(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) **1-0036830**

(51)[7] **C07D 275/04**; C07D 513/04; A61K 31/437; A61K 31/498; A61K 31/4985; A61K 31/517; A61K 31/519; A61P 35/00; C07D 239/80; C07D 401/04; C07D 403/04; C07D 417/04; C07D 471/04; C07D 471/08; C07D 487/04; C07D 487/10; A61K 31/428; A61K 31/429

(13) **B**

(21) 1-2019-03934
(22) 21/12/2017
(86) PCT/US2017/067801 21/12/2017
(87) WO 2018/119183 28/06/2018
(30) 62/438,334 22/12/2016 US
(45) 25/09/2023 426
(43) 25/12/2019 381A
(73) Amgen Inc. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America
(72) LANMAN, Brian Alan (US); CEE, Victor J. (US); PICKRELL, Alexander J. (US); REED, Anthony B. (US); YANG, Kevin C. (US); KOPECKY, David John (US); WANG, Hui-Ling (TW); LOPEZ, Patricia (US); ASHTON, Kate (GB); BOOKER, Shon (US); TEGLEY, Christopher M. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ GEN TƯƠNG ĐỒNG SINH UNG THƯ DO VIRUT SARCOMA CHUỘT KIRSTEN (KRAS) G12C VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các dẫn xuất benzisothiazol, isothiazolo[3,4-b]pyriđin, quinazolin, phthalazin, pyrido[2,3-d]pyriđazin và pyrido[2,3-d]pyrimidin và các hợp chất liên quan làm chất ức chế gen tương đồng gen sinh ung thư do virut sarcoma chuột Kirsten (KRAS) G12C để điều trị ví dụ như ung thư phổi, ung thư tụy hoặc ung thư kết trực tràng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

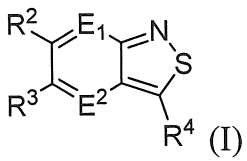
Sáng chế đề xuất các dẫn xuất benzisothiazol, isothiazolo[3,4-b]pyriđin, quinazolin, phthalazin, pyrido[2,3-d]pyriđazin và pyrido[2,3-d]pyrimidin và các hợp chất liên quan làm chất ức chế gen tương đồng sinh ung thư do virut sacorma chuột Kirsten (KRAS) G12C để điều trị ví dụ như ung thư phổi, ung thư tụy hoặc ung thư kết trực tràng

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các đột biến gen tương đồng sinh ung thư do virut sarcoma chuột Kirsten (KRAS) phổ biến ở ung thư tụy, caxinom tuyến phổi, ung thư kết trực tràng, ung thư túi mật, ung thư tuyến giáp, và ung thư ống mật. Các đột biến KRAS cũng được quan sát thấy ở khoảng 25% bệnh nhân mắc NSCLC, và một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng các đột biến KRAS là yếu tố tiên lượng âm tính ở bệnh nhân mắc NSCLC. Gần đây, các đột biến gen tương đồng sinh ung thư do virut sarcoma chuột Kirsten (KRAS) V-Ki-ras2 đã được phát hiện là mang lại tính kháng đối với liệu pháp nhắm đích thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) trong ung thư kết trực tràng; theo đó, tình trạng đột biến của KRAS có thể cung cấp thông tin quan trọng trước khi chỉ định trị liệu TKI. Tóm lại, có nhu cầu về phương pháp điều trị y học mới cho bệnh nhân mắc ung thư tụy, caxinom tuyến phổi, hoặc ung thư kết trực tràng, đặc biệt là những người đã được chẩn đoán là mắc các ung thư này đặc trưng bởi đột biến KRAS, và bao gồm những người tiến triển sau khi hóa trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I):



(I)

trong đó:

