẹp. Các chế phẩm rắn này có thể chứa các chất phụ gia dược dụng cùng với các hợp chất của sáng chế. Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm chất độn, các chất tạo phồng, các chất kết dính, các chất phân rã, các chất thúc đẩy phân tán, các chất làm ẩm, và dầu nhờn, mà có thể được chọn và được trộn lẫn nếu cần thiết để điều chế các chế phẩm.

Các ví dụ về các chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, xirô, rượu ngọt, chất nhũ tương, và hỗn dịch. Các chế phẩm dạng lỏng này có thể chứa các chất phụ gia dược dụng cùng với các hợp chất của sáng chế. Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm các chất làm ngưng và chất chuyển thể sữa, mà có thể được chọn và được trộn lẫn nếu cần thiết để điều chế các chế phẩm.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng dùng để điều trị các bệnh ung thư ở các động vật có vú, cụ thể, con người. Liều và thời gian giữa các liều có thể được chọn một cách thích hợp qua đánh giá của nhà khoa học theo vị trí của bệnh và chiều cao, cân nặng, giới tính hoặc lịch sử sức khỏe của bệnh nhân. Khi hợp chất của sáng chế được dùng cho người, liều dùng ở trong khoảng từ khoảng 0,01mg/kg thể trọng đến khoảng 500mg/kg thể trọng một ngày, tốt hơn là từ khoảng 0,1mg/kg thể trọng đến khoảng 100mg/kg thể trọng một ngày. Khi dùng cho người, liều tốt hơn là được dùng ở dạng đơn liều hoặc từ hai đến bốn liều riêng lẻ một ngày, và việc dùng thuốc tốt hơn là được lặp lại sau những khoảng thời gian thích hợp. Liều dùng hàng ngày có thể vượt quá liều được nêu trên theo đánh giá của nhà khoa học, nếu cần thiết.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong sự kết hợp kết hợp thêm với các chất chống lại khối u. Các ví dụ về chúng bao gồm các chất ức chế tyrosin kinaza (TKI) như erlotinib được liệt kê trên đây cũng như các kháng sinh kháng u, các thành phần thảo dược chống khối u, BRM (chất điều chỉnh phản ứng sinh học), các hoóc môn, các vitamin, các kháng thể kháng u và các thuốc mục tiêu phân tử khác, và các chất kháng u khác.

Đặc biệt hơn nữa, các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm: các chất alkyl hóa như mù tạt nitơ, mù tạt nitơ N-oxit, và cloambuxil; các chất aziridin alkyl

hóa như carboquon và thiotepa; các chất epoxit alkyl hóa như dibromomannitol và dibromodulxitol; các chất nitrosourea alkyl hóa như carmustin, lomustin, semustin, nimustin hydroclorua, streptozoxin, clozotoxin, và ranimustin; và các chất khác như busulfan, improsulfan tosylat, và dacarbazin.

Các ví dụ về các chất chống chuyển hóa khác nhau bao gồm: các chất chống chuyển hóa purin như 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, và thioinosin; các chất chống chuyển hóa pyrimidin như flouraxil, tegafur, tegafur uracil, carmofur, doxifluridin, broxuridin, xytarabin, và enoxitabin; và antifolat như methotrexat và trimetrexat.

Các ví dụ về các kháng sinh kháng u bao gồm: anthraxyclin các chất kháng sinh kháng u như mitomyxin C, bleomyxin, peplomyxin, daunorubixin, aclarubixin, doxorubixin, pirarubixin, THP-adriamyxin, 4'-epidoxorubixin, và epirubixin; và các chất khác như crommyxin A3 và actinomyxin D.

Các ví dụ về các thành phần thảo dược chống lại khối u bao gồm: các vinca alkaloid như vindesin, vincristin, và vinblastin; các taxan như paclitaxel và doxetaxel; và các epipodophyllotoxin như etoposide và teniposide.

Các ví dụ về BRM bao gồm các yếu tố gây hoại tử khối u và indometaxin.

Các ví dụ về các hoóc môn bao gồm hydrocortison, dexametason, metylprednisolon, prednisolon, prasteron, betametason, triamxinolon, oxymetolon, nandrolon, metenolon, fosfestrol, etynyl estradiol, chlormadinon, và medroxyprogesteron.

Các ví dụ về các vitamin bao gồm vitamin C và vitamin A.

Các ví dụ về các kháng thể kháng u và các thuốc mục tiêu phân tử bao gồm trastuzumab, rituximab, xetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, imatinib mesylate, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib, vemurafenib, và tivantinib.

Các ví dụ về các chất kháng u khác bao gồm xisplatin, carboplatin, oxaliplatin, tamoxifen, camptotexin, ifosfamit, xyclophosphamit, melphalan, L-

asparaginaza, axeglaton, sizofiran, pixibanil, procarbazin, pipobroman, neocarzinostatin, hydroxyure, ubenimex, và krestin.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư, bao gồm việc sử dụng hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó.

Sáng chế còn mô tả sử dụng hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối sản xuất của thuốc được nêu trên.

Sáng chế sẽ được mô tả cụ thể với sự tham khảo các ví dụ minh họa dưới đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn trong các ví dụ này và các ví dụ này không được hiểu là nhằm giới hạn theo bất kỳ nghĩa nào. Các chất phản ứng, các dung môi, và các chất ban đầu được mô tả theo sáng chế đã có bán sẵn trên thị trường, trừ phi có quy định khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

DMF: N,N-dimetylformamit

THF: tetrahydrofuran

HATU: N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat

HOAt: 1-hydroxy-7-azabenzotriazol

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin

COMU: (1-xyano-2-etoxy-2-oxoETYLidenaminooxy)dimetylamino-morpholino-carbenium hexaflophosphat

TFA: axit trifloaxetic

EDC·HCl: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol

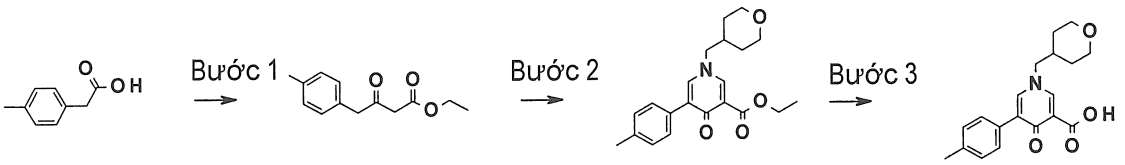
DMAP: 4-dimetylaminopyridin

PLC: sắc ký điều chế lớp mỏng

HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao

(Chất trung gian 1a) axit 5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

[Công thức 47]



(Bước 1) etyl 4-(4-metylphenyl)-3-oxobutanoat

Axit (4-metylphenyl)axetic (75,0g, 499mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,00 L). Carbonyldiimidazol (105g, 649mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Muối kali axit malonic monoetyl este (111g, 649mmol) và magie clorua khan (57,1g, 599mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong khi khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và etyl axetat (2,00l) được bổ sung vào đó, tiếp theo được rửa bằng axit clohydric 1N (1,00l). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối theo thứ tự này. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất dầu thu được được đưa vào quá trình chưng cất đẳng phí với toluen dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (86,8g, hiệu suất: 78,8%) ở dạng dầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) g(47,18-7,07 (4H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,78 (2H, s), 3,43 (2H, s), 2,33 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,5 Hz).

MS (ESI) m/z : 221 [$(M+H)^+$].

(Bước 2) etyl 5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

Etyl 4-(4-metylphenyl)-3-oxobutanoat (43,0g, 195mmol) được hòa tan trong toluen (390ml). N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (130ml, 976mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong khi khuấy

ở 100°C trong 5 giờ trong khi methanol tạo thành được bẫy trong thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong etanol (390ml). tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetanamin (26,0ml, 215mmol) được bổ sung Vào dung dịch này,, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong khi khuấy ở 60°C trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Shoko Scientific Co., Ltd., dung môi rửa giải: diclometan/etyl axetat = 75/25 -> 20/80) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36,9g, hiệu suất: 53,2%) ở dạng chất nhìn giống caramel.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,02 (2H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 3,74 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,38 (2H, td, J = 11,5, 2,0 Hz), 2,08-2,00 (1H, m), 1,63-1,56 (2H, m), 1,35-1,42 (5H, m).

MS (APCI) m/z : 356 [$(M+H)^+$].

(Bước 3) axit 5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

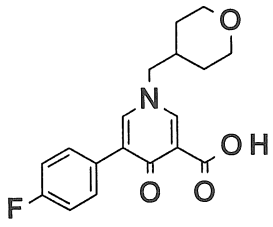
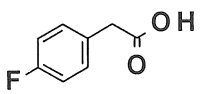
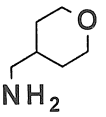
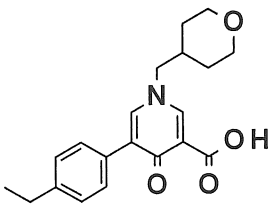
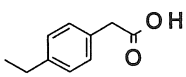
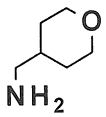
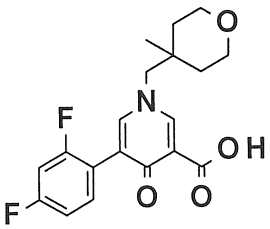
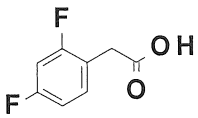
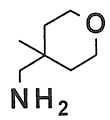
Etyl 5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (36,9g, 104mmol) được hòa tan trong metanol (519ml). Dung dịch nước natri hydroxit 1N (311ml, 311mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Axit clohydric 1N (400ml) được bổ sung vào phần cặn, tiếp theo được tách bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng metanol bằng phương pháp tạo huyền phù đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (31,6g, hiệu suất: 92,9%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,03 (2H, dd, J = 11,3, 4,0 Hz), 3,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,38 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,40 (3H, s), 2,16-2,04 (1H, m), 1,62-1,53 (3H, m), 1,49-1,37 (2H, m).

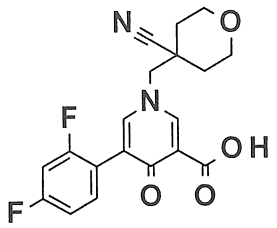
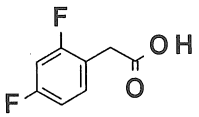
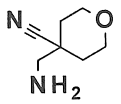
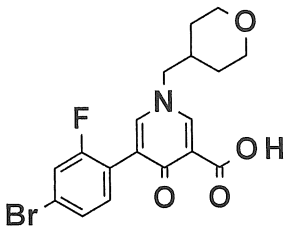
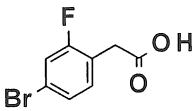
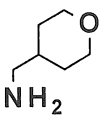
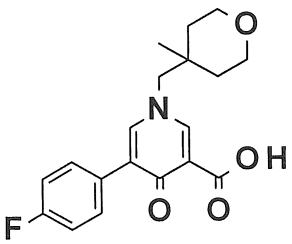
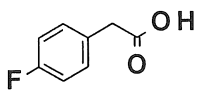
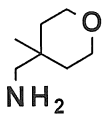
MS (APCI) m/z : 328 [$(M+H)^+$].

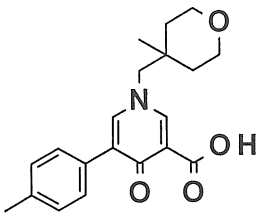
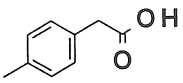
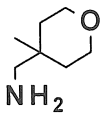
Tương tự, các chất trung gian của bảng 1 được tổng hợp từ các chất ban đầu A và B tương ứng.

[Bảng 1-1]

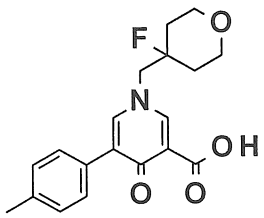
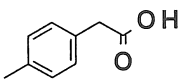
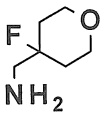
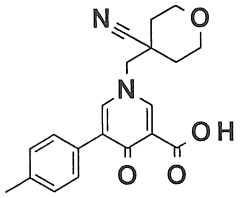
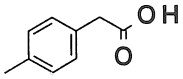
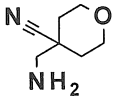
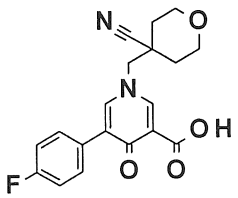
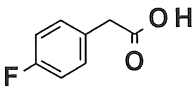
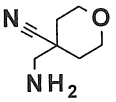
Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu A	Công thức cấu tạo của chất ban đầu B
Chất trung gian 1b	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 8,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,76-7,72 (2H, m), 7,34-7,28 (2H, m), 4,14 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 11,5, 3,0 Hz), 3,28-3,21 (2H, m), 2,17-2,06 (1H, m), 1,46-1,40 (2H, m), 1,35-1,23 (2H, m). MS (ESI) m/z : 332 [(M+H)$^+$]		
Chất trung gian 1c	 1H-NMR (CDCl$_3$) δ: 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,03 (2H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 3,90 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,38 (2H, td, J = 11,5, 2,0 Hz), 2,70 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,16-2,04 (1H, m), 1,61-1,55 (2H, m), 1,49-1,37 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (APCI) m/z : 342 [(M+H)$^+$].		
Chất trung gian 1d	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 8,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55 (1H, td, J = 8,5, 7,3 Hz), 7,40 (1H, td, J = 10,0, 2,4 Hz), 7,22 (1H, td, J = 8,2, 2,4 Hz), 4,15 (2H, d, J = 9,7 Hz), 3,75-3,66 (2H, m), 3,55-3,45 (2H, m), 3,34 (1H, s), 1,60-1,49 (2H, m), 1,27-1,19 (2H, m), 1,02 (3H, s). MS (ESI) m/z : 364 [(M+H)$^+$]		

[Bảng 1-2]

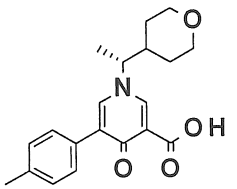
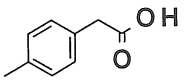
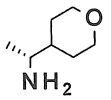
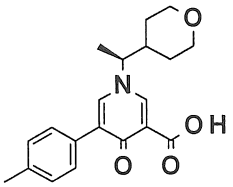
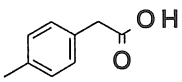
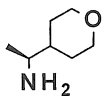
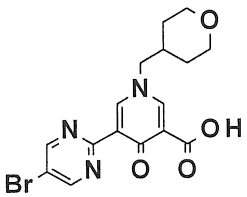
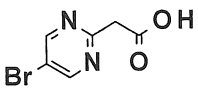
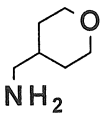
Chất trung gian 1e	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,57-7,49 (1H, m), 7,41 (1H, td, J = 10,0, 2,4 Hz), 7,24 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,59 (2H, s), 3,99-3,91 (2H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,34 (1H, s), 1,84-1,76 (4H, m). MS (ESI) m/z : 375 [$(M+H)^+$]		
Chất trung gian 1f	 1H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 9,7, 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,49-7,45 (1H, m), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 11,5, 3,0 Hz), 3,25 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,11-2,05 (1H, m), 1,44 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,33-1,23 (2H, m). MS (APCI) m/z : 410 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 1g	 1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59-7,51 (3H, m), 7,17 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,89-3,83 (4H, m), 3,63 (2H, td, J = 11,7, 2,0 Hz), 1,67 (2H, td, J = 12,7, 5,0 Hz), 1,36 (2H, d, J = 13,7 Hz), 1,16 (3H, s).		

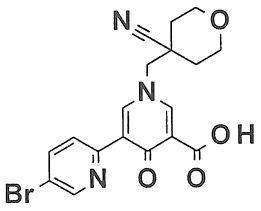
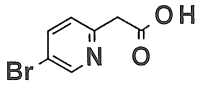
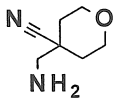
	MS (APCI) m/z : 346 [(M+H)$^+$].		
Chất trung gian 1h	 1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,41 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,89-3,81 (4H, m), 3,63 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,41 (3H, s), 1,70-1,61 (2H, m), 1,39-1,32 (2H, m), 1,15 (3H, s). MS (APCI) m/z : 342 [(M+H)$^+$].		

[Bảng 1-3]

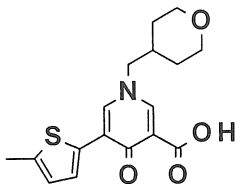
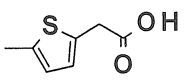
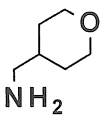
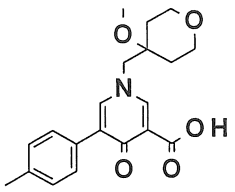
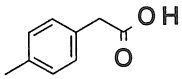
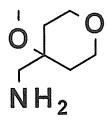
Chất trung gian 1i	 1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,13 (2H, d, J = 21,0 Hz), 3,92 (2H, dd, J = 12,0, 5,0 Hz), 3,70 (2H, td, J = 12,0, 3,0 Hz), 2,40 (3H, s), 1,92-1,65 (4H, m). MS (APCI) m/z : 346 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 1j	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,82 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,61 (2H, s), 3,99-3,91 (2H, m), 3,48-3,39 (2H, m), 3,34 (1H, s), 2,36 (3H, s), 1,87-1,74 (4H, m). MS (ESI) m/z : 353 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 1k	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,74-7,67 (2H, m), 7,38-7,30 (2H, m), 4,61 (2H, s), 3,99-3,91 (2H, m), 3,48-3,39 (2H, m), 3,34 (1H, s), 1,87-1,75 (4H, m). MS (ESI) m/z : 357 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 1-4]

Chất trung gian 1l	R-chất đồng phân  MS (ESI) m/z : 342 [(M+H)$^+$].		
Chất trung gian 1m	S-chất đồng phân  ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 11,8, 3,9 Hz), 4,00-3,94 (1H, m), 3,83-3,74 (1H, m), 3,35 (2H, tdd, J = 23,9, 12,1, 2,2 Hz), 2,41 (3H, s), 1,97-1,88 (1H, m), 1,75 (1H, d, J = 12,1 Hz), 1,62 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,49-1,22 (4H, m). MS (ESI) m/z : 342 [(M+H)$^+$]		
Chất trung gian 1n	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 9,15-9,13 (2H, m), 8,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,18 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,81 (2H, m), 3,28-3,19 (3H, m), 2,12-1,99 (1H, m), 1,47-1,39 (2H, m), 1,34-1,22 (2H, m). MS (ESI) m/z : 394 [(M+H)$^+$]		

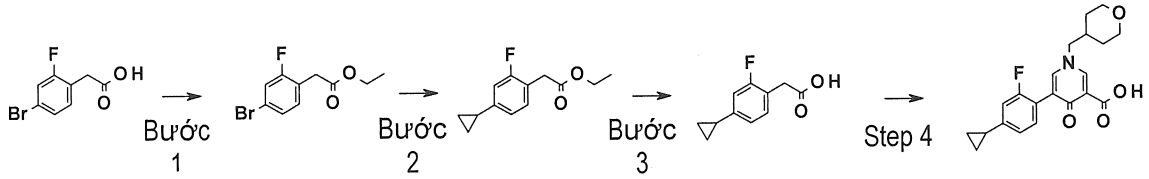
Chất trung gian 1o	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,73 (2H, s), 3,97-3,92 (2H, m), 3,46-3,39 (2H, m), 1,86-1,76 (4H, m). MS (APCI) m/z : 418 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 1-5]

Chất trung gian 1p	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,80-6,79 (1H, m), 4,03 (2H, dd, J = 11,8, 3,9 Hz), 3,92 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,38 (2H, td, J = 11,8, 1,8 Hz), 2,54 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,60-1,56 (2H, m), 1,48-1,38 (2H, m). MS (APCI) m/z : 334 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 1q	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,40-8,38 (1H, m), 7,54-7,52 (1H, m), 7,47 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,00 (2H, s), 3,82-3,77 (2H, m), 3,71-3,65 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,70-1,57 (4H, m). MS (APCI) m/z : 358 [$(M+H)^+$].		

(Chất trung gian 2) axit 5-(4-Xyclopropyl-2-flophenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

[Công thức 48]



(Bước 1) etyl (4-bromo-2-flophenyl)axetat

Dung dịch chứa axit (4-bromo-2-flophenyl)axetic (2,00g, 8,58mmol) trong metylen clorua (40,0ml) được bổ sung thêm etanol (0,969ml, 0,791g,

17,2mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,105g, 0,858mmol), và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (EDAC·HCl) (1,97g, 10,3mmol), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm axit clohydric 1N, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., n-hexane/ETYL axetat = (100/0 -> 87/13) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,96g, hiệu suất: 87,5%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,27-7,24 (2H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,62 (2H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz).

(Bước 2) etyl (4-xyclopropyl-2-flophenyl)axetat

Huyền phù chứa etyl (4-bromo-2-flophenyl)axetat (1,95g, 7,47mmol) được tổng hợp ở bước 1 trong toluen (30,0ml) được bổ sung thêm axit xyclopropylboronic (0,962g, 11,2mmol), trixyclohexylphosphin (0,419g, 1,49mmol), trikali phosphat (5,55g, 26,1mmol), và nước (6,00ml), và hỗn hợp phản ứng được sục nitơ. Sau đó, paladi(II) axetat (0,168g, 0,747mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., n-hexane/etyl axetat = 100/0 -> 87/13) và được tinh chế thêm bằng amino sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., n-hexane/ETYL axetat = 100/0 -> 87/13) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,59g, hiệu suất: 95,8%) ở dạng dầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,12 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,84-6,82 (1H, m), 6,76-6,72 (1H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,61 (2H, s), 1,90-1,83 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,00-0,95 (2H, m), 0,70-0,66 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 223 [$(M+H)^+$].

(Bước 3) axit (4-Xyclopropyl-2-flophenyl)axetic

Dung dịch chứa etyl (4-xyclopropyl-2-flophenyl)axetat (1,59g, 7,15mmol) được tổng hợp ở bước 2 trong tetrahydrofuran (30,0ml) được bổ sung thêm metanol (15,0ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l (14,3ml, 14,3mmol), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm, và sau đó, nước được bổ sung vào phần cặn, tiếp theo được rửa bằng dietyl ete. Lớp chứa nước được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric 1N, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Lọc và cô dưới áp suất giảm được thực hiện để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,36g, 7,00mmol) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,11 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 11,2, 1,8 Hz), 3,65 (2H, s), 1,90-1,83 (1H, m), 1,00-0,95 (2H, m), 0,70-0,66 (2H, m).

(Bước 4) axit 5-(4-Xyclopropyl-2-flophenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

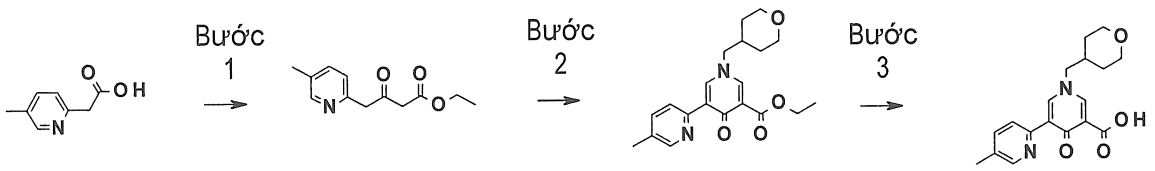
Hợp chất nêu ở đề mục được thu ở dạng chất rắn bằng cách sử dụng axit (4-xyclopropyl-2-flophenyl)axetic thay vì axit (4-metylphenyl)axetic ở bước 1 của chất trung gian 1a và tiến hành các phản ứng tiếp theo giống như ở bước 1 đến bước 3 của chất trung gian 1a.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,03-6,99 (2H, m), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 11,2, 3,3 Hz), 3,24 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,12-1,97 (2H, m), 1,43 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,33-1,22 (2H, m), 1,04-0,99 (2H, m), 0,77-0,73 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 372 [$(M+H)^+$].

(Chất trung gian 3) axit 5-METYL-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxylic

[Công thức 49]



(Bước 1) Etyl 4-(5-metylpyridin-2-yl)-3-oxobutanoat

Dung dịch chứa axit (5-metylpyridin-2-yl)axetic (0,500g, 3,31mmol) trong tetrahydrofuran (15,0ml) được bổ sung thêm 1,1'-carbonylbis-1H-imidazol (0,805g, 4,96mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Trong một bình phản ứng khác, monoetyl kali malonat (1,69g, 9,92mmol) và magie clorua (0,945g, 9,92mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (25,0ml). Huyền phù này được bổ sung thêm trietylamin (2,38ml, 1,74g, 17,2mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ và sau đó lại được làm lạnh bằng nước đá. Dung dịch este hoạt hóa được điều chế trên đây được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dung dịch nước axit xitric 10%, tiếp theo được tách bằng etyl axetat five lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., dung môi rửa giải: n-hexane/ETYL axetat = 57/43 -> 36/64) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,634g, hiệu suất: 86,6%) ở dạng dầu.

MS (APCI) m/z : 222 $[(M+H)^+]$.

(Các bước 2 và 3) axit 5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxylic

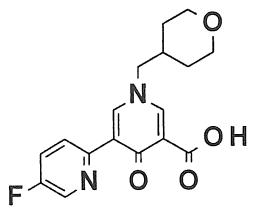
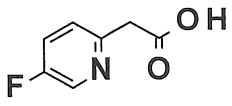
Hợp chất nêu ở đề mục được thu ở dạng chất rắn bằng cách sử dụng etyl 4-(5-metylpyridin-2-yl)-3-oxobutanoat thay vì etyl 4-(4-metylphenyl)-3-oxobutanoat ở bước 2 của chất trung gian 1a và tiến hành các phản ứng tiếp theo giống như ở bước 2 và bước 3 của chất trung gian 1a.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 4,24 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,84 (2H, dd, J = 11,2, 3,3 Hz), 3,24 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,35 (3H, s), 2,11-2,01 (1H, m), 1,44 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,35-1,24 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 329 [$(M+H)^+$].

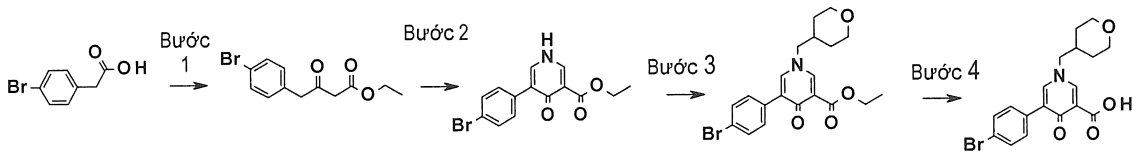
Tương tự, chất trung gian của bảng 2 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 2]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Chất trung gian 3b	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,83 (2H, q, J = 2,0 Hz), 8,71 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 8,8, 4,6 Hz), 7,86 (1H, td, J = 8,8, 3,0 Hz), 4,24 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,84 (2H, dd, J = 11,2, 3,3 Hz), 3,28-3,21 (2H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,44 (2H, br d, J = 10,3 Hz), 1,34-1,24 (2H, m). MS (APCI) m/z : 333 [$(M+H)^+$].	

(Chất trung gian 4a) axit 5-(4-bromophenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

[Công thức 50]



(Bước 1) etyl 4-(4-bromophenyl)-3-oxobutanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được thu ở dạng dầu bằng cách sử dụng axit 2-(4-bromophenyl)axetic thay vì axit (4-metylphenyl)axetic ở bước 1 của chất trung gian 1a và tiến hành các phản ứng tiếp theo theo cùng quy trình.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,47 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,81 (2H, s), 3,46 (2H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz).

(Bước 2) etyl 5-(4-bromophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

Dung dịch chứa ETYL 4-(4-bromophenyl)-3-oxobutanoat (5,00g, 17,5mmol) được tổng hợp ở bước 1 trong etanol (50,0ml) được bổ sung thêm 1,3,5-triazin (1,56g, 19,3mmol) và natri etoxit (1,43g, 21,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric 1N, và sau đó, chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc, sau đó được rửa bằng axeton, và được làm khô để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở đề mục (3,73 g) ở dạng chất rắn.

MS (APCI) m/z : 322 [$(M+H)^+$].

(Bước 3) etyl 5-(4-bromophenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

Huyền phù chứa sản phẩm thô của etyl 5-(4-bromophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (0,322 g) được tổng hợp ở bước 2 trong N,N-dimetylformamit (45,0ml) được bổ sung thêm xesi carbonat (0,977g, 3,00mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 15 phút. Sau đó, este tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl của axit metansulfonic (0,583g, 3,00mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., dung môi rửa giải: n-hexane/ETYL axetat = 57/43 -> 36/64) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,234g, hiệu suất trong 2 bước: 36,7%) ở dạng vô định hình.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59 (4H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,92 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 10,9, 3,0 Hz), 3,25 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,09-1,99 (1H, m), 1,43 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,32-1,24 (5H, m).

MS (APCI) m/z : 420 [$(M+H)^+$].

(Bước 4) axit 5-(4-bromophenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

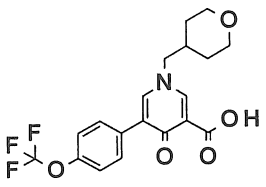
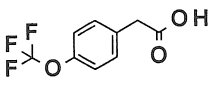
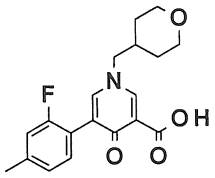
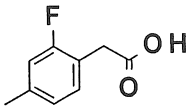
Hợp chất nêu ở đề mục được thu ở dạng chất rắn bằng cách sử dụng etyl 5-(4-bromophenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat thay vì etyl 5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat ở bước 3 của chất trung gian 1a và tiến hành các phản ứng tiếp theo theo cùng quy trình.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70-7,65 (4H, m), 4,14 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 11,2, 3,3 Hz), 3,24 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,16-2,06 (1H, m), 1,43 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,34-1,24 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 392 [$(M+H)^+$].

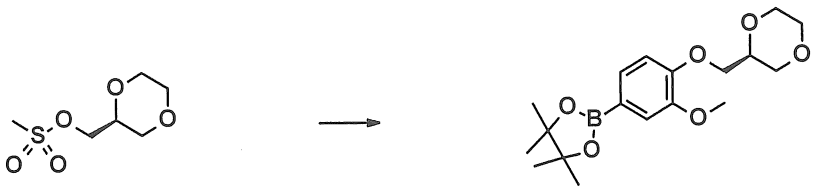
Tương tự, các chất trung gian của bảng 3 được tổng hợp từ các chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 3]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Chất trung gian 4b	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,80 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,14 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 11,5, 3,0 Hz), 3,28-3,21 (2H, m), 2,17-2,07 (1H, m), 1,44 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,34-1,24 (2H, m). MS (APCI) m/z : 398 [$(M+H)^+$].	
Chất trung gian 4c	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,16-7,11 (2H, m), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 11,2, 3,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,37 (3H, s), 2,12-2,04 (1H, m), 1,43 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,33-1,23 (2H, m). MS (APCI) m/z : 346 [$(M+H)^+$].	

(Chất trung gian 5a) (2S)-2-{[2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl}-1,4-dioxan

[Công thức 51]

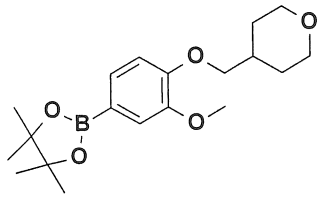
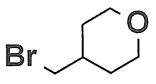


2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (0,500g, 1,99mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10,0ml). Dung dịch này được bổ sung thêm axit (2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl metansulfonic (0,401g, 2,04mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tách thành các lớp hữu cơ và nước bằng cách bổ sung etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Biotage Japan Ltd., dung môi rửa giải: hexane/ETYL axetat = 100/0 -> 50/50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,451g, hiệu suất: 64,4%) ở dạng dầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,09-4,03 (2H, m), 4,00-3,93 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,86-3,63 (4H, m), 3,57-3,50 (1H, m), 1,34 (12H, s).

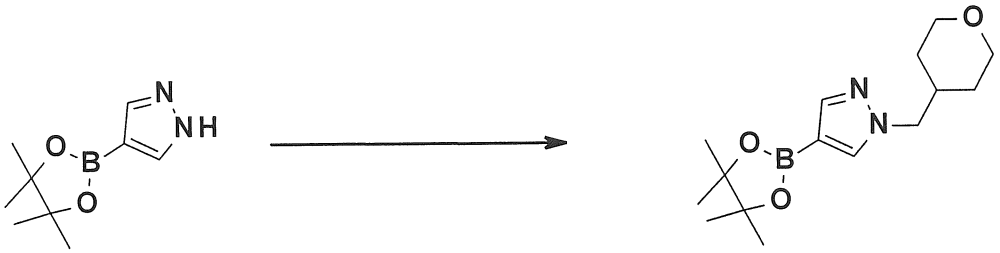
Tương tự, chất trung gian của bảng 4 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 4]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Chất trung gian 5b	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,40 (1H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,29 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,01 (2H, dd, J = 11,2, 3,9 Hz), 3,90-3,87 (5H, m), 3,44 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,23-2,12 (1H, m), 1,80 (2H, br d, J = 12,8 Hz), 1,49-1,38 (2H, m), 1,34 (12H, s). MS (APCI) m/z : 349 [$(M+H)^+$].	

(Chất trung gian 6) 1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

[Công thức 52]



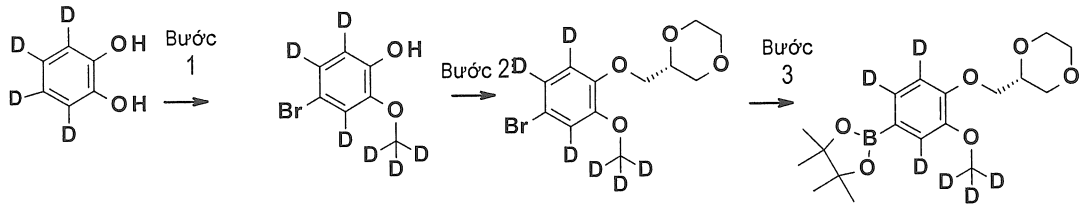
Hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như trong chất trung gian 5a bằng cách sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và 4-(bromometyl)tetrahydropyran làm các chất ban đầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,79 (1H, s), 7,65 (1H, s), 4,00 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,96 (2H, dd, J = 11,5, 4,5 Hz), 3,35 (2H, td, J = 11,5, 2,0 Hz), 2,23-2,11 (1H, m), 1,48 (2H, d, J = 11,5 Hz), 1,40-1,28 (14H, m).

MS (APCI) m/z : 293 [$(M+H)^+$].

(Chất trung gian 7) (2R)-2-[({2-[($^2H_3$)Metoxy]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)($^2H_3$)phenyl}oxy)metyl}-1,4-dioxan

[Công thức 53]



(Bước 1) 4-bromo-2,3,5-trideuterio-6-(trideuteriometoxy)phenol

4-bromo-2-[($^2H_3$)metoxy]($^2H_3$)phenol

($^2H_4$)Benzen-1,2-diol (12,0g, 105mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (105ml). 3,4-dihydro-2H-pyran (9,53ml, 105mmol) và muối axit p-toluensulfonic pyridin (396mg, 1,58mmol) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất dầu thu được được hòa tan trong axeton (207ml). Kali carbonat (45,8g, 330mmol) và trideuteriometyl iodua (14,4ml, 228mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong khi khuấy ở 40°C trong 24 giờ trong luồng khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc bằng phễu Kiriyama, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Hexan được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp này được lọc lại bằng phễu Kiriyama. Sau đó, chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất dầu thu được được hòa tan trong etanol (181ml). Muối axit p-toluensulfonic pyridin (341mg, 1,36mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong khi khuấy ở 65°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (90,0ml). Dung dịch này được bổ sung thêm N-bromosucxinimit (16,1g, 90,6mmol) theo từng phần nhỏ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trong khi làm lạnh bằng nước

đá. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dietyl ete (500ml) và sau đó, phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat 8,85mol/l (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng amino sắc ký cột silica gel (Shoko Scientific Co., Ltd., dung môi rửa giải: hexan/ETYL axetat = 90/10 -> 55/45) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,97g, hiệu suất: 28,3%) ở dạng dầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,57 (1H, s).

MS (CI) m/z: 207 [$(M-H)^+$].

(Bước 2) (2R)-2-[({4-bromo-2-[($^2H_3$)metoxy]($^2H_3$)phenyl}oxy)metyl]-1,4-dioxan

4-bromo-2-[($^2H_3$)metoxy]($^2H_3$)phenol (2,00g, 9,57mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (48,0ml). Dung dịch này được bổ sung thêm kali carbonat (2,64g, 19,1mmol) và axit (2R)-1,4-dioxan-2-ylmetyl metansulfonic (1,88g, 9,57mmol), và hỗn hợp này được gia nhiệt trong khi khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và etyl axetat được bổ sung vào đó. Chất không tan được lọc hết. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Shoko Scientific Co., Ltd., dung môi rửa giải: hexan/ETYL axetat = 100/0 -> 70/30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,75g, hiệu suất: 59,2%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,06-3,48 (9H, m).

MS (APCI) m/z : 309 [$(M+H)^+$].

(Bước 3) (2R)-2-[({2-[($^2H_3$)Metoxy]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)($^2H_3$)phenyl}oxy)metyl}-1,4-dioxan

(2R)-2-[({4-bromo-2-[($^2H_3$)metoxy]($^2H_3$)phenyl}oxy)metyl]-1,4-dioxan (800mg, 2,59mmol) được tạo huyền phù trong toluen (5,20ml). Huyền phù này được bổ sung thêm niken(II) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan]clorua (140mg, 259 μmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (107mg, 0,259mmol), pinacol boron (0,744ml, 5,17mmol), và trietylamin (1,10ml, 7,76mmol), và hỗn hợp này được gia nhiệt trong khi khuấy ở 100°C trong 16 giờ trong luồng khí nitơ. Hỗn

hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và diluted with etyl axetat, và sau đó, chất không tan được lọc hết qua celite. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Shoko Scientific Co., Ltd., dung môi rửa giải: hexan/ETYL axetat = 100/0 -> 85/15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (840mg, 91,1%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,15-4,02 (2H, m), 4,00-3,93 (2H, m), 3,87-3,62 (4H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 1,34 (12H, s).

MS (ESI) m/z : 357 [$(M+H)^+$].

(Chất trung gian 8)

3-(4-aminophenyl)-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-2-amin

[Công thức 54]

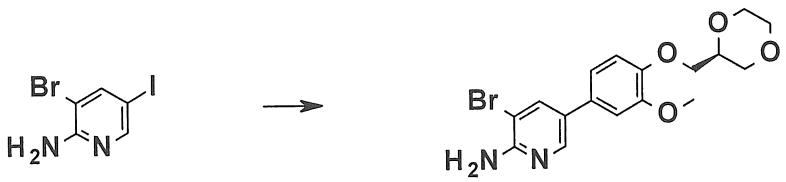
3-(4-aminophenyl)-5-bromopyridin-2-amin (0,510g, 1,93mmol) được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong patent (WO2013/115280 A1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5,00ml). Dung dịch này được bổ sung thêm nước (1,00ml), (2S)-2-{[2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl}-1,4-dioxan (0,451g, 1,29mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,0744g, 0,0644mmol), và kali carbonat (0,356g, 2,58mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 5 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được tách thành các lớp hữu cơ và nước bằng cách bổ sung diclometan và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Biotage Japan Ltd., dung môi rửa giải: etyl axetat/metanol = 99/1 -> 90/10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,139g, hiệu suất: 26,5%) ở dạng dầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,24-8,22 (1H, m), 7,53-7,51 (1H, m), 7,32-7,27 (2H, m), 7,07-6,99 (2H, m), 6,98-6,93 (1H, m), 6,81-6,76 (2H, m), 4,62-4,58 (2H, m), 4,14-4,01 (3H, m), 4,01-3,93 (3H, m), 3,92-3,63 (7H, m), 3,59-3,50 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 408 [$(M+H)^+$]

(Chất trung gian 9a) 3-bromo-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-2-amin

[Công thức 55]



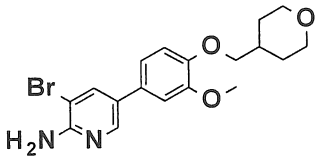
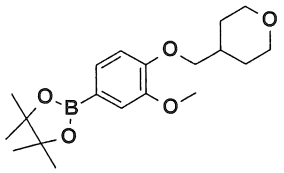
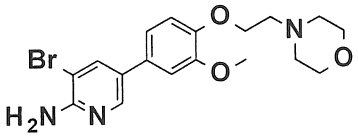
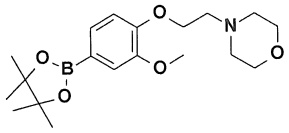
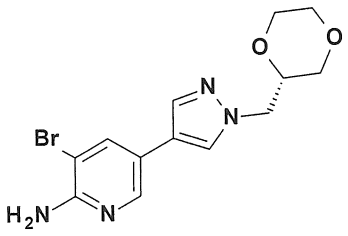
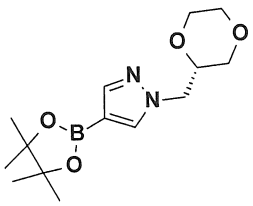
(2S)-2-{[2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl}-1,4-dioxan (0,625g, 1,79mmol), natri carbonat (0,378g, 3,57mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,103g, 0,0892mmol), 1,4-dioxan (9,00ml) và nước (1,80ml) được bổ sung vào3-bromo-5-iodopyridin-2-amin (0,533g, 1,79mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 7 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., dung môi rửa giải: cloform/ETYL axetat = 59/41 -> 38/62) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,388g, hiệu suất: 55,0%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,28 (2H, s), 3,98-3,74 (8H, m), 3,69-3,60 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,42-3,36 (1H, m).

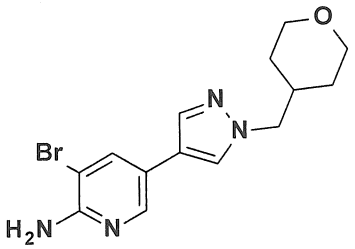
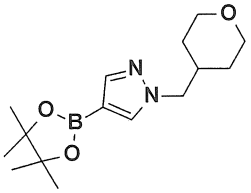
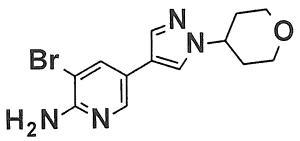
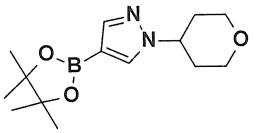
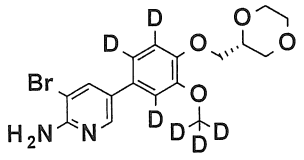
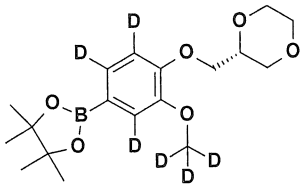
MS (APCI) m/z : 395 [$(M+H)^+$].

Tương tự, các chất trung gian của bảng 5 được tổng hợp từ các chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 5-1]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Chất trung gian 9b	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02-6,97 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,94 (2H, s), 4,03 (2H, dd, J = 11,8, 3,3 Hz), 3,92 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,46 (2H, td, J = 11,8, 1,8 Hz), 2,23-2,12 (1H, m), 1,82 (2H, br d, J = 12,8 Hz), 1,51-1,40 (2H, m). MS (APCI) m/z : 393 [$(M+H)^+$].	
Chất trung gian 9c	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02-6,94 (3H, m), 4,94 (2H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,92 (3H, s), 3,76-3,73 (4H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,62-2,60 (4H, m). MS (APCI) m/z : 408 [$(M+H)^+$].	
Chất trung gian 9d	 1H-NMR (CDCl3) δ: 8,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,62 (1H, s), 4,90 (2H, br s), 4,18-4,15 (2H, m), 4,01-3,97 (1H, m), 3,84-3,69 (4H, m), 3,60 (1H, dd, J = 11,0, 3,0 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 11,0, 9,0 Hz), 1,24 (9H, s). MS (APCI) m/z : 339 [$(M+H)^+$].	