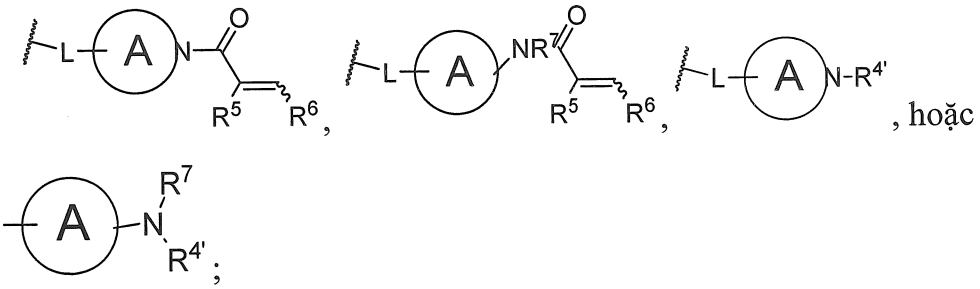
mỗi E^1 và E^2 độc lập là N hoặc CR^1;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkoxy, NH-C_{1-6}alkyl, N(C_{1-6}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3} alkylenaryl, hoặc C_{0-3} alkylenheteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là

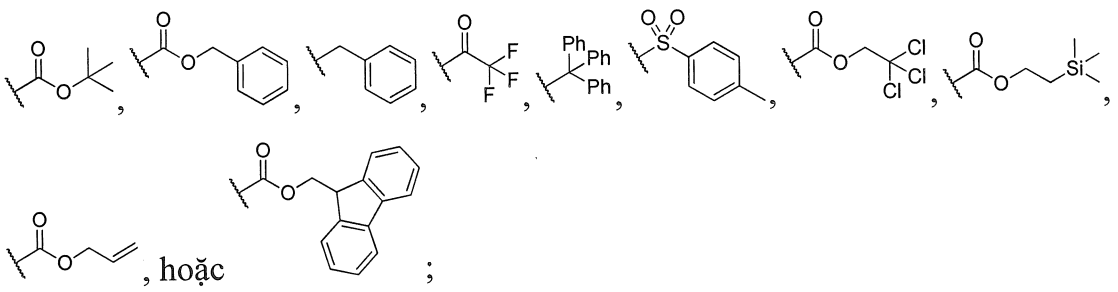


;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

$R^{4'}$ là H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-4}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14} heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc được chọn từ:



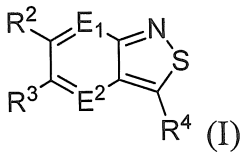
;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6} alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; và

R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh,

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I)



(I)

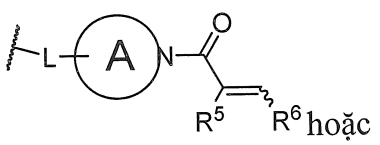
trong đó

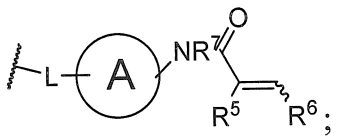
mỗi E^1 và E^2 độc lập là N hoặc CR^1;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkoxy, NH-C_{1-6}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là 

hoặc 

;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

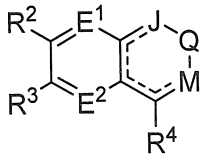
L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6} alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; và

R^7 là H hoặc C_{1-6}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh,

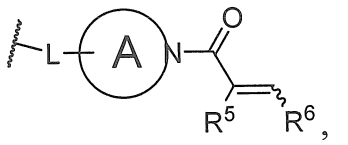
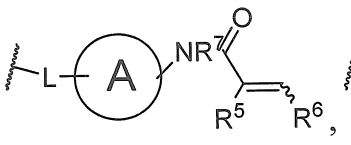
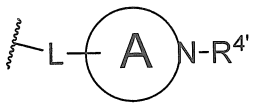
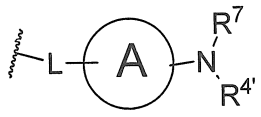
hoặc muối dược dụng của chúng.