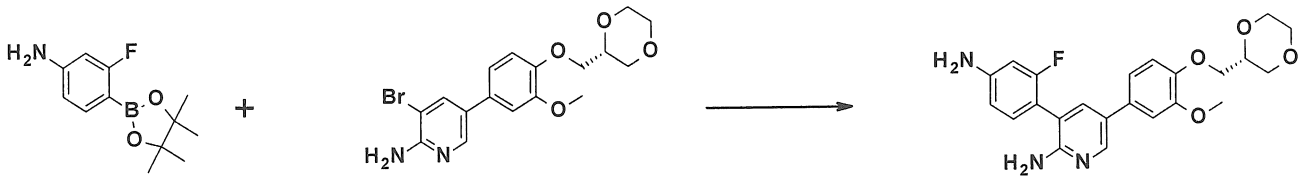
[Bảng 5-2]

Chất trung gian 9e	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,52 (1H, s), 4,91 (2H, br s), 4,03-3,95 (4H, m), 3,38 (2H, td, J = 12,0, 2,0 Hz), 2,24-2,13 (1H, m), 1,53 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,44-1,33 (2H, m). MS (APCI) m/z : 337 [$(M+H)^+$].	
Chất trung gian 9f	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,16 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,68 (1H, s), 7,60 (1H, s), 4,89 (1H, br s), 4,42-4,33 (1H, m), 4,16-4,10 (2H, m), 3,56 (2H, td, J = 11,5, 3,5 Hz), 2,17-2,04 (4H, m). MS (APCI) m/z : 323 [$(M+H)^+$].	
Chất trung gian 9g	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,95 (2H, s), 4,16-4,16 (4H, m), 3,89-3,64 (4H, m), 3,59-3,51 (1H, m). MS (APCI) m/z : 401 [$(M+H)^+$].	

(Chất trung gian 10a)

3-(4-amino-2-flophenyl)-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-2-amin

[Công thức 56]



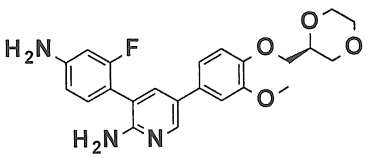
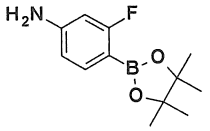
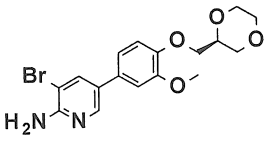
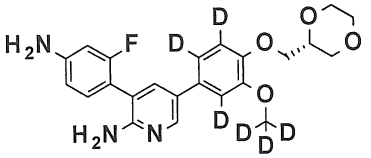
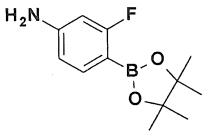
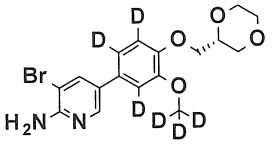
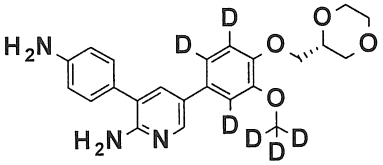
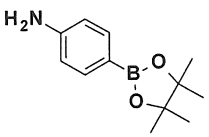
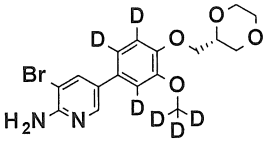
Hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như trong chất trung gian 8 bằng cách sử dụng 3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline và 3-bromo-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-2-amin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong patent (WO2013/115280 A1) làm các chất ban đầu, 1,4-dioxan và nước làm dung môi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) làm chất xúc tác, và kali carbonat làm bazơ và tiến hành gia nhiệt trong khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng là 100°C trong 5 giờ.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,06-7,01 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 4,52 (2H, br s), 4,13-3,52 (12H, m).

MS (APCI) m/z : 426 [$(M+H)^+$].

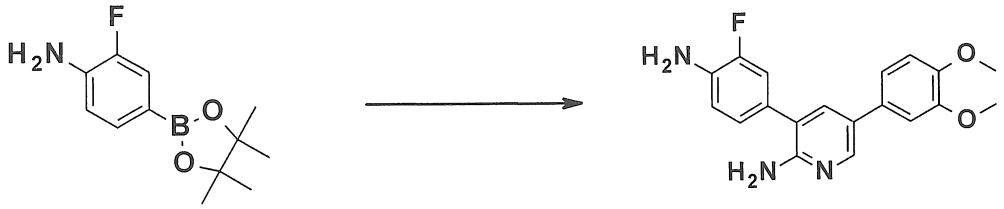
Tương tự, các chất trung gian của bảng 6 được tổng hợp từ các chất ban đầu A và B tương ứng.

[Bảng 6]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu A	Công thức cấu tạo của chất ban đầu B
Chất trung gian 10b	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09-6,97 (3H, m), 6,49-6,40 (2H, m), 5,55 (2H, s), 5,48 (2H, s), 3,97-3,75 (8H, m), 3,69-3,59 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,42-3,37 (1H, m). MS (APCI) m/z : 426 [(M+H)$^+$].		
Chất trung gian 10c	 ^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,57-6,48 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,16-3,49 (9H, m). MS (APCI) m/z : 432 [(M+H)$^+$].		
Chất trung gian 10d	 ^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,79 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,60 (2H, br s), 4,15-3,51 (9H, m). MS (APCI) m/z : 414 [(M+H)$^+$].		

(Chất trung gian 11a) 3-(4-amino-3-flophenyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-2-amin

[Công thức 57]



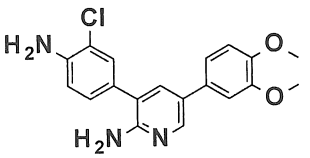
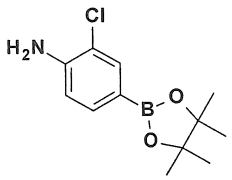
3-bromo-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-2-amin (1,30g, 4,20mmol) được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong patent (WO2013/115280 A1) được bổ sung thêm 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (1,20g, 5,06mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1) (0,340g, 0,416mmol), và xesi carbonat (4,10g, 12,6mmol), 1,4-dioxan (25,0ml) và nước (5,00ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước và metylen clorua được bổ sung vào đó. Chất không tan được lọc hết qua celite, và chất lọc được chiết bằng metylen clorua ba lần. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., cloform/ETYL axetat = 50/50 -> 0/100) và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., n-hexan/ETYL axetat = 25/75 -> 0/100 -> etyl axetat/metanol = 100/0 -> 90/10). Sau khi cô dưới áp suất giảm, chất rắn thu được được tạo huyền phù trong dietyl ete, được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,928g, hiệu suất: 65,1%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18-7,11 (3H, m), 7,06 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87-6,83 (1H, m), 5,61 (2H, s), 5,30 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,77 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 340 [$(M+H)^+$].

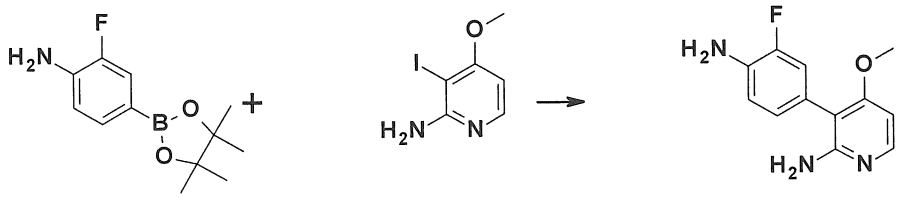
Tương tự, chất trung gian của bảng 7 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 7]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Chất trung gian 11b	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,60-4,55 (2H, m), 4,20-4,16 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s). MS (ESI) m/z : 356 [$(M+H)^+$].	

(Chất trung gian 12a) 3-(4-amino-3-flophenyl)-4-metoxypyridin-2-amin

[Công thức 58]



3-iodo-4-metoxypyridin-2-amin (0,500g, 2,00mmol) được bổ sung thêm 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (0,498g, 2,10mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,231g, 0,200mmol), và natri carbonat (0,636g, 6,00mmol), 1,4-dioxan (10,0ml) và nước (2,00ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và

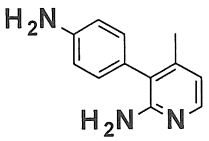
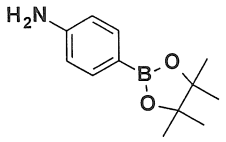
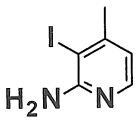
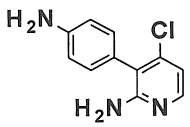
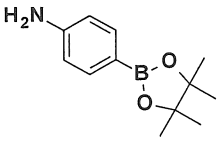
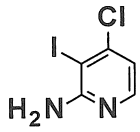
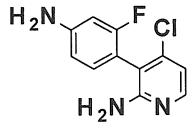
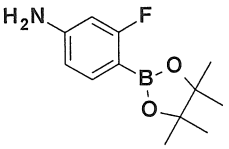
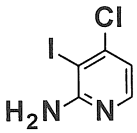
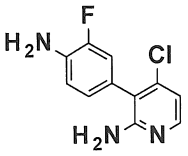
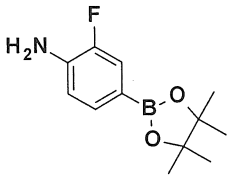
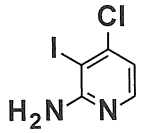
sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 100/0 -> 90/10) và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 100/0 -> 90/10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,177g, hiệu suất: 38,0%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7,83 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,65-7,53 (1H, m), 6,83-6,72 (3H, m), 6,39 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,18 (2H, s), 5,10 (2H, s), 3,65 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 234 [$(M+H)^+$].

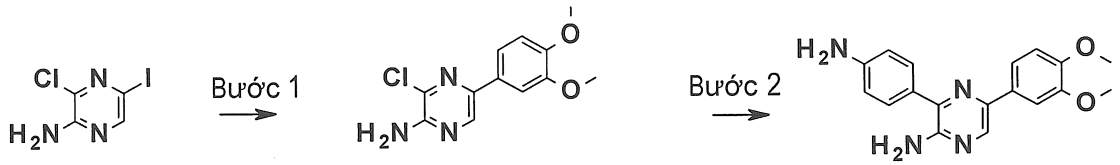
Tương tự, các chất trung gian của bảng 8 được tổng hợp từ các chất ban đầu A và B tương ứng.

[Bảng 8]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu A	Công thức cấu tạo của chất ban đầu B
Chất trung gian 12b	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7,74 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,48 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,18 (2H, s), 4,95 (2H, s), 1,91 (3H, s). MS (APCI) m/z : 200 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 12c	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,90 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,12-7,08 (2H, m), 6,81-6,75 (3H, m), 4,49 (2H, br s), 3,81 (2H, br s). MS (ESI) m/z : 220 [$(M+H)^+$]		
Chất trung gian 12d	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,95 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,04 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,79 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,59-6,48 (2H, m), 4,50 (2H, br s), 3,94 (2H, br s). MS (ESI) m/z : 238 [$(M+H)^+$]		
Chất trung gian 12e	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,92 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,99-6,95 (1H, m), 6,92-6,85 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,49 (2H, br s), 3,88 (2H, br s). MS (ESI) m/z : 238 [$(M+H)^+$]		

(Chất trung gian 13) 3-(4-aminophenyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyrazin-2-amin

[Công thức 59]



(Bước 1) 3-clo-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyrazin-2-amin

Axit (3,4-dimetoxyphenyl)boronic (0,363g, 2,00mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1) (0,163g, 0,200mmol), và xesi carbonat (1,30g, 4,00mmol), 1,4-dioxan (7,50ml) và nước (2,50ml) được bổ sung vào 3-clo-5-iodopyrazin-2-amin (0,510g, 2,00mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong patent (WO2011/110545 A1), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., cloform/ETYL axetat = 100/0 -> 90/10) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., n-hexan/ETYL axetat = 25/75 -> 0/100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,412g, hiệu suất: 77,7%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,57 (1H, s), 7,47-7,45 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,85 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,79 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 266 [$(M+H)^+$].

(Bước 2) 3-(4-aminophenyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyrazin-2-amin

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (0,0990g, 0,452mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1) (0,0246g, 0,030mmol), và xesi carbonat (0,294g, 0,903mmol), 1,4-dioxan (2,00ml) và nước (0,200ml) được bổ sung vào 3-clo-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyrazin-2-amin (0,0800g, 0,301mmol) được tổng hợp ở bước 1,

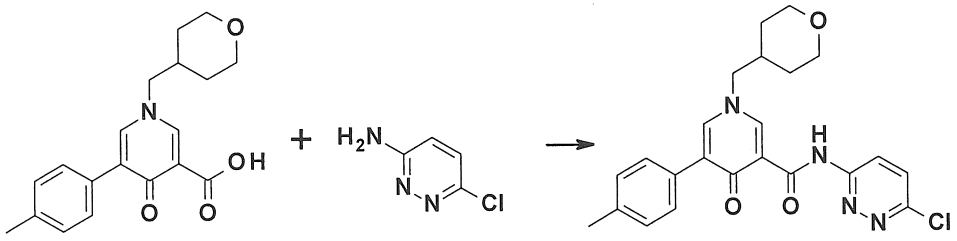
và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., chỉ riêng etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0940g, hiệu suất: 96,8%) ở dạng vô định hình.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,39 (1H, s), 7,54-7,50 (4H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,00 (2H, s), 5,44 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,79 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 323 [$(M+H)^+$].

(Chất trung gian 14a) N-(6-Clopyridazin-3-yl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 60]



Axit 5-(4-METYLphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (3,00g, 9,16mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30,0ml). Dung dịch này được bổ sung thêm N-[1-(xyano-2-etoxy-2-oxoETYLidenaminooxy)dimetylamino(morpholino)]uroni hexaflophosphat (COMU) (4,32g, 10,1mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, 3-amino-6-clopyridazin (1,31g, 10,1mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat, và sau đó, axit clohydric 1N được bổ sung vào đó. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối theo thứ tự này. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cô dưới áp suất giảm, và phần

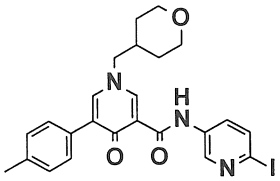
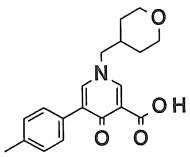
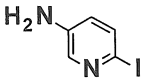
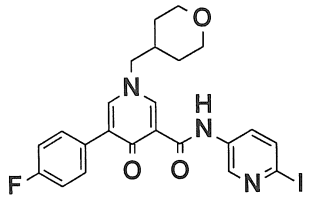
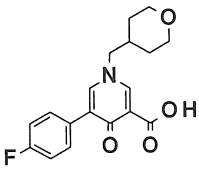
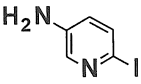
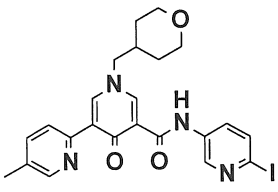
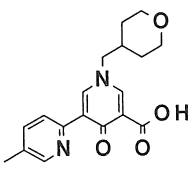
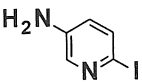
cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Shoko Scientific Co., Ltd., etyl axetat/metanol = 100/0 -> 96/4) để thu được chất rắn vô định hình. Chất rắn này được rửa bằng metanol bằng phương pháp tạo huyền phù đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,10g, hiệu suất: 52,2%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,68 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51-7,46 (4H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,03 (2H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 3,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,40 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 1,50-1,38 (2H, m).

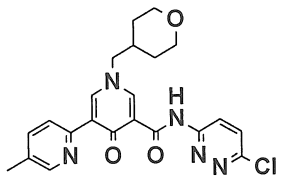
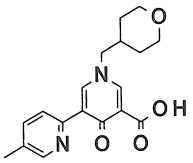
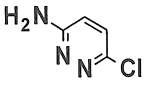
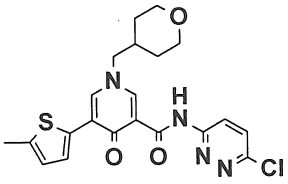
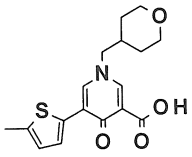
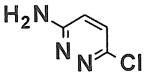
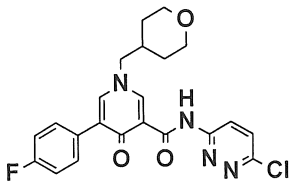
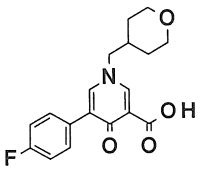
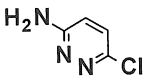
MS (APCI) m/z : 439 [$(M+H)^+$].

Tương tự, các chất trung gian của bảng 9 được tổng hợp từ các chất ban đầu A và B tương ứng.

[Bảng 9-1]

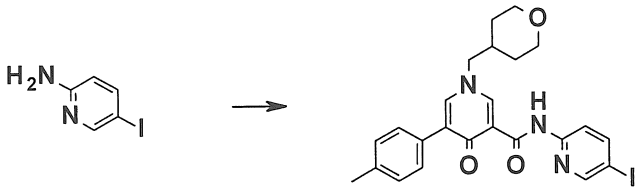
Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu A	Công thức cấu tạo của chất ban đầu B
Chất trung gian 14b	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,98 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,52 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49-7,40 (3H, m), 7,30-7,25 (2H, m), 4,03 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,38 (2H, t, J = 11,6 Hz), 2,40 (3H, s), 2,16-2,02 (1H, m)1,65-1,36 (4H, m). MS (ESI) m/z : 530 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 14c	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,87 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56-7,51 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20-7,14 (2H, m), 4,03 (2H, dd, J = 11,6, 3,1 Hz), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, td, J = 11,7, 2,0 Hz), 2,18-2,04 (1H, m), 1,63-1,53 (2H, m), 1,50-1,38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 534 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 14d	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,92 (1H, br s), 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, s), 8,49-8,42 (3H, m), 8,00 (1H, dd, J = 8,5, 3,1 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,01 (2H, dd, J = 11,9, 3,4 Hz), 3,95 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,42-3,33 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,22-2,09 (1H, m), 1,62-1,38 (4H, m). MS (ESI) m/z : 531 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 9-2]

Chất trung gian 14e	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,79 (1H, s), 8,61 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,48 (2H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,44 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,02 (2H, dd, J = 11,5, 3,6 Hz), 3,93 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, td, J = 11,5, 1,8 Hz), 2,39 (3H, s), 2,21-2,10 (1H, m), 1,62-1,59 (2H, m), 1,51-1,40 (2H, m). MS (APCI) m/z : 440 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 14f	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,77 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,14 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,86 (2H, dd, J = 10,9, 3,0 Hz), 3,26 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,49 (3H, s), 2,18-2,08 (1H, m), 1,44 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 445 [$(M+H)^+$].		
Chất trung gian 14g	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,87 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,73-7,69 (2H, m), 7,27 (2H, t, J = 9,1 Hz), 4,08 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,83 (2H, dd, J = 11,5, 3,0 Hz), 3,22 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,11-2,05 (1H, m), 1,43-1,40 (2H, m), 1,44-1,22 (2H, m). MS (APCI) m/z : 443 [$(M+H)^+$].		

(Chất trung gian 16a) N-(5-iodopyridin-2-yl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 61]



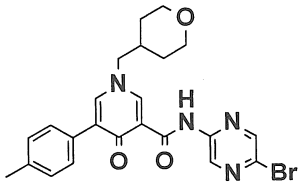
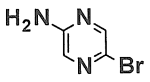
Thionyl clorua (0,087ml, 1,19mmol) được bổ sung trong bồn nước đá vào dung dịch chứa axit 5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (300mg, 0,916mmol) trong dimetylaxetamit (1ml). Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, 5-iodopyridin-2-amin (201mg, 0,916mmol) và diisopropyletylamin (0,23ml, 1,37mmol) được bổ sung vào đó trong bồn nước đá, và nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, và sau đó, nước được bổ sung vào đó. Chất không tan được gom lại bằng cách lọc. Sản phẩm thu được được rửa bằng hexan và sau đó được làm khô ở 50°C trong 1 giờ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloform/metanol = 99/1 -> 95/5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (302mg, hiệu suất: 62,3%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,19 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,51 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28-7,23 (2H, m), 4,03 (2H, dd, J = 11,0, 3,7 Hz), 3,85 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,42-3,34 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,15-2,03 (1H, m), 1,63-1,51 (2H, m), 1,49-1,37 (2H, m).

MS (ESI/APCI) m/z : 530 [$(M+H)^+$].

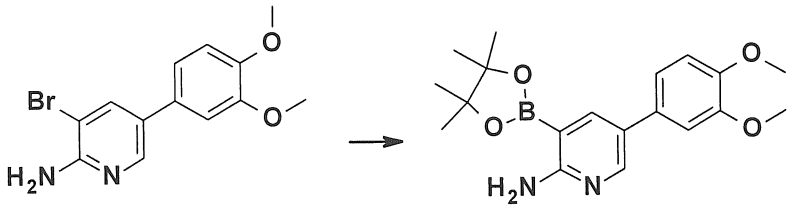
Tương tự, chất trung gian của bảng 10 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 10]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Chất trung gian 16b	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,37 (1H, s), 9,42 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50-7,48 (3H, m), 7,27-7,25 (2H, m), 4,03 (2H, dd, J = 11,5, 3,6 Hz), 3,86 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,38 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,40 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,62-1,56 (2H, m), 1,49-1,38 (2H, m). MS (APCI) m/z : 483 [$(M+H)^+$].	

(Chất trung gian 17a) 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin

[Công thức 62]



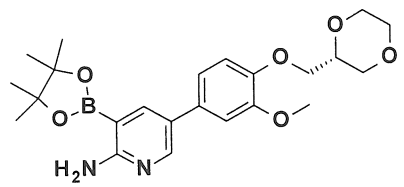
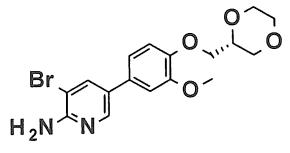
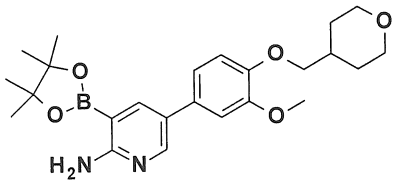
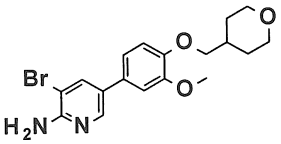
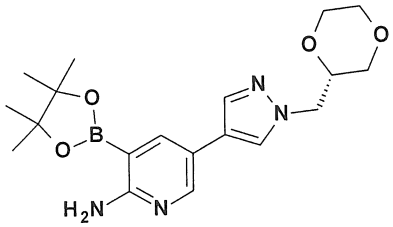
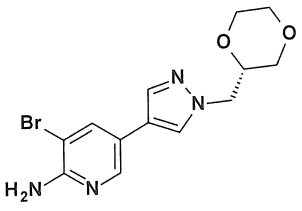
Bis(pinacolato)diboron (3,05g, 12,0mmol), tris(dibenzylidenaxeton)paladi(0) (0,441g, 0,481mmol), trixyclohexylphosphin (0,315g, 1,12mmol), và kali axetat (1,18g, 12,0mmol), 1,4-dioxan (40,0ml) được bổ sung vào 3-bromo-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-2-amin (2,48g, 8,02mmol) được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong patent (WO2013/115280 A1), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6,5 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ

được rửa bằng nước muối. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, chất rắn thu được được tạo huyền phù trong dietyl ete, được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,20g, hiệu suất: 77,0%) ở dạng chất rắn màu vàng.

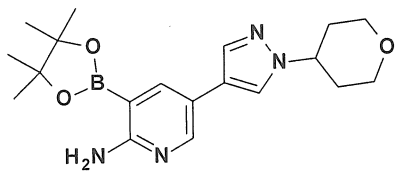
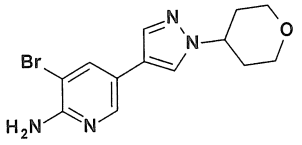
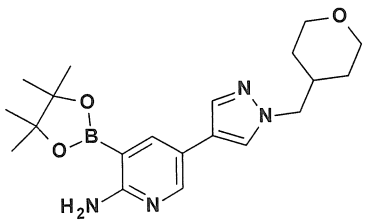
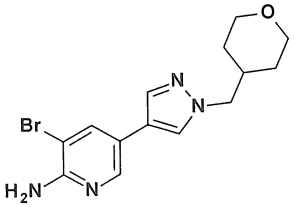
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,36 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,09-6,97 (3H, m), 6,18 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,77 (3H, s), 1,32 (12H, s).

Tương tự, các chất trung gian của bảng 11 được tổng hợp từ các chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 11-1]

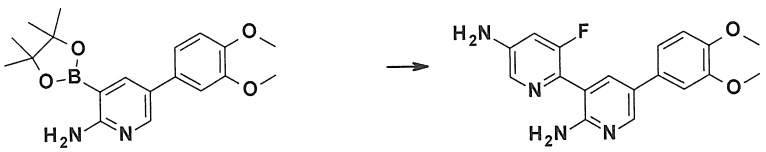
Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Chất trung gian 17b	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07-6,96 (3H, m), 5,54 (2H, s), 4,12-3,54 (12H, m), 1,39 (12H, s).	
Chất trung gian 17c	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,05-7,01 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,50 (2H, s), 4,02 (2H, dd, J = 11,5, 3,6 Hz), 3,92 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,45 (2H, td, J = 11,5, 1,6 Hz), 2,23-2,12 (1H, m), 1,82 (2H, br d, J = 13,1 Hz), 1,51-1,40 (2H, m), 1,36 (12H, s).	
Chất trung gian 17d	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,64 (1H, s), 5,47 (2H, br s), 4,16 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,01-3,94 (1H, m), 3,85-3,54 (5H, m), 3,31 (1H, dd, J = 11,5, 10,5 Hz), 1,36 (12H, s). MS (ESI) m/z : 387 [$(M+H)^+$].	

[Bảng 11-2]

Chất trung gian 17e	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,72 (1H, s), 7,62 (1H, s), 5,49 (2H, s), 4,41-4,31 (1H, m), 4,13 (2H, d, J = 11,5 Hz), 3,56 (2H, td, J = 11,5, 2,5 Hz), 2,17-2,07 (4H, m), 1,36 (12H, s). MS (ESI) m/z : 371 [$(M+H)^+$].	
Chất trung gian 17f	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,55 (1H, s), 5,71 (2H, br s), 4,02-3,95 (4H, m), 3,38 (2H, td, J = 12,0, 2,0 Hz), 2,25-2,13 (1H, m), 1,52 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,44-1,31 (2H, m), 1,24 (12H, s). MS (ESI) m/z : 385 [$(M+H)^+$].	

(Chất trung gian 18) 5'-(3,4-dimetoxyphenyl)-3-flo-2,3'-bipyridin-2',5-diamin

[Công thức 63]



5-(3,4-dimetoxyphenyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (0,109g, 0,307mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1) (0,0167g, 0,0205mmol), và xesi carbonat (0,200g, 0,614mmol), 1,4-dioxan (2,00ml) và nước (0,200ml) được bổ sung vào 6-clo-5-flopyridin-3-amin (0,0300g,

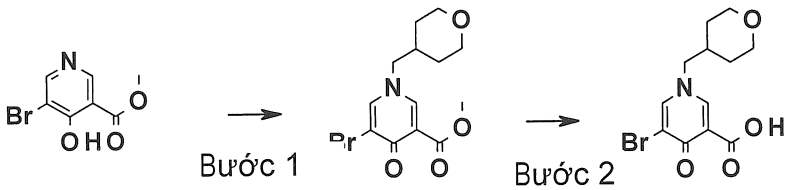
0,205mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Shoko Scientific Co., Ltd., etyl axetat/metanol = 100/0 -> 85/15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0690g, hiệu suất: 99,0%) ở dạng dầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98-7,95 (2H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 12,1, 2,4 Hz), 5,99 (2H, s), 3,99-3,92 (8H, m).

MS (APCI) m/z : 341 [$(M+H)^+$].

(Chất trung gian 19) Axit 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

[Công thức 64]



(Bước 1) Metyl 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

Xesi carbonat (9,94g, 30,5mmol) và N,N-dimetylformamit (30,0ml) được bổ sung vào metyl 5-bromo-4-hydroxypyridin-3-carboxylat (2,36g, 10,2mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong các tài liệu (J. Med. Chem. 2008, 51, 5330-5341), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 15 phút. Sau đó, 4-(bromometyl)tetrahydro-2H-pyran (5,46g, 30,5mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 11 giờ và sau đó được để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm nước và nước muối, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần và sau đó được chiết bằng metylen

clorua năm lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., dung môi rửa giải: etyl axetat/metanol = 100/0 -> 85/15) để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở đề mục (2,83 g) ở dạng dầu.

MS (APCI) m/z : 330 $[(M+H)^+]$.

(Bước 2) Axit 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

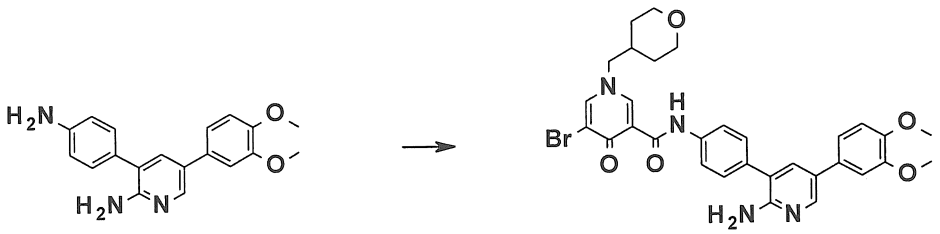
Metanol (25,0ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1N (25,7ml, 25,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thô của metyl 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (2,83 g) được tổng hợp ở bước 1 trong tetrahydrofuran (50,0ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm, và sau đó, nước được bổ sung vào phần cặn, tiếp theo được rửa bằng etyl axetat hai lần. Lớp chứa nước được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric 1N, và sau đó, etyl axetat được bổ sung vào đó. Chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc, và sau đó, chất lọc được chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, chất rắn thu được được tạo huyền phù trong dietyl ete và được gom bằng cách lọc. Chất rắn này được kết hợp với chất ban đầu để thu được chất rắn và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,93g, hiệu suất trong 2 bước: 60,0%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,08 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,84 (2H, dd, J = 11,6, 3,4 Hz), 3,23 (2H, t, J = 11,6 Hz), 2,10-2,00 (1H, m), 1,40 (2H, br d, J = 10,4 Hz), 1,30-1,20 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 316 $[(M+H)^+]$.

(Chất trung gian 20) N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 65]



3-(4-aminophenyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-2-amin (0,730g, 2,27mmol) được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong patent (WO2013/115280 A1), và N-[1-(xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy)dimetylamino(morpholino)]uroni hexaflophosphat (COMU) (1,27g, 2,95mmol), N,N-dimetylformamit (12,0ml) được bổ sung vào axit 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (0,754g, 2,39mmol), sau đó N,N-diisopropyletylamin (0,593ml, 0,440g, 3,41mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào phần cặn, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., dung môi rửa giải: etyl axetat/metanol = 100/0 -> 85/15). Sau khi cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hóa cứng bằng cách bổ sung dietyl ete, và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,724g, hiệu suất: 51,5%) ở dạng chất rắn.

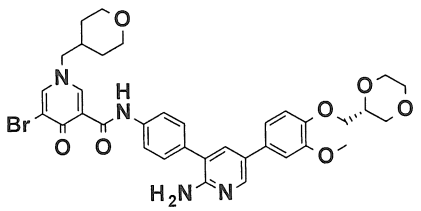
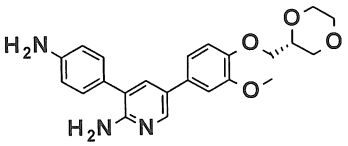
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,61 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,14 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,77

(2H, s), 4,07 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,87-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,26 (2H, t, J = 10,7 Hz), 2,11-2,02 (1H, m), 1,42 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,33-1,23 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 619 [$(M+H)^+$].

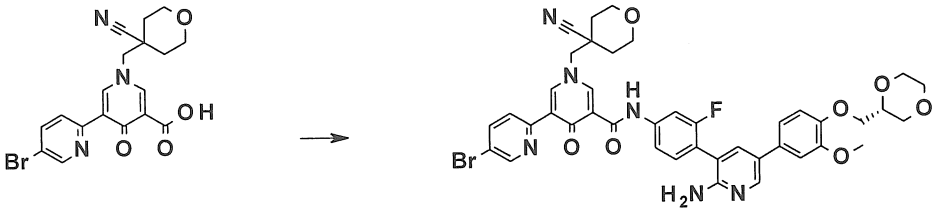
Tương tự, chất trung gian của bảng 12 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 12]

Chất trung gian số	Công thức cấu tạo của chất trung gian Dữ liệu thực nghiệm về chất trung gian	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Chất trung gian 20b	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,61 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,70 (2H, s), 4,07 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,98-3,75 (10H, m), 3,69-3,60 (2H, m), 3,53-3,46 (1H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,26 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,12-2,02 (1H, m), 1,42 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,33-1,24 (2H, m). MS (APCI) m/z : 705 [$(M+H)^+$].	

(Chất trung gian 21) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-bromo-1'-[(4-xyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]-4'-oxo-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit

[Công thức 66]



N-[1-(xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy)dimetylamino(morpholino)]uroni hexaflophosphat (COMU) (0,172g, 0,401mmol) và N,N-diisopropylETYLamin (0,0825ml, 0,0612g, 0,474mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa axit 5-bromo-1'-[(4-xyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]-4'-oxo-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxylic (0,168g, 0,401mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,00ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Trong bước này, hỗn hợp phản ứng trở nên đồng nhất. 3-(4-amino-2-flophenyl)-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-2-amin (0,155g, 0,364mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào phần cặn, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 85/15) và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 93/7) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,238g, hiệu suất: 79,1%) ở dạng vô định hình.

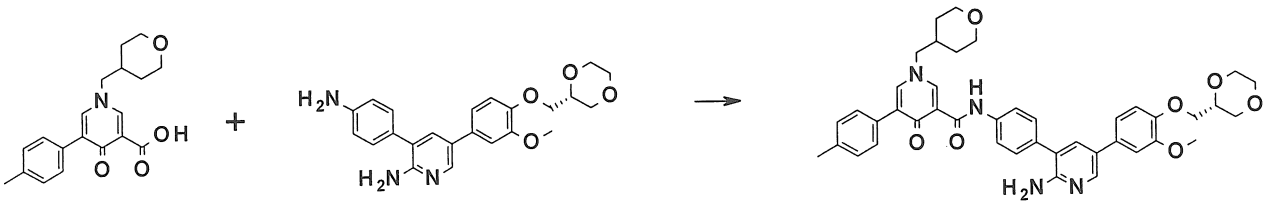
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,95 (1H, s), 8,89-8,80 (3H, m), 8,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,96-7,92 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-7,42 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,71 (2H, s), 4,71 (2H, s), 3,97-3,75 (10H, m), 3,69-3,59 (2H, m), 3,53-3,30 (4H, m), 1,88-1,78 (4H, m).

MS (APCI) m/z : 825 [$(M+H)^+$].

(Ví dụ 1)

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 67]



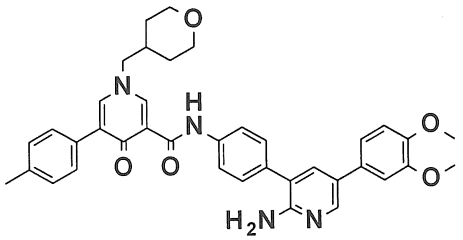
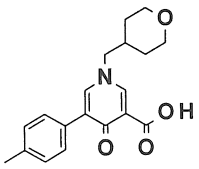
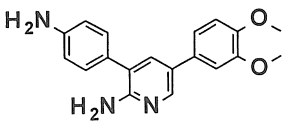
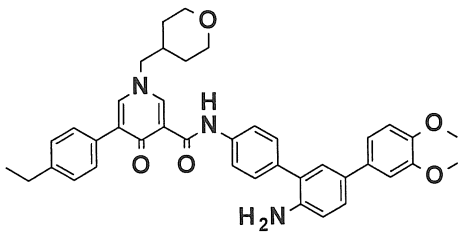
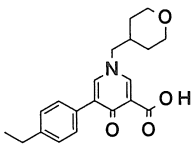
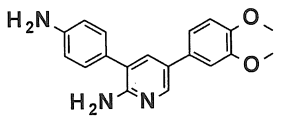
Axit 5-(4-METYLphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (0,121g, 0,367mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3,00ml). Dung dịch này được bổ sung thêm N-[1-(xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy)dimetylamino(morpholino)]uroni hexaflophosphat (COMU) (0,236g, 0,367mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, 3-(4-aminophenyl)-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-2-amin (0,149g, 0,367mmol) được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong patent (WO2013/115280 A1) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm nước, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Biotage Japan Ltd., dung môi rửa giải: diclometan/metanol = 99/1 -> 95/5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18g, hiệu suất: 69,8%) ở dạng bọt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,85 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (5H, dd, J = 8,2, 5,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08-7,02 (2H, m), 6,98-6,94 (1H, m), 4,71 (2H, s), 4,11-3,94 (6H, m), 3,93-3,79 (8H, m), 3,79-3,63 (1H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,18-2,04 (1H, m), 1,64-1,58 (2H, m), 1,51-1,35 (2H, m).

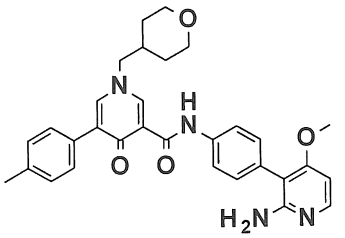
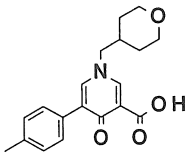
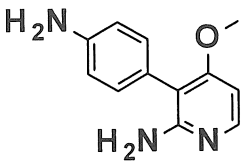
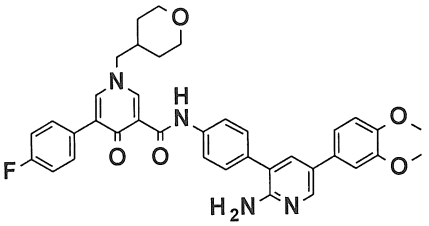
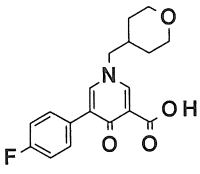
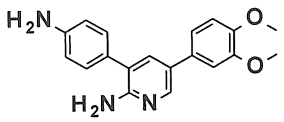
MS (ESI) m/z : 717 [$(M+H)^+$]

Tương tự, các hợp chất cuối cùng của bảng 13 được tổng hợp từ các chất ban đầu A và B tương ứng.

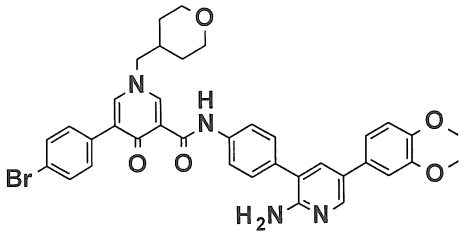
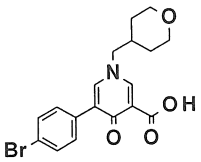
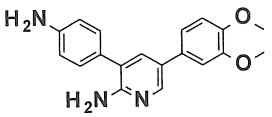
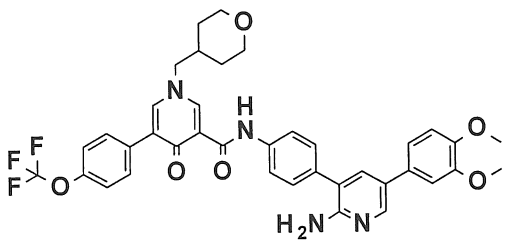
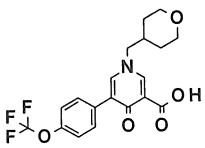
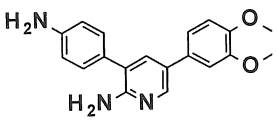
[Bảng 13-1]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu A	Công thức cấu tạo của chất ban đầu B
Ví dụ 2	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,85 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,51-7,44 (5H, m), 7,29 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,64 (2H, s), 4,03 (2H, dd, J = 11,5, 4,3 Hz), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,41 (3H, s), 2,19-2,07 (1H, m),1,65-1,55 (2H, m),1,51-1,38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 631 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 3	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,85 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49 (5H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (2H, s), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,03 (2H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,71 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,18-2,06 (1H, m), 1,50-1,38 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (APCI) m/z : 645 [$(M+H)^+$].		

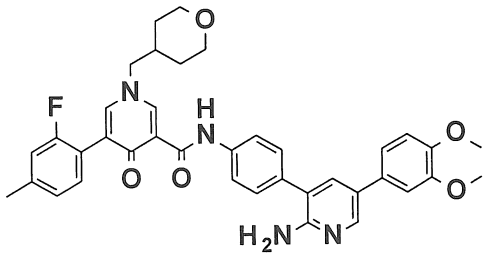
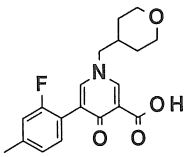
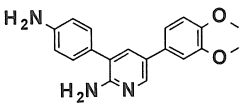
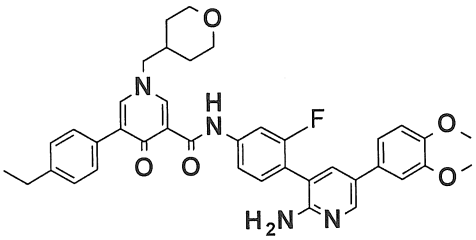
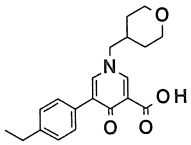
[Bảng 13-2]

Ví dụ 4	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,78 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,84 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,49-7,43 (3H, m), 7,34-7,23 (4H, m), 6,39 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,37 (2H, s), 4,07-4,00 (2H, m), 3,86 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,75 (3H, s), 3,44-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,16-2,07 (1H, m), 1,65-1,56 (3H, m), 1,50-1,38 (1H, m). MS (ESI) m/z : 525 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 5	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,76 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,53 (3H, m), 7,52-7,46 (3H, m), 7,21-7,14 (2H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,65 (2H, s), 4,04 (2H, dd, J = 11,5, 3,6 Hz), 3,94 (3H, s), 3,92(3H, s), 3,89 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,44-3,35 (2H, m), 2,19-2,05 (1H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,53-1,38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 635 [$(M+H)^+$].		

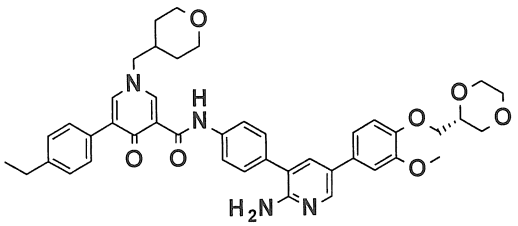
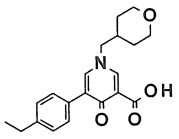
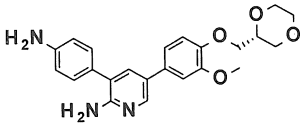
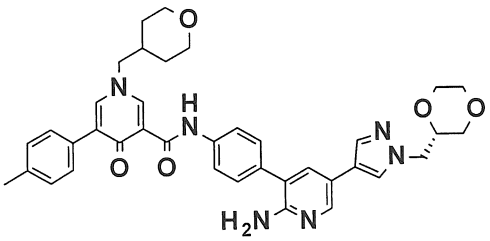
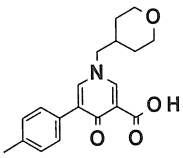
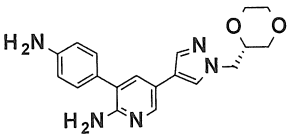
[Bảng 13-3]

Ví dụ 6	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,00 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26-8,25 (2H, m), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (4H, s), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,68 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,30-3,24 (2H, m), 2,16-2,06 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 11,5 Hz), 1,36-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 695 [(M+H)$^+$].		
Ví dụ 7	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,00 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (2H, dd, J = 11,8, 2,4 Hz), 7,82 (4H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19-7,13 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,68 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,89-3,82 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,30-3,24 (2H, m), 2,17-2,07 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 11,5 Hz), 1,37-1,27 (2H, m). MS (APCI) m/z : 701 [(M+H)$^+$].		

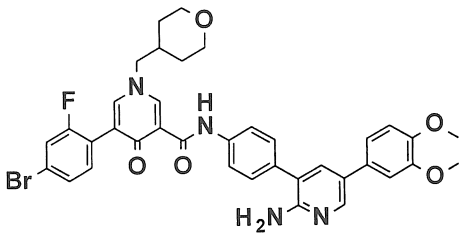
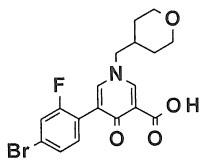
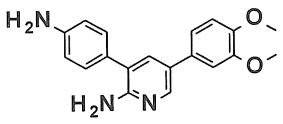
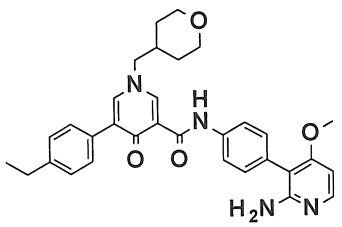
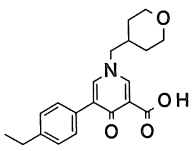
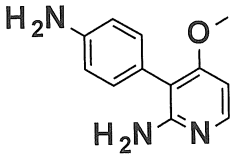
[Bảng 13-4]

Ví dụ 8	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,95 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,19-7,09 (4H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,67 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,89-3,82 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,31-3,24 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,14-2,02 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 11,5 Hz), 1,36-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 649 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 9	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,99 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-7,44 (4H, m), 7,40-7,29 (3H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,56 (2H, s), 4,07-4,00 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,71 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,18-2,07 (1H, m), 1,66-1,58 (1H, m), 1,51-1,38 (2H, m), 1,31-1,24 (4H, m). MS (ESI) m/z : 663 [$(M+H)^+$]		

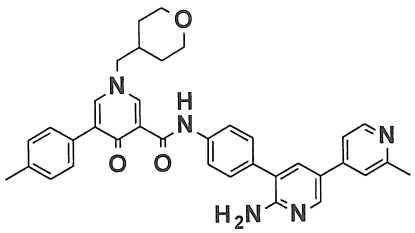
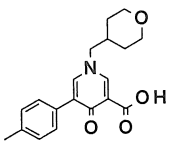
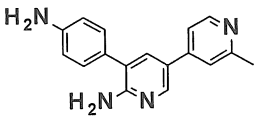
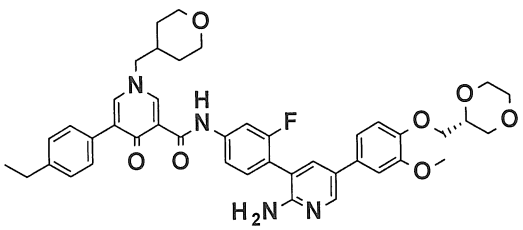
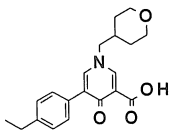
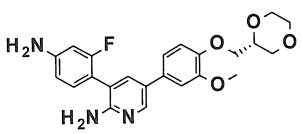
[Bảng 13-5]

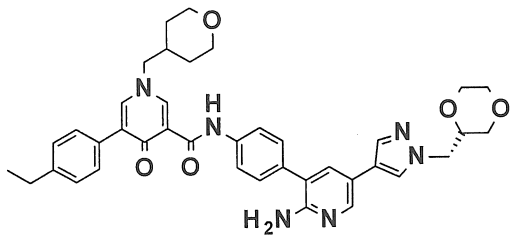
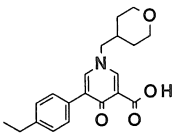
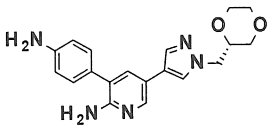
Ví dụ 10	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,86 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,51-7,46 (5H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,08-7,02 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,66 (2H, s), 4,10-3,94 (7H, m), 3,91 (3H, s), 3,90-3,80 (4H, m), 3,79-3,64 (2H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 2,71 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,18-2,05 (1H, m), 1,69-1,58 (1H, m), 1,51-1,39 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz). MS (ESI) m/z : 731 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 11	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,85 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,71 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,50-7,43 (6H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,61 (2H, s), 4,17 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,07-3,95 (3H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,84-3,78 (2H, m), 3,77-3,67 (2H, m), 3,62-3,54 (1H, m), 3,44-3,27 (3H, m), 2,41 (3H, s), 2,18-2,04 (1H, m), 1,69-1,56 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 661 [$(M+H)^+$]		

[Bảng 13-6]

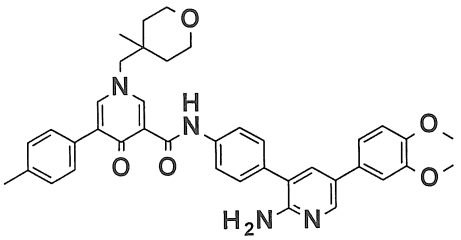
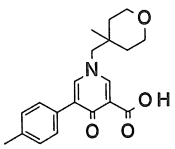
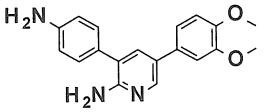
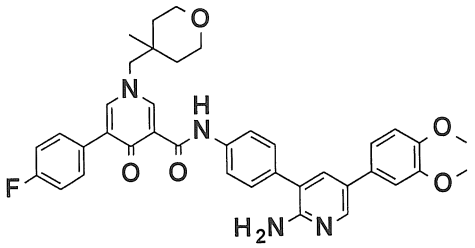
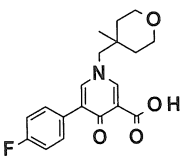
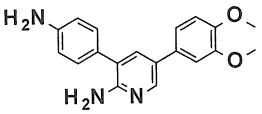
Ví dụ 12	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,85 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9,1, 1,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55-7,52 (3H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,67 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,89-3,82 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,13-2,04 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,35-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 713 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 13	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,78 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,87-7,81 (2H, m), 7,51-7,45 (3H, m), 7,31 (4H, d, J = 8,5 Hz), 6,39 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,38 (2H, s), 4,06-4,00 (2H, m), 3,86 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,75 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,70 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,17-2,06 (1H, m), 1,49-1,40 (4H, m), 1,30-1,23 (3H, m). MS (ESI) m/z : 539 [$(M+H)^+$]		

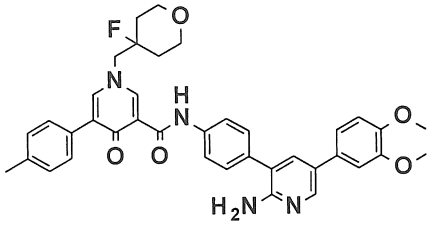
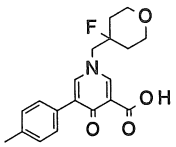
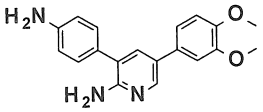
[Bảng 13-7]

Ví dụ 14	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,88 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,50-7,43 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,32-7,27 (3H, m), 4,81 (2H, s), 4,04 (2H, dd, J = 11,5, 3,6 Hz), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,61 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,18-2,04 (1H, m), 1,68-1,57 (2H, m), 1,51-1,39 (2H, m). MS (ESI) m/z : 586 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 15	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,99 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-7,43 (4H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,35-7,29 (2H, m), 7,07-7,01 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,57 (2H, s), 4,10-3,94 (6H, m), 3,92-3,86 (5H, m), 3,86-3,80 (2H, m), 3,79-3,63 (2H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 2,71 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,18-2,04 (1H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 1,53-1,38 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (ESI) m/z : 749 [$(M+H)^+$]		

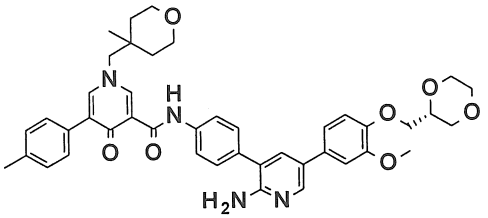
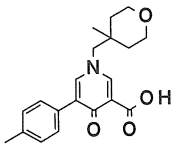
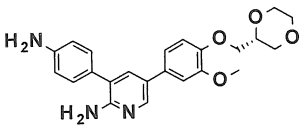
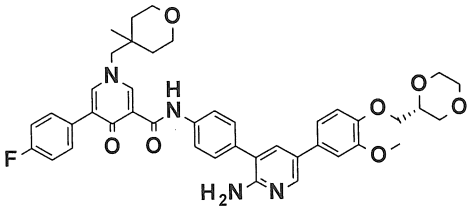
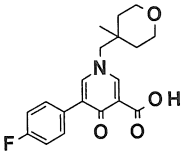
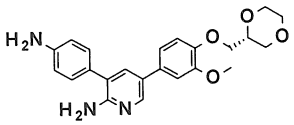
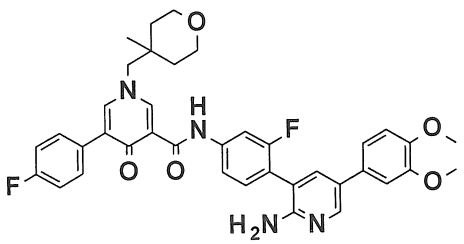
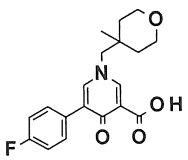
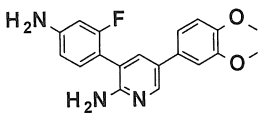
Ví dụ 16	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,86 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,53-7,44 (6H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,61 (2H, s), 4,17 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,08-3,94 (3H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,84-3,78 (2H, m), 3,77-3,67 (2H, m), 3,63-3,54 (1H, m), 3,44-3,27 (3H, m), 2,71 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,18-2,04 (1H, m), 1,71-1,55 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz). MS (ESI) m/z : 675 [$(M+H)^+$]		

[Bảng 13-8]

Ví dụ 17	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,83 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50-7,42 (5H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,62 (2H, br s), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,89-3,80 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,73-1,63 (2H, m), 1,37 (2H, d, J = 12,5 Hz), 1,17 (3H, s). MS (APCI) m/z : 645 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 18	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,74 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,59-7,53 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,17 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,63 (1H, br s), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,89-3,82 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 11,0 Hz), 1,74-1,65 (2H, m), 1,38 (2H, d, J = 13,0 Hz), 1,18 (3H, s). MS (APCI) m/z : 649 [$(M+H)^+$].		

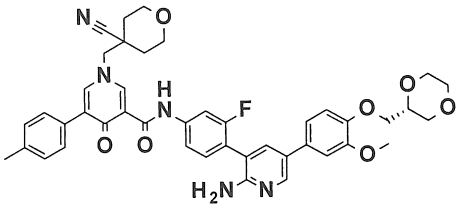
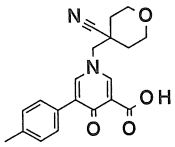
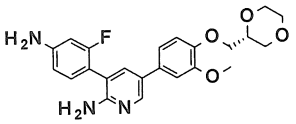
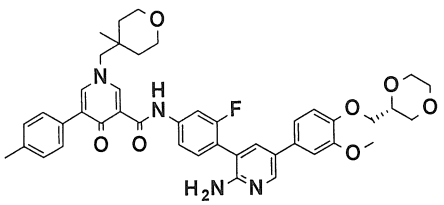
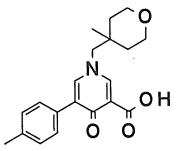
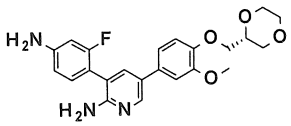
Ví dụ 19	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,75 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,22 (1H, t, J = 2,5 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,55-7,51 (2H, m), 7,47-7,42 (4H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,62 (2H, s), 4,07 (2H, d, J = 20,5 Hz), 3,90 (3H, s), 3,90-3,85 (5H, m), 3,72-3,64 (2H, m), 2,37 (3H, s), 1,89-1,68 (4H, m). MS (APCI) m/z : 649 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 13-9]

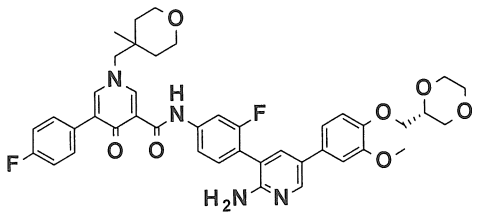
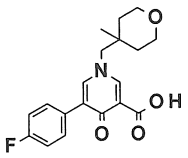
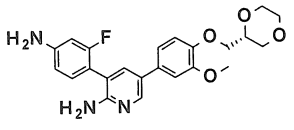
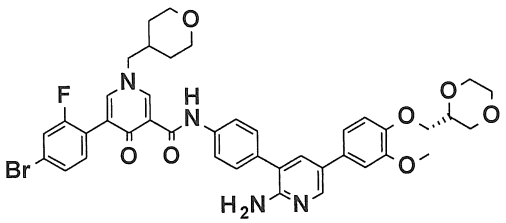
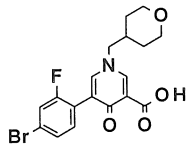
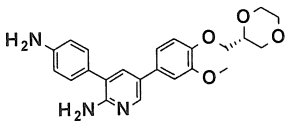
Ví dụ 20	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,84 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50-7,43 (5H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07-7,02 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,67-4,61 (2H, m), 4,17-3,48 (18H, m), 2,41 (3H, s), 1,74-1,64 (2H, m), 1,38 (2H, d, J = 12,5 Hz), 1,17 (3H, s). MS (APCI) m/z : 731 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 21	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,74 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58-7,44 (6H, m), 7,18 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,07-7,02 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,65-4,61 (2H, m), 4,15-3,51 (18H, m), 1,74-1,65 (2H, m), 1,38 (2H, d, J = 13,5 Hz), 1,18 (3H, s). MS (APCI) m/z : 735 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 22	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,87 (1H, s),		

	8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 11,8, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,48-7,44 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,56-4,52 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,91-3,84 (4H, m), 3,69-3,61 (2H, m), 1,74-1,66 (2H, m), 1,39 (2H, d, J = 13,0 Hz), 1,18 (3H, s). MS (APCI) m/z : 667 [$(M+H)^+$].		

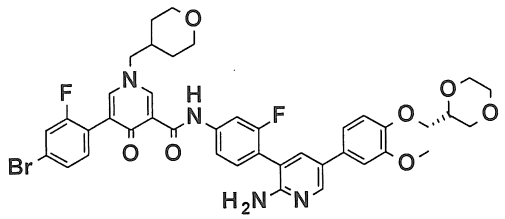
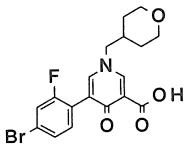
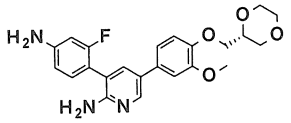
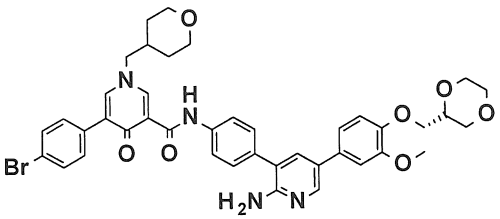
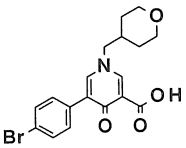
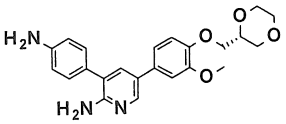
[Bảng 13-10]

Ví dụ 23	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,83 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 12,2, 1,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,40-7,33 (1H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 7,08-7,01 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,57 (1H, br s), 4,16-4,02 (6H, m), 4,02-3,93 (2H, m), 3,92-3,80 (5H, m), 3,78-3,64 (5H, m), 3,62-3,51 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,94-1,87 (2H, m), 1,86-1,75 (2H, m). MS (ESI) m/z : 760 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 24	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,97 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 12,2, 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49-7,42 (4H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,07-7,01 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,59-4,54 (1H, m), 4,10-4,03 (2H, m), 4,01-3,95 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,89-3,80 (6H, m), 3,79-3,51 (5H, m), 2,41 (3H, s), 1,74-1,61 (2H, m), 1,54-1,42 (1H, m), 1,41-1,34 (2H, m), 1,17 (3H, s). MS (ESI) m/z : 749 [$(M+H)^+$]		

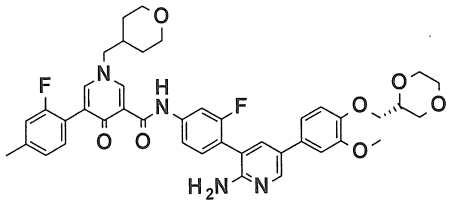
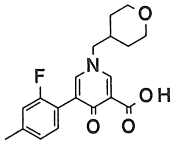
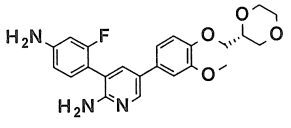
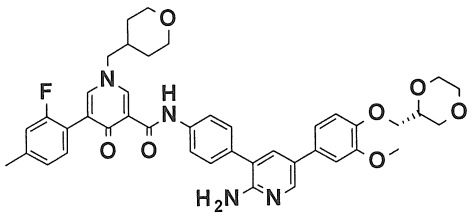
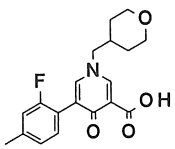
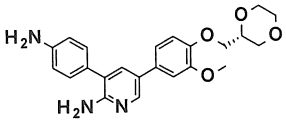
[Bảng 13-11]

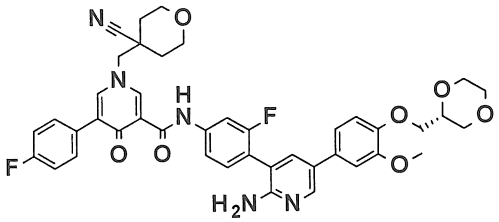
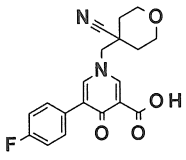
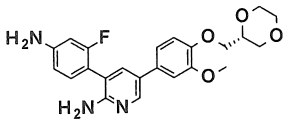
Ví dụ 25	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,87 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 12,2, 1,8 Hz), 7,61-7,51 (3H, m), 7,48-7,43 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,18 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,06-7,00 (2H, m), 6,98-6,94 (1H, m), 4,59 (1H, s), 4,11-4,03 (2H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,90-3,82 (6H, m), 3,79-3,60 (5H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 1,74-1,61 (1H, m), 1,55-1,34 (3H, m), 1,18 (3H, s). MS (ESI) m/z : 753 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 26	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,61 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56-7,38 (7H, m), 7,07-6,95 (3H, m), 4,65-4,62 (2H, m), 4,10-3,95 (6H, m), 3,90-3,64 (9H, m), 3,58-3,52 (1H, m), 3,40 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,15-2,09 (1H, m), 1,63-1,60 (2H, m), 1,50-1,41 (2H, m). MS (APCI) m/z : 799 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 13-12]

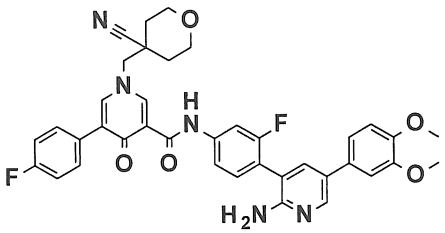
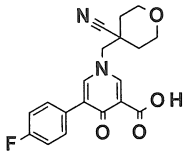
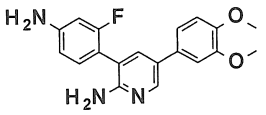
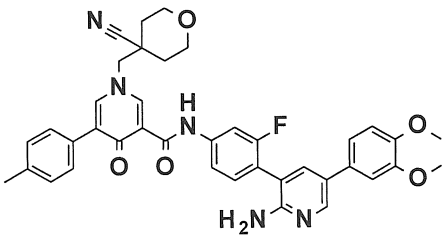
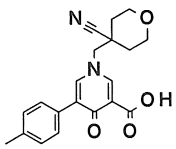
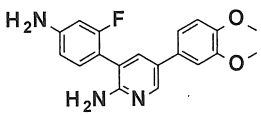
Ví dụ 27	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,99 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,69-7,41 (6H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,70 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,98-3,74 (10H, m), 3,68-3,59 (2H, m), 3,52-3,47 (1H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,09 (1H, s), 1,47 (2H, br d, J = 10,3 Hz), 1,35-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 817 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 28	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,72 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62-7,46 (8H, m), 7,06-6,95 (3H, m), 4,65 (2H, s), 4,13-3,65 (15H, m), 3,58-3,52 (1H, m), 3,39 (2H, t, J = 11,8 Hz), 2,17-2,07 (1H, m), 1,65-1,60 (2H, m), 1,50-1,39 (2H, m). MS (APCI) m/z : 781 [$(M+H)^+$].		

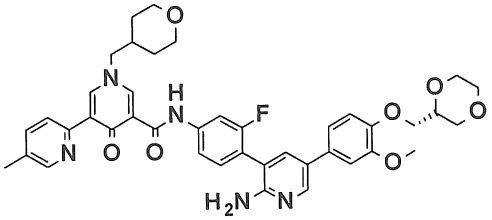
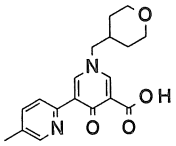
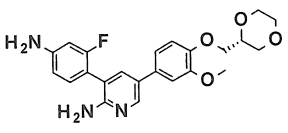
[Bảng 13-13]

Ví dụ 29	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,10 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,62-7,61 (1H, m), 7,42-7,33 (3H, m), 7,18-7,09 (4H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,70 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,98-3,73 (10H, m), 3,69-3,59 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,38 (3H, s), 2,12-2,03 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,35-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 753 [(M+H)$^+$].		
Ví dụ 30	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 12,95 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15-7,09 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,70 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,98-3,75 (10H, m), 3,69-3,59 (2H, m), 3,53-3,47 (1H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,27 (2H, t, J = 11,8 Hz), 2,38 (3H, s), 2,12-2,03 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,35-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 735 [(M+H)$^+$].		

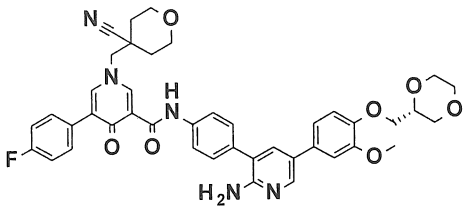
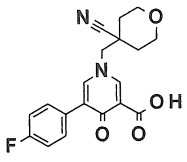
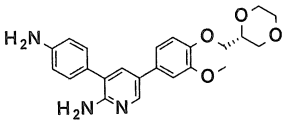
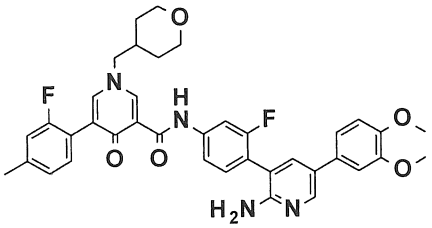
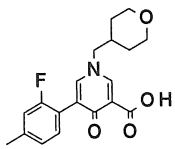
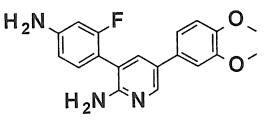
Ví dụ 31	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,73 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 11,5, 1,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,63-7,56 (3H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,21-7,14 (2H, m), 7,07-7,00 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,58-4,53 (1H, m), 4,14 (3H, s), 4,12-4,02 (3H, m), 4,01-3,94 (2H, m), 3,92-3,79 (5H, m), 3,78-3,64 (5H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 1,94-1,87 (2H, m), 1,86-1,77 (2H, m). MS (ESI) m/z : 764 [$(M+H)^+$]		

[Bảng 13-14]

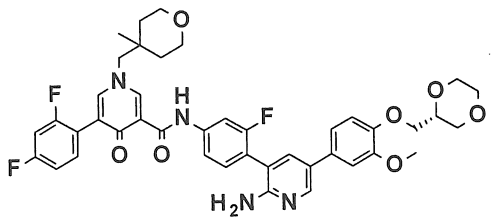
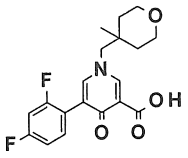
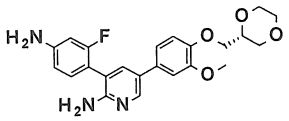
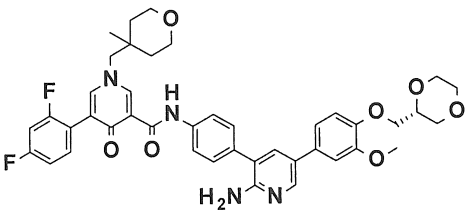
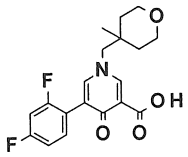
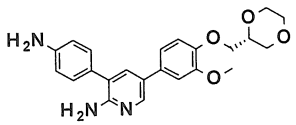
Ví dụ 32	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,73 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,63-7,55 (3H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,56 (1H, s), 4,14 (2H, s), 4,12-4,05 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,78-3,68 (2H, m), 1,94-1,87 (2H, m), 1,86-1,77 (2H, m), 1,53-1,41 (1H, m). MS (ESI) m/z : 678 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 33	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,83 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,94-7,88 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,52-7,41 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,11-7,05 (1H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,58 (1H, s), 4,13 (2H, s), 4,11-4,04 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,73 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,94-1,87 (2H, m), 1,86-1,75 (2H, m), 1,53-1,41 (1H, m). MS (ESI) m/z : 674 [$(M+H)^+$]		

Ví dụ 34	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,02 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,48-8,46 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 11,8, 2,4 Hz), 7,64-7,59 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,07-7,03 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,56 (2H, s), 4,15-3,64 (15H, m), 3,59-3,52 (1H, m), 3,42-3,35 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,22-2,10 (1H, m), 1,62 (2H, d, J = 18,8 Hz), 1,51-1,41 (2H, m). MS (APCI) m/z : 736 [$(M+H)^+$].		

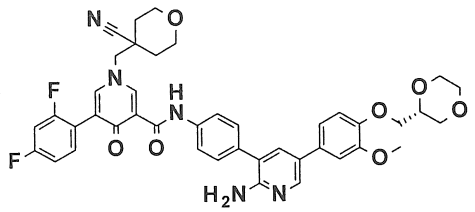
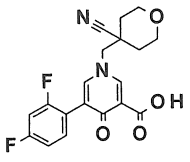
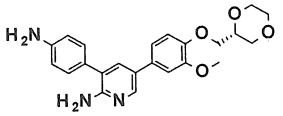
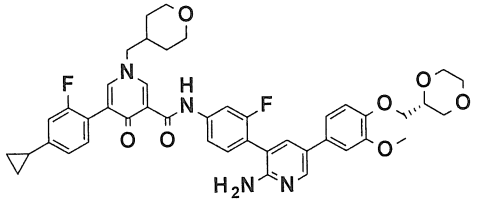
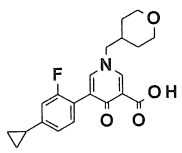
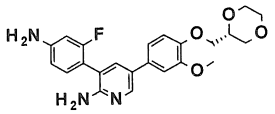
[Bảng 13-15]

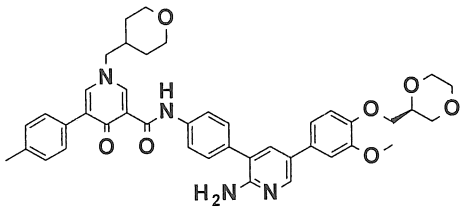
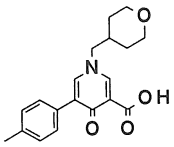
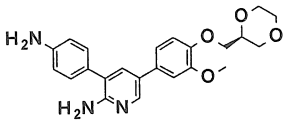
Ví dụ 35	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,61 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,64-7,55 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21-7,15 (2H, m), 7,08-7,01 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,68-4,63 (1H, m), 4,15-4,02 (6H, m), 4,01-3,95 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,86-3,80 (2H, m), 3,79-3,64 (5H, m), 3,59-3,52 (1H, m), 1,95-1,88 (2H, m), 1,86-1,76 (2H, m). MS (ESI) m/z : 746 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 36	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,10 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,43-7,33 (3H, m), 7,17-7,09 (4H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,69 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,82 (5H, m), 3,76 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,38 (3H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,3 Hz), 1,35-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 667 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 13-16]

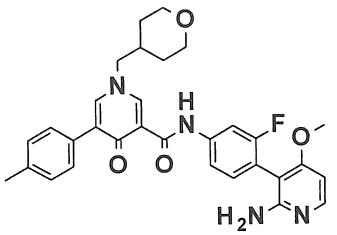
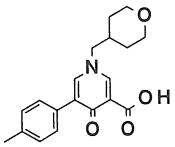
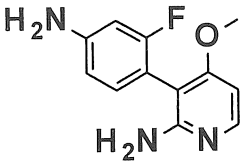
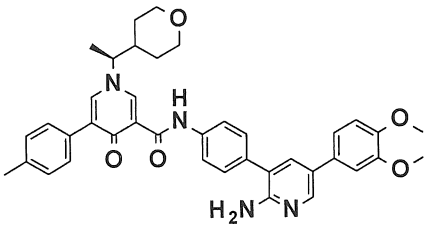
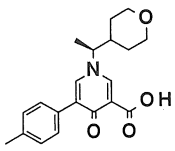
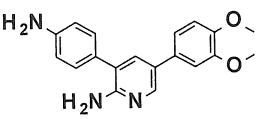
Ví dụ 37	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,75 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94-7,87 (1H, m), 7,61-7,50 (3H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,07-6,92 (5H, m), 4,57-4,51 (1H, m), 4,10-4,03 (2H, m), 4,01-3,94 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,89-3,82 (5H, m), 3,82-3,59 (6H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 1,73-1,64 (2H, m), 1,42-1,35 (2H, m), 1,18 (3H, s). MS (ESI) m/z : 771 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 38	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,63 (1H, s), 8,58-8,55 (1H, m), 8,27-8,24 (1H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62-7,54 (2H, m), 7,50 (3H, t, J = 9,4 Hz), 7,08-6,92 (5H, m), 4,68-4,62 (1H, m), 4,12-4,02 (2H, m), 4,01-3,94 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,89-3,82 (6H, m), 3,81-3,62 (5H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 1,74-1,56 (2H, m), 1,42-1,35 (2H, m), 1,17 (3H, s). MS (ESI) m/z : 753 [$(M+H)^+$]		

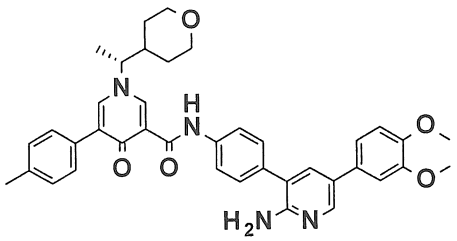
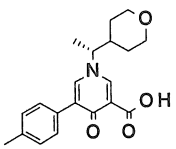
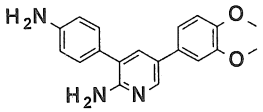
[Bảng 13-17]

Ví dụ 39	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,47 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58-7,45 (4H, m), 7,08-6,93 (5H, m), 4,68-4,62 (1H, m), 4,14 (2H, s), 4,12-4,02 (4H, m), 4,01-3,94 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,88-3,80 (2H, m), 3,79-3,64 (5H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 1,95-1,88 (2H, m), 1,86-1,77 (2H, m). MS (ESI) m/z : 764 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 40	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,10 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,42-7,41 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,03-6,97 (3H, m), 5,70 (2H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,98-3,81 (9H, m), 3,78-3,74 (1H, m), 3,69-3,59 (2H, m), 3,53-3,46 (1H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,12-1,97 (2H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,35-1,26 (2H, m), 1,04-1,00 (2H, m), 0,78-0,73 (2H, m). MS (APCI) m/z : 779 [$(M+H)^+$].		

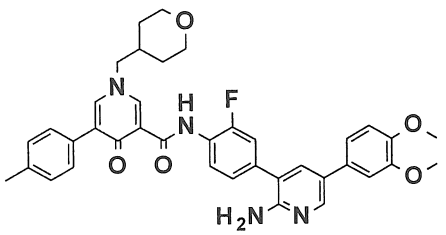
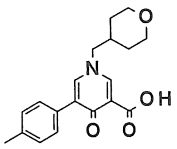
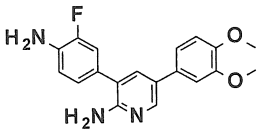
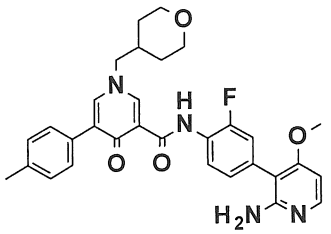
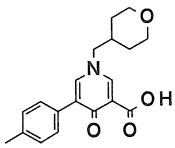
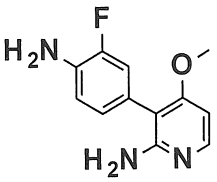
Ví dụ 41	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,85 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-7,44 (5H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08-7,02 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,68-4,62 (2H, m), 4,10-3,94 (6H, m), 3,91 (3H, s), 3,89-3,81 (4H, m), 3,79-3,64 (2H, m), 3,59-3,52 (1H, m), 3,43-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,19-2,04 (1H, m), 1,65-1,57 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 717 [$(M+H)^+$]		

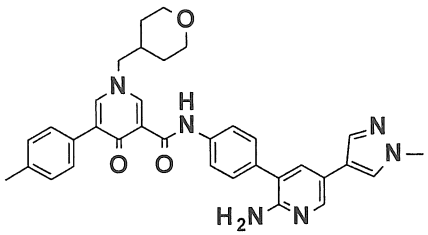
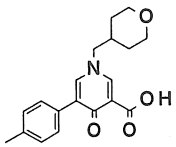
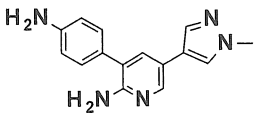
[Bảng 13-18]

Ví dụ 42	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,20 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 12,1, 2,4 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,27-7,18 (3H, m), 6,43 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,28 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,86 (2H, dd, J = 10,9, 3,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,14-2,06 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,3 Hz), 1,36-1,26 (2H, m), 1,09 (0H, t, J = 7,0 Hz). MS (APCI) m/z : 543 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 43	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,91 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52-7,44 (5H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11-7,07 (1H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,68-4,62 (1H, m), 4,11-4,04 (1H, m), 4,01-3,89 (7H, m), 3,82-3,72 (1H, m), 3,45-3,36 (1H, m), 3,36-3,28 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,00-1,87 (1H, m), 1,80-1,59 (4H, m), 1,55-1,26 (4H, m). MS (APCI) m/z : 645 [$(M+H)^+$]		

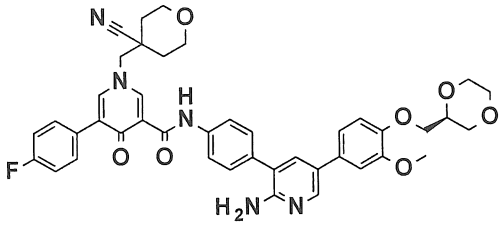
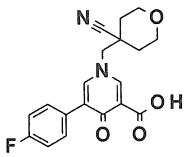
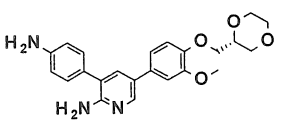
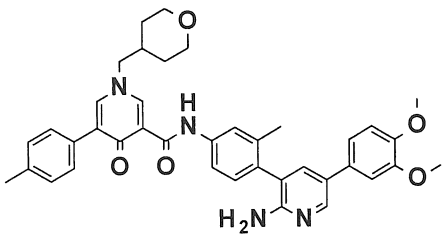
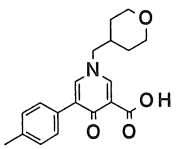
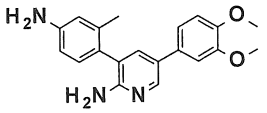
Ví dụ 44	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,92 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,53-7,45 (5H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11-7,06 (1H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,83-4,76 (1H, m), 4,10-4,04 (1H, m), 4,01-3,90 (7H, m), 3,82-3,73 (1H, m), 3,45-3,36 (1H, m), 3,36-3,27 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,11-1,87 (2H, m), 1,79-1,72 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,48-1,29 (3H, m). MS (APCI) m/z : 645 $[(M+H)^+]$		

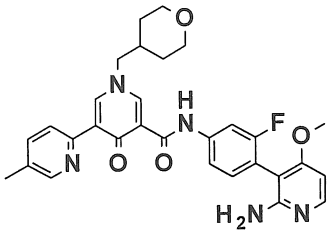
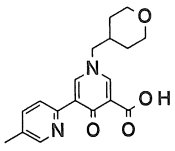
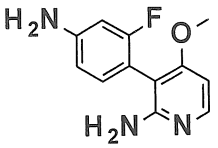
[Bảng 13-19]

Ví dụ 45	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,61 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 11,8, 1,5 Hz), 7,40-7,38 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20-7,14 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,81 (2H, s), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,17-2,05 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,36-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 649 [(M+H)$^+$].		
Ví dụ 46	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16-7,06 (2H, m), 6,43 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,29 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,86 (2H, dd, J = 11,2, 3,0 Hz), 3,68 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,36 (3H, s), 2,15-2,06 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,36-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 543 [(M+H)$^+$].		

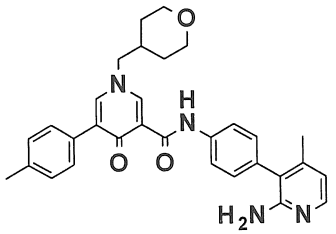
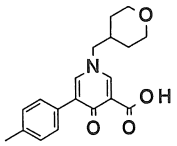
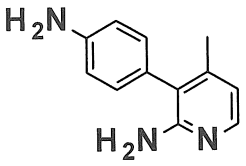
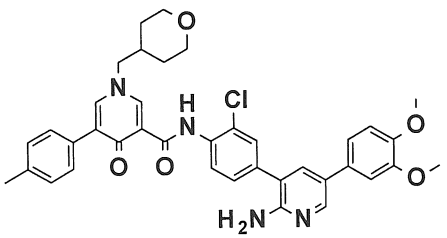
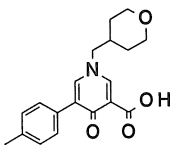
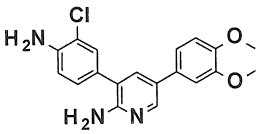
Ví dụ 47	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,86-12,84 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88-7,84 (2H, m), 7,70-7,69 (1H, m), 7,56-7,55 (1H, m), 7,48-7,45 (6H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 4,60-4,55 (2H, m), 4,06-4,00 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,43-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,65-1,57 (2H, m), 1,50-1,38 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 575 [$(M+H)^+$].		

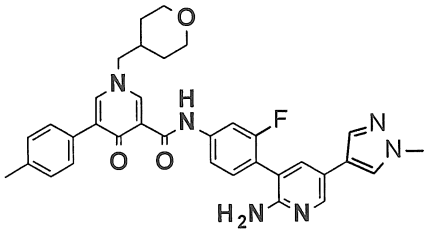
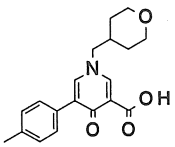
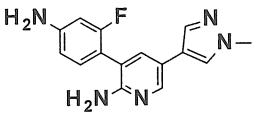
[Bảng 13-20]

Ví dụ 48	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,61 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,64-7,55 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21-7,14 (2H, m), 7,08-7,01 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,68-4,62 (2H, m), 4,17-4,03 (6H, m), 4,01-3,94 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,89-3,80 (2H, m), 3,79-3,64 (4H, m), 3,60-3,51 (1H, m), 1,95-1,88 (2H, m), 1,87-1,76 (2H, m). MS (APCI) m/z : 746 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 49	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,80 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,74-7,69 (2H, m), 7,51-7,45 (4H, m), 7,29 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,42-4,35 (2H, m), 4,03 (2H, dd, J = 11,6, 3,7 Hz), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,41 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,16-2,07 (1H, m), 1,66-1,57 (2H, m), 1,51-1,39 (2H, m). MS (APCI) m/z : 645 [$(M+H)^+$].		

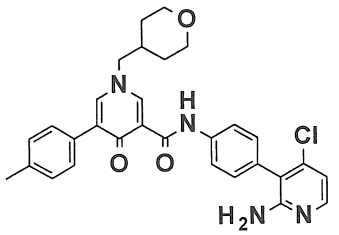
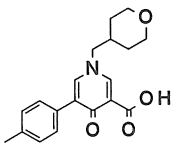
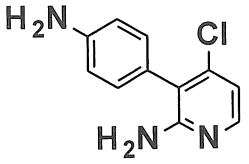
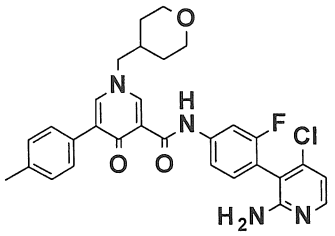
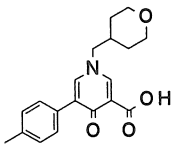
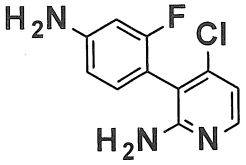
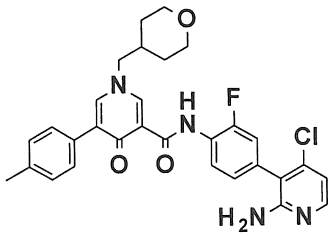
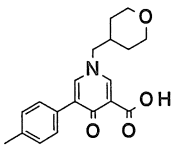
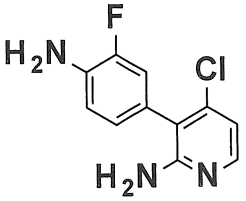
Ví dụ 50	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,16 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,52-8,46 (2H, m), 7,93-7,85 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,43 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,29 (2H, s), 4,20 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,86 (2H, dd, J = 11,2, 3,3 Hz), 3,69 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,36 (3H, s), 2,11-2,01 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,3 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 544 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 13-21]

Ví dụ 51	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,09 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,82-7,80 (3H, m), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,09 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,86 (2H, dd, J = 10,9, 3,0 Hz), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,14-2,05 (1H, m), 1,92 (3H, s), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 509 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 52	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,10 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58-7,55 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,47-7,43 (2H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,67-4,62 (2H, m), 4,03 (2H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 3,95 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,43-3,35 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,18-2,05 (1H, m), 1,64-1,57 (2H, m), 1,50-1,38 (2H, m). MS (APCI) m/z : 665 [$(M+H)^+$].		