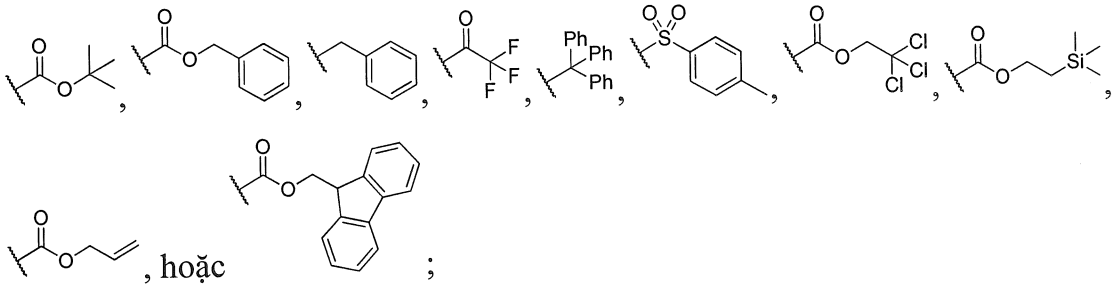
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng của chúng:



(II)

trong đó mỗi E^1 và E^2 độc lập là N hoặc CR^1; J là N, NR^{10}, hoặc CR^{10}; M là N, NR^{13}, hoặc CR^{13}; --- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi khi cần để cho mọi nguyên tử có hóa trị bình thường của nó; R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo; R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh; R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là  ,  ,  , hoặc  ; vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro; L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH; $R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14} heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc được chọn từ:



mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6} alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; Q là CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S, hoặc $C=NR^8$; mỗi R^8 và R^9 độc lập là H, C_{1-3}alkyl, hydroxy, C_{1-3}alkoxy, xyano, nitro, hoặc C_{3-6}xycloalkyl, hoặc R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng có 3 đến 6 cạnh; R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3} alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, O-C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3} alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-}

$_{3}$alkylen-C_{2-14}heteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, NH-C_{0-3} alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylen-amin; và

R^{13} là C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, hoặc C_{3-14}xycloalkyl,

hoặc muối dược dụng của chúng, với điều kiện là

(1) khi J là NR^{10}, M là N hoặc CR^{13};

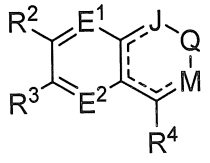
(2) khi M là NR^{13}, J là N hoặc CR^{10};

(3) khi J là CR^{10}, M là N hoặc NR^{13}; và

(4) khi M là CR^{13}, J là N hoặc NR^{10}.

Theo một số phương án, khi Q là C=O, và mỗi E^1 và E^2 là CR^1; thì (1) R^{10} là C_{1-3}alkylenaryl, C_{1-3}alkylenheteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{1-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, hoặc halo; hoặc (2) R^{13} là C_{1-3}haloalkyl hoặc C_{3-5}xycloalkyl. Theo các phương án khác nhau, J là NR^{10} và M là CR^{13}. Theo một số phương án, J là CR^{10} và M là NR^{13}. Theo một số phương án, J là N và M là NR^{13}. Theo các phương án khác nhau, J là NR^{10} và M là N.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (II):



(II)

trong đó:

mỗi E^1 và E^2 độc lập là N hoặc CR^1;

J là N, NR^{10}, hoặc CR^{10};

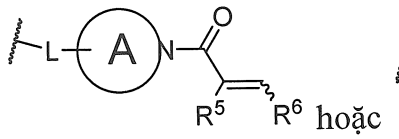
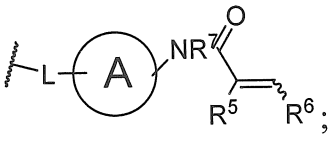
M là N, NR^{13}, hoặc CR^{13};

=== là liên kết đơn hoặc liên kết đôi khi cần để cho mọi nguyên tử có hóa trị bình thường của nó;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', $N(R')_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là  hoặc  ;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6} alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

Q là CR^8R^9, $C{=}CR^8R^9$, C=O, C=S, hoặc $C{=}NR^8$;

mỗi R^8 và R^9 độc lập là H, C_{1-3}alkyl, hydroxy, C_{1-3}alkoxy, xyano, nitro, hoặc C_{3-6}xycloalkyl, hoặc R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng có 3 đến 6 cạnh;