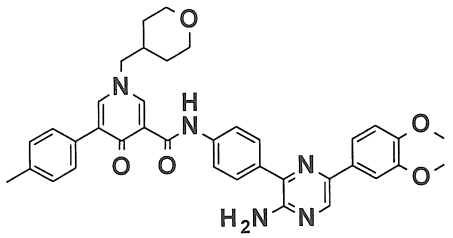
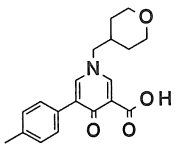
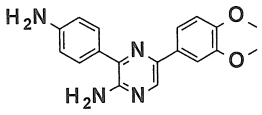
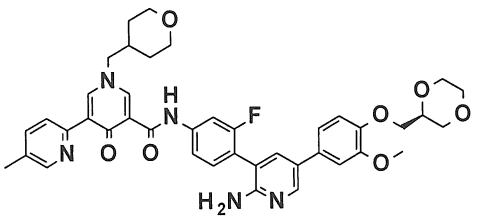
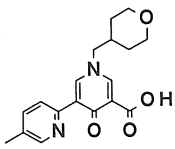
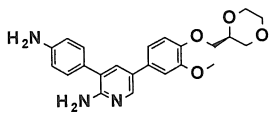
Ví dụ 53	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,98 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,49-7,42 (5H, m), 7,36-7,26 (3H, m), 4,51-4,46 (2H, m), 4,04 (2H, dd, J = 11,5, 3,0 Hz), 3,94 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,39 (2H, td, J = 12,0, 2,0 Hz), 2,41 (3H, s), 2,18-2,05 (1H, m), 1,51-1,39 (2H, m). MS (APCI) m/z : 593 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 13-22]

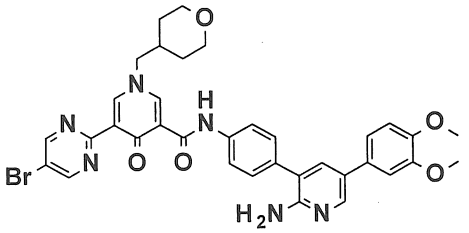
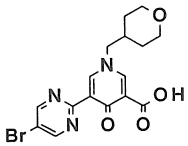
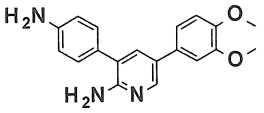
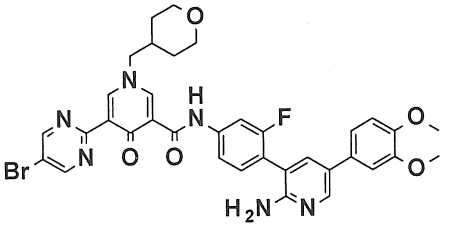
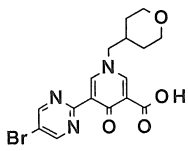
Ví dụ 54	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,86 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,95-7,86 (3H, m), 7,49-7,44 (3H, m), 7,32-7,27 (4H, m), 6,79 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,56-4,51 (2H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,43-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,18-2,04 (1H, m), 1,65-1,57 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m). MS (APCI) m/z : 529 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 55	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,00 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 11,5, 1,8 Hz), 7,49-7,44 (4H, m), 7,32-7,21 (3H, m), 6,82 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,58-4,52 (2H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,44-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,18-2,05 (1H, m), 1,65-1,58 (2H, m), 1,51-1,41 (2H, m). MS (APCI) m/z : 547 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 56	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,06 (1H, s), 8,63 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,4		

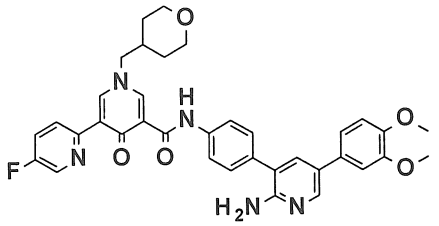
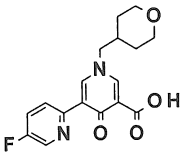
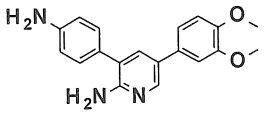
	Hz), 7,94 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,52-7,45 (3H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 7,15-7,09 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,57-4,50 (2H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,44-3,35 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,65-1,58 (2H, m), 1,51-1,39 (2H, m). MS (APCI) m/z : 547 [$(M+H)^+$]		

[Bảng 13-23]

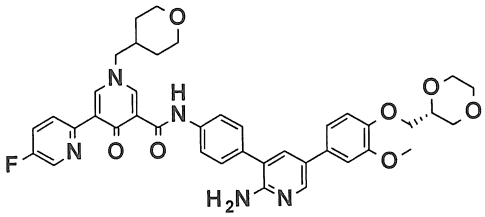
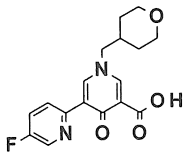
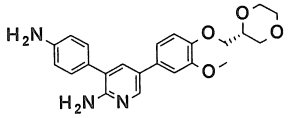
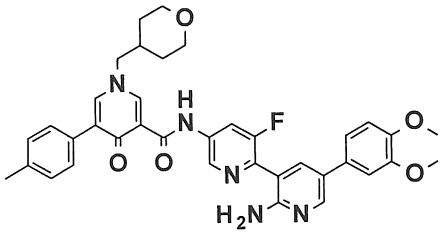
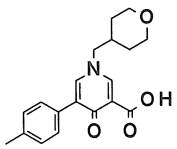
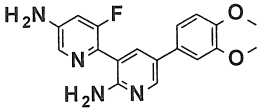
Ví dụ 57	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,18 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,51 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87-7,81 (4H, m), 7,60-7,53 (4H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,23 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 632 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 58	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,52-8,46 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 12,1, 2,4 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49-7,41 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,71 (2H, s), 4,21 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,98-3,75 (10H, m), 3,68-3,59 (2H, m), 3,53-3,46 (1H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,11-2,02 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 736 [$(M+H)^+$].		

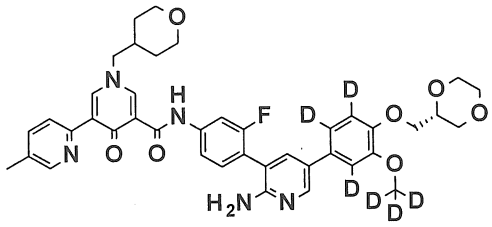
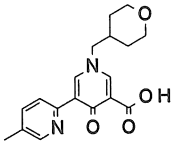
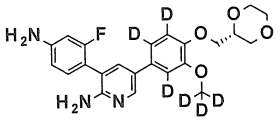
[Bảng 13-24]

Ví dụ 59	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,72 (1H, s), 8,95 (2H, s), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,29-8,25 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11-7,07 (1H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,79-4,72 (2H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,96-3,90 (8H, m), 3,40 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,21-2,09 (1H, m), 1,66-1,58 (2H, m), 1,53-1,41 (2H, m). MS (APCI) m/z : 697 [$(M+H)^+$]		
Ví dụ 60	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,84 (1H, s), 8,95 (2H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (2H, dd, J = 10,6, 2,1 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,65-4,55 (2H, m), 4,08-4,00 (2H, m), 3,98-3,90 (8H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 2,22-2,09 (1H, m), 1,66-1,58 (2H, m), 1,53-1,40 (2H, m). MS (APCI) m/z : 715 [$(M+H)^+$]		

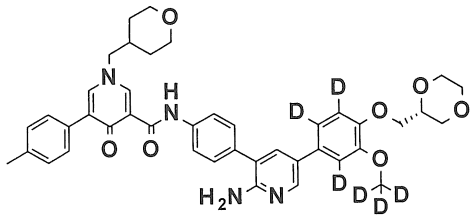
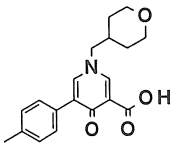
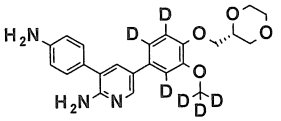
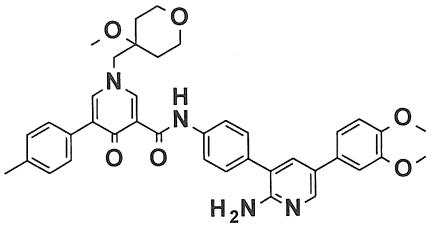
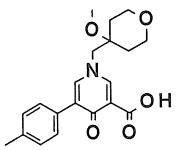
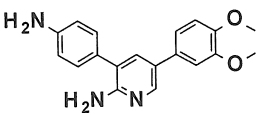
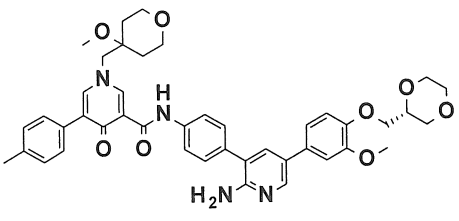
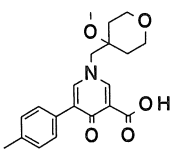
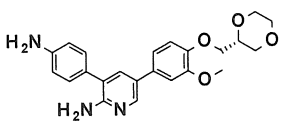
Ví dụ 61	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,01 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69-8,62 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87-7,82 (3H, m), 7,62-7,54 (3H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,70 (2H, s), 4,21 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,77 (8H, m), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,12-2,02 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,27 (2H, m). MS (APCI) m/z : 636 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 13-25]

Ví dụ 62	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,01 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69-8,62 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87-7,82 (3H, m), 7,62-7,54 (3H, m), 7,21-7,12 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,71 (2H, s), 4,21 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,98-3,75 (10H, m), 3,69-3,60 (2H, m), 3,53-3,46 (1H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,30-3,24 (2H, m), 2,12-2,02 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 722 [(M+H)$^+$].		
Ví dụ 63	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,46 (1H, s), 8,77-8,75 (2H, m), 8,43-8,35 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,95 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18-7,12 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,51 (2H, s), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,36-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 650 [(M+H)+].		

Ví dụ 64	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,02 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,49-8,45 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,56 (1H, br s), 4,11-3,34 (15H, m), 2,40 (3H, s), 2,22-2,10 (1H, m), 1,61 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,52-1,40 (2H, m). MS (APCI) m/z : 742 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 13-26]

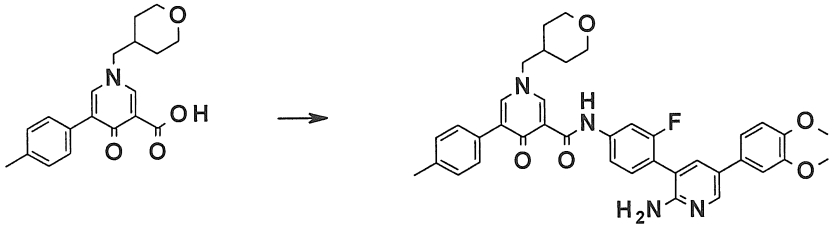
Ví dụ 65	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,85 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50-7,45 (5H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,62 (2H, br s), 4,15-3,33 (15H, m), 2,41 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,46 (2H, td, J = 12,4, 4,3 Hz). MS (APCI) m/z : 723 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 66	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,83 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49-7,44 (5H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,63-4,61 (2H, m), 3,96-3,94 (5H, m), 3,92 (3H, s), 3,83-3,78 (2H, m), 3,72-3,66 (2H, m), 3,39 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,73-1,59 (4H, m). MS (APCI) m/z : 661 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 67	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,83 (1H, s),		

	8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49-7,44 (5H, m), 7,29 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,07-7,03 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,64-4,61 (2H, m), 4,10-4,03 (2H, m), 4,01-3,94 (4H, m), 3,91-3,64 (11H, m), 3,58-3,52 (1H, m), 3,39 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,73-1,59 (4H, m). LC-MS (APCI): 747 (M+H)+.		

(Ví dụ 68)

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]-3-flophenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

[Công thức 68]



Axit 5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (0,127g, 0,389mmol) được hòa tan trong N-metyl-2-pyrolidon (3,00ml). Dung dịch này được bổ sung thêm thionyl clorua (0,0277ml, 0,382mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, 3-(4-amino-2-flophenyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-2-amin (0,121g, 0,354mmol) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh bằng nước đá và được làm trung hòa bằng natri bicarbonat no, tiếp theo được tách bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel

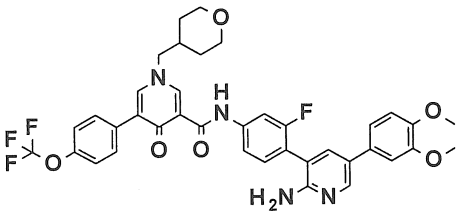
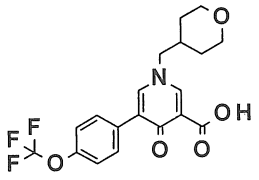
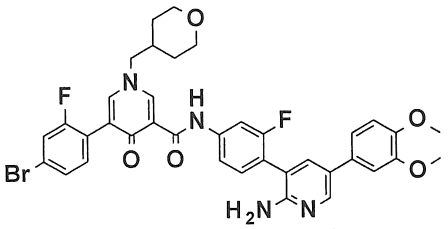
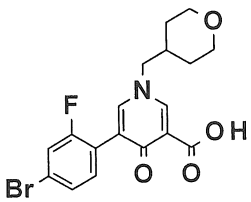
(Biotage Japan Ltd., dung môi rửa giải: diclometan/metanol = 99/1 -> 96/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,106g, hiệu suất: 46,2%) ở dạng bọt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,98 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49-7,43 (4H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,57-4,52 (2H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,44-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,19-2,04 (1H, m), 1,65-1,57 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 649 [$(M+H)^+$]

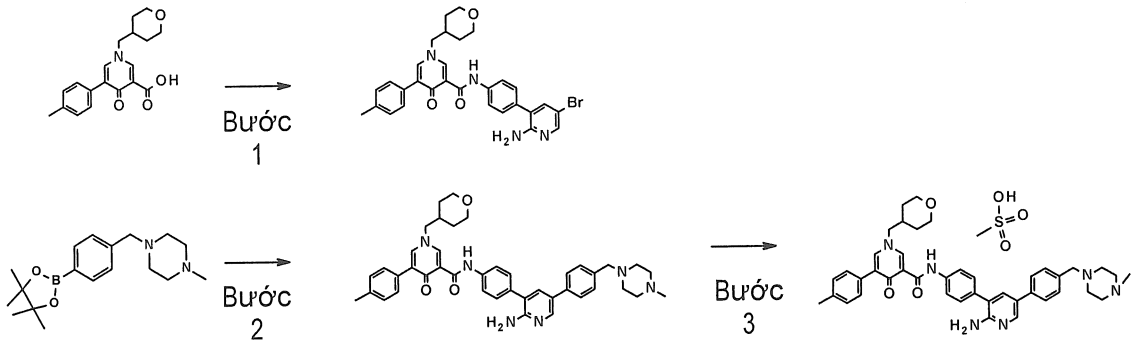
Tương tự, các hợp chất cuối cùng của bảng 14 được tổng hợp từ các chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 14]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 69	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,15 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (2H, t, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,48-7,40 (4H, m), 7,17-7,12 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,68 (2H, s), 4,12 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,89-3,82 (5H, m), 3,76 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,17-2,07 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 11,6 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 719 [(M+H)$^+$].	
Ví dụ 70	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 12,99 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91-7,87 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 9,8, 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,48-7,39 (3H, m), 7,17-7,11 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,67 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,89-3,82 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 12,2 Hz), 2,13-2,04 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 11,0 Hz), 1,35-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 732 [(M+H)$^+$].	

(Ví dụ 71) N-[4-(2-amino-5-{4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]phenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

[Công thức 69]



(Bước 1) N-[4-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-(4-aminophenyl)-5-bromopyridin-2-amin làm chất ban đầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,88-12,85 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87-7,84 (2H, m), 7,49-7,45 (4H, m), 7,43-7,39 (2H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 4,63-4,58 (2H, m), 4,06-4,00 (2H, m), 3,89-3,86 (2H, m), 3,43-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,65-1,38 (4H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 573 [$(M+H)^+$].

(Bước 2) N-[4-(2-amino-5-{4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]phenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như trong chất trung gian 8 bằng cách sử dụng N-[4-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit và 1-metyl-4-[[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]piperazin làm các chất ban đầu, 1,4-dioxan và nước ở dạng

dung môi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) làm chất xúc tác, và kali carbonat ở dạng bazơ và tiến hành gia nhiệt trong khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng là 100°C trong 2 giờ.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,87-12,85 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52-7,45 (7H, m), 7,37 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,69-4,64 (2H, m), 4,06-4,00 (2H, m), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,54 (2H, s), 3,43-3,35 (2H, m), 2,63-2,34 (8H, m), 2,41 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,15-2,07 (1H, m), 1,64-1,57 (2H, m), 1,50-1,38 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 683 [$(M+H)^+$].

(Bước 3) N-[4-(2-amino-5-{4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]phenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

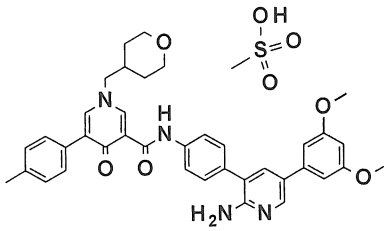
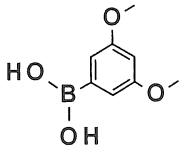
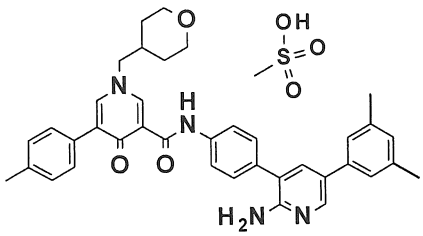
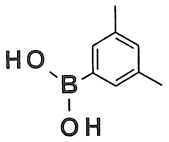
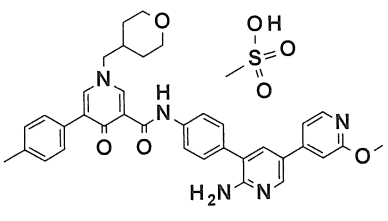
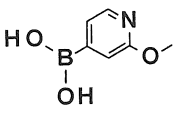
N-[4-(2-amino-5-{4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]phenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (34,0mg, 49,8μmol) được hòa tan trong cloform (3,00ml). Dung dịch này được bổ sung thêm dung dịch chứa axit metansulfonic 1mol/l trong etanol (49,8 μL, 49,8μmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Diisopropyl ete được bổ sung vào phần cặn thu được, và chất rắn lắng đọng được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,7mg, hiệu suất: 66,3%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,92-12,90 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91-7,87 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52-7,44 (7H, m), 7,39-7,35 (2H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,69-3,63 (2H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 3,08-2,61 (8H, m), 2,86 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,65-1,58 (2H, m), 1,51-1,39 (2H, m).

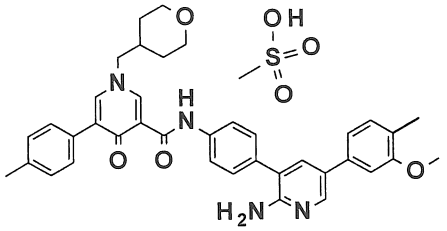
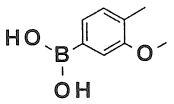
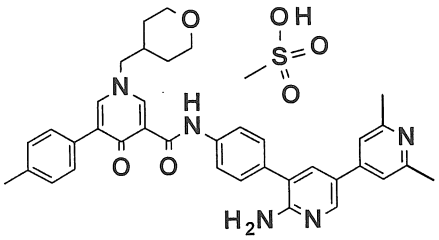
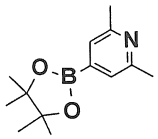
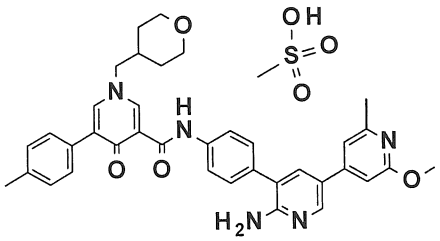
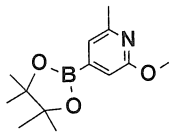
MS (ES+APCI) m/z : 683 [$(M+H)^+$].

Tương tự, các hợp chất cuối cùng của bảng 15 được tổng hợp từ các chất ban đầu tương ứng.

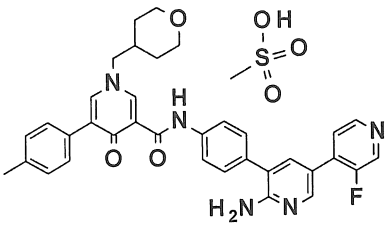
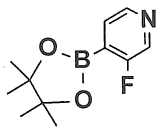
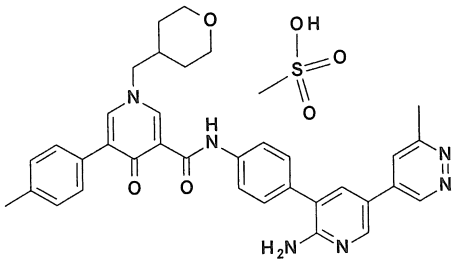
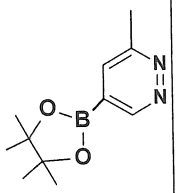
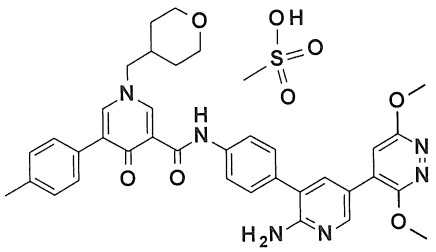
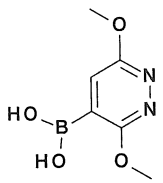
[Bảng 15-1]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 72	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,04-13,01 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,97-7,93 (3H, m), 7,90-7,89 (1H, m), 7,50-7,40 (5H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 6,58 (2H, d, J = 2,4 Hz), 6,51-6,49 (1H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,89 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,83 (6H, s), 3,43-3,35 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,65-1,58 (2H, m), 1,51-1,39 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 631 [$(M+H)^+$].	
Ví dụ 73	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,02-13,00 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96-7,90 (4H, m), 7,50-7,40 (5H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 7,10-7,08 (2H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,89 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,43-3,35 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,65-1,57 (2H, m), 1,51-1,39 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 599 [$(M+H)^+$].	
Ví dụ 74	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,07-13,04 (1H, m), 8,58-8,54 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,01-7,90 (4H, m), 7,52-7,34 (5H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 7,01-6,96 (1H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 4,06-4,00 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,93-3,88 (2H, m), 3,44-3,34 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,18-2,05 (1H, m), 1,68-1,56 (2H, m), 1,51-1,41 (2H, m) MS (ES+APCI) m/z: 602 [$(M+H)^+$].	

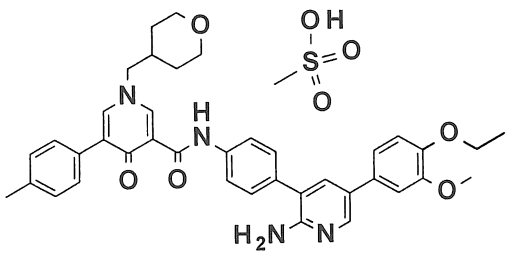
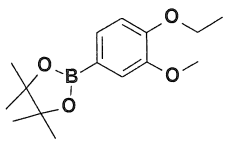
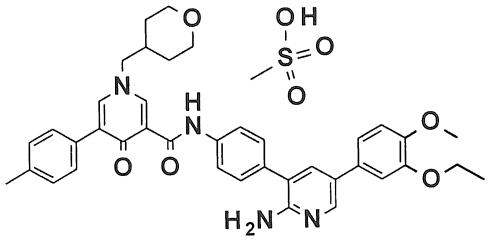
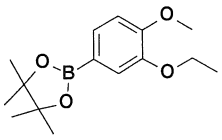
[Bảng 15-2]

Ví dụ 75	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,01-12,94 (1H, m), 8,69-8,61 (1H, m), 7,99-7,89 (4H, m), 7,54-7,51 (1H, m), 7,49-7,40 (4H, m), 7,32-7,28 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,07-4,00 (2H, m), 3,94 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,89 (3H, s), 3,44-3,35 (2H, m), 2,93 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,20-2,07 (1H, m), 1,73-1,56 (2H, m), 1,52-1,39 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 615 [$(M+H)^+$].	
Ví dụ 76	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,17-13,15 (1H, m), 8,74-8,71 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,16-8,14 (2H, m), 8,08-8,05 (1H, m), 7,86 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,53 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,01-6,79 (2H, m), 4,11 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,90-3,84 (2H, m), 3,31-3,23 (2H, m), 2,65 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,37-1,25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 600 [$(M+H)^+$].	
Ví dụ 77	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,07-13,03 (1H, m), 8,58-8,54 (1H, m), 8,00-7,89 (4H, m), 7,52-7,37 (5H, m), 7,32-7,26 (2H, m), 6,85-6,82 (1H, m), 6,65-6,62 (1H, m), 4,07-3,99 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,92-3,88 (2H, m), 3,44-3,34 (2H, m), 2,93 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,17-2,05 (1H, m), 1,69-1,56 (2H, m), 1,52-1,38 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 616 [$(M+H)^+$].	

[Bảng 15-3]

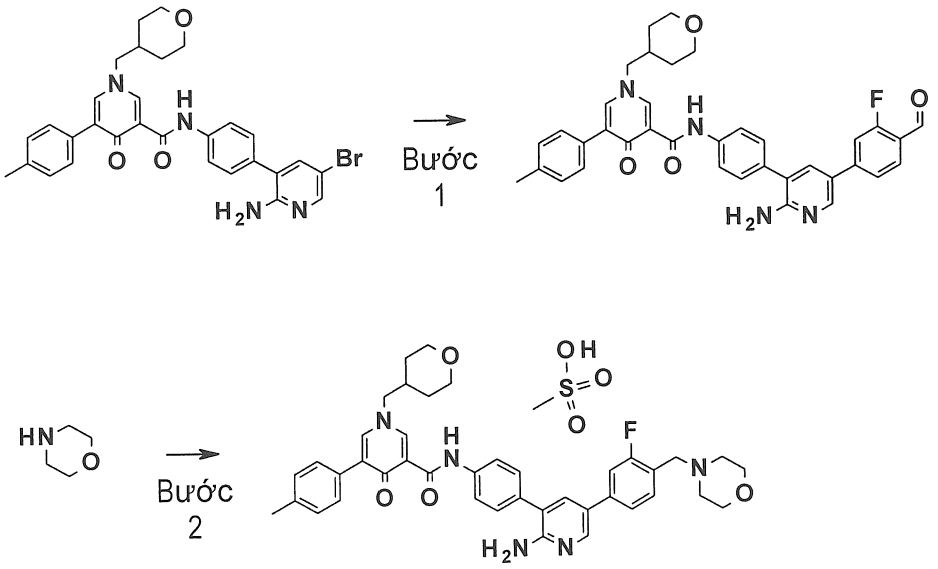
Ví dụ 78	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,23-13,21 (1H, m), 8,73-8,70 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,39-8,37 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12-8,10 (1H, m), 7,90 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,83-7,71 (2H, m), 7,60-7,54 (4H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,90-3,84 (2H, m), 3,31-3,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,50-1,42 (2H, m), 1,38-1,25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 590 [(M+H)$^+$].	
Ví dụ 79	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,21-13,18 (1H, m), 9,70-9,67 (1H, m), 8,74-8,71 (2H, m), 8,34-8,30 (1H, m), 8,27-8,22 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,54 (4H, m), 7,47-7,32 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,90-3,84 (2H, m), 3,31-3,23 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,17-2,05 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,38-1,25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 587 [(M+H)$^+$].	
Ví dụ 80	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,22-13,19 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,11-8,10 (1H, m), 7,90-7,86 (2H, m), 7,76-7,61 (2H, m), 7,60-7,51 (5H, m), 7,26 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,02 (3H, s), 3,98 (3H, s), 3,90-3,84 (2H, m), 3,31-3,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,15-2,06 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,37-1,25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 633 [(M+H)$^+$].	

[Bảng 15-4]

Ví dụ 81	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,23-13,21 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21-8,18 (2H, m), 7,90 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,55 (4H, m), 7,54-7,45 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29-7,24 (3H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,05 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,90-3,83 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,31-3,22 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,16-2,04 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES+APCI) m/z: 645 [$(M+H)^+$].	
Ví dụ 82	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,23-13,21 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20-8,16 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,55 (4H, m), 7,49-7,37 (2H, m), 7,30-7,25 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,14-4,07 (4H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,32-3,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,37-1,25 (2H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES+APCI) m/z: 645 [$(M+H)^+$].	

(Ví dụ 83) N-(4-{2-amino-5-[3-flo-4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

[Công thức 70]



(Bước 1) N-{4-[2-amino-5-(3-flo-4-formylphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như trong chất trung gian 8 bằng cách sử dụng N-[4-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit và axit 3-flo-4-formylphenylboric, 1,4-dioxan và nước (tỉ lệ: 10:1) ở dạng dung môi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) làm chất xúc tác, và kali carbonat ở dạng bazơ và tiến hành gia nhiệt trong khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng là 100°C trong 7 giờ.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,89 (1H, s), 10,37-10,35 (1H, m), 8,58-8,57 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94-7,87 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49-7,45 (6H, m), 7,36 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,31-7,28 (2H, m), 4,86-4,81 (2H, m), 4,07-4,01 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,43-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,17-2,07 (1H, m), 1,64-1,53 (2H, m), 1,51-1,39 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 617 [$(M+H)^+$].

(Bước 2) N-(4-{2-amino-5-[3-flo-4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

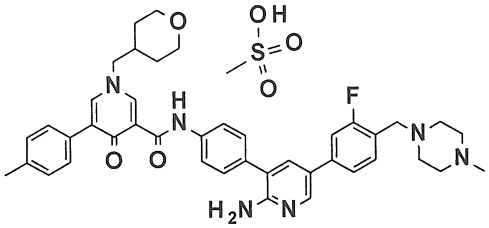
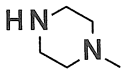
N-{4-[2-amino-5-(3-flo-4-formylphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (70,0mg, 0,114mmol) được tạo huyền phù trong dicloetan (2,27ml). Huyền phù này được bổ sung thêm morpholin (19,8 µl, 0,227mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Natri triaxetoxyborohydrit (48,1mg, 0,227mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước và natri bicarbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo được tách bằng cloform. Các phần chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Biotage Japan Ltd., diclometan/etanol = 100/1 -> 50/1) để thu được chất rắn. Chất rắn này được hòa tan trong cloform (8,00ml). Dung dịch này được bổ sung thêm 1M dung dịch chứa axit metansulfonic trong etanol (91,2µl, 91,2µmol), và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Dietyl ete được bổ sung vào phần cặn, và chất rắn lắng đọng được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,5mg, 34,7%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,21-13,18 (1H, m), 10,01-9,83 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,10-8,03 (1H, m), 7,91-7,81 (3H, m), 7,78-7,73 (1H, m), 7,69-7,63 (1H, m), 7,61-7,55 (4H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,49-4,36 (2H, m), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,03-3,92 (2H, m), 3,90-3,84 (2H, m), 3,72-3,59 (2H, m), 3,47-3,10 (8H, m), 2,36 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,17-2,05 (1H, m), 1,50-1,42 (2H, m), 1,38-1,25 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 688 [$(M+H)^+$].

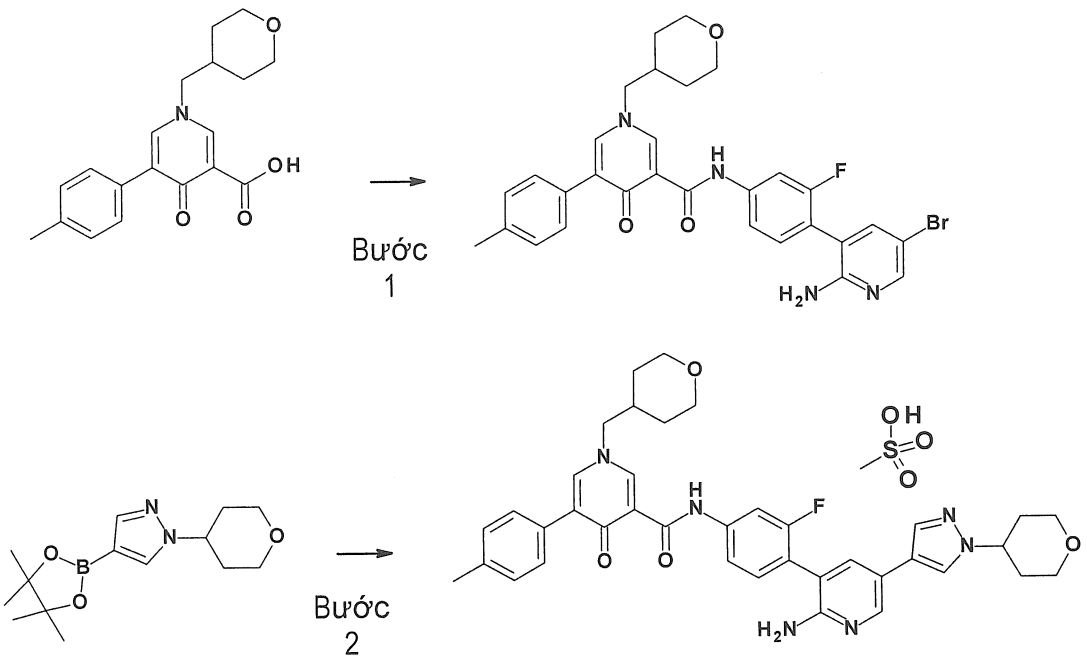
Tương tự, hợp chất cuối cùng của bảng 16 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 16]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 84	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,16-13,13 (1H, m), 9,32-9,23 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88-7,79 (3H, m), 7,63-7,52 (6H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,50-6,12 (2H, m), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,90-3,83 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,44-3,22 (6H, m), 3,08-2,91 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,50-1,42 (2H, m), 1,37-1,25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 701 [$(M+H)^+$].	

(Ví dụ 85) N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-yl}-3-flophenyl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

[Công thức 71]



(Bước 1) N-[4-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-(4-amino-2-flophenyl)-5-bromo-pyridin-2-amin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong patent (WO2013/115280 A1) làm chất ban đầu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,01-12,98 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 12,1, 2,4 Hz), 7,51-7,41 (5H, m), 7,32-7,25 (3H, m), 4,54-4,50 (2H, m), 4,07-4,01 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,43-3,35 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,64-1,54 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 591 [(M+H)+].

(Bước 2) N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-yl}-3-flophenyl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-yl}-3-flophenyl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thu theo cách giống như trong chất trung gian 8 bằng cách sử dụng N-[4-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-

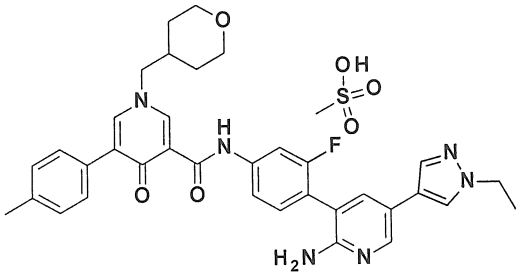
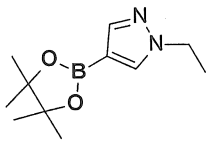
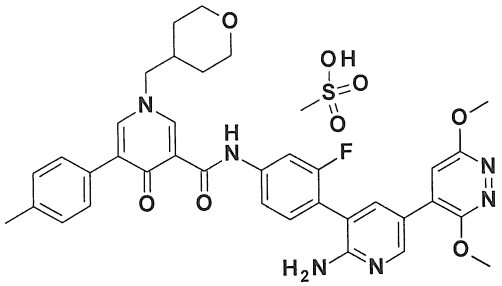
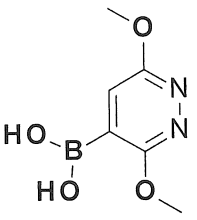
dihydropyridin-3-carboxamit thu được ở bước 1 và 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm các chất ban đầu, 1,4-dioxan và nước (tỉ lệ: 10:1) ở dạng dung môi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) làm chất xúc tác, và kali carbonat ở dạng bazơ và tiến hành gia nhiệt trong khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng là 100°C trong 7 giờ. Hợp chất nêu ở đề mục được thu bằng cách thực hiện tương tự như ở bước 3 của ví dụ 71 bằng cách sử dụng hợp chất này.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,38-13,36 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42-8,40 (1H, m), 8,26-8,19 (3H, m), 8,03-7,98 (2H, m), 7,61-7,44 (6H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,44-4,35 (1H, m), 4,12 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,99-3,93 (2H, m), 3,90-3,84 (2H, m), 3,52-3,43 (2H, m), 3,31-3,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,97-1,84 (2H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,37-1,25 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 663 [$(M+H)^+$].

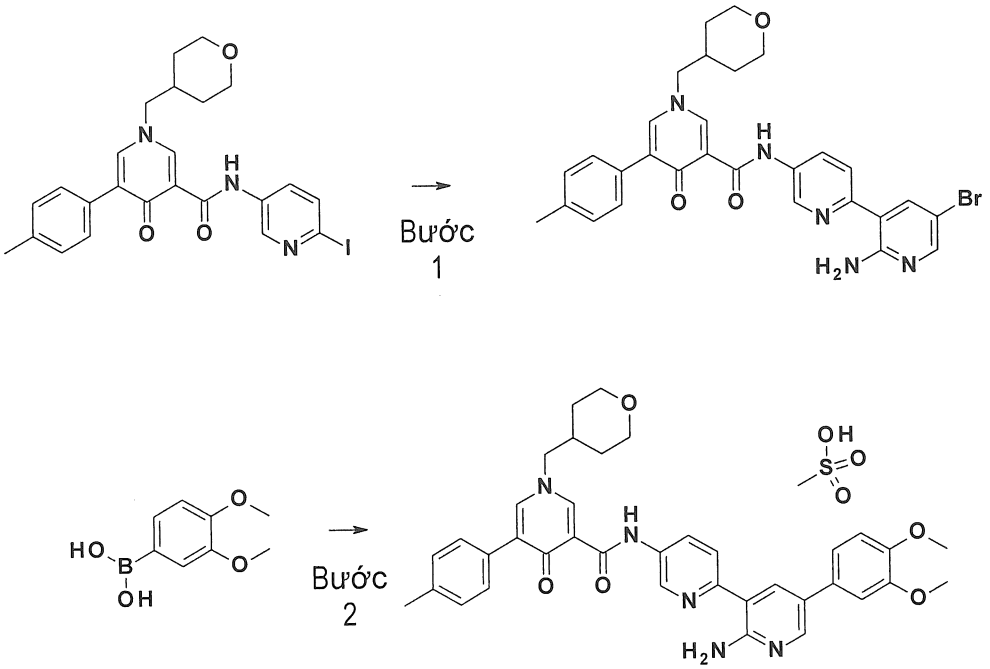
Tương tự, các hợp chất cuối cùng của bảng 17 được tổng hợp từ các chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 17]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 86	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,39-13,36 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32-8,30 (1H, m), 8,25-8,23 (1H, m), 8,21-8,19 (2H, m), 8,03-7,96 (2H, m), 7,62-7,44 (6H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,17-4,09 (4H, m), 3,90-3,84 (2H, m), 3,31-3,22 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 607 [(M+H)$^+$].	
Ví dụ 87	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,36-13,33 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,14-8,11 (1H, m), 8,00-7,95 (1H, m), 7,62-7,54 (2H, m), 7,60-7,56 (2H, m), 7,52-7,44 (3H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,01 (3H, s), 3,98 (3H, s), 3,90-3,83 (2H, m), 3,31-3,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,37-1,25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 651 [(M+H)$^+$].	

(Ví dụ 88) N-[2'-amino-5'-(3,4-dimetoxyphenyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

[Công thức 72]



(Bước 1) N-(2'-amino-5'-bromo-2,3'-bipyridin-5-yl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

N-(6-iodopyridin-3-yl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (354mg, 0,669mmol), kali carbonat (277mg, 2,01mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (38,0mg, 0,0344mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-bromo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (200mg, 0,669mmol) trong dioxan (10,0ml) và nước (1,00ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. 5-bromo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (200mg, 0,669mmol) được bổ sung thêm vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và sau đó được tách thành các lớp hữu cơ và nước bằng cách bổ sung nước, metylen clorua, và metanol. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó

được lọc, và chất lọc được cô. Phần cặn được chuyển thành huyền phù đặc bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (352mg, 91,6%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,05 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,50-7,44 (3H, m), 7,29 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,76 (2H, br s), 4,04 (2H, dd, J = 11,9, 3,4 Hz), 3,89 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,42 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,65-1,57 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 574 [$(M+H)^+$].

(Bước 2) N-[2'-amino-5'-(3,4-dimetoxyphenyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat

Kali carbonat (94mg, 0,679mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (13mg, 0,0113mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa N-(2'-amino-5'-bromo-2,3'-bipyridin-5-yl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (130mg, 0,226mmol) và axit 3,4-dimetoxyphenylboronic (50mg, 0,272mmol) trong dioxan (10ml) và nước (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng metylen clorua và sau đó được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được lọc, và sau đó, dung môi này được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (metylen clorua/metanol = 19/1; cột amino silica gel được dùng ở dạng precolumn) để thu được N-[2'-amino-5'-(3,4-dimetoxyphenyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (69,0mg, 48,3%) ở dạng chất rắn. Axit metansulfonic (10,5mg, 0,192mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất này trong metylen clorua (1,00ml) và etanol (1,00ml), và dung môi này được chưng cất. Phần cặn được tạo huyền phù trong metylen clorua/ETYL axetat/isopropyl ete, và chất

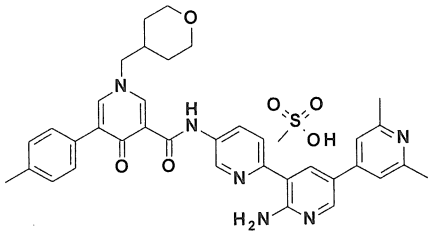
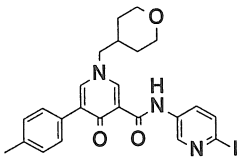
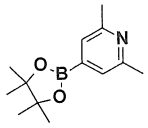
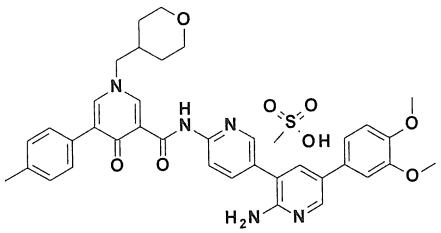
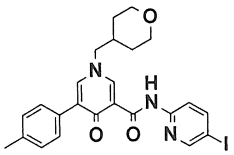
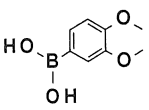
không tan được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (65,0mg, 81,8%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 14,93 (1H, s), 13,27 (1H, s), 9,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,57 (1H, s), 8,41-8,36 (2H, m), 7,91-7,85 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,00-6,94 (2H, m), 4,04 (2H, dd, J = 11,6, 3,7 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,40 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,95 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,18-2,07 (1H, m), 1,65-1,55 (2H, m), 1,52-1,39 (2H, m).

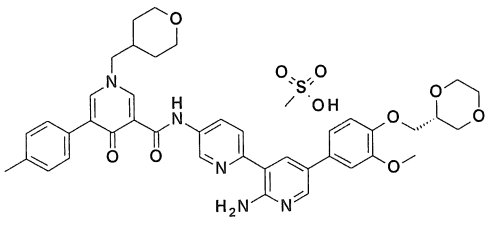
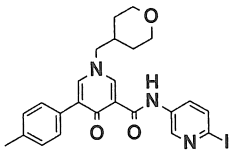
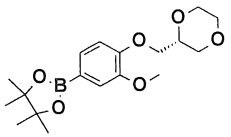
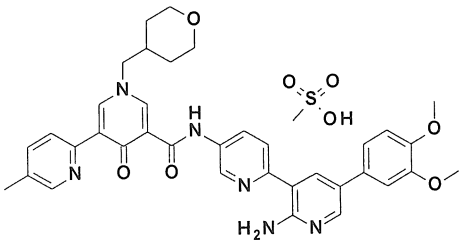
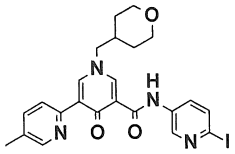
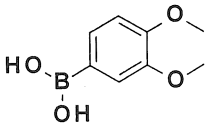
MS (ESI) m/z : 632 [$(M+H)^+$].

Tương tự, các hợp chất cuối cùng của bảng 18 được tổng hợp từ các chất ban đầu A và B tương ứng.

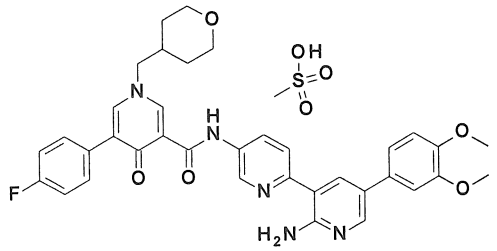
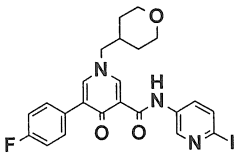
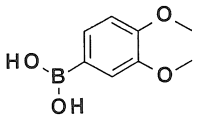
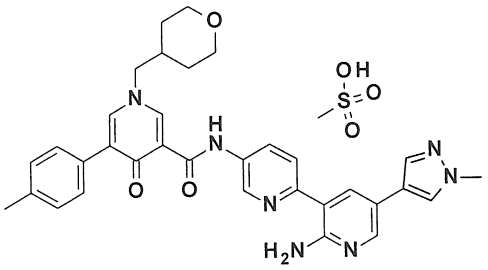
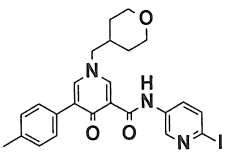
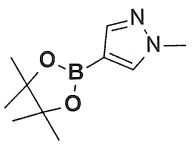
[Bảng 18-1]

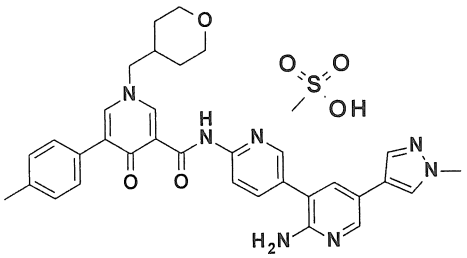
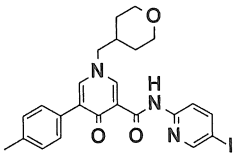
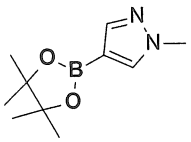
Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu A	Công thức cấu tạo của chất ban đầu B
Ví dụ 89	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,30 (1H, s), 9,04 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,74-8,70 (2H, m),8,58 (1H, s), 8,34-8,30 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,12-8,02 (5H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,10 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,93 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,38-3,28 (2H, m), 2,73 (6H, s), 2,54-2,52 (3H, m), 2,40 (3H, s), 2,20-2,07 (1H, m), 1,59-1,51 (2H, m), 1,48-1,35 (2H, m). MS (ESI) m/z : 601 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 90	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,72 (1H, br s), 8,54 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,93-7,83 (3H, m), 7,59-7,51 (3H, m), 7,17 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 6,98-6,93 (2H, m), 4,06-3,92 (12H, m), 3,38 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,82 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,16-2,04 (1H, m), 1,65-1,56 (2H, m), 1,50-1,36 (2H, m). MS (ESI/APCI) m/z : 632 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 18-2]

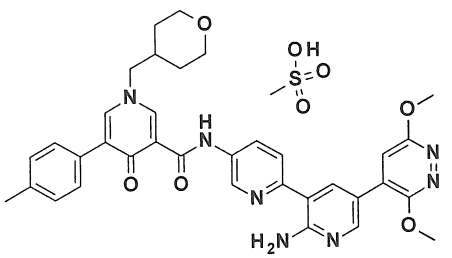
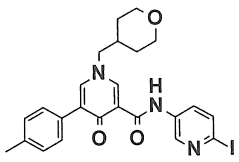
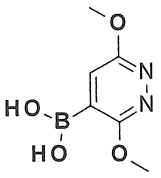
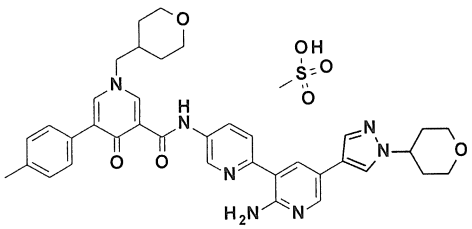
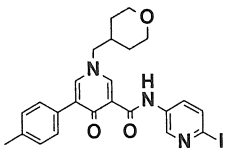
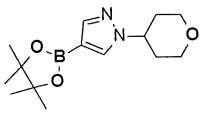
Ví dụ 91	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,26 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,40-8,32 (2H, m), 7,91-7,85 (2H, m), 7,53-7,43 (3H, m), 7,33-7,23 (2H, m), 7,05-6,92 (3H, m), 4,12-3,51 (16H, m), 3,39 (2H, t, J = 11,9 Hz), 2,95 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,20-2,06 (1H, m), 1,68-1,38 (4H, m). MS (ESI/APCI) m/z : 718 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 92	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,26 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,07-8,70 (4H, m), 8,54 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,43-8,37 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38-7,34 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,22 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,91-3,83 (5H, m), 3,82 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,38 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,15-1,99 (1H, m), 1,51-1,43 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m). MS (ESI/APCI) m/z : 633 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 18-3]

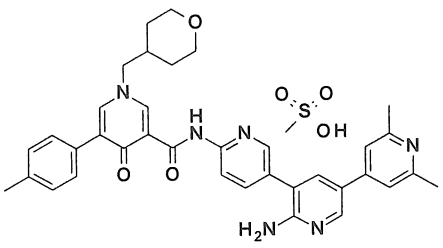
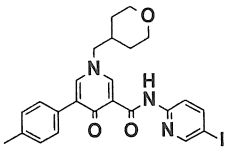
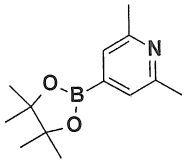
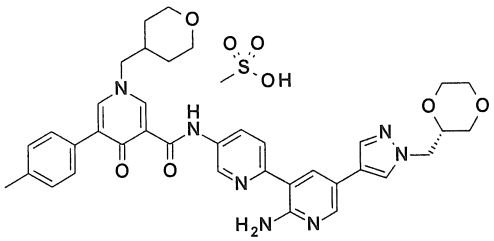
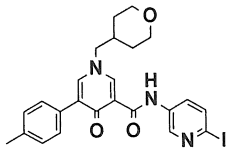
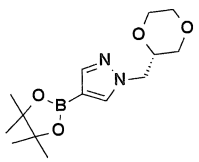
Ví dụ 93	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,33-13,31 (1H, m), 9,11-9,09 (1H, m), 8,84-8,71 (4H, m), 8,41-8,37 (3H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,77-7,71 (2H, m), 7,37-7,28 (4H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,13 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88 (3H, s), 3,87-3,84 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,31-3,23 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,16-2,07 (1H, m), 1,49-1,43 (2H, m), 1,38-1,26 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 636 [(M+H)$^+$].		
Ví dụ 94	 ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 13,40-13,38 (1H, m), 9,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91-8,70 (4H, m), 8,42-8,32 (3H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05-8,04 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,12 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,91-3,83 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,31-3,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,17-2,05 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,38-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 576 [(M+H)$^+$].		

Ví dụ 95	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,38 (1H, s), 8,54-8,35 (3H, m), 7,86-7,75 (3H, m), 7,68-7,41 (5H, m), 7,34-7,19 (3H, m), 4,07-3,85 (7H, m), 3,38 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,93 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,15-2,04 (1H, m), 1,66-1,35 (4H, m). MS (ESI/APCI) m/z : 576 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 18-4]

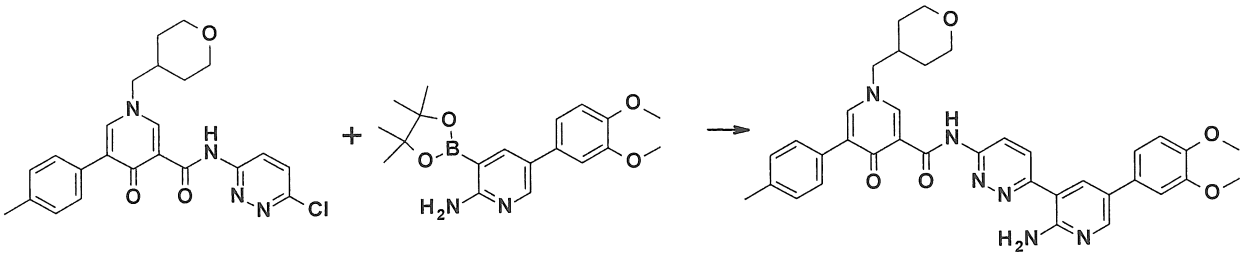
Ví dụ 96	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,37-13,35 (1H, m), 9,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,70-8,67 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,28-8,24 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,61-7,56 (3H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,04 (3H, s), 4,01 (3H, s), 3,90-3,84 (2H, m), 3,31-3,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,38-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 634 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 97	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,41-13,39 (1H, m), 9,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,95-8,72 (4H, m), 8,51-8,50 (1H, m), 8,44-8,35 (2H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,09-8,07 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,49-4,39 (1H, m), 4,13 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,02-3,96 (2H, m), 3,90-3,84 (2H, m), 3,55-3,46 (2H, m), 3,31-3,22 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,17-2,02 (3H, m), 2,01-1,89 (2H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,37-1,25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 646 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 18-5]

Ví dụ 98	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 14,65 (1H, br s), 13,42 (1H, s), 8,76 (2H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,18 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,13 (2H, br s), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,86 (2H, br s), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,90-3,83 (2H, m), 3,33-3,20 (2H, m), 2,64 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,51-1,42 (2H, m), 1,38-1,25 (2H, m). MS (ESI/APCI) m/z : 601 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 99	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,41 (1H, s), 9,13-9,12 (1H, m), 8,98 (2H, br s), 8,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,41-8,39 (3H, m), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,10 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,25-4,12 (4H, m), 3,93-3,85 (3H, m), 3,79-3,74 (2H, m), 3,65 (1H, br d, J = 11,2 Hz), 3,56 (1H, td, J = 11,2, 2,6 Hz), 3,45 (1H, td, J = 11,2, 2,6 Hz), 3,30-3,24 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 662 [$(M+H)^+$].		

(Ví dụ 100) N-{6-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl] pyridazin-3-yl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 73]



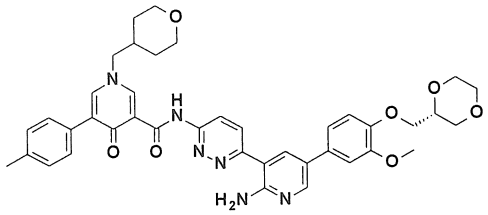
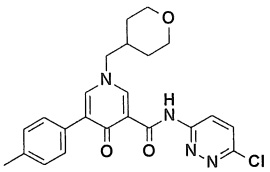
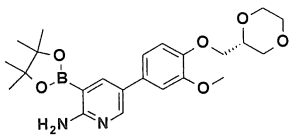
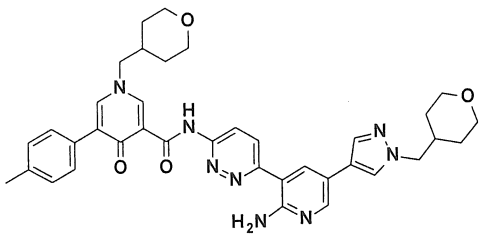
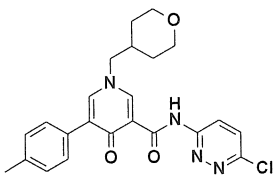
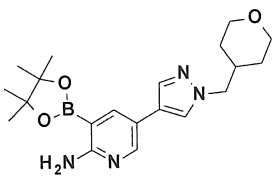
N-(6-clopyridazin-3-yl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (0,0974g, 0,273mmol), tris(dibenzylidenaxeton)paladi(0) (0,0167g, 0,0182mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2,4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos) (0,0348g, 0,0729mmol), và natri carbonat (0,0229g, 0,547mmol), 1,4-dioxan (2,00ml) và nước (0,200ml) được bổ sung vào 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (0,0800g, 0,182mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 100/0 -> 80/20). Sau khi cô dưới áp suất giảm, chất rắn thu được được tạo huyền phù trong etanol, được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất: 58,1%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,94 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,52 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25-8,21 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,48 (2H, s), 7,28-7,23 (4H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,91-3,83 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,37 (3H, s), 2,16-2,07 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,26 (2H, m).

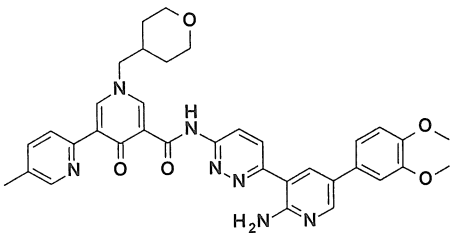
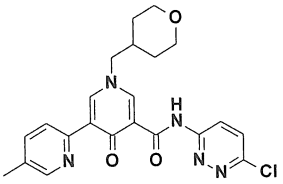
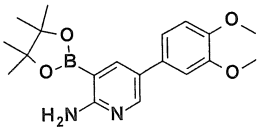
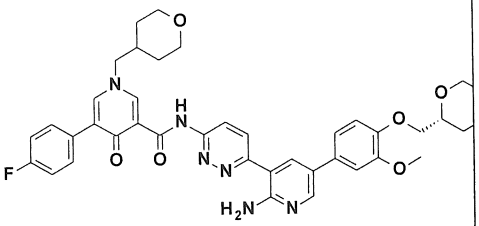
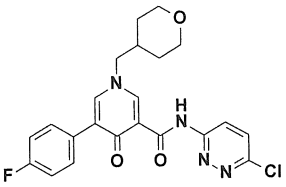
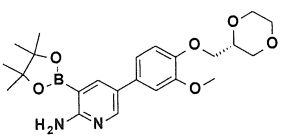
MS (APCI) m/z : 633 [$(M+H)^+$].

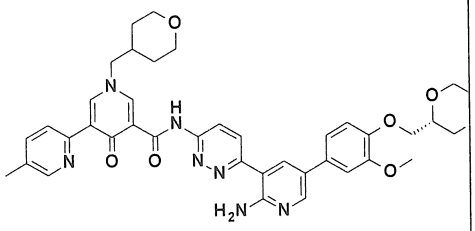
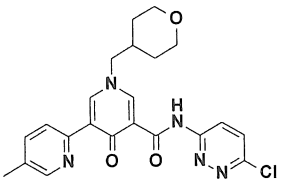
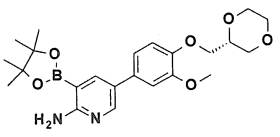
Tương tự, các hợp chất cuối cùng của bảng 19 được tổng hợp từ các chất ban đầu A và B tương ứng.

[Bảng 19-1]

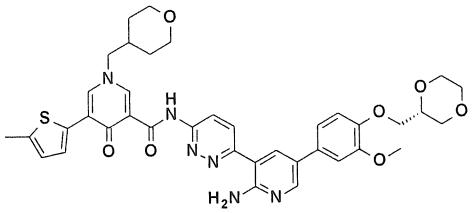
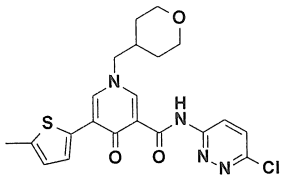
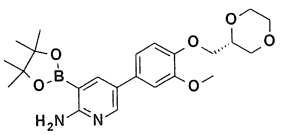
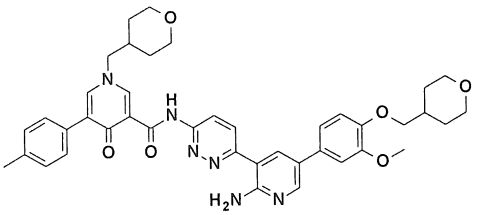
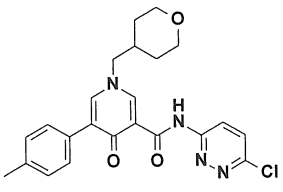
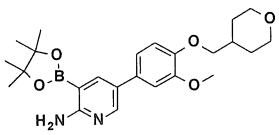
Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu A	Công thức cấu tạo của chất ban đầu B
Ví dụ 101	 ^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 13,94 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,52 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25-8,21 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (2H, s), 7,29-7,21 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,01-3,76 (10H, m), 3,70-3,61 (2H, m), 3,54-3,38 (2H, m), 3,27 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,37 (3H, s), 2,18-2,05 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 719 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 102	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,78 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,84-6,77 (2H, m), 4,07-3,96 (6H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,39 (4H, t, J = 12,0 Hz), 2,41 (3H, s), 2,27-2,05 (2H, m), 1,65-1,35 (8H, m). MS (APCI) m/z : 661 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 19-2]

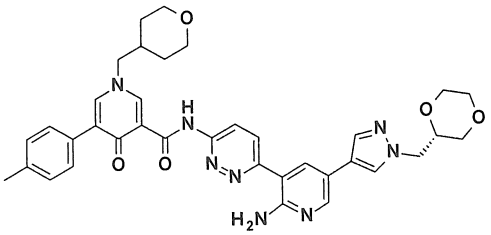
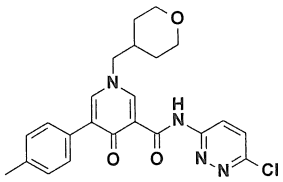
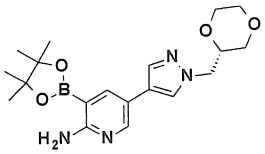
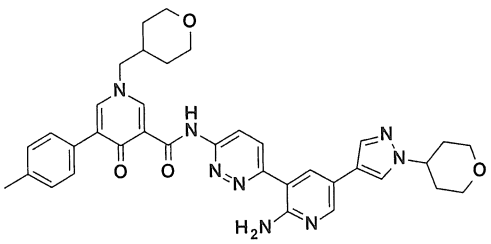
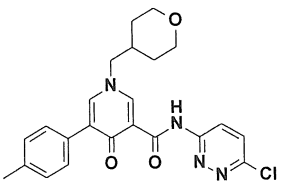
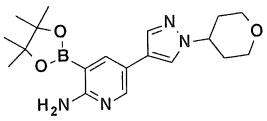
Ví dụ 103	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,91 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,54-8,48 (3H, m), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,50 (2H, s), 7,29-7,23 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,22 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,87-3,84 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,48 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,38-1,27 (2H, m). MS (APCI) m/z : 634 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 104	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,68 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,97-7,94 (2H, m), 7,63-7,60 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18-7,12 (2H, m), 7,07-7,04 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,89-6,86 (2H, m), 4,11-3,65 (15H, m), 3,60-3,53 (1H, m), 3,40 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,16-2,07 (1H, m), 1,62 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,50-1,40 (2H, m). MS (APCI) m/z : 723 [$(M+H)^+$].		

Ví dụ 105	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,92 (1H, s), 8,71-8,65 (2H, m), 8,51 (2H, dd, J = 9,7, 2,4 Hz), 8,45 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,99-7,96 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,08-7,04 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 4,13-3,65 (15H, m), 3,60-3,53 (1H, m), 3,39 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,39 (3H, s), 2,21-2,11 (1H, m), 1,61 (2H, br d, J = 12,8 Hz), 1,51-1,41 (2H, m). MS (APCI) m/z : 720 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 19-3]

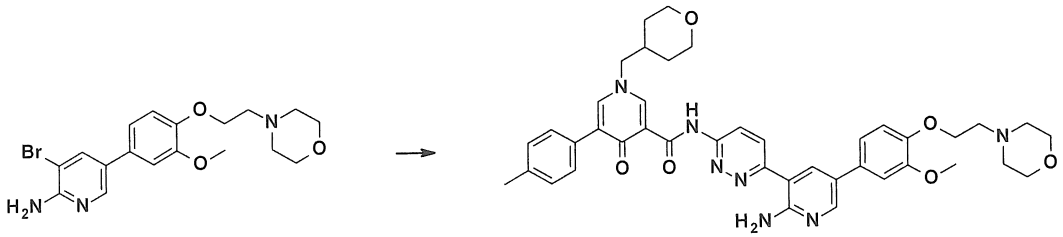
Ví dụ 106	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,65 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,97-7,94 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,07-7,04 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 6,78 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,12-3,65 (15H, m), 3,60-3,53 (1H, m), 3,42-3,36 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,60 (2H, br d, J = 12,8 Hz), 1,50-1,40 (2H, m). MS (APCI) m/z : 725 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 107	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,77 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96-7,93 (2H, m), 7,53-7,48 (3H, m), 7,27-7,25 (2H, m), 7,08-7,05 (2H, m), 6,96-6,85 (3H, m), 4,05-4,01 (4H, m), 3,94 (3H, s), 3,91-3,86 (4H, m), 3,49-3,36 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,24-2,08 (2H, m), 1,83 (2H, br d, J = 13,1 Hz), 1,61 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,52-1,39 (4H, m). MS (APCI) m/z : 717 [$(M+H)^+$].		

[Bảng 19-4]

Ví dụ 108	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,77 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,74 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,84-6,77 (2H, br m), 4,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,07-3,97 (3H, m), 3,89-3,69 (6H, m), 3,64-3,56 (1H, m), 3,43-3,30 (3H, m), 2,41 (3H, s), 2,17-2,05 (1H, m), 1,65-1,56 (2H, m), 1,51-1,39 (2H, m). MS (APCI) m/z : 663 [$(M+H)^+$].		
Ví dụ 109	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,93 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,29 (1H, s), 8,22 (2H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,94 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,45-4,36 (1H, m), 4,12 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,02-3,95 (2H, m), 3,87 (2H, dd, J = 11,0, 3,0 Hz), 3,50 (2H, td, J = 12,0, 3,0 Hz), 3,32-3,23 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,18-1,89 (5H, m), 1,47 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,38-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 647 [$(M+H)^+$].		

(Ví dụ 110) N-[6-(2-amino-5-{3-metoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 74]



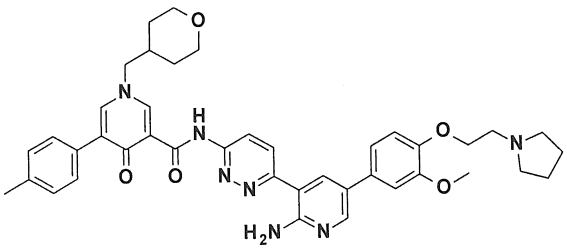
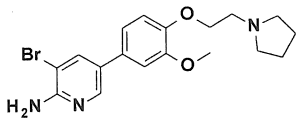
Bis(pinacolato)diboron (0,229g, 0,900mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,0330g, 0,0360mmol), trixyclohexylphosphin (0,0236g, 0,0840mmol), và kali axetat (0,0883g, 0,900mmol), 1,4-dioxan (3,00ml) được bổ sung vào 3-bromo-5-{3-metoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyridin-2-amin (0,245g, 0,600mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. N-(6-clopyridazin-3-yl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (0,175g, 0,399mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-metylen clorua (1:1) (0,0326g, 0,0399mmol), xesi carbonat (0,390g, 1,20mmol), 1,4-dioxan (4,00ml), và nước (0,400ml) được bổ sung vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 100/0 -> 80/20). Sau khi cô dưới áp suất giảm, chất rắn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat, được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,153g, hiệu suất: 52,4%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,77 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96-7,94 (2H, m), 7,53-7,48 (3H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,08-7,05 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,89 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,03 (2H, dd, J = 11,2, 3,3 Hz), 3,94 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,76 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,63-2,61 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,15-2,07 (1H, m), 1,62-1,60 (2H, br d, J = 11,2 Hz), 1,49-1,39 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 732 [$(M+H)^+$].

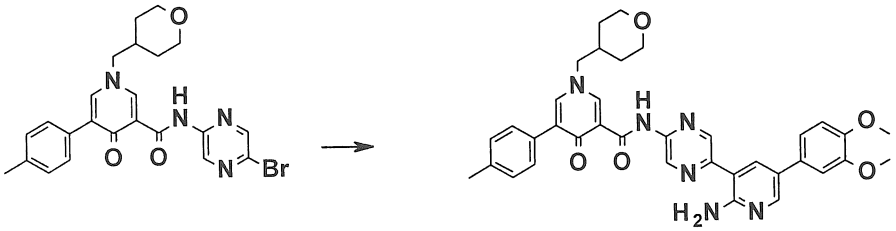
Tương tự, hợp chất cuối cùng của bảng 20 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 20]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 111	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,77 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96-7,94 (2H, m), 7,53-7,48 (3H, m), 7,26 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,08-7,04 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,88 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,03 (2H, dd, J = 11,5, 3,6 Hz), 3,94 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,67-2,63 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,84-1,80 (4H, m), 1,62-1,59 (2H, br d, J = 12,1 Hz), 1,49-1,39 (2H, m). MS (APCI) m/z : 716 [$(M+H)^+$].	

(Ví dụ 112) N-{5-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]pyrazin-2-yl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 75]



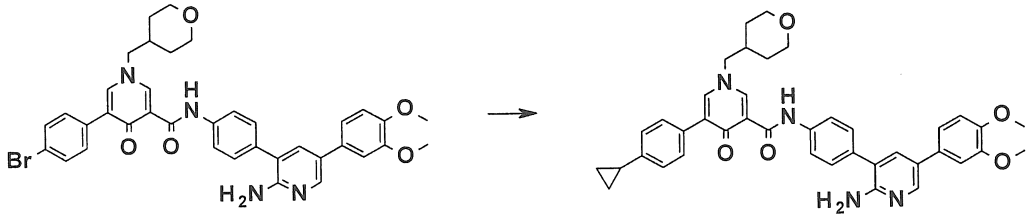
N-(5-bromopyrazin-2-yl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (0,100g, 0,207mmol), phức chất[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-metylen clorua (1:1) (0,0169g, 0,0207mmol), và xesi carbonat (0,202g, 0,621mmol), 1,4-dioxan (2,00ml) và nước (0,400ml) được bổ sung vào 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (0,111g, 0,310mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 100/0 -> 90/10). Sau khi cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hóa cứng sử dụng etyl axetat và dietyl ete, và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,111g, hiệu suất: 84,8%) ở dạng chất rắn.

1H-NMR (DMSO-D6) δ: 13,61 (1H, s), 9,58 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29-7,23 (6H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,13 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,89-3,85 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,16-2,07 (1H, m), 1,49-1,44 (2H, m), 1,37-1,27 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 633 [$(M+H)^+$].

(Ví dụ 113) N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-xyclopropylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 76]



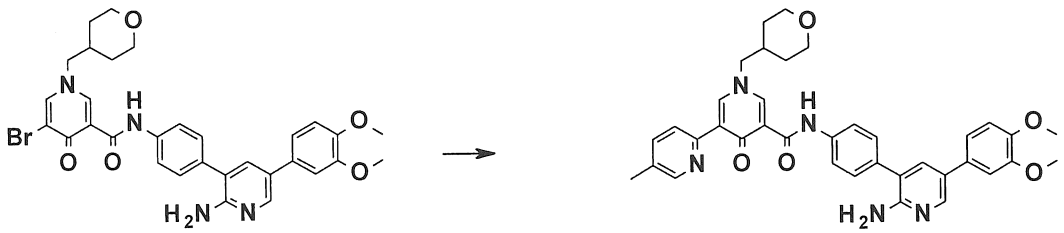
Axit xyclopropylboronic (0,0648g, 0,755mmol), trixyclohexylphosphin (0,0282g, 0,101mmol), trikali phosphat (0,374g, 1,76mmol), và nước (1,00ml) được bổ sung vào huyền phù chứa N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-bromophenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (0,350g, 0,503mmol) trong toluen (5,00ml), và hỗn hợp phản ứng được sục nitơ. Sau đó, paladi(II) axetat (0,0113g, 0,0503mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C. Sau đó, 1,4-dioxan (2,00ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự như trên đây trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 100/0 -> 85/15) và được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (NOMURA Develosil Combi, axetonitril/nước/0,1% axit formic). Dung môi hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm, và sau đó, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào phần cặn. Chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,200g, hiệu suất: 60,5%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,11 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58-7,52 (4H, m), 7,20-7,14 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,76 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,16-2,04 (1H, m), 2,00-1,93 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,35-1,26 (2H, m), 1,02-0,97 (2H, m), 0,73-0,69 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 657[$(M+H)^+$].

(Ví dụ 114) N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit

[Công thức 77]



Axit 5-metylpyridin-2-boronic N-phenyldietanolamin este (0,480g, 1,70mmol), và đồng(I) iodua (0,0762g, 0,400mmol), toluen (6,00ml), metanol (1,85ml), và dung dịch chứa kali carbonat (1,84g, 13,3mmol) trong nước (1,20ml) được bổ sung vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (0,620g, 1,00mmol), và hỗn hợp phản ứng được sục nitơ. Sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,116g, 0,100mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, etyl axetat và nước được bổ sung vào đó. Chất không tan được lọc hết. Chất lọc được chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn

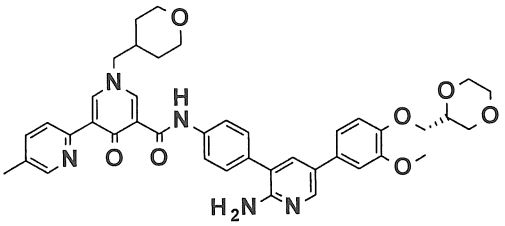
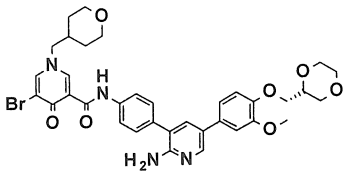
thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 85/15). Sau khi cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hóa cứng bằng cách bổ sung etyl axetat, và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,229g, hiệu suất: 36,2%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,98 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19-7,13 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,69 (2H, s), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,52 (3H, s), 2,17-2,07 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 11,0 Hz), 1,37-1,26 (2H, m).

MS (APCI) m/z: 632 [$(M+H)^+$].

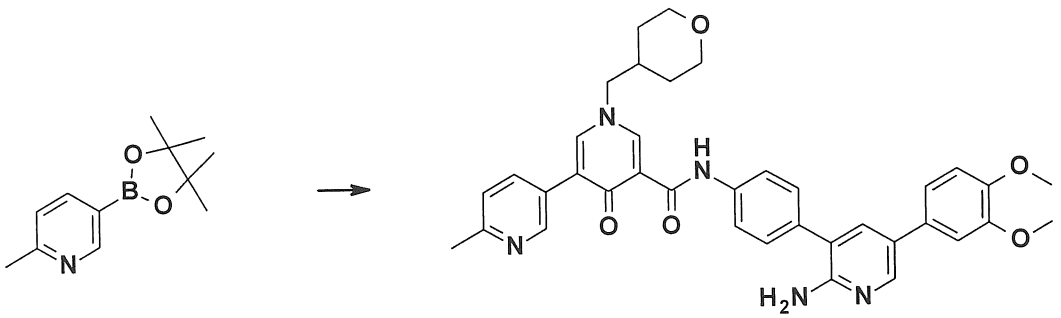
Tương tự, hợp chất cuối cùng của bảng 21 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 21]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 115	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,07 (1H, s), 8,76-8,68 (2H, m), 8,51-8,47 (2H, m), 8,26 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72-7,70 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,70 (2H, s), 4,20 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,98-3,75 (10H, m), 3,69-3,60 (2H, m), 3,53-3,46 (1H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,27 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,36 (3H, s), 2,12-2,02 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 11,0 Hz), 1,37-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 718 [$(M+H)^+$].	

(Ví dụ 116) N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-6'-metyl-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydro-3,3'-bipyridin-5-carboxamit

[Công thức 78]



2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (0,212g, 0,969mmol), xesi carbonat (0,631g, 1,94mmol), và phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-metylen clorua (1:1)

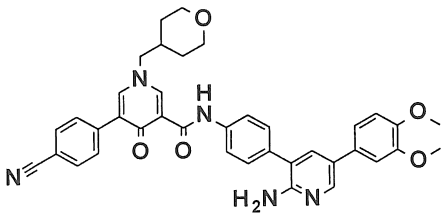
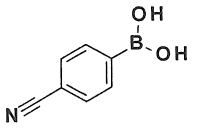
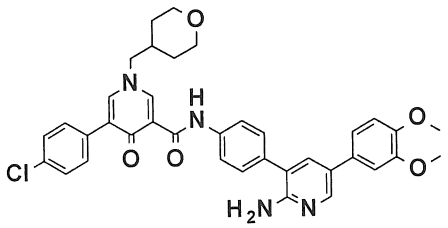
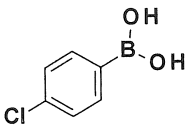
(0,0527g, 0,0646mmol), 1,4-dioxan (5,00ml) và nước (1,00ml) trong môi trường nitơ được bổ sung vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (0,400g, 0,646mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó. Chất không tan được lọc hết. Chất lọc được chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 90/10) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 5/95). Sau khi cô dưới áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (NOMURA Develosil Combi, axetonitril/nước/0,1% axit formic). Dung môi hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm, và sau đó, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào phần cặn, tiếp theo được tách bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Lọc và cô dưới áp suất giảm được thực hiện để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,129g, hiệu suất: 31,6%) ở dạng vô định hình.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,08 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,51-8,47 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,14 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,69 (2H, s), 4,20 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,36 (3H, s), 2,11-2,03 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 11,0 Hz), 1,37-1,26 (2H, m).

MS (APCI) m/z: 632 [$(M+H)^+$].

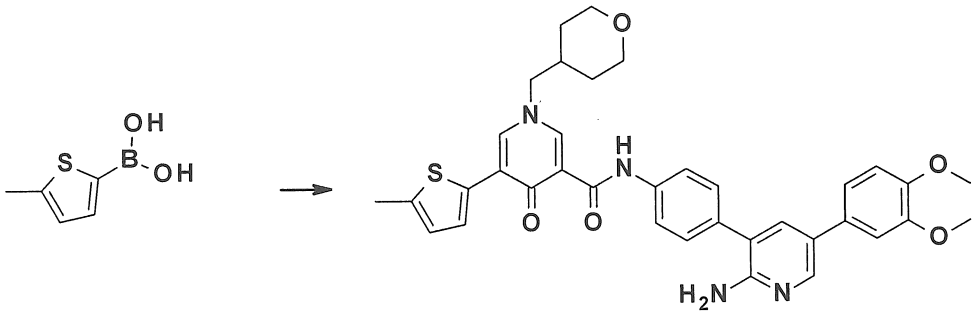
Tương tự, các hợp chất cuối cùng của bảng 22 được tổng hợp từ các chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 22]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 117	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,92 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96-7,91 (4H, m), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61-7,52 (3H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,68 (2H, s), 4,12 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,89-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,17-2,06 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,27 (2H, m). MS (APCI) m/z : 642 [$(M+H)^+$].	
Ví dụ 118	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,01 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27-8,25 (2H, m), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,54-7,52 (4H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,69 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,17-2,05 (1H, m), 1,46 (2H, br d, J = 11,5 Hz), 1,36-1,26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 651 [$(M+H)^+$].	

(Ví dụ 119) N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(5-metylthiophen-2-yl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

[Công thức 79]



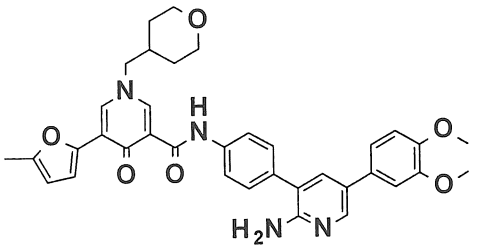
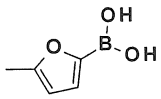
Axit (5-metyl-2-thienyl)boronic (0,055g, 0,387mmol), kali carbonat (0,134g, 0,969mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,0373g, 0,0323mmol), 1,2-dimetoxyetan (5,00ml) và nước (0,500ml) được bổ sung vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (0,200g, 0,323mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và sau đó được để nguội. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêmnước được bổ sung, tiếp theo được tách bằng metylen clorua ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 80/20) và được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 93/7). Hợp chất thu được được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (NOMURA Develosil Combi, axetonitril/nước/0,1% axit formic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0860g, hiệu suất: 41,8%) ở dạng chất rắn.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,90 (1H, s), 8,69-8,66 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,57-7,54 (3H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87-6,85 (1H, m), 5,70 (2H, s), 4,14 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,49 (3H, s), 2,16-2,10 (1H, m), 1,45 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,38-1,27 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 637 [$(M+H)^+$].

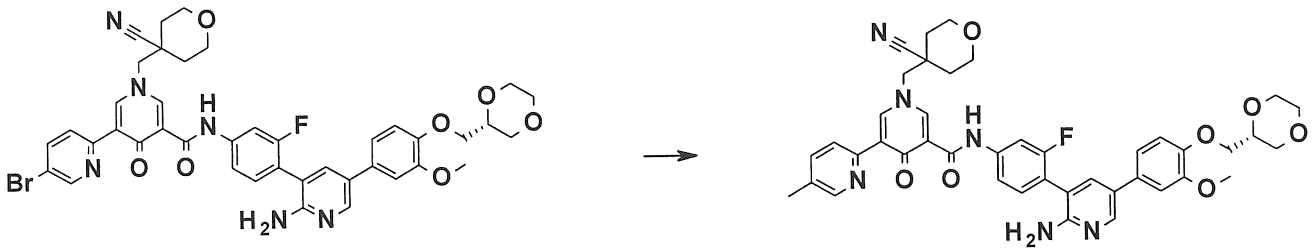
Tương tự, hợp chất cuối cùng của bảng 23 được tổng hợp từ chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 23]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 120	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,97 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62-7,53 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20-7,14 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,26-6,25 (1H, m), 5,70 (2H, s), 4,19 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,88-3,83 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,38 (3H, s), 2,13-2,04 (1H, m), 1,44 (2H, br d, J = 10,3 Hz), 1,37-1,27 (2H, m). MS (APCI) m/z : 621 [$(M+H)^+$].	

(Ví dụ 121) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-1'-[(4-xyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]-5-metyl-4'-oxo-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit

[Công thức 80]



Phức chất[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-metylen clorua (1:1) (0,0228g, 0,0279mmol), và xesi carbonat (0,272g, 0,836mmol), 1,4-dioxan (5,00ml), nước (0,500ml), và dung dịch chứa trimetylboroxine 50%

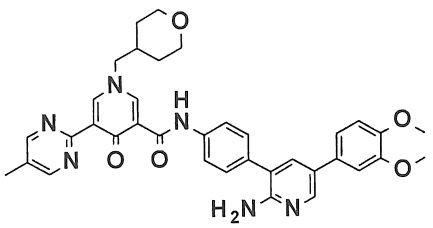
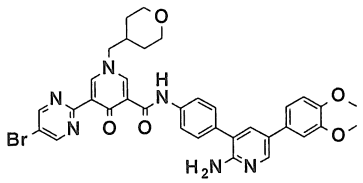
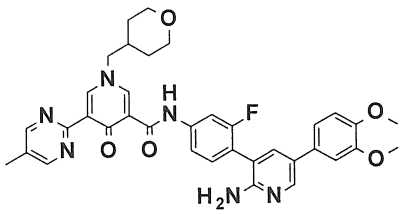
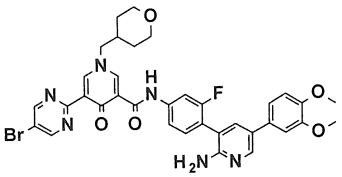
trong tetrahydrofuran (3,5mol/l, 0,0960ml, 0,334mmol) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-bromo-1'-[(4-xyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]-4'-oxo-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (0,230g, 0,279mmol) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và etyl axetat được bổ sung vào đó. Chất không tan được lọc hết. Chất lọc được chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc và cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 80/20) và sau đó được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel amino (Yamazen Corp., etyl axetat/metanol = 99/1 -> 93/7) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,145g, hiệu suất: 68,4%) ở dạng vô định hình.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,07 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,52-8,48 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 12,1, 2,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50-7,42 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,71 (2H, s), 4,70 (2H, s), 3,97-3,74 (10H, m), 3,69-3,60 (2H, m), 3,52-3,32 (4H, m), 2,36 (3H, s), 1,88-1,77 (4H, m).

MS (APCI) m/z : 761 [$(M+H)^+$].

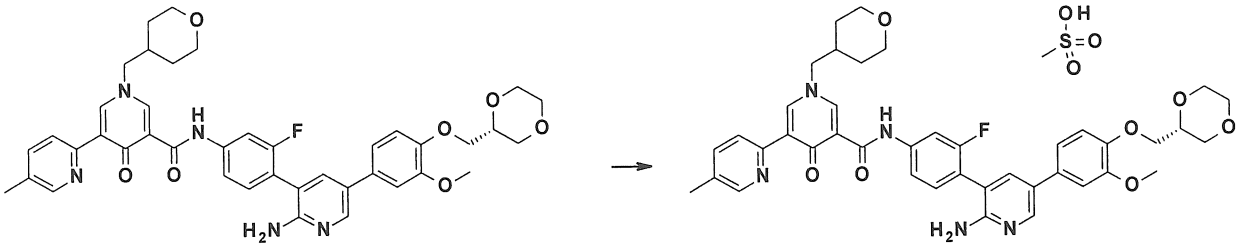
Tương tự, các hợp chất cuối cùng của bảng 24 được tổng hợp từ các chất ban đầu tương ứng.

[Bảng 24]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 122	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,84 (1H, s), 8,74 (2H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,72-4,64 (2H, m), 4,07-3,99 (2H, m), 3,97-3,89 (10H, m), 3,39 (2H, t, J = 11,8 Hz), 2,39 (3H, s), 2,21-2,09 (1H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,53-1,39 (2H, m). MS (APCI) m/z:633 [$(M+H)^+$].	
Ví dụ 123	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,96 (1H, s), 8,74 (2H, s), 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,59-4,52 (2H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,97-3,89 (8H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,21-2,08 (1H, m), 1,66-1,54 (2H, m), 1,52-1,39 (2H, m). MS (APCI) m/z :651 [$(M+H)^+$].	

(Ví dụ 124) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit metansulfonat (chất rắn vô định hình)

[Công thức 81]



Dung dịch chứa axit metansulfonic (2,11ml, 3,12g, 32,5mmol) trong etanol (36,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (23,9g, 32,5mmol) trong metylen clorua (110ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, chất rắn vô định hình thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat, được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,7g, hiệu suất: 95,1%) ở dạng vô định hình.

1H-NMR (DMSO-D6) δ: 13,27 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03-7,99 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,59-7,51 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,21 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,01-3,93 (2H, m), 3,90-3,74 (8H, m), 3,69-3,24 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,28 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 736[$(M+H)^+$].

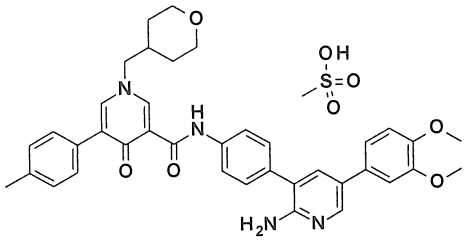
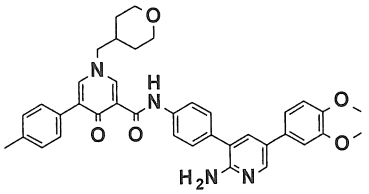
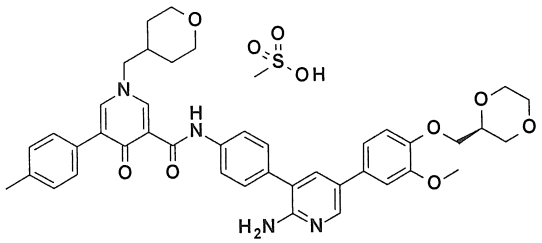
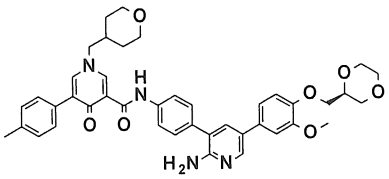
Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1{,}0CH_3SO_3H \cdot 1{,}0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 59,35; H, 5,69; N, 8,24; F, 2,24; S, 3,77.

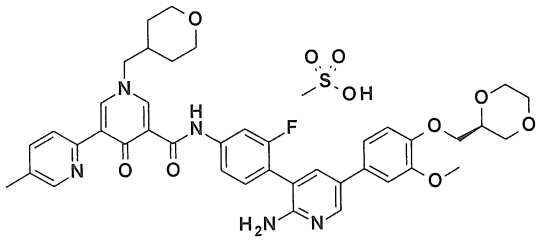
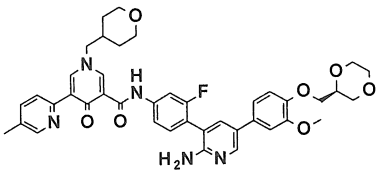
Theo thực nghiệm C, 59,38; H, 5,80; N, 8,10; F, 2,23; S, 3,71.

Tương tự, mỗi mesylat của bảng 25 được thu ở dạng chất rắn vô định hình từ các chất ban đầu tương ứng.

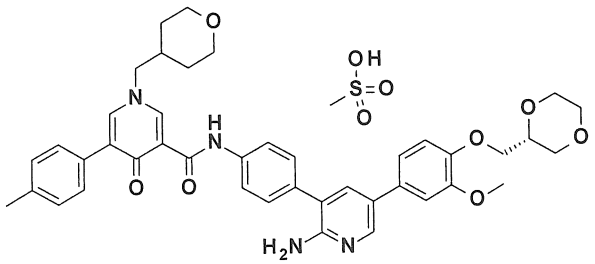
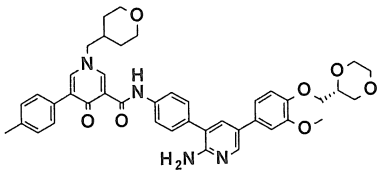
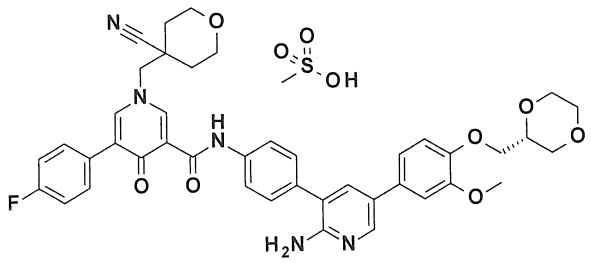
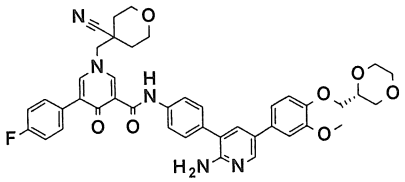
[Bảng 25-1]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 125	(chất rắn vô định hình)  ^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 13,70 (1H, br s), 13,23 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65-7,56 (6H, m), 7,32-7,26 (4H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,90-3,84 (5H, m), 3,80 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,36 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,17-2,04 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 11,0 Hz), 1,38-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 631 [$(M+H)^+$]. Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{38}H_{38}N_4O_5 \cdot 1{,}0CH_3SO_3H \cdot 2{,}1H_2O$ Theo lý thuyết: C, 61,26; H, 6,09; N,7,33; S,4,19. Theo thực nghiệm C, 60,99; H,5,96; N,7,13; S; 4,48.	
Ví dụ 126	(chất rắn vô định hình)  ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,97 (1H, s), 8,65 (1H, br s), 7,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,91-7,85 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,44 (4H, dd, J = 18,5, 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,02-6,95 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,11-3,92 (9H, m), 3,90 (3H, s), 3,88-3,63 (5H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 3,44-3,34 (2H, m), 2,91 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,20-2,06 (1H, m), 1,65-1,57 (2H, m), 1,52-1,38 (2H, m) MS (ESI) m/z : 717 [$(M+H)^+$]	

[Bảng 25-2]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo ví dụ Dữ liệu thực nghiệm về Ví dụ	Công thức cấu tạo của chất ban đầu
Ví dụ 127	(chất rắn vô định hình)  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,35-8,32 (2H, m), 8,03-8,00 (1H, m), 7,84-7,83 (1H, m), 7,69 (2H, s), 7,56-7,52 (2H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,22 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,05-3,60 (12H, m), 3,52-3,37 (2H, m), 3,27 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,39 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,14-2,03 (1H, m), 1,47 (2H, br d, J = 10,9 Hz), 1,37-1,27 (2H, m). MS (APCI) m/z : 736[$(M+H)^+$].	

[Bảng 25-3]

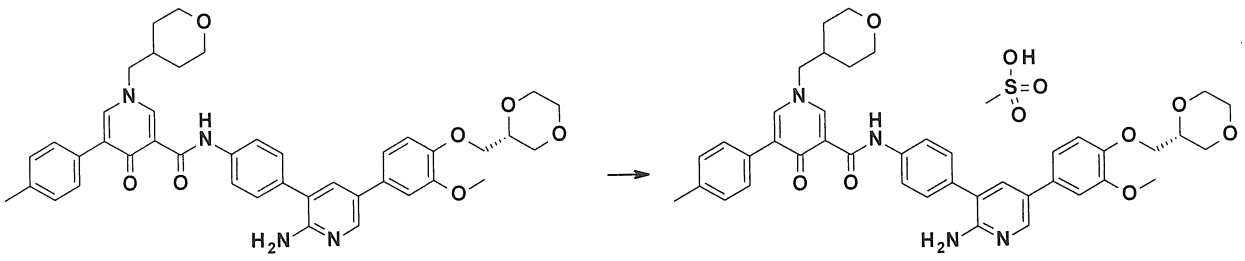
Ví dụ 128	(chất rắn vô định hình)  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,74 (1H, br s), 13,23 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,71-7,55 (6H, m), 7,35-7,25 (4H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,04-3,24 (16H, m), 2,38 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,17-2,04 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 11,0 Hz), 1,38-1,25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 717 [$(M+H)^+$]. Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1{,}0CH_3SO_3H \cdot 1{,}0H_2O$ Theo lý thuyết: C, 62,15; H, 6,06; N, 6,74; S, 3,86. Theo thực nghiệm C, 62,13; H, 6,21; N, 6,64; S; 3,86.	
Ví dụ 129	(chất rắn vô định hình)  ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,79 (1H, br s), 8,64 (1H, br s), 7,88-7,80 (2H, m), 7,80-7,73 (2H, m), 7,62 (2H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,02-6,94 (2H, m), 6,94-6,90 (1H, m), 4,41 (2H, s), 4,09-3,91 (8H, m), 3,91-3,62 (10H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 2,94 (3H, s), 2,08-1,94	

	(2H, m), 1,92-1,82 (2H, m). MS(APCI)m/z:746[$(M+H)^+$]. Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{40}FN_5O_7 \cdot 2,0CH_3SO_3H \cdot 1,0H_2O$ Theo lý thuyết: C,58,83; H,5,51; N,7,98;F,2,16; S, 3,65. Theo thực nghiệm C,59,02; H,5,65; N,7,69;F,2,13; S, 3,88.	

Sau đây, N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit là hợp chất của ví dụ 1, và N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit là hợp chất của ví dụ 34.

(Ví dụ 130) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit metansulfonat hydrat

[Công thức 82]



N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (46,3g, 62,6mmol) được tạo huyền phù trong axeton (244ml). Huyền phù này được bổ sung thêm nước (27,0ml). Axit metansulfonic (4,27ml, 65,8mmol) được bổ sung theo từng phần

nhỏ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 giờ và sau đó được lọc hết bằng phễu Buchner. Chất rắn được gom lại bằng cách lọc được rửa bằng hỗn hợp nước/axeton (nước/axeton = 1/9) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (47,5g, hiệu suất: 87,5%) ở dạng chất rắn tinh thể.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60-7,52 (6H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27 (3H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,01-3,93 (2H, m), 3,89-3,22 (14H, m), 2,36 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,17-2,04 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 11,0 Hz), 1,37-1,25 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 717 [$(M+H)^+$].

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1{,}0CH_3SO_3H \cdot 3{,}0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 59,57; H, 6,28; N, 6,46; S, 3,70.

Theo thực nghiệm C, 59,75; H, 6,29; N, 6,48; S, 3,76.

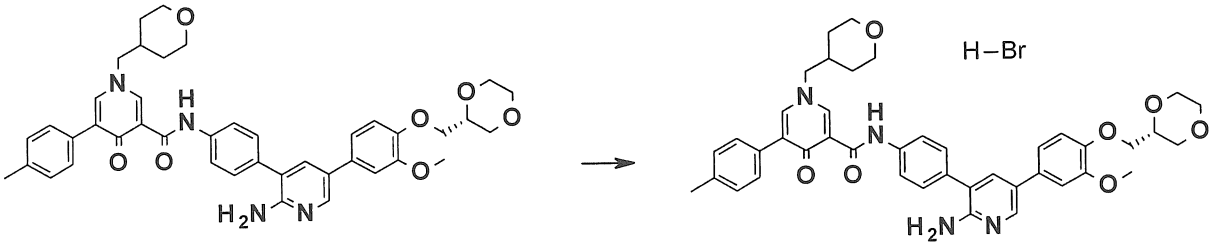
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.1, và các đỉnh có cường độ tương đối là 22 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 26.

[Bảng 26]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,74	23,61	42	6	14,78	5,99	24
2	7,56	11,68	49	7	15,60	5,68	22
3	8,96	9,86	30	8	16,16	5,48	23
4	11,38	7,77	100	9	18,70	4,74	45
5	12,36	7,16	24	10	24,10	3,69	35

(Ví dụ 131) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydrobromua hydrat

[Công thức 83]



Metanol (3,99ml) và nước (633 µl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (250mg, 349µmol). Sau đó, dung dịch nước axit hydrobromic 1,00mol/l (365 µl, 365 µmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 21 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (243mg, hiệu suất: 81,4%) ở dạng chất rắn tinh thể.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60-7,55 (4H, m), 7,50 (2H, br s), 7,31 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,29-7,23 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,12 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,01-3,93 (2H, m), 3,89-3,24 (14H, m), 2,36 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 12,5 Hz), 1,37-1,25 (2H, m).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1HBr \cdot 3,3H_2O$

Theo lý thuyết: C, 58,85; H, 6,07; N, 6,53; Br, 9,32.

Theo thực nghiệm C, 58,91; H, 5,98; N, 6,58; Br, 9,42.

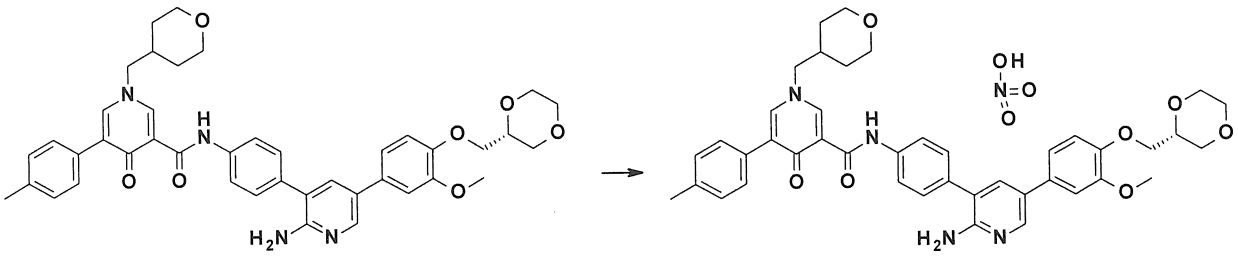
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.2, và các đỉnh có cường độ tương đối là 19 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 27.

[Bảng 27]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,84	22,99	61	6	15,48	5,72	49
2	7,72	11,44	99	7	16,70	5,30	50
3	9,40	9,40	60	8	18,88	4,70	34
4	11,62	7,61	100	9	19,32	4,59	22
5	14,92	5,93	19	10	24,40	3,65	32

(Ví dụ 132) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit nitrat hydrat

[Công thức 84]



Metanol (1,49ml) và nước (9,10 µl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (249mg, 347µmol). Sau đó, dung dịch nước axit nitric 1,00mol/l (364µl, 364µmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 21 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết

bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (252mg, hiệu suất: 87,0%) ở dạng chất rắn tinh thể.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60-7,55 (4H, m), 7,49 (2H, br s), 7,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29-7,24 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,01-3,93 (2H, m), 3,90-3,22 (14H, m), 2,36 (3H, s), 2,17-2,04 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 12,5 Hz), 1,38-1,26 (2H, m).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1HNO_3 \cdot 3H_2O$

Theo lý thuyết: C, 60,49; H, 6,16; N, 8,40.

Theo thực nghiệm C, 60,58; H, 6,15; N, 8,43.

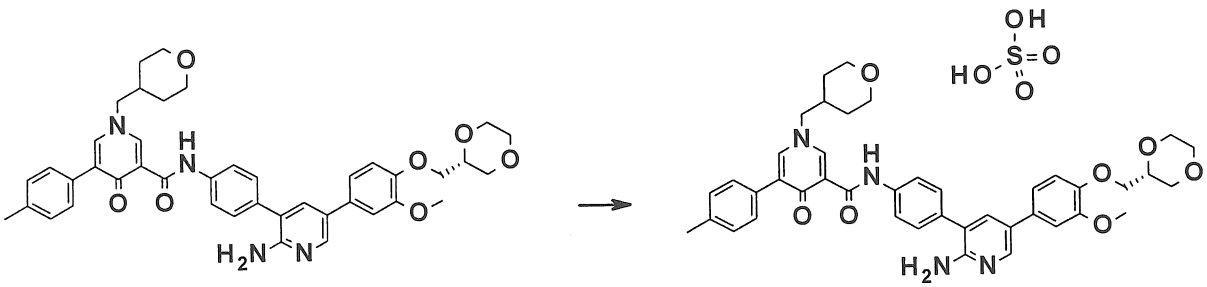
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.3, và các đỉnh có cường độ tương đối là 34 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 28.

[Bảng 28]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,82	23,11	52	6	15,26	5,80	38
2	7,66	11,53	82	7	15,54	5,70	44
3	9,28	9,52	77	8	16,62	5,33	37
4	9,52	9,28	44	9	19,24	4,61	34
5	11,54	7,66	100	10	24,56	3,62	72

(Ví dụ 133) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit sulfat hydrat

[Công thức 85]



Metanol (3,98ml) và nước (632µl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (249mg, 347µmol). Sau đó, dung dịch nước axit sulfuric 1,00mol/l (363µl, 363µmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 21 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (271mg, hiệu suất: 90,4%) ở dạng chất rắn tinh thể.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,20 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (4H, t, J = 8,5 Hz), 7,30-7,03 (7H, m), 4,11 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,01-3,92 (2H, m), 3,91-3,21 (14H, m), 2,36 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 12,5 Hz), 1,37-1,25 (2H, m).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 0,75H_2SO_4 \cdot 4H_2O$

Theo lý thuyết: C, 58,49; H, 6,25; N, 6,50; S, 2,79.

Theo thực nghiệm C, 58,53; H, 6,13; N, 6,52; S, 2,80.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.4, và các đỉnh có cường độ tương đối là 13 hoặc

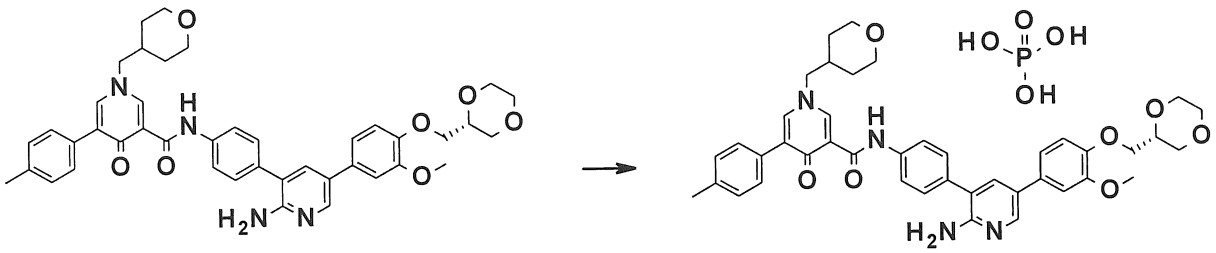
cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 29.

[Bảng 29]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,74	23,61	72	6	12,38	7,14	13
2	7,56	11,68	100	7	14,68	6,03	25
3	8,92	9,91	38	8	15,64	5,66	41
4	9,58	9,22	50	9	16,06	5,51	21
5	11,36	7,78	54	10	24,38	3,65	16

(Ví dụ 134) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit phosphat hydrat

[Công thức 86]



Metanol (501 μL) và nước (1,28ml) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (251mg, 350 μmol). Sau đó, dung dịch nước axit phosphoric 0,504mol/l (729 μl, 367 μmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng

cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (254mg, hiệu suất: 82,8%) ở dạng chất rắn tinh thể.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,11 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,73 (2H, br s), 4,11 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,98-3,90 (2H, m), 3,89-3,22 (14H, m), 2,36 (3H, s), 2,16-2,04 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 11,5 Hz), 1,37-1,25 (2H, m).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1,0H_3PO_4 \cdot 3,5H_2O$

Theo lý thuyết: C, 57,46; H, 6,20; N, 6,38; P, 3,53.

Theo thực nghiệm C, 57,41; H, 6,20; N, 6,41; P, 3,41.

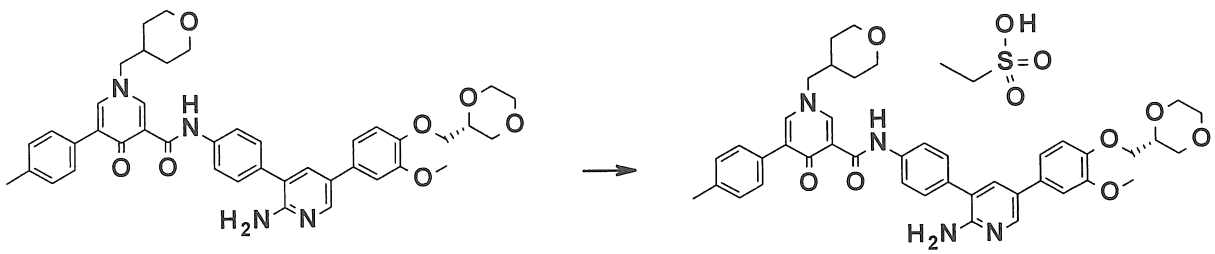
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.5, và các đỉnh có cường độ tương đối là 20 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 30.

[Bảng 30]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,74	23,61	76	6	14,56	6,08	59
2	7,56	11,68	90	7	15,74	5,63	59
3	8,80	10,04	57	8	23,68	3,75	20
4	9,56	9,24	100	9	24,34	3,65	21
5	11,34	7,80	22	10	24,68	3,60	23

(Ví dụ 135) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit etansulfonat hydrat

[Công thức 87]



Metanol (1,00ml) và nước (3,65ml) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (251mg, 350 μmol). Sau đó, dung dịch nước axit etansulfonic 1,00mol/l (368 μl, 368 μmol) được bổ sung vào đó. Lượng nhỏ mầm tinh thể thu được bằng phương pháp được đưa ra dưới đây được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 21 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (265mg, hiệu suất: 81,8%) ở dạng chất rắn tinh thể.

Phương pháp thu được mầm tinh thể

Metanol (41,6μL) và nước (151μl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (10,4mg, 14,5μmol). Sau đó, dung dịch nước axit etansulfonic 1,00mol/l (15,2μl, 15,2μmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được mầm tinh thể (10,9mg).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,20 (2H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61-7,49 (6H,

m), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29-7,24 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,01-3,93 (2H, m), 3,87-3,24 (14H, m), 2,41-2,31 (5H, m), 2,16-2,04 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 11,5 Hz), 1,37-1,25 (2H, m), 1,06 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1,0C_2H_5SO_3H \cdot 5,5H_2O$

Theo lý thuyết: C, 57,07; H, 6,64; N, 6,05; S, 3,46.

Theo thực nghiệm C, 57,13; H, 6,78; N, 6,08; S, 3,60.

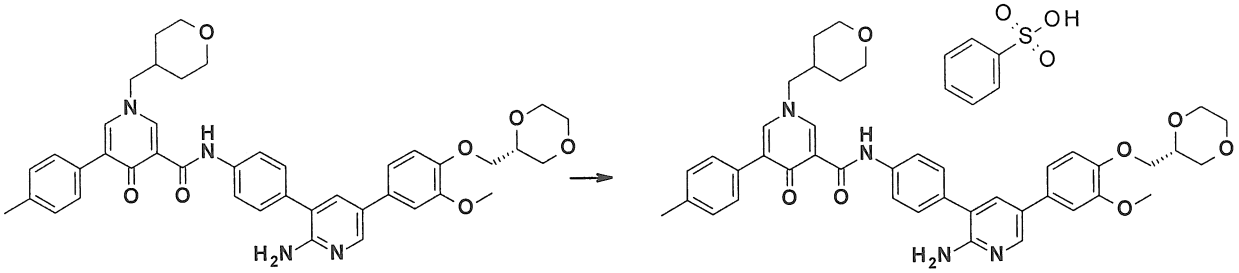
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.6, và các đỉnh có cường độ tương đối là 5 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 31.

[Bảng 31]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	6,72	13,14	6	6	17,88	4,96	5
2	7,90	11,18	100	7	19,00	4,67	5
3	12,02	7,36	42	8	19,80	4,48	9
4	13,40	6,60	10	9	21,26	4,18	9
5	16,90	5,24	13	10	24,18	3,68	6

(Ví dụ 136) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit benzensulfonat hydrat

[Công thức 88]



Metanol (1,00ml) và nước (3,64ml) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (250mg, 349µmol). Sau đó, dung dịch nước axit benzensulfonic 1,00mol/l (366µl, 366µmol) được bổ sung vào đó. Huyền phù được điều chế từ đó sử dụng máy rửa siêu thanh, sau đó được khuấy ở 40°C trong khoảng 21 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút, và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (287mg, hiệu suất: 88,3%) ở dạng chất rắn tinh thể.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61-7,55 (6H, m), 7,44 (2H, br s), 7,35-7,24 (7H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,01-3,93 (2H, m), 3,90-3,22 (14H, m), 2,36 (3H, s), 2,17-2,04 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 11,6 Hz), 1,31 (2H, td, J = 12,2, 8,5 Hz).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1{,}0C_6H_5SO_3H \cdot 3H_2O$

Theo lý thuyết: C, 62,05; H, 6,08; N, 6,03; S, 3,45.

Theo thực nghiệm C, 62,18; H, 6,07; N, 6,08; S, 3,46.

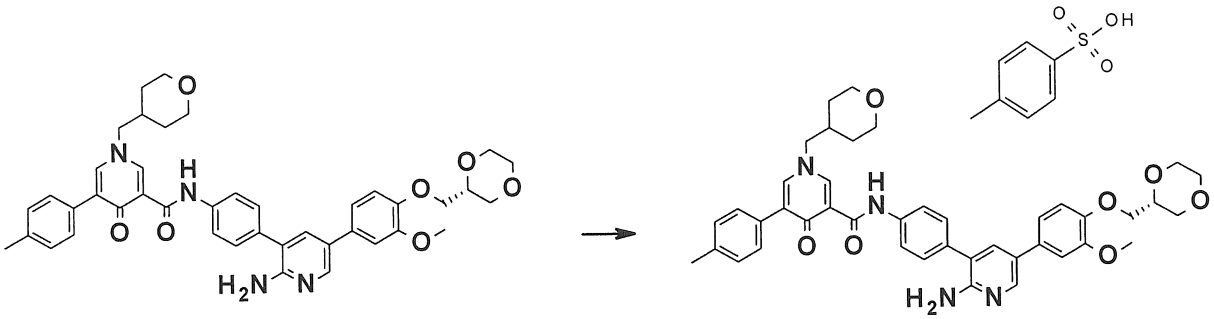
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.7, và các đỉnh có cường độ tương đối là 29 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 32.

[Bảng 32]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	9,22	9,58	82	6	15,78	5,61	30
2	10,60	8,34	29	7	17,50	5,06	46
3	10,82	8,17	35	8	18,66	4,75	48
4	11,10	7,96	42	9	21,02	4,22	100
5	13,40	6,60	52	10	26,10	3,41	37

(Ví dụ 137) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit p-toluensulfonat

[Công thức 89]



Metanol (2,14ml) và nước (145 µl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (268mg, 373µmol). Sau đó, dung dịch nước axit p-toluensulfonic 1,00mol/l (390µl, 390µmol) được bổ sung vào đó. Lượng nhỏ mầm tinh thể thu được bằng phương pháp được đưa ra dưới đây được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 21 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng

đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (255mg, hiệu suất: 77,0%) ở dạng chất rắn tinh thể.

Phương pháp thu được mầm tinh thể

Metanol (165µl) và nước (26,2µl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (10,3mg, 14,4 µmol). Sau đó, dung dịch nước axit p-toluensulfonic 1,00mol/l (15,0µl, 15,0µmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được mầm tinh thể (10,7mg).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,60-7,45 (8H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29-7,24 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,11 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,02-3,93 (2H, m), 3,90-3,22 (14H, m), 2,36 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,16-2,04 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 11,5 Hz), 1,37-1,25 (2H, m).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1{,}0C_7H_7SO_3H$

Theo lý thuyết: C, 66,19; H, 5,89; N, 6,30; S, 3,61.

Theo thực nghiệm C, 65,91; H, 5,97; N, 6,26; S, 3,59.

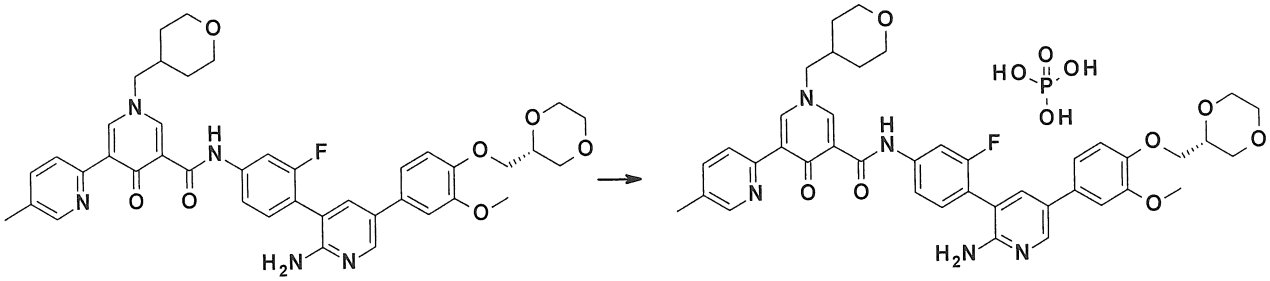
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.8, và các đỉnh có cường độ tương đối là 23 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 33.

[Bảng 33]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	4,18	21,12	61	6	17,44	5,08	40
2	5,12	17,25	100	7	18,92	4,67	36
3	13,44	6,58	26	8	19,72	4,50	23
4	14,98	5,91	28	9	20,16	4,40	24
5	16,96	5,22	31	10	23,04	3,86	30

(Ví dụ 138) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit phosphat hydrat

[Công thức 90]



N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (50,0mg, 67,9 µmol) được tạo huyền phù trong axeton (400µl). Huyền phù này được bổ sung thêm nước (64,4µl). Sau đó, dung dịch nước axit phosphoric 4,00mol/l (35,7µl, 143µmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Sau đó, axeton chứa nước 20% (500µl) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy thêm trong khoảng 21 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và sau đó lọc hết bằng phễu Kiriyama để thu được hợp chất nêu ở đề mục (42,5mg, hiệu suất: 69,7%) ở dạng chất rắn tinh thể.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,22 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49-7,41 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,77 (2H, br s), 4,21 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,98-3,24 (16H, m), 2,36 (3H, s), 2,13-2,01 (1H, m), 1,46 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,38-1,26 (2H, m).

MS (APCI) m/z: 736[$(M+H)^+$].

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1,0H_3PO_4 \cdot 3,5H_2O$

Theo lý thuyết: C, 54,91; H, 5,84; N, 7,81; F, 2,12; P, 3,45.

Theo thực nghiệm C, 54,95; H, 5,54; N, 7,86; F, 2,20; P, 3,19.

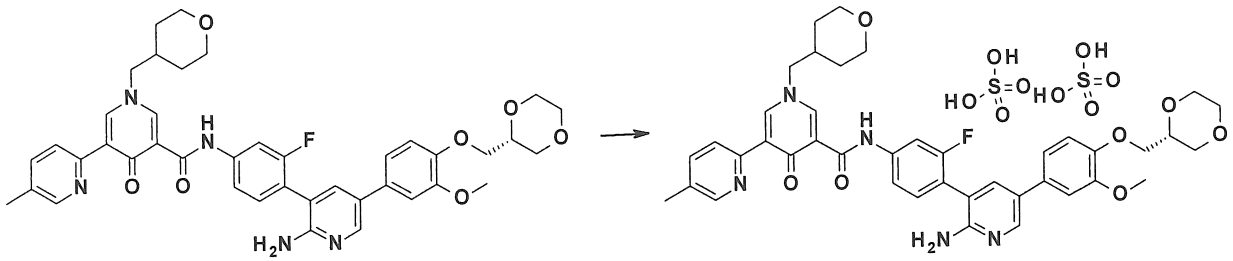
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.9, và các đỉnh có cường độ tương đối là 18 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 34.

[Bảng 34]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	4,28	20,63	100	6	13,48	6,56	24
2	8,42	10,49	40	7	15,90	5,57	23
3	8,64	10,23	35	8	17,00	5,21	19
4	10,54	8,39	19	9	17,46	5,08	18
5	12,72	6,95	28	10	21,26	4,18	31

(Ví dụ 139) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit sulfat hydrat

[Công thức 91]



N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (80,0g, 109mmol) được tạo huyền phù trong axeton (1,28l). Huyền phù này được bổ sung thêm nước (247ml). Axit sulfuric 6,00mol/l (71,7ml, 430mmol) được bổ sung từng giọt vào đó ở 40°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 3 ngày và sau đó lọc hết bằng phễu Buchner, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng hỗn hợp nước/axeton (nước/axeton = 1/9) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (92,3g, hiệu suất: 88,3%) ở dạng chất rắn tinh thể.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13,04 (1H, br s), 8,83 (2H, d, J = 9,5 Hz), 8,63 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,34 (2H, s), 8,05-7,98 (2H, m), 7,72 (2H, br s), 7,59-7,52 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,22 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,01-3,93 (2H, m), 3,90-3,74 (8H, m), 3,70-3,59 (2H, m), 3,53-3,45 (1H, m), 3,40 (1H, dd, J = 11,0, 10,0 Hz), 3,27 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,43 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,51-1,43 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 736[$(M+H)^+$].

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1,8H_2SO_4 \cdot 3,0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 50,96; H, 5,38; N, 7,25; F, 1,97; S, 5,97.

Theo thực nghiệm C, 50,98; H, 5,36; N, 7,23; F, 1,97; S, 6,19.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.10, và các đỉnh có cường độ tương đối là 6 hoặc

cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 35.

[Bảng 35]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,66	24,12	100	6	12,88	6,87	6
2	6,42	13,76	12	7	18,42	4,81	23
3	7,32	12,07	68	8	19,62	4,52	17
4	9,76	9,05	15	9	20,54	4,32	18
5	11,00	8,04	6	10	24,22	3,67	8

(Ví dụ 140) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit sulfat hydrat

Axeton (637μL) và nước (78,3μl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (39,8mg, 54,1μmol). Sau đó, dung dịch nước axit sulfuric 1,00mol/l (80,9 μl, 80,9 μmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36,7mg, hiệu suất: 71,6%) ở dạng chất rắn tinh thể.

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1{,}60H_2SO_4 \cdot 3{,}0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 52,01; H, 5,45; N, 7,40; F, 2,01; S, 5,42.

Theo thực nghiệm C, 52,07; H, 5,24; N, 7,25; F, 2,09; S, 5,50.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.11, và các đỉnh có cường độ tương đối là 12 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 36.

[Bảng 36]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,64	24,25	100	6	18,42	4,81	31
2	6,40	13,80	19	7	19,64	4,52	22
3	7,32	12,07	84	8	20,56	4,32	25
4	9,76	9,05	19	9	22,90	3,88	14
5	17,38	5,10	12	10	24,20	3,67	12

(Ví dụ 141) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit sulfat hydrat

Axeton (648μL) và nước (24,8μl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (40,5mg, 55,0 μmol). Sau đó, dung dịch nước axit sulfuric 1,00mol/l (137μl, 137μmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (47,2mg, hiệu suất: 88,8%) ở dạng chất rắn tinh thể.

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1{,}80H_2SO_4 \cdot 3{,}0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 50,96; H, 5,38; N, 7,25; F, 1,97; S, 5,97.

Theo thực nghiệm C, 50,85; H, 5,20; N, 7,06; F, 2,09; S, 5,99.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.12, và các đỉnh có cường độ tương đối là 7 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 37.

[Bảng 37]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,64	24,25	100	6	18,38	4,82	18
2	6,40	13,80	13	7	19,34	4,59	12
3	7,30	12,10	50	8	20,56	4,32	15
4	9,76	9,05	11	9	21,52	4,13	7
5	17,34	5,11	9	10	22,94	3,87	9

(Ví dụ 142) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit sulfat hydrat

Axeton (636μL) và nước (112μl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (39,8mg, 54,0μmol). Sau đó, dung dịch nước axit sulfuric 5,79mol/l (46,7μl, 270μmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (47,5mg, hiệu suất: 89,2%) ở dạng chất rắn tinh thể.

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 2{,}00H_2SO_4 \cdot 3{,}0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 49,94; H, 5,32; N, 7,10; F, 1,93; S, 6,50.

Theo thực nghiệm C, 49,75; H, 5,08; N, 6,91; F, 2,20; S, 6,69.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.13, và các đỉnh có cường độ tương đối là 11 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 38.

[Bảng 38]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,62	24,39	100	6	18,36	4,83	28
2	6,38	13,84	11	7	19,54	4,54	20
3	7,28	12,13	56	8	20,52	4,32	25
4	9,74	9,07	15	9	22,86	3,89	13
5	17,30	5,12	11	10	24,14	3,68	11

(Ví dụ 143) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit sulfat hydrat

Axeton (643μL) và nước (51,8μl) được bổ sung vào N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (40,2mg, 54,6μmol). Sau đó, dung dịch nước axit sulfuric 1,00mol/l (109μl, 109μmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút và lọc hết bằng phễu Kiriyama, và chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (44,4mg, hiệu suất: 84,6%) ở dạng chất rắn tinh thể.

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1{,}75H_2SO_4 \cdot 3{,}0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 51,22; H, 5,40; N, 7,28; F, 1,98; S, 5,84.

Theo thực nghiệm C, 50,92; H, 5,19; N, 7,11; F, 2,25; S, 5,81.

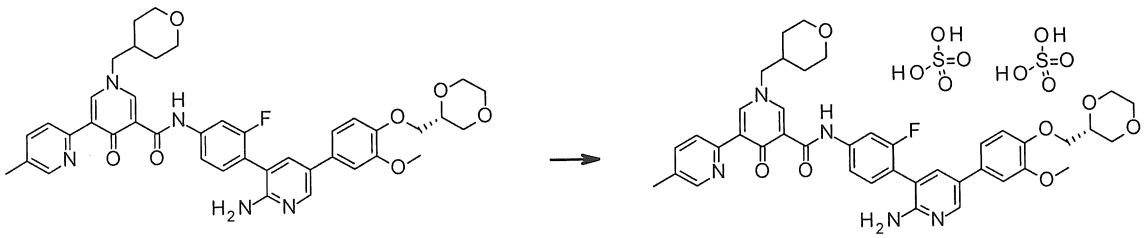
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.14, và các đỉnh có cường độ tương đối là 11 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 39.

[Bảng 39]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,64	24,25	100	6	18,40	4,82	34
2	6,40	13,80	19	7	19,62	4,52	21
3	7,30	12,10	71	8	20,54	4,32	25
4	9,76	9,05	16	9	22,92	3,88	13
5	12,86	6,88	11	10	24,20	3,67	11

(Ví dụ 144) N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]metoxy}-3-metoxyphenyl)-3-pyridyl]-3-flophenyl}-5-(5-metyl-2-pyridyl)-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-3-carboxamit sulfat hydrat

[Công thức 92]



Metanol (12,7ml) và nước (2,72ml) được bổ sung vào N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]metoxy}-3-metoxyphenyl)-3-pyridyl]-3-flophenyl}-5-(5-metyl-2-pyridyl)-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-3-carboxamit (2,11g, 2,88mmol), và axit sulfuric 1,00mol/l (5,72ml, 5,72mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong khoảng 21 giờ, và sau đó, chất rắn lắng đọng được gom lại bằng cách lọc. Chất rắn được làm khô dưới áp

suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 18 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,39g, hiệu suất: 85,8%).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1,75H_2SO_4 \cdot 3,5H_2O$

Theo lý thuyết: C, 50,74; H, 5,45; N, 7,22; F, 1,96; S, 5,78.

Theo thực nghiệm C, 50,70; H, 5,33; N, 7,13; F, 2,01; S, 5,82.

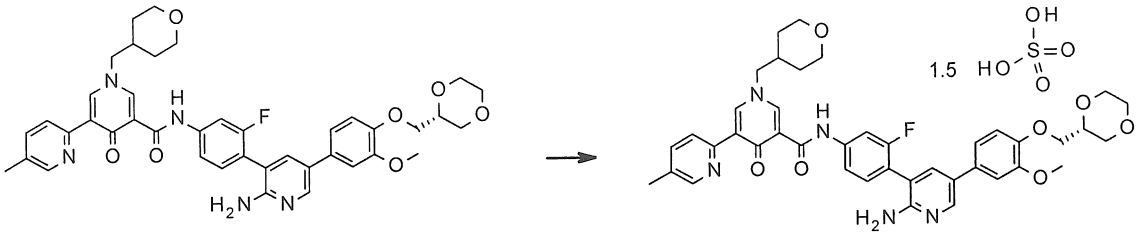
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.15, và các đỉnh có cường độ tương đối là 18 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 40.

[Bảng 40]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,64	24,25	100	6	19,42	4,57	22
2	6,36	13,89	18	7	19,70	4,50	23
3	7,30	12,10	50	8	20,12	4,41	22
4	18,36	4,83	18	9	20,42	4,35	21
5	19,04	4,66	24	10	21,32	4,16	21

(Ví dụ 145) N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]metoxy}-3-metoxyphenyl)-3-pyridyl]-3-flophenyl}-5-(5-metyl-2-pyridyl)-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-3-carboxamit sulfat hydrat

[Công thức 93]



Metanol chứa nước 20% (24,4ml) được bổ sung vào sulfat hydrat (2,44 g) được mô tả ở ví dụ 139, và hỗn hợp này được khuấy ở 5°C trong khoảng 27 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và sau đó được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,30g, hiệu suất: 93,5%).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1,5H_2SO_4 \cdot 5,0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 50,61; H, 5,70; N, 7,20; F, 1,95; S, 4,94.

Theo thực nghiệm C, 50,59; H, 5,55; N, 7,24; F, 2,04; S, 5,09.

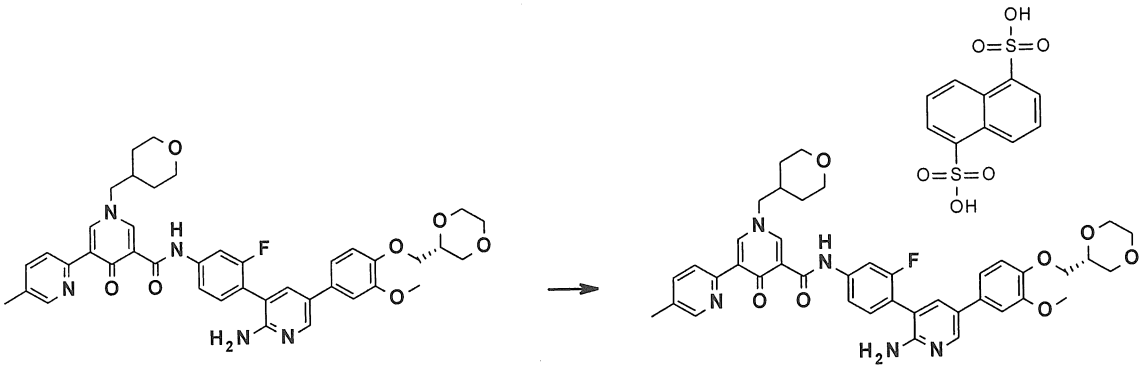
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.16, và các đỉnh có cường độ tương đối là 13 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 41.

[Bảng 41]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	5,62	15,71	55	5	15,56	5,69	22
2	7,18	12,30	100	6	16,40	5,40	26
3	9,22	9,58	13	7	20,86	4,25	23
4	10,36	8,53	15				

(Ví dụ 146) N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]metoxy}-3-metoxyphenyl)-3-pyridyl]-3-flophenyl}-5-(5-metyl-2-pyridyl)-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-3-carboxamit naphtalen-1,5-disulfonat hydrat

[Công thức 94]



Metanol (3,19ml), dung dịch nước axit naphtalen-1,5-disulfonic 1mol/l (285µl, 284µmol), và nước (513µl) được bổ sung vào N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]metoxy}-3-metoxyphenyl)-3-pyridyl]-3-flophenyl}-5-(5-metyl-2-pyridyl)-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-3-carboxamit (199,34mg, 271µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong khoảng 26 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 0,5 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và sau đó được làm khô trong không khí qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (285,7mg, hiệu suất: 94,6%).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,97 (1H, br s), 8,90-8,80 (4H, m), 8,64 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (2H, s), 8,11-7,97 (2H, m), 7,92 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,71 (2H, br s), 7,59-7,52 (2H, m), 7,40 (2H, dd, J = 8,5, 7,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,22 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,99-3,24 (16H, m), 2,43 (3H, s), 2,18-2,05 (1H, m), 1,47 (2H, d, J = 10,5 Hz), 1,39-1,26 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 736 [$(M+H)^+$].

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1,0C_{10}H_8O_6S_2 \cdot 5,0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 54,98; H, 5,43; N, 6,29; F, 1,71; S, 5,76.

Theo thực nghiệm C, 54,74; H, 5,37; N, 6,24; F, 1,92; S, 5,82.

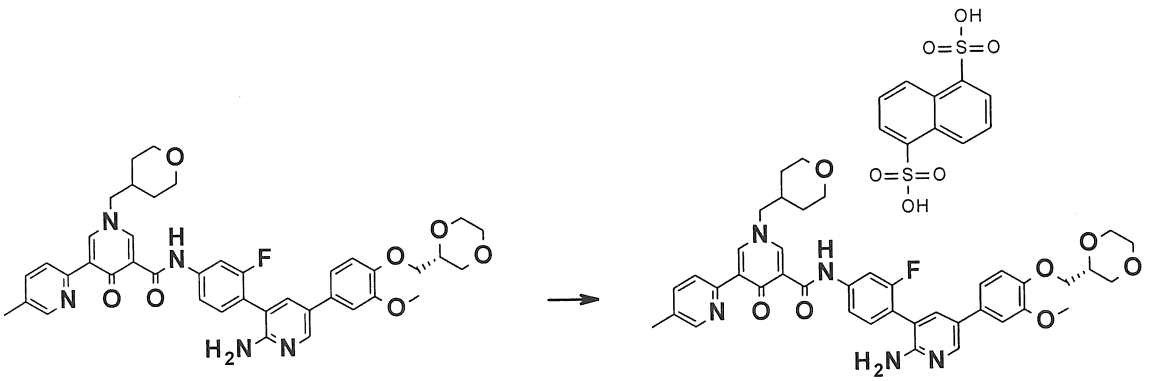
Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.17, và các đỉnh có cường độ tương đối là 45 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 42.

[Bảng 42]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	6,14	14,38	100	6	19,54	4,54	72
2	6,98	12,65	48	7	20,94	4,24	53
3	11,24	7,87	62	8	22,38	3,97	45
4	14,84	5,96	62	9	23,20	3,83	48
5	17,48	5,07	63	10	24,70	3,60	90

(Ví dụ 147) N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]metoxy}-3-metoxyphenyl)-3-pyridyl]-3-flophenyl}-5-(5-metyl-2-pyridyl)-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-3-carboxamit naphtalen-1,5-disulfonat hydrat

[Công thức 95]



Axeton (3,19ml), dung dịch nước axit naphtalen-1,5-disulfonic 1mol/l (285 µl, 284 µmol), và nước (513 µl) được bổ sung vào N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]metoxy}-3-metoxyphenyl)-3-pyridyl]-3-flophenyl}-5-(5-metyl-2-pyridyl)-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-3-carboxamit (199,50mg, 271 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong khoảng 26 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 0,5 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và sau đó được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (290,9mg, hiệu suất: 97,9%).

Các giá trị phân tích nguyên tố cho $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1,0C_{10}H_8O_6S_2 \cdot 4,0H_2O$

Theo lý thuyết: C, 55,88; H, 5,33; N, 6,39; F, 1,73; S, 5,85.

Theo thực nghiệm C, 55,71; H, 5,45; N, 6,18; F, 1,82; S, 5,62.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (CuKα, λ = 1,54 angstrom, tốc độ quét = 20°/phút) được thể hiện trên Fig.18, và các đỉnh có cường độ tương đối là 42 hoặc cao hơn với cường độ đạt đỉnh tối đa được định nghĩa là 100 được trình bày ở bảng 43.

[Bảng 43]

Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Đỉnh số	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	9,24	9,56	42	6	17,02	5,21	70
2	9,58	9,22	100	7	18,22	4,87	68
3	14,00	6,32	45	8	20,24	4,38	62
4	14,46	6,12	45	9	21,64	4,10	75
5	16,70	5,30	59	10	25,52	3,49	74

(Ví dụ thử nghiệm 1: hoạt tính ức chế Axl kinaza không tế bào)

Dung dịch kinaza pha loãng chứa 170ng/ml AXL (các axit amino thứ 464 và 885 ở vùng nội bào của AXL ở người được biểu hiện ở dạng protein kết hợp với glutathion transferaza trong hệ biểu hiện baculovirus và được tinh chế bằng

sắc ký glutathion Sepharoza; Carna Biosciences, Inc., catalog số 08-107) được điều chế sử dụng dung dịch đệm phản ứng kinaza (100mM HEPES (pH 7,4), 0,003% Brij-35, 0,004% Tween-20, 1mM DTT, và 10mM $MgCl_2$) và được bổ sung với lượng 19µl/lỗ vào đĩa có 384 lỗ.

Tiếp theo, mỗi hợp chất thử nghiệm được rửa giải bằng DMSO, và dung dịch pha loãng này được bổ sung với lượng 1µl/lỗ vào đĩa.

Sau khi ủ sơ bộ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dung dịch chứa peptit cơ chất (FL-Peptide 30 (5FAM-KKKKEEIYFFF-$CONH_2$), Caliper Life Sciences, catalog số 760430) và ATP với nồng độ lần lượt là 1,5µM và 10µM, được điều chế và được bổ sung với lượng 5µl/lỗ vào đĩa để bắt đầu phản ứng kinaza. Đĩa này được ủ ở 28°C trong 1,5 giờ, và phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch đệm làm dừng phản ứng (100mM HEPES (pH 7,4), 0,015% Brij-35, 40mM EDTA, và 0,1% Thuốc thử phủ (Coating Reagent) 3) với lượng 40µl/lỗ.

Peptit cơ chất và peptit đã phosphoryl hóa trong hỗn hợp phản ứng được tách và định lượng bằng cách sử dụng hệ thống EZ Reader II (Caliper Life Sciences).

Phản ứng kinaza được đánh giá trên cơ sở tỷ lệ sản phẩm (P / (P + S)) được tính từ độ cao đỉnh (S) của peptit cơ chất và độ cao đỉnh (P) của peptit đã phosphoryl hóa.

Tỷ lệ ức chế (Mức ức chế) được xác định theo công thức sau đây (được tính tự động bằng cách sử dụng phần mềm của hệ thống EZ Reader II).

Mức ức chế (%) = $100 \times (1 - C_i / C_0)$

trong đó C_i là tỷ lệ sản phẩm khi hợp chất thử nghiệm được bổ sung, và C_0 là tỷ lệ sản phẩm khi DMSO được bổ sung thay vì hợp chất thử nghiệm.

IC_{50} được xác định từ dữ liệu về các tỷ lệ mức ức chế ở 12 nồng độ hợp chất thử nghiệm bằng cách hồi quy không tuyến tính (hồi quy logic 4 thông số) theo công thức sau đây:

Mức ức chế (%) = mức thấp nhất + (mức cao nhất – mức thấp nhất) / (1 + ([hợp chất] / IC_{50})^{slope})

(Ví dụ thử nghiệm 2: hoạt tính ức chế Mer kinaza không tế bào)

Dung dịch kinaza pha loãng chứa 20ng/ml Mer (các axit amino từ 528 đến 999 ở vùng nội bào của MER người được biểu hiện ở dạng protein kết hợp với glutathion transferaza trong hệ biểu hiện baculovirus và được tinh chế bằng sắc ký glutathion Sepharoza và sắc ký trao đổi ion; Carna Biosciences, Inc., catalog số 08-108) được điều chế sử dụng dung dịch đệm phản ứng kinaza (100mM HEPES (pH 7,4), 0,003% Brij-35, 0,004% Tween-20, 1mM DTT, và 10mMmgCl_2) và được bổ sung với lượng 19µl/lỗ vào đĩa có 384 lỗ.

Tiếp theo, mỗi hợp chất thử nghiệm được rửa giải bằng DMSO, và dung dịch pha loãng này được bổ sung với lượng 1µl/lỗ vào đĩa.

Sau khi ủ sơ bộ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, dung dịch chứa peptit cơ chất (FL-Peptit 27 (5FAM-EFPIYDFLPAKKK-$CONH_2$), Caliper Life Sciences, catalog số 760424) và ATP với nồng độ 5mM được điều chế và được bổ sung với lượng 5µl/lỗ vào đĩa để bắt đầu phản ứng kinaza. Đĩa này được ủ ở 28°C trong 45 phút, và phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch đệm làm dừng phản ứng (100mM HEPES (pH 7,4), 0,015% Brij-35, 40mM EDTA, và 0,1% Thuốc thử phủ (Coating Reagent) 3) với lượng 40µl/lỗ.

Peptit cơ chất và peptit đã phosphoryl hóa trong hỗn hợp phản ứng được tách và định lượng bằng cách sử dụng hệ thống EZ Reader II (Caliper Life Sciences).

Phản ứng kinaza được đánh giá trên cơ sở tỷ lệ sản phẩm (P / (P + S)) được tính từ độ cao đỉnh (S) của peptit cơ chất và độ cao đỉnh (P) của peptit đã phosphoryl hóa.

Tỷ lệ ức chế (Mức ức chế) được xác định theo công thức sau đây (được tính tự động bằng cách sử dụng phần mềm của hệ thống EZ Reader II).

Mức ức chế (%) = $100 \times (1 - C_i / C_0)$

trong đó C_i là tỷ lệ sản phẩm khi hợp chất thử nghiệm được bổ sung, và C_0 là tỷ lệ sản phẩm khi DMSO được bổ sung thay vì hợp chất thử nghiệm.

IC_{50} được xác định từ dữ liệu về các tỷ lệ ức chế ở 12 nồng độ hợp chất thử nghiệm bằng cách hồi quy không tuyến tính (hồi quy logic 4 thông số) theo công thức sau đây:

Mức ức chế (%) = mức thấp nhất + (mức cao nhất – mức thấp nhất) / (1 + ([hợp chất] / IC_{50})^{slope})

Bảng 44 thể hiện hoạt tính ức chế Axl kinaza dưới dạng IC_{50} (nM) và Mer mức ức chế kinaza IC_{50} (nM) trong các điều kiện liên quan đến nồng độ ATP là 1mM, và ngoài ra, thể hiện độ chọn lọc Axl kinaza (lần) so với Mer kinaza.

[Bảng 44-1]

Ví dụ số	Axl kinaza IC_{50} (nM)	Mer kinaza IC_{50} (nM)	Độ chọn lọc Axl kinaza (lần)
WO2013/115280 Ví dụ số 9 (Hợp chất A)	2,3	5,1	2,2
Ví dụ 1	1,0	101	101
Ví dụ 2	0,9	102	113
Ví dụ 3	0,9	551	612
Ví dụ 4	3,3	649	197
Ví dụ 5	0,7	21	30
Ví dụ 6	3,6	271	75
Ví dụ 7	11	>4000	>364
Ví dụ 8	1,8	219	122
Ví dụ 9	1,5	186	124
Ví dụ 10	3,0	406	135
Ví dụ 11	1,1	199	181
Ví dụ 12	4,3	331	77
Ví dụ 13	3,0	1176	392
Ví dụ 14	0,8	104	130

[Bảng 44-2]

Ví dụ 15	2,8	189	68
Ví dụ 16	1,5	712	475
Ví dụ 17	1,2	526	438
Ví dụ 18	1,2	130	108
Ví dụ 19	1,5	59	39
Ví dụ 20	3,5	594	170
Ví dụ 21	1,9	128	67
Ví dụ 22	1,2	41	34
Ví dụ 23	2,3	133	58
Ví dụ 24	3,1	190	61
Ví dụ 25	1,3	39	30
Ví dụ 26	2,7	361	134
Ví dụ 27	2,0	140	70
Ví dụ 28	1,9	202	106
Ví dụ 29	0,7	78	111
Ví dụ 30	0,8	180	225
Ví dụ 31	0,9	36	40
Ví dụ 32	0,6	39	65
Ví dụ 33	0,7	144	206
Ví dụ 34	0,4	53	133
Ví dụ 35	0,5	196	392
Ví dụ 36	1,0	127	127

[Bảng 44-3]

Ví dụ 37	2,3	126	55
Ví dụ 38	4,9	230	47
Ví dụ 39	2,4	136	57
Ví dụ 40	7,3	1066	146
Ví dụ 41	0,7	101	144
Ví dụ 42	1,3	188	145
Ví dụ 43	3,0	112	37
Ví dụ 44	5,1	208	41
Ví dụ 45	1,2	89	74
Ví dụ 46	1,4	304	217
Ví dụ 47	1,0	232	232
Ví dụ 48	2,2	90	41
Ví dụ 49	2,9	99	34
Ví dụ 50	8,3	582	70
Ví dụ 51	22	3066	139
Ví dụ 52	27	1770	66
Ví dụ 53	0,5	74	148
Ví dụ 54	13	1392	107
Ví dụ 55	7,2	728	101
Ví dụ 56	7,0	649	93
Ví dụ 57	1,4	163	116
Ví dụ 58	0,6	46	77

[Bảng 44-4]

Ví dụ 59	7,3	446	61
Ví dụ 60	1,7	171	101
Ví dụ 61	4,7	113	24
Ví dụ 62	4,3	130	30
Ví dụ 63	0,7	48	69
Ví dụ 64	4,8	216	45
Ví dụ 65	2,2	97	44
Ví dụ 66	2,0	458	230
Ví dụ 67	2,4	313	131
Ví dụ 68	0,6	38	63
Ví dụ 69	7,7	2801	364
Ví dụ 70	1,6	132	83
Ví dụ 71	0,6	64	107
Ví dụ 72	6,3	249	40
Ví dụ 73	21	580	28
Ví dụ 74	3,1	242	78
Ví dụ 75	15	522	35
Ví dụ 76	0,6	44	73
Ví dụ 77	3,0	160	53
Ví dụ 78	1,0	125	125
Ví dụ 79	1,8	220	122

[Bảng 44-5]

Ví dụ 80	1,0	108	108
Ví dụ 81	2,4	171	71
Ví dụ 82	2,8	192	69
Ví dụ 83	2,9	225	78
Ví dụ 84	0,3	39	130
Ví dụ 85	0,4	51	128
Ví dụ 86	0,4	68	170
Ví dụ 87	0,7	29	41
Ví dụ 88	1,8	889	494
Ví dụ 89	0,8	>4000	>5000
Ví dụ 90	0,6	107	178
Ví dụ 91	1,8	829	461
Ví dụ 92	4,4	1278	290
Ví dụ 93	2,4	164	68
Ví dụ 94	6,2	>4000	>645
Ví dụ 95	1,2	429	358
Ví dụ 96	2,7	>4000	>1481
Ví dụ 97	2,7	1644	609
Ví dụ 98	0,5	101	202

[Bảng 44-6]

Ví dụ 99	14	3249	232
Ví dụ 100	0,3	1569	5230
Ví dụ 101	0,7	1065	1521
Ví dụ 102	2,7	>4000	>1481
Ví dụ 103	1,0	>4000	>4000
Ví dụ 104	0,5	129	257
Ví dụ 105	1,2	>4000	>3333
Ví dụ 106	0,5	>4000	>8000
Ví dụ 107	1,2	1659	1383
Ví dụ 108	4,2	>4000	>952
Ví dụ 109	1,3	>4000	>3077
Ví dụ 110	0,2	>4000	>20000
Ví dụ 111	0,1	198	1980
Ví dụ 112	7,1	>4000	>563
Ví dụ 113	1,3	1083	833
Ví dụ 114	1,7	121	71
Ví dụ 115	0,9	133	148
Ví dụ 116	2,5	726	290

[Bảng 44-7]

Ví dụ 117	16	3277	205
Ví dụ 118	3,2	91	28
Ví dụ 119	1,9	289	152
Ví dụ 120	37	1384	37
Ví dụ 121	0,8	93	116
Ví dụ 122	16	1755	110
Ví dụ 123	5,7	489	86

(Ví dụ thử nghiệm 3 hoạt tính ức chế quá trình Axl phosphoryl hóa nội bào)

Thử nghiệm ức chế Axly phosphoryl hóa (sau đây, được gọi là pAxl) dược tiến hành bằng cách sử dụng dòng tế bào có nguồn gốc từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ ở người NCI-H1299.

Các tế bào NCI-H1299 được tạo huyền phù trong môi trường (môi trường RPMI1640 chứa 10% huyết thanh bào thai bò), sau đó được cấy với lượng 15000 tế bào/100µl/lỗ vào mỗi đĩa đa cạnh có 96 lỗ, và được nuôi cấy ở 37°C

trong 1 ngày với sự có mặt 5% CO_2. Vào ngày tiếp theo, môi trường được loại bỏ, và môi trường được bổ sung với lượng 100µl/lỗ vào đĩa, tiếp theo là nuôi cấy ở 37°C trong 1 ngày với sự có mặt 5% CO_2. Mỗi hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và được pha loãng bằng môi trường không chứa FBS để điều chế dung dịch mẫu (nồng độ DMSO: 2%). Môi trường hoặc môi trường đã được bổ sung mẫu được bổ sung với lượng 25 µl/lỗ (nồng độ DMSO: 0,4%) vào đĩa và được ủ ở 37°C trong 1 giờ với sự có mặt 5% CO_2.

GAS6 (R&D Systems Inc., model: 885-GS) được pha loãng thành nồng độ 6µg/ml bằng môi trường không chứa FBS, sau đó được bổ sung với lượng 25µl/lỗ vào đĩa, và được ủ ở 37°C trong 10 phút với sự có mặt 5% CO_2 sau khi khuấy.

Dịch nổi được loại bỏ, và dung dịch chứa dung dịch formalin 37% được pha loãng đến nồng độ 4% bằng nước muối được đệm bằng phosphat (PBS) (sau đây gọi là dung dịch formalin 4%) được bổ sung với nồng độ 0,1ml/lỗ vào đĩa, sau đó đĩa này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Tiếp theo, dung dịch formalin 4% được loại bỏ, và dung dịch chứa Triton X-100 được pha loãng đến nồng độ 0,1% bằng PBS (sau đây, được gọi là chất đệm rửa) được bổ sung với lượng 0,2ml/lỗ vào đĩa và được loại bỏ bằng cách gạn. Lượng nước dư được loại bỏ trên khăn giấy.

Tiếp theo, NaN_3 10% và 110µl H_2O_2 được bổ sung vào 10,7ml chất đệm rửa (sau đây, được gọi là chất đệm làm dừng phản ứng), và chất đệm làm dừng phản ứng này được bổ sung với lượng 0,1ml/lỗ vào đĩa, sau đó đĩa này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút.

Chất đệm làm dừng phản ứng được loại bỏ, và chất đệm rửa được bổ sung với lượng 0,2ml/lỗ vào đĩa và được loại bỏ bằng cách gạn. Lượng nước dư được loại bỏ trên khăn giấy. Sữa không kem (WAKO #198-10605) được bổ sung (nồng độ cuối là 5%) vào chất đệm rửa (sau đây được gọi là chất đệm phong bế), và chất đệm phong bế này được bổ sung với lượng 0,25ml/lỗ vào đĩa, mà sau đó được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Chất đệm phong bế được loại bỏ, và kháng thể đơn dòng thỏ kháng phospho-Axl (Y702) (D12B2) (Cell Signaling Technology, Inc., catalog số 5724) được cho phản ứng ở nồng độ là 1/1000 với hỗn hợp trong đĩa, mà sau đó được để yên qua đêm ở 4°C. Mỗi lỗ được rửa lần lượt bằng chất đệm rửa năm lần, và Peroxidase AffiniPure Donkey Anti-Rabbit IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch Inc., catalog số 711-035-152) được cho phản ứng với nồng độ là 1/2000 với hỗn hợp trong đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Công đoạn rửa tương tự được thực hiện, và mộp phần triệu triệu cơ chất hóa phát quang Super Signal ELISA pico (Thermo Fisher Scientific, Inc., catalog số 37069) được bổ sung với lượng 0,05ml/lỗ vào đĩa và được khuấy nhẹ, tiếp theo là ủ trong 20 phút. Sau đó, ánh sáng phát ra được đo bằng cách sử dụng ARVO sx (PerkinElmer Inc.) để xác định mức pAxl (Y702).

Hoạt tính ức chế pAxl được xác định theo công thức sau đây:

Mức ức chế % = 100 - (A - B) × 100 / (T - B)

A: trị số đo của hợp chất thử nghiệm

B: cường độ ánh sáng của hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất đối chứng dương có nồng độ mà ức chế hầu như 100% quá trình phosphoryl hóa (ví dụ, cường độ ánh sáng của hỗn hợp phản ứng được bổ sung 1μM BMS-777607)

T: Cường độ ánh sáng của hỗn hợp phản ứng không được bổ sung hợp chất

Nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) được xác định từ dữ liệu về hoạt tính ức chế pAxl ở đa số nồng độ sử dụng GraphPad Prism 4.

Bảng 45 thể hiện hoạt tính ức chế quá trình Axl phosphoryl hóa nội bào theo IC_{50} (nM).

[Bảng 45-1]

Ví dụ No.	pAxl IC50 (nM)
Hợp chất A	13
Ví dụ 1	10
Ví dụ 2	15
Ví dụ 34	8
Ví dụ 36	14
Ví dụ 41	9
Ví dụ 53	13
Ví dụ 58	13
Ví dụ 63	7
Ví dụ 76	14
Ví dụ 85	7
Ví dụ 86	10
Ví dụ 90	11
Ví dụ 98	9
Ví dụ 100	6
Ví dụ 101	7

[Bảng 45-2]

Ví dụ 103	13
Ví dụ 104	10
Ví dụ 106	4
Ví dụ 107	15
Ví dụ 110	7
Ví dụ 111	7
Ví dụ 121	16

(Ví dụ thử nghiệm 4 Xét nghiệm mô bệnh học ở mắt)

1. Động vật: chuột cái NOG

2. Dược chất:

Hợp chất A monohydroclorua dihydrat

Hợp chất của ví dụ 124

Hợp chất của ví dụ 128

Hợp chất của ví dụ 129

3. Điều chế dung dịch định liều:

Mỗi trong số hợp chất A, hợp chất của ví dụ 124, hợp chất của ví dụ 128, và hợp chất của ví dụ 129 được tạo huyền phù trong dung dịch metylxenluloza 0,5% (0,5% MC, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

4. Phương pháp sử dụng:

Bốn liều liên tiếp, 1 lần dừng thuốc, 5 liều liên tiếp, 2 lần dừng thuốc, 5 liều liên tiếp, 2 lần dừng thuốc, 5 liều liên tiếp, 2 lần dừng thuốc, và 4 liều liên tiếp.

5. Xét nghiệm bệnh học

Vào ngày sau ngày dừng thuốc của thời kỳ sử dụng, các con chuột được làm chết nhân đạo bằng cách trích máu bằng cách gây mê bằng isofluran. Sau đó, các nhãn cầu của chúng được gom lại, cố định trong dung dịch Davidson, sau đó được nhúng vào paraffin, và được nhuộm bằng hematoxylin eosin để điều chế chế phẩm, mà sau được được xét nghiệm mô bệnh học.

Mức thoái hóa từ nhẹ đến vừa phải và độ mỏng của lớp nhân ngoài vàlớp tế bào hình que và hình nón trong võng mạc được phát hiện trong tất cả các con chuột (n = 8) trong nhóm được nhận 100mg/kg hợp chất monohydroclorua dihydrat.

Không thấy sự thay đổi mô bệnh học ở võng mạc của bất cứ con chuột nào (n = 8) trong các nhóm nhận 100 hoặc 200mg/kg hợp chất của ví dụ 124, Ví dụ 128, hoặc Ví dụ 129.

(Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm chống khối u)

NIH-3T3-Axl #7 (các tế bào được điều chế bằng cách chuyển nhiễm các tế bào NIH3T3 với pLXSN retrovirus chứa đoạn chèn Axl cDNA có chiều dài đầy đủ) được chuyển khối vào chuột NOG cái. Khi thể tích khối u ước tính của chúng đạt khoảng 500mm^3, mỗi trong số các hợp chất monohydroclorua dihydrat (25, 4,2, hoặc 0,7mg/kg), hợp chất của ví dụ 124 (50, 12,5, 3,1, hoặc 0,8mg/kg), và hợp chất của ví dụ 128 (50, 12,5, 3,1, hoặc 0,8mg/kg) được sử dụng qua đường miệng hai lần một ngày (bid) với 5 liều liên tiếp. Hợp chất A được sử dụng với lượng 25 và 4,2mg/kg biểu hiện hoạt tính thoái trào khối u rõ rệt. Các hợp chất của ví dụ 124 và ví dụ 128 được sử dụng với lượng 3,1mg/kg hầu như ức chế sự phát triển khối u trong thời gian sử dụng, và các hợp chất này được sử dụng với lượng 50 và 12,5mg/kg thể hiện sự thoái trào khối u rõ rệt.

(Ví dụ thử nghiệm 6: Nghiên cứu hiệu quả in vivo do sử dụng kết hợp với erlotinib mang lại)

Các tế bào ung thư phổi HCC827 cót đột biến đứt đoạn ở exon gen EGFR 19 và thể hiện độ nhạy cao với các chất ức chế EGFR được tạo huyền phù với lượng 5×10^7 tế bào/ml trong nước muối được đệm bằng phosphat. 0,1ml huyền phù tế bào đã được điều chế này được cấy dưới da cho mỗi con chuột trụi lông (chuột cái, 5 tuần tuổi). Khi thể tích khối u ước tính của hầu hết các con chuột đạt khoảng 450mM^3 (52 ngày sau khi cấy ghép khối u), các con chuột được phân nhóm theo thể tích khối u của chúng và được ép cho nhận qua đường miệng 25mg/kg erlotinib (LC Laboratories) một lần một ngày (qd) hoặc 50mg/kg sulfat hydrat của N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit (hợp chất B) hai lần một ngày (bid) (các chất này được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp). Việc sử dụng được bắt đầu vào ngày (ngày 1) sau ngày phân nhóm và được thực hiện năm lần một tuần (Thứ bảy và chủ nhật được đặt là lần dừng thuốc). Việc sử dụng được tiếp tục đến ngày 46 đối với các nhóm được nhận tá dược lỏng hoặc sulfat hydrat của hợp chất B riêng rẽ, ngày 86 đối với nhóm được nhận erlotinib riêng rẽ, và ngày 106 đối với nhóm được nhận các chất này kết hợp. Trục lớn (mm) và

trục nhỏ (mm) của mỗi khối u được đo theo thời gian bằng cách sử dụng thước đo điện tử kỹ thuật số. Kích thước khối u ước lượng được tính theo công thức (1) được đưa ra dưới đây, và được vẽ đồ thị. Ngoài ra, thể trọng được xác định theo thời gian bằng cách sử dụng cân tự động dùng cho con vật nhỏ. Tỷ lệ thay đổi trong thể trọng (% thay đổi thể trọng) được tính theo công thức (2) được đưa ra dưới đây. Theo cách này, tần suất dùng thuốc theo thể trọng được nghiên cứu, trong khi các kết quả xác định thể trọng cuối cùng được dùng để tính toán liều sử dụng.

Kích thước khối u ước lượng (mm^3) = kích thước ước lượng của khối u trung bình của các đối tượng ... (1)

Kích thước khối u ước lượng của mỗi đối tượng = $\times Bn^2 / 2$

An: Trục lớn của khối u ở ngày n

Bn: trục nhỏ của khối u ở ngày n

Mức thay đổi thể trọng (%) = tỷ lệ trung bình của mức thay đổi trong thể trọng của các đối tượng ... (2)

Tỷ lệ thay đổi thể trọng của mỗi đối tượng = $(1 - BWn / BWs) \times 100$

BWn: Thể trọng ở ngày n

BWs: Thể trọng ở ngày sử dụng đầu tiên

Erlotinib được sử dụng riêng rẽ được xác nhận là có tác dụng thoái trào khối u ngay lập tức sau khi sử dụng. Tuy nhiên, sau đó khối u mắc phải sự kháng thuốc và trở nên lớn hơn kích thước của nó ở lúc bắt đầu dùng thuốc vào ngày 77. Ngược lại, kích thước khối u trong nhóm được nhận erlotinib và sulfat hydrat của hợp chất B kết hợp không gặp phải điều này vào ngày bắt dầu sử dụng, thậm chí là ở ngày 107 (Fig.19-1). Không thấy sự mất trọng lượng đáng kể trong nhóm được nhận erlotinib và sulfat hydrat của hợp chất B kết hợp (Fig.19-2).

(Ví dụ thử nghiệm 7: Nghiên cứu về sự gia tăng mức biểu hiện AXL bởi việc sử dụng erlotinib)

Các tế bào ung thư phổi HCC827 được tạo huyền phù với lượng 5×10^7 tế bào/ml trong nước muối được đệm bằng phosphat. 0,1ml huyền phù tế bào đã được điều chế này được cấy dưới da vào mỗi con chuột trụi lông (chuột cái, 5 tuần tuổi). Khi thể tích khối u ước lượng của hầu hết các con chuột đạt khoảng 450mM^3 (52 ngày sau khi cấy ghép khối u), các con chuột này được phân nhóm theo thể tích khối u của chúng (ngày 0) và được ép cho nhận qua đường miệng 25mg/kg, 12,5mg/kg, hoặc 6,25mg/kg erlotinib (LC Laboratories) năm ngày một tuần (thứ bảy và chủ nhật được đặt là lần dừng thuốc). Việc sử dụng được tiếp tục đến ngày 46 đối với nhóm sử dụng tá dược lỏng và ngày 86 đối với nhóm sử dụng for. Trục lớn (mm) và trục nhỏ (mm) của mỗi khối u được đo theo thời gian bằng cách sử dụng thước đo điện tử kỹ thuật số. Kích thước khối u ước lượng được tính theo công thức (1) được đưa ra dưới đây, và được vẽ đồ thì (Fig.20-1). Dịch thủy phân tế bào được điều chế từ các khối khối u của 2 đến 6 con chuột trong mỗi nhóm và được xét nghiệm biểu hiện AXL bằng cách thấm Western, và mỗi dải đối tượng được định lượng bằng cách sử dụng ImageQuant LAS4000 (GE Healthcare Japan Corp.) (Hình 20-2). Việc điều chế dịch thủy phân tế bào và thấm Western được thực hiện như sau: khoảng 100mg các khối khối u được đồng nhất hóa chất đệm phân giải tế bào Lysis Buffer (Cell Signaling Technology, Inc., 9803) chứa chất chất ức chế phosphataza (Roche Diagnostics., 04 906 837 001) và chất ức chế proteaza (Roche Diagnostics, 11 836 153 001), và dịch nổi được dùng làm mẫu phân giải. Các protein trong mẫu này được cố định bằng cách sử dụng các chất đệm (Life Technologies Corp, NP0008 và NP0009) và làm biến tính bằng nhiệt và cho vào công đoạn thấm Western. 15μg mẫu được điện di và được chuyển vào màng nitroxenluloza. Màng này được phong bế trong 1 giờ và sau đó được cho phản ứng qua đêm với kháng thể kháng AXL thỏ (Cell Signaling Technology, Inc., 9803, 1/1000) hoặc kháng thể kháng Actin thỏ (Santa Cruz Biotechnology, Inc., SC-1616, 1/2000) trong điều kiện đông lạnh. Màng được rửa bằng nước muối được đệm tris và sau đó được cho phản ứng với kháng thể kháng IgG thỏ được đánh dấu bằng HRP (Cell Signaling Technology, Inc., 7074, 1/2000) ở nhiệt độ trong phòng trong 1

giờ. Màng được rửa bằng nước muối được đệm tris và sau đó được cho phát sánh bằng cơ chất HRP (Merck Millipore Corp., WBLUF0500).

Sự biểu hiện của AXL được xác nhận bằng thấm Western, và mỗi dải đối tượng được định lượng bằng cách sử dụng ImageQuant LAS4000. Kết quả là, mức gia tăng đáng kể sự biểu hiện AXL trong các nhóm sử dụng erlotinib được khẳng định bằng thử nghiệm Welch.

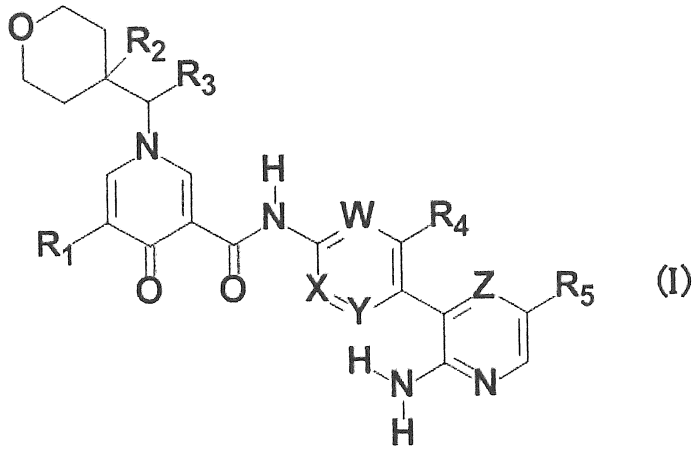
(Ví dụ thử nghiệm 8: Nghiên cứu hiệu quả *in vivo* do sử dụng kết hợp với erlotinib – 2 mang lại)

Các tế bào ung thư phổi HCC827 được tạo huyền phù ở 4×10^7 tế bào/ml trong nước muối được đệm bằng phosphat. 0,1ml của dung dịch tế bào đã được điều chế này được cấy dưới da cho mỗi con chuột trụi lông (chuột cái, 5 tuần tuổi). 52 ngày sau khi khối cấy ghép tế bào u, các con chuột có kích thước khối u ước lượng bằng 200mM^3 hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 700mM^3 (86 con chuột /129 con chuột) được ép cho nhận qua đường miệng 25mg/kg erlotinib (LC Laboratories) một lần một ngày (qd). Việc sử dụng được bắt đầu vào ngày (53 ngày sau khi cấy ghép) sau ngày phân nhóm và được tiến hành năm lần một tuần (thứ bảy và chủ nhật được đặt là lần dừng thuốc). Các con chuột mang bệnh ung thư được xác nhận là có sự thoái trào tạm thời và tái phát khối u rõ rệt được phânnhoms (6 con chuột /nhóm, 115 ngày sau khi cấy ghép) thành 3 nhóm: nhóm 1: nhóm sử dụng erlotinib + tá dược (thể tích khối u ước lượng trung bình: 275mM^3), nhóm 2: erlotinib + 50mg/kg sulfat hydrat của hợp chất B (thể tích khối u ước lượng trung bình: 284mM^3), và nhóm 3: erlotinib + 25mg/kg sulfat hydrat của hợp chất B (thể tích khối u ước lượng trung bình: 268mM^3). Nghiên cứu được thực hiện xem liệu việc sử dụng kết hợp với sulfat hydrat của hợp chất B có phục hồi được tác dụng của của erlotinib ở các khối u đã kháng erlotinib. Sulfat hydrat của hợp chất B được sử dụng hai lần một ngày (bid) từ ngày 116 sau khi cấy ghép, và việc sử dụng này được tiếp tụ năm lần một tuần (thứ bảy và chủ nhật được đặt là lần dừng thuốc). Khối u phát triển đến kích thước khối u ước lượng ở mức tương tự với mức ban đầu vào thời điểm bấy ghép ở nhóm 1, trong khi đó hiệu quả ức chế sự phát triển rõ rệt của erlotinib được khẳng định ở

nhóm 2 và nhóm 3. Ở nhóm 2, kích thước khối u ước lượng vào ngày 116 sau khi cấy ghép khi việc sử kết hợp được bắt đầu được duy trì thậm chí vào ngày 140 ngày sau khi cấy ghép.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó:



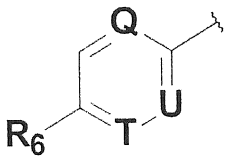
(I)

trong đó:

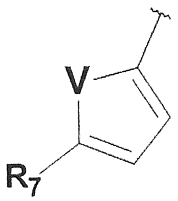
mỗi trong số W, X, và Y độc lập là nguyên tử nitơ, C-H, C-F, hoặc C-Cl,

Z là nguyên tử nitơ, C-H, C-F, C-Cl, nhóm C-C_1-C_6 alkyl hoặc C-C_1-C_6 alkoxy,

R_1 là nhóm được thể hiện bằng công thức (II-1) hoặc (II-2) sau:



(II-1)



(II-2)

trong đó trong công thức (II-1),

Q là nguyên tử nitơ, C-H, hoặc C-F,

T là nguyên tử nitơ hoặc C-H,

U là nguyên tử nitơ hoặc C-H, và

R_6 là nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_3-C_6 xycloalkyl, nhóm xyano, hoặc nhóm triflometoxy, và

trong công thức (II-2),

V là nguyên tử lưu huỳnh hoặc nguyên tử oxy, và

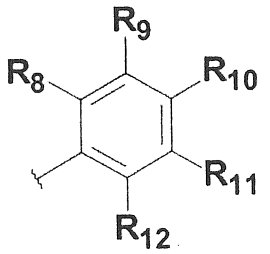
R_7 là nhóm C_1-C_6 alkyl,

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, hoặc nhóm xyano,

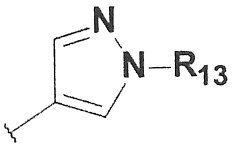
R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

R_4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl, và

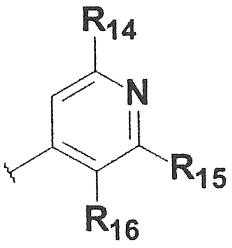
R_5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm được thể hiện bằng công thức (III-1), (III-2), (III-3), hoặc (III-4) sau:



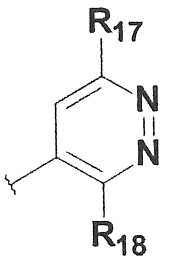
(III-1)



(III-2)



(III-3)



(III-4)

trong đó trong công thức (III-1),

mỗi R_8 và R_{12} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử đoteri,

R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy,

R_{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, và

R_{11} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkoxy, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng đoteri,

trong công thức (III-2),

R_{13} là nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl, hoặc nhóm heteroxycloalkyl,

trong công thức (III-3),

R_{14} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

R_{15} là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy, và

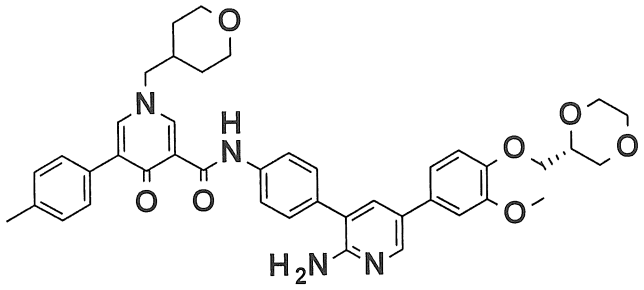
R_{16} là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và

trong công thức (III-4),

R_{17} là nhóm C_1-C_6 alkoxy, và

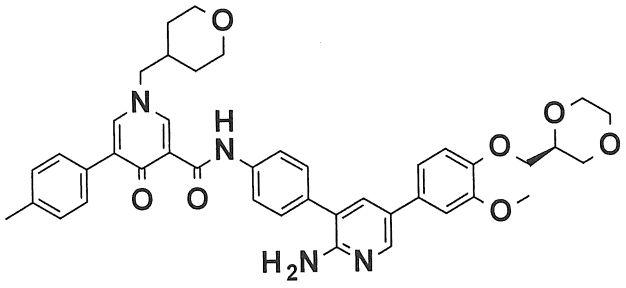
R_{18} là nhóm C_1-C_6 alkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



hoặc muối dược dụng của nó.

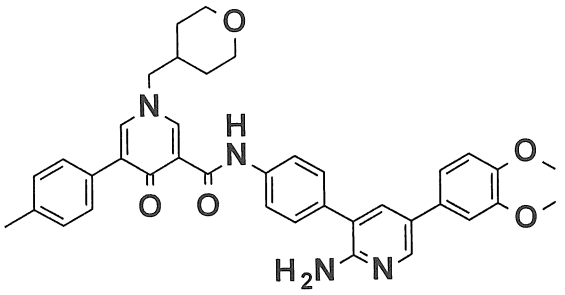
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



hoặc muối dược dụng của nó.

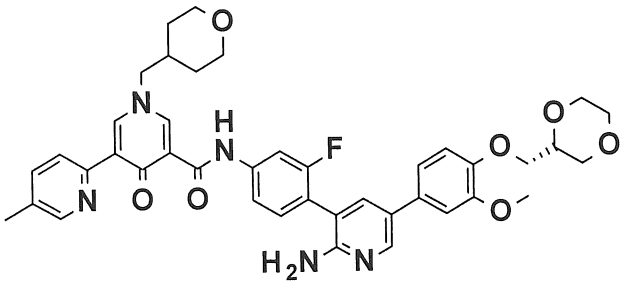
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-

2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



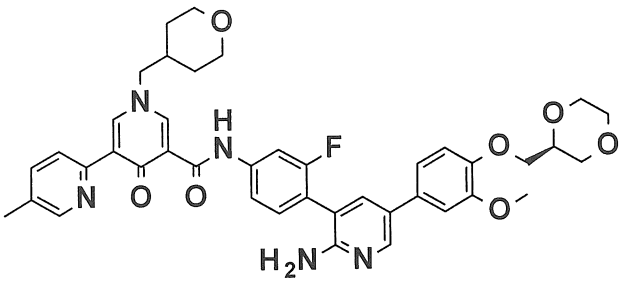
hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



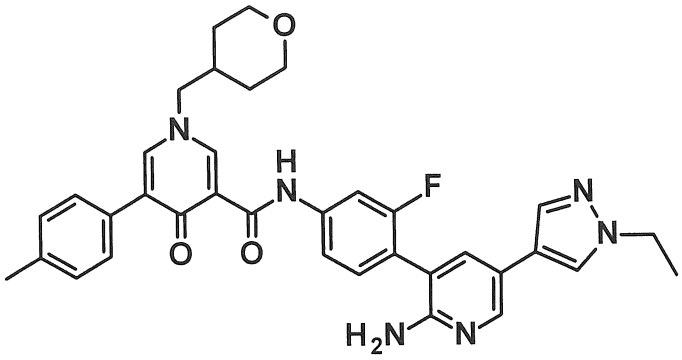
hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-metyl-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



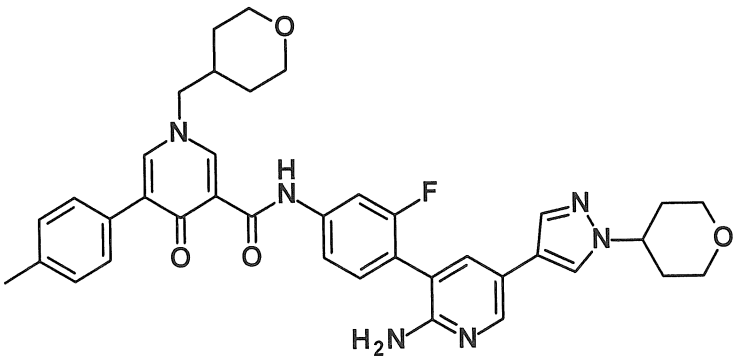
hoặc muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-{4-[2-amino-5-(1-ETYL-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-3-flophenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



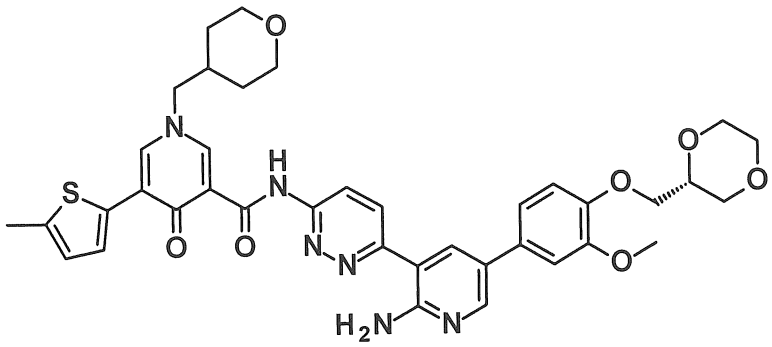
hoặc muối dược dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-yl}-3-flophenyl)-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



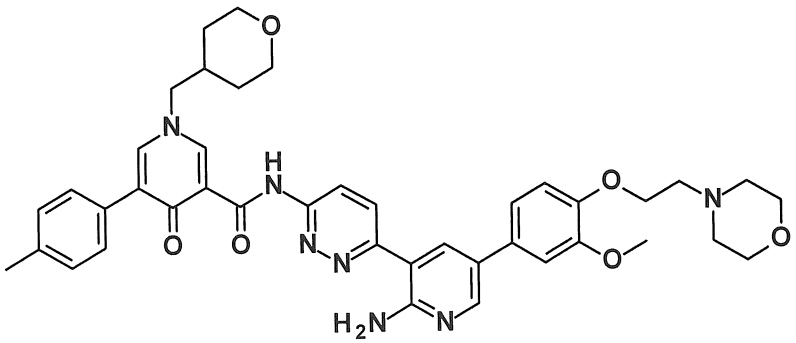
hoặc muối dược dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[6-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(5-metylthiophen-2-yl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



hoặc muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[6-(2-amino-5-{3-metoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit được thể hiện bằng công thức sau đây:



hoặc muối dược dụng của nó.

11. Muối của hợp chất theo điểm 2 mà là muối hydrobromua, nitrat, sulfat, phosphat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, hoặc p-toluensulfonat.

12. Muối metansulfonat của hợp chất theo điểm 4.

13. Muối của hợp chất theo điểm 5 mà là muối metansulfonat, phosphat, naphtalen-1,5-disulfonat, hoặc sulfat.

14. Muối theo điểm 11, trong đó muối này là muối metansulfonat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,96, 11,38, 12,36, 14,78, 15,60, 16,16, 18,70, và 24,10 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

15. Muối theo điểm 11, trong đó muối này là muối hydrobromua ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,84, 7,72, 9,40, 11,62, 14,92, 15,48, 16,70, 18,88, 19,32, và 24,40 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

16. Muối theo điểm 11, trong đó muối này là muối nitrat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,82, 7,66, 9,28, 9,52, 11,54, 15,26, 15,54, 16,62, 19,24, và 24,56 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

17. Muối theo điểm 11, trong đó muối này là muối sulfat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,92, 9,58, 11,36, 12,38, 14,68, 15,64, 16,06, và 24,38 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

18. Muối theo điểm 11, trong đó muối này là muối phosphat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,74, 7,56, 8,80, 9,56, 11,34, 14,56, 15,74, 23,68, 24,34, và 24,68 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

19. Muối theo điểm 11, trong đó muối này là muối etansulfonat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 6,72, 7,90, 12,02, 13,40, 16,90, 17,88, 19,00, 19,80, 21,26, và 24,18 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

20. Muối theo điểm 11, trong đó muối này là muối benzensulfonat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 9,22, 10,60, 10,82, 11,10,

13,40, 15,78, 17,50, 18,66, 21,02, và 26,10 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

21. Muối theo điểm 11, trong đó muối này là muối p-toluensulfonat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 4,18, 5,12, 13,44, 14,98, 16,96, 17,44, 18,92, 19,72, 20,16, và 23,04 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

22. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối phosphat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 4,28, 8,42, 8,64, 10,54, 12,72, 13,48, 15,90, 17,00. 17,46, và 21,26 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

23. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối sulfat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,66, 6,42, 7,32, 9,76, 11,00, 12,88, 18,42, 19,62, 20,54, và 24,22 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

24. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối sulfat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,40, 7,32, 9,76, 17,38, 18,42, 19,64, 20,56, 22,90, và 24,20 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

25. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối sulfat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,40, 7,30, 9,76, 17,34, 18,38, 19,34, 20,56, 21,52, và 22,94 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

26. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối sulfat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,62, 6,38, 7,28, 9,74, 17,30, 18,36, 19,54, 20,52, 22,86, và 24,14 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

27. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối sulfat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,40, 7,30, 9,76, 12,86, 18,40,

19,62, 20,54, 22,92, và 24,20 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

28. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối sulfat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 3,64, 6,36, 7,30, 18,36, 19,04, 19,42, 19,70, 20,12, 20,42, và 21,32 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

29. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối sulfat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 5,62, 7,18, 9,22, 10,36, 15,56, 16,40, và 20,86 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

30. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối naphtalen-1,5-disulfonat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 6,14, 6,98, 11,24, 14,84, 17,48, 19,54, 20,94, 22,38, 23,20, và 24,70 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

31. Muối theo điểm 13, trong đó muối này là muối naphtalen-1,5-disulfonat ở dạng tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ = 9,24, 9,58, 14,00, 14,46, 16,70, 17,02, 18,22, 20,24, 21,64, và 25,52 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ đồng Kα (bước sóng λ = 1,54 angstrom).

32. Chế phẩm có hoạt tính ức chế Axl chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó.

33. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

34. Thuốc điều trị bệnh do sự tăng năng Axl kinaza gây ra, bệnh đi kèm với sự tăng năng Axl kinaza, và/hoặc bệnh liên quan đến sự tăng năng Axl kinaza, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

35. Thuốc điều trị bệnh tăng sinh cao, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

36. Thuốc điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

37. Thuốc dùng để ngăn ngừa bệnh ung thư di căn, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

38. Thuốc dùng để khắc phục sự kháng thuốc của bệnh ung thư, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

39. Thuốc dùng để ức chế việc mắc phải sự kháng thuốc của bệnh ung thư, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

40. Thuốc điều trị ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thận, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến giáp, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, khối u xương ác tính, khối u ác tính, khối u nguyên bào xốp, khối u nguyên bào thần kinh, và ung thư tuyến tụy, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

41. Thuốc dùng để ngăn ngừa bệnh ung thư di căn, trong đó bệnh ung thư được chọn từ ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thận, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến giáp, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, khối u xương ác tính, khối u ác tính, khối u nguyên bào xốp, khối u nguyên bào thần kinh, và ung thư tuyến tụy, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

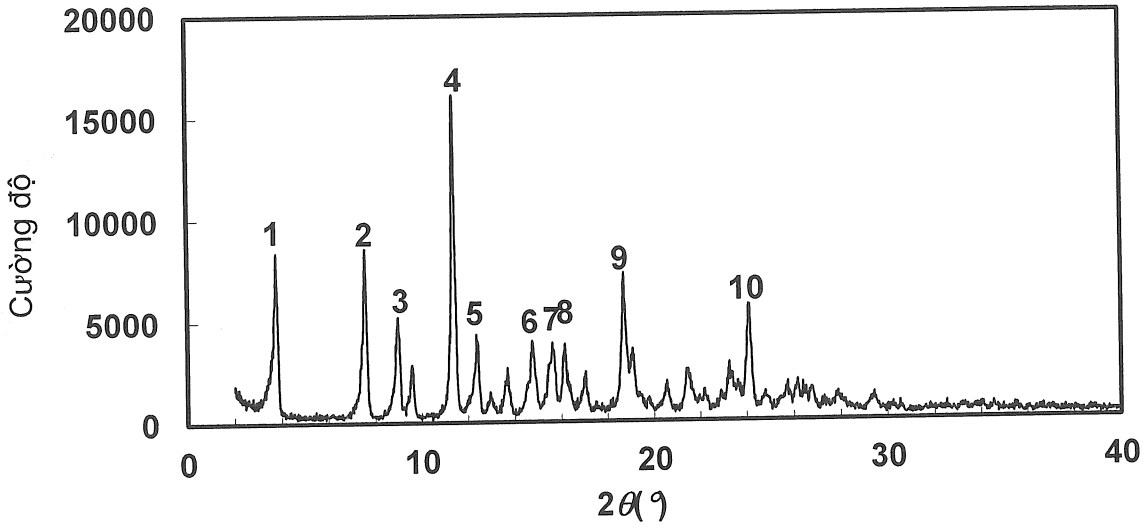
42. Thuốc dùng để khắc phục sự kháng thuốc của ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung

thư nội mạc tử cung, ung thư thận, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến giáp, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, khối u xương ác tính, khối u ác tính, khối u nguyên bào xốp, khối u nguyên bào thần kinh, và ung thư tuyến tụy, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

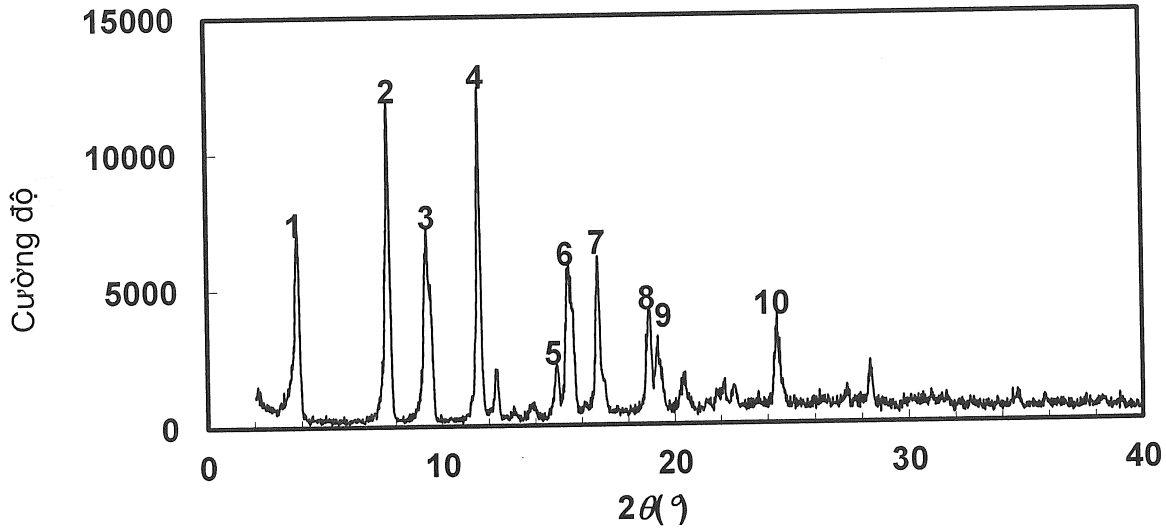
43. Thuốc dùng để ức chế việc mắc phải sự kháng thuốc của ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thận, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến giáp, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, khối u xương ác tính, khối u ác tính, khối u nguyên bào xốp, khối u nguyên bào thần kinh, và ung thư tuyến tụy, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

44. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.

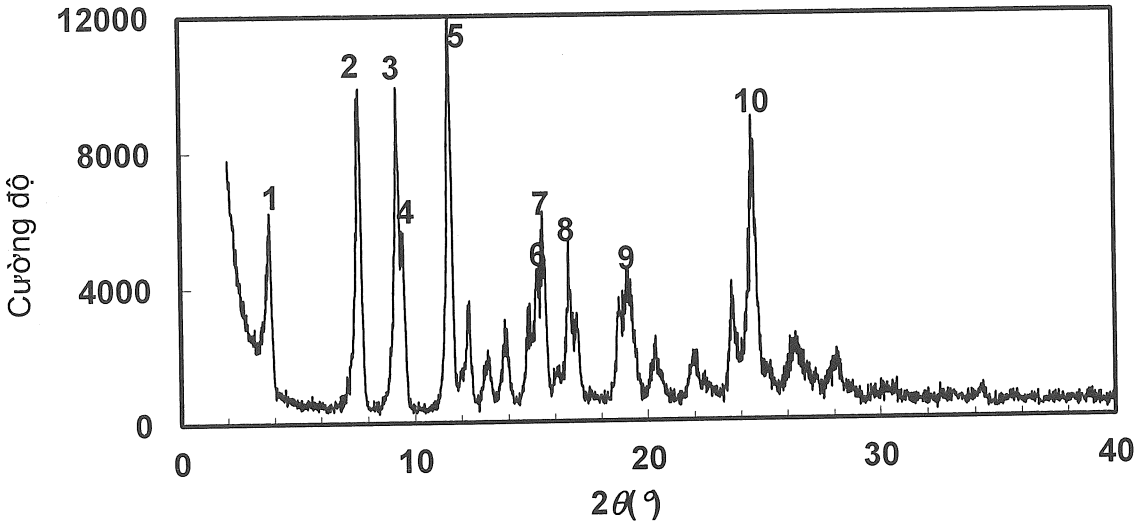
[Fig.1]


20000
15000
10000
5000
0
Cường độ
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ(°)

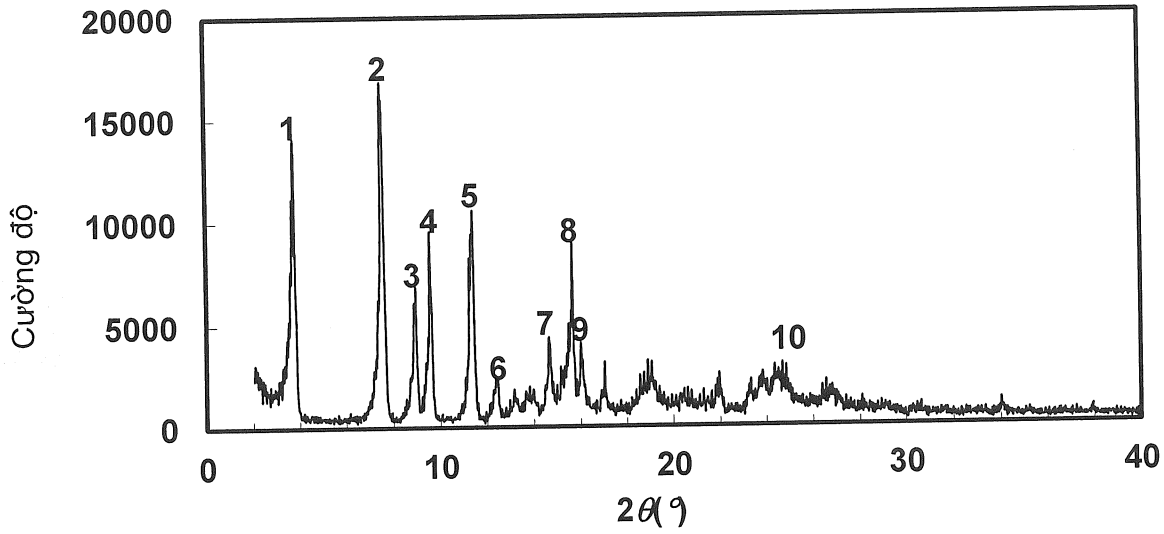
[Fig.2]


15000
10000
5000
0
Cường độ
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ(°)

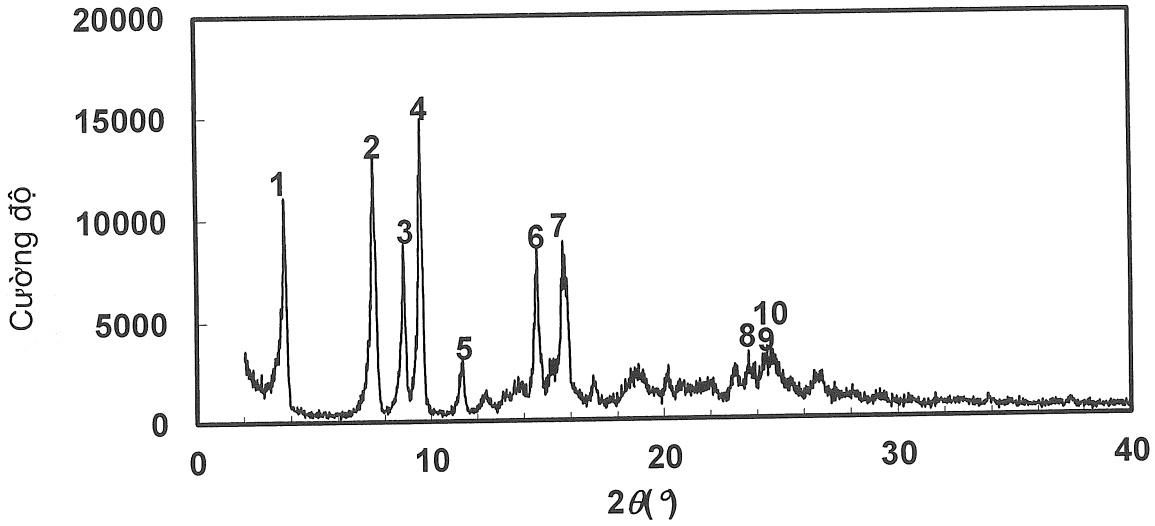
[Fig.3]


12000
8000
4000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

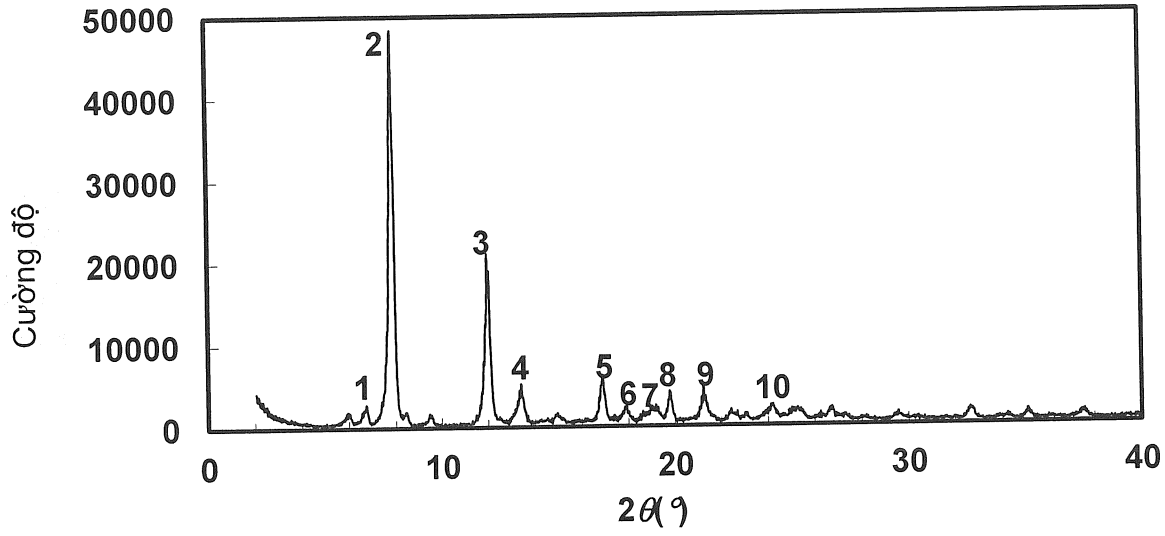
[Fig.4]


20000
15000
10000
5000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

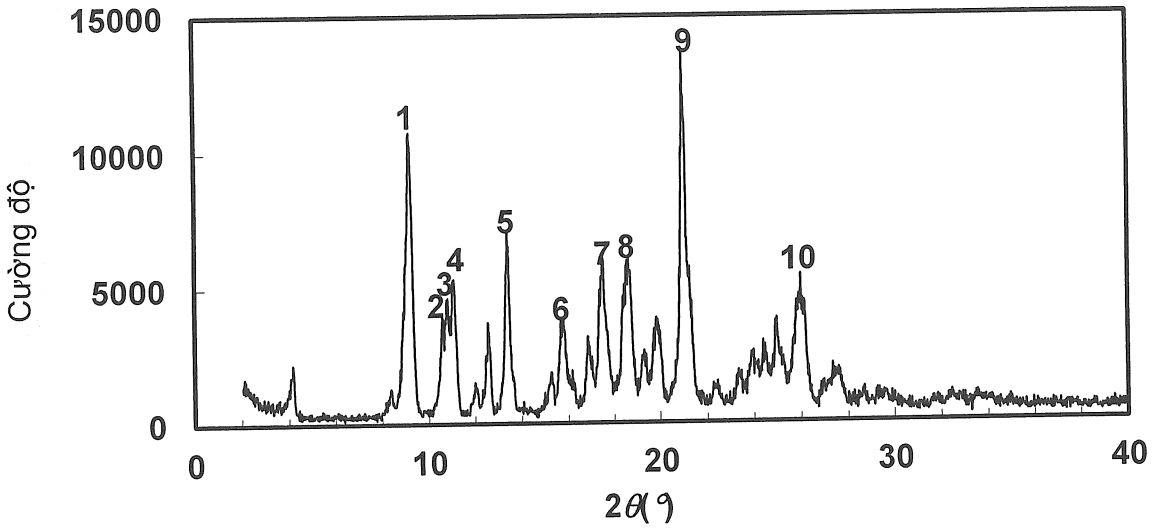
[Fig.5]


20000
15000
10000
5000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

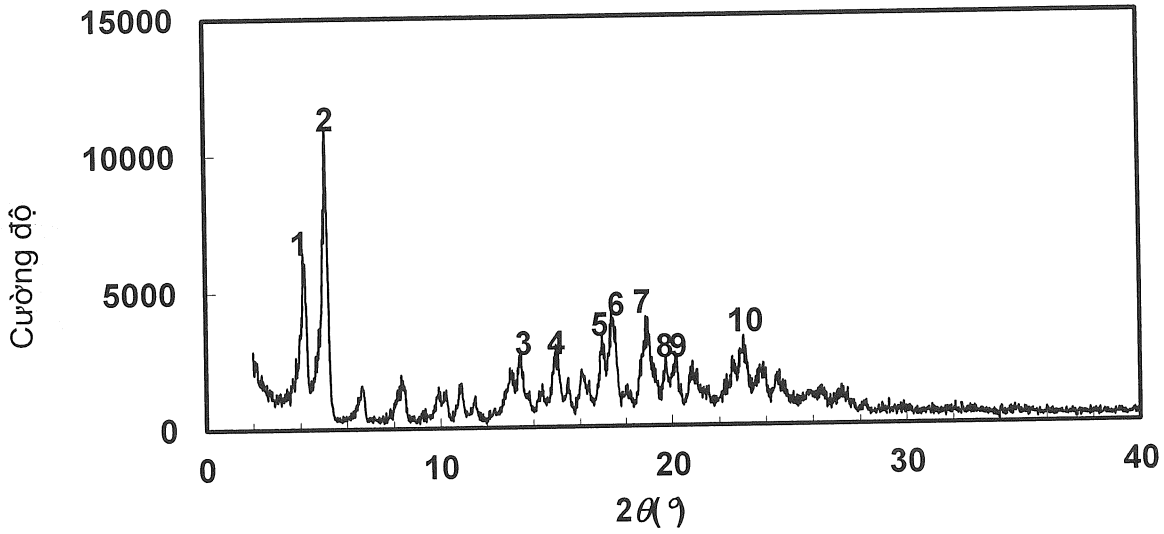
[Fig.6]


50000
40000
30000
20000
10000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

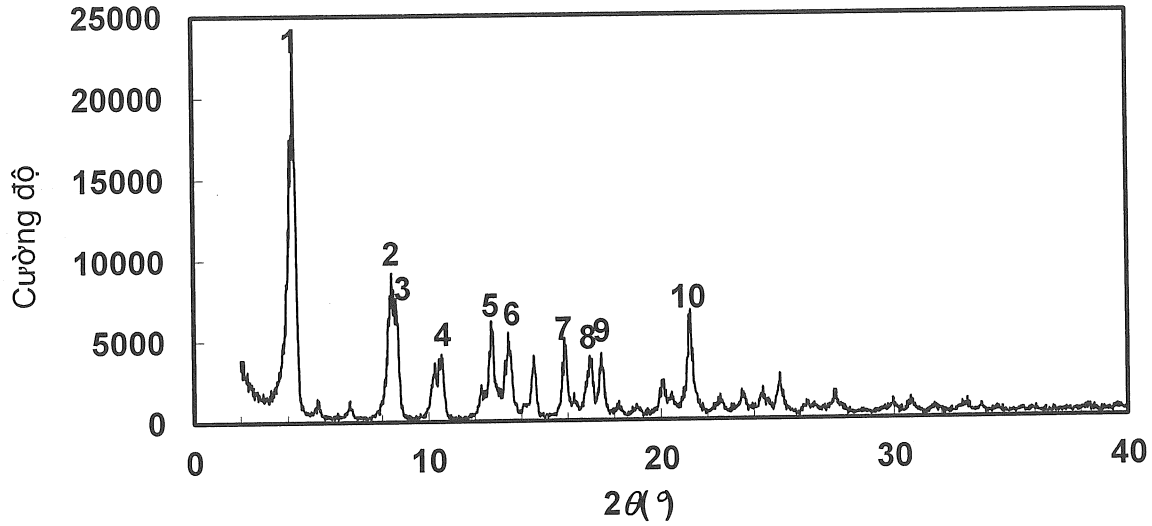
[Fig.7]


15000
10000
5000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

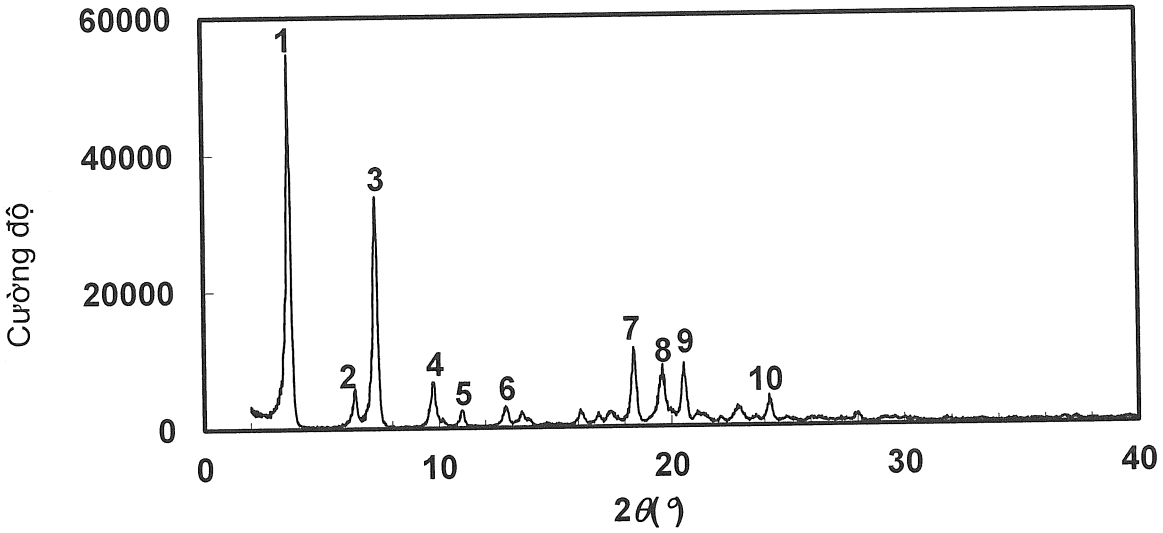
[Fig.8]


15000
10000
5000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

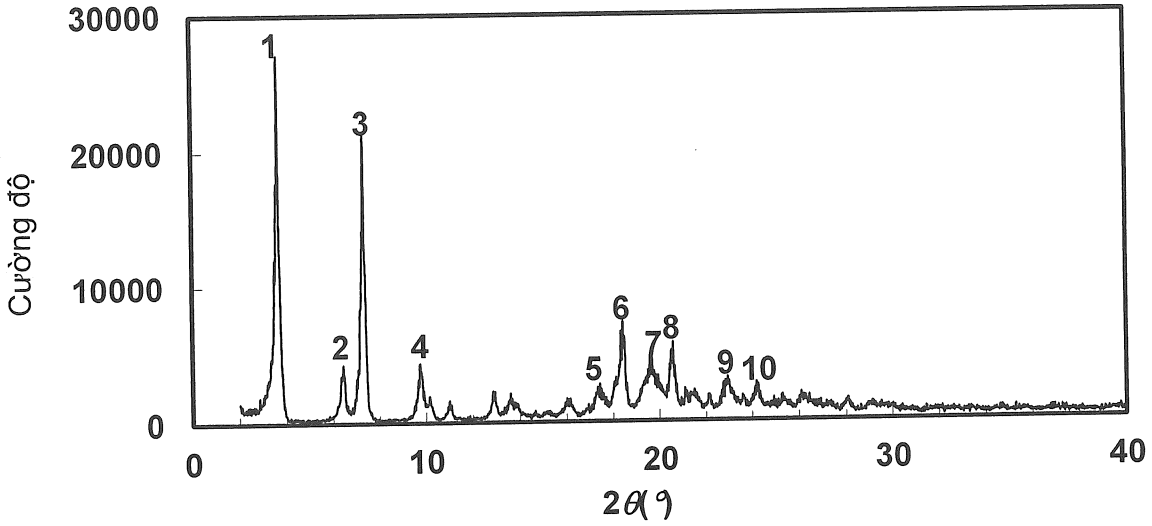
[Fig.9]


25000
20000
15000
10000
5000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

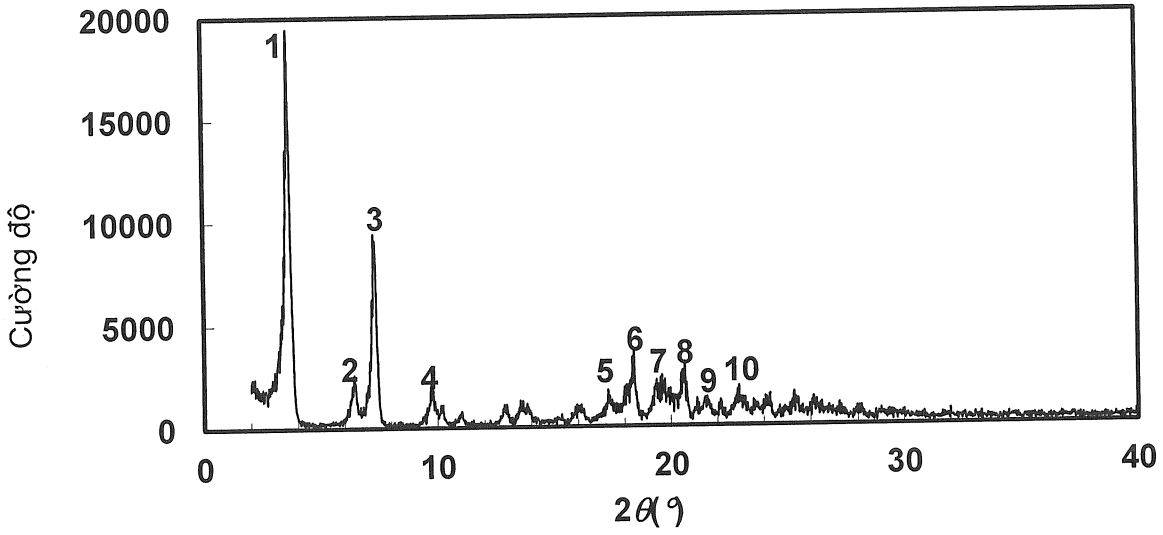
[Fig.10]


60000
40000
20000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

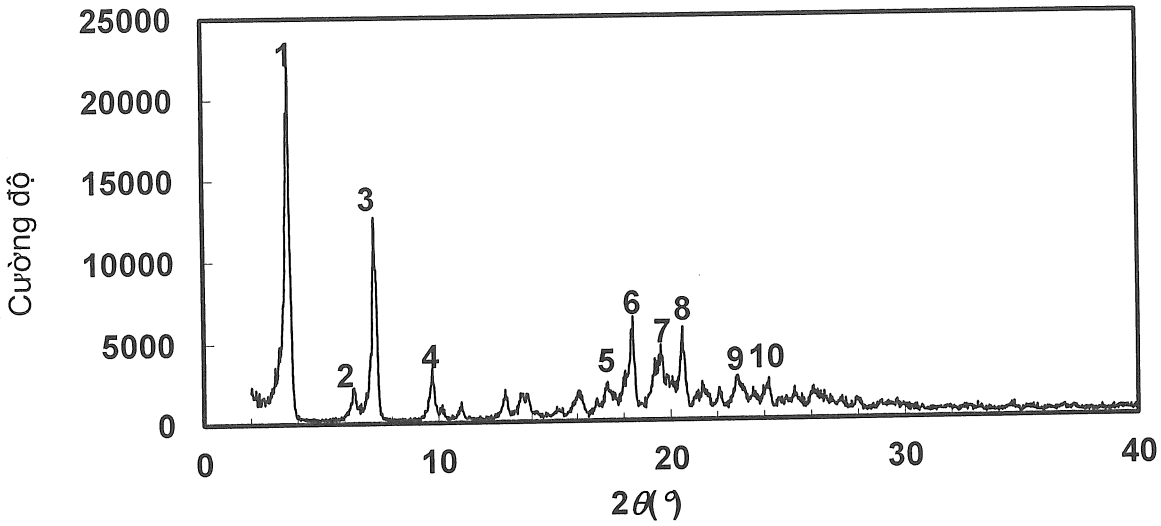
[Fig.11]


30000
20000
10000
0
Cường độ
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ(°)

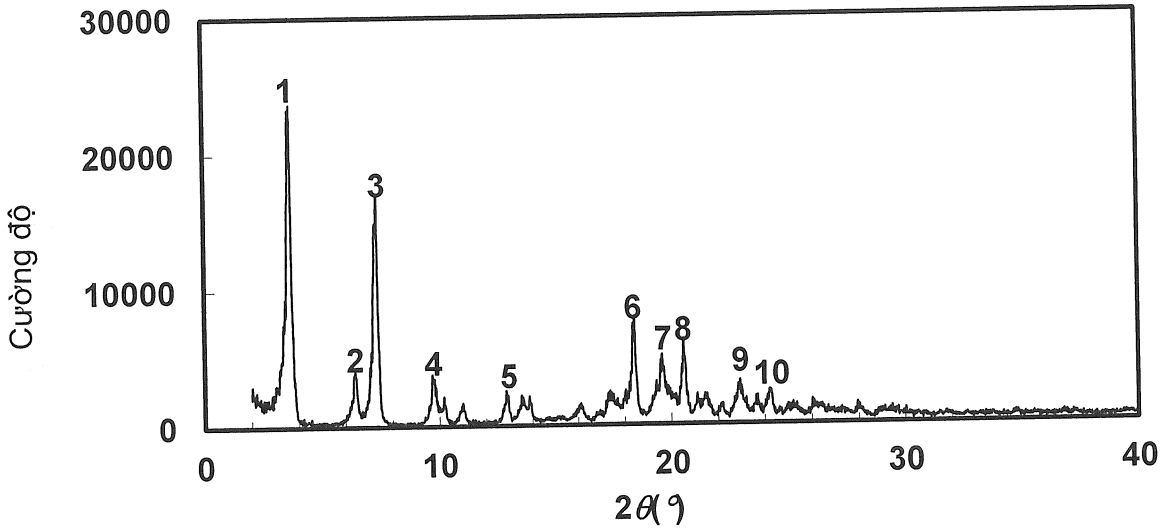
[Fig.12]


20000
15000
10000
5000
0
Cường độ
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ(°)

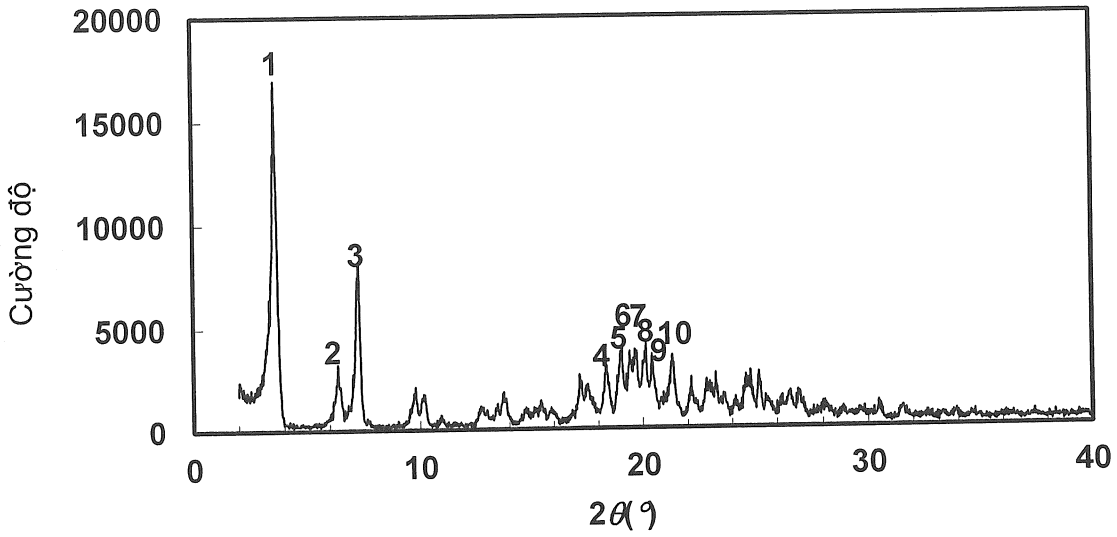
[Fig.13]


25000
20000
15000
10000
5000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

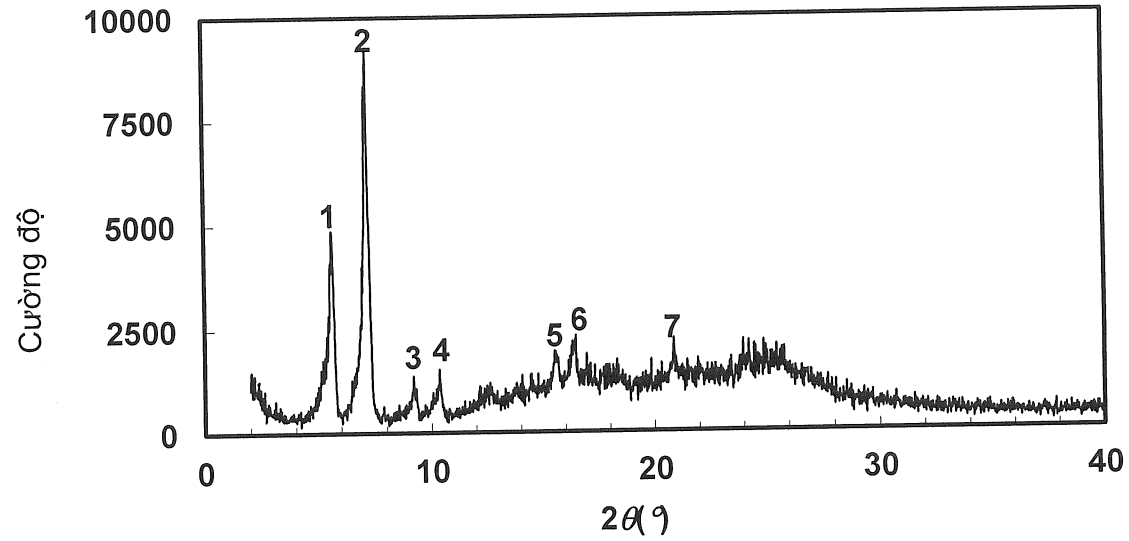
[Fig.14]


30000
20000
10000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

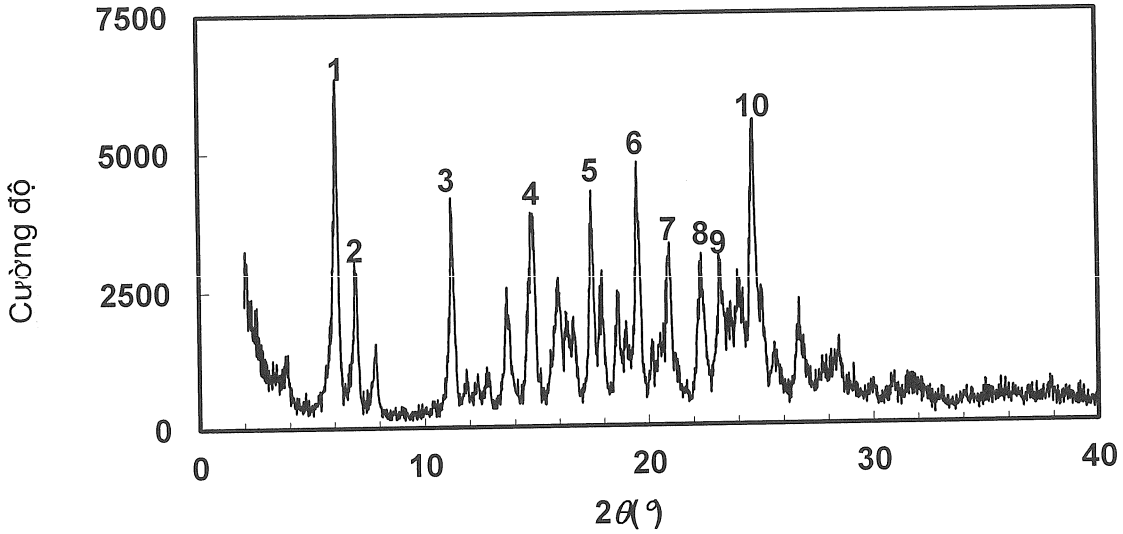
[Fig.15]


20000
15000
10000
5000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

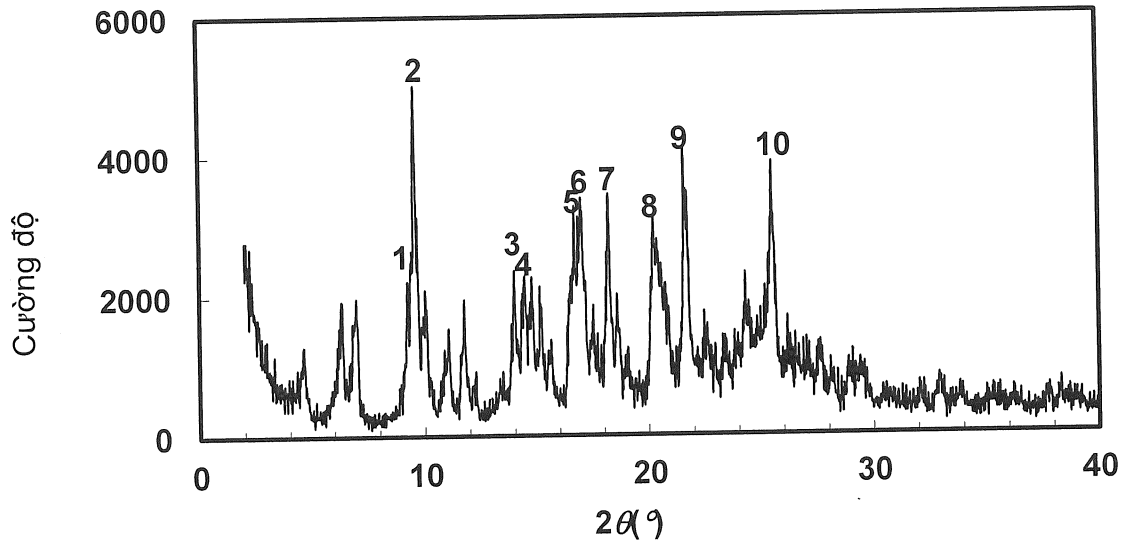
[Fig.16]


10000
7500
5000
2500
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7

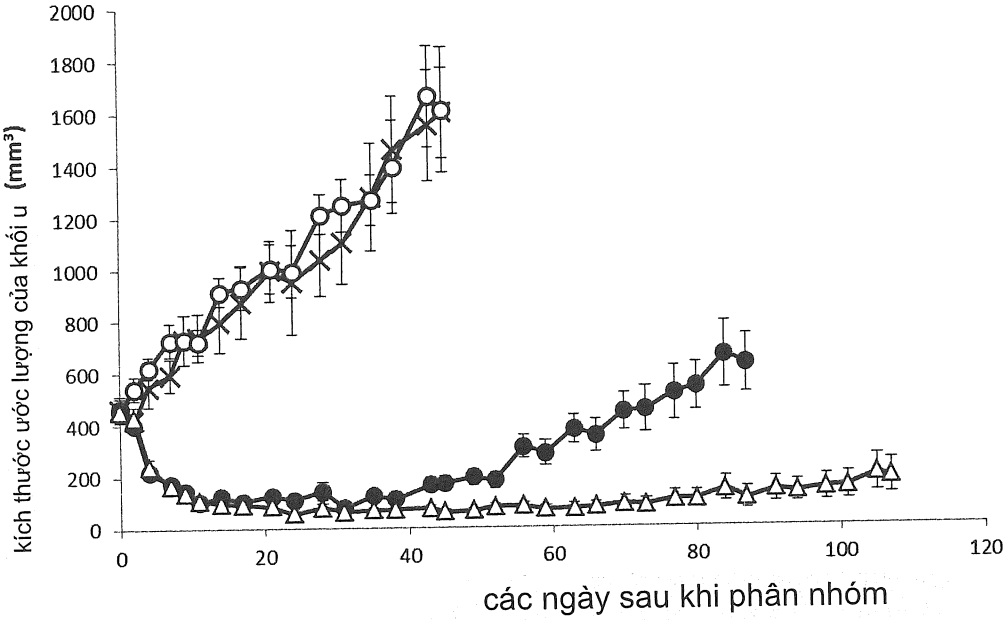
[Fig.17]


7500
5000
2500
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

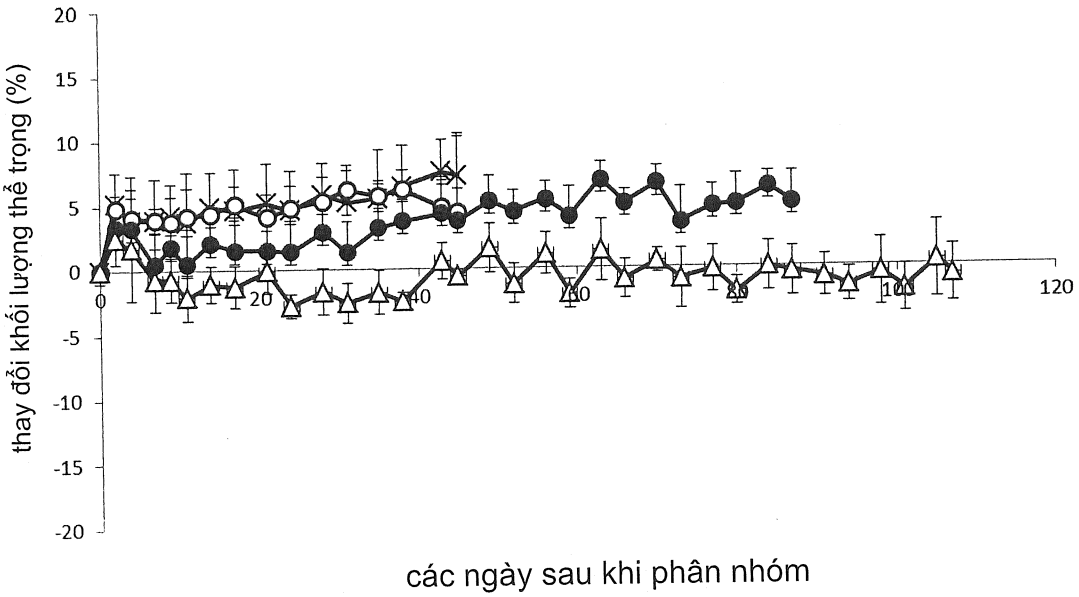
[Fig.18]


6000
4000
2000
0
Cường độ
0
10
20
30
40
2θ(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

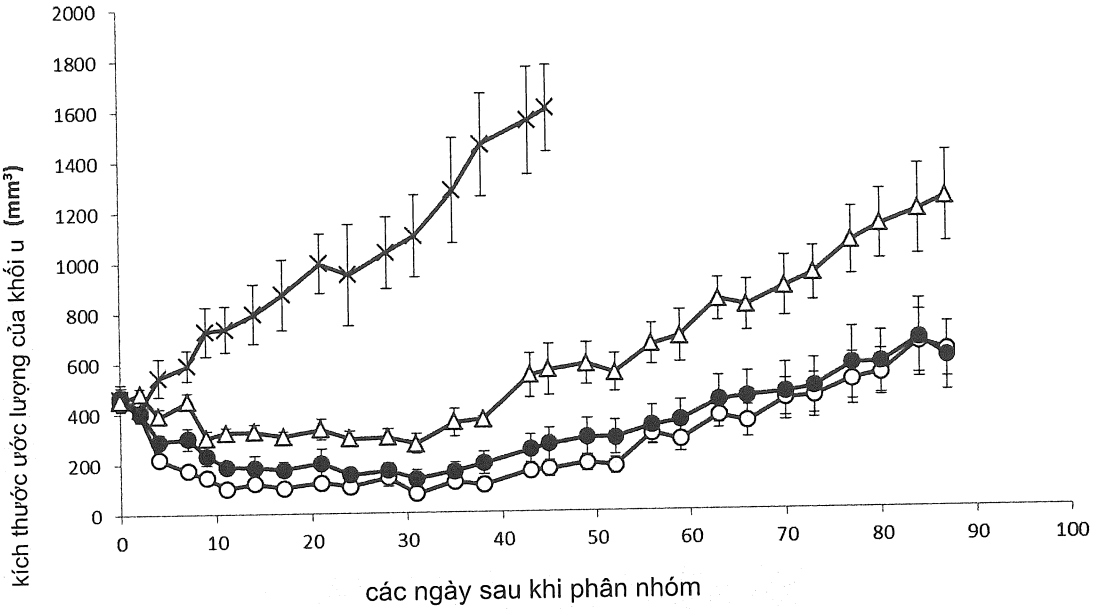
[Fig.19-1]



[Fig.19-2]



[Fig.20-1]



[Fig.20-2]