R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3} alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, NH-C_{0-3} alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylen-amin;

với điều kiện là

(1) khi J là NR^{10}, M là N hoặc CR^{13};

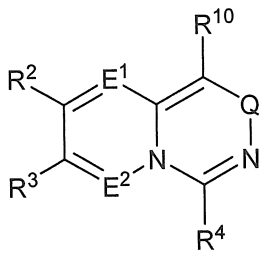
(2) khi M là NR^{13}, J là N hoặc CR^{10};

(3) khi J là CR^{10}, M là N hoặc NR^{13}; và

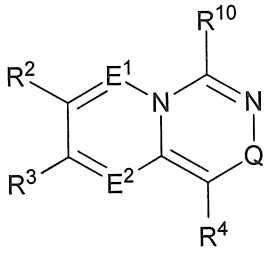
(4) khi M là CR^{13}, J là N hoặc NR^{10}.

Theo một số phương án, khi Q là C=O, và mỗi E^1 và E^2 là CR^1; thì (1) R^{10} là C_{1-3}alkylenaryl, C_{1-3}alkylenheteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{1-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, hoặc halo; hoặc (2) R^{13} là C_{1-3}haloalkyl hoặc C_{3-5}xycloalkyl. Theo các phương án khác nhau, J là NR^{10} và M là CR^{13}. Theo một số phương án, J là CR^{10} và M là NR^{13}. Theo một số phương án, J là N và M là NR^{13}. Theo các phương án khác nhau, J là NR^{10} và M là N.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (III) hoặc (III'), hoặc muối dược dụng của chúng:



(III) hoặc



(III'),

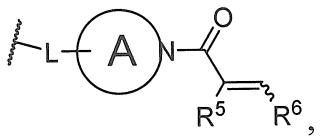
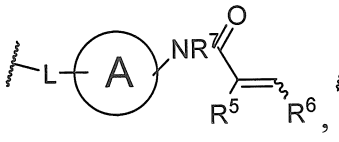
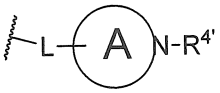
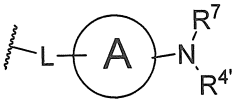
trong đó mỗi E^1 và E^2 độc lập là N hoặc CR1;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-

C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

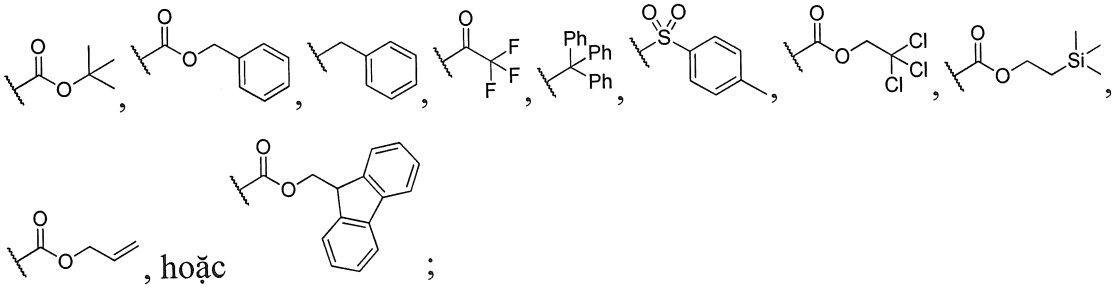
R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là  ,  ,  , hoặc  ;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

$R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14} heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc được chọn từ:

 , hoặc ;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

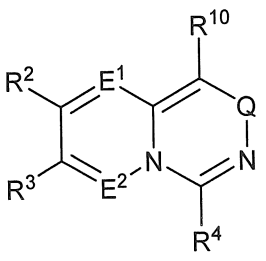
R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

Q là CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S, hoặc $C=NR^8$;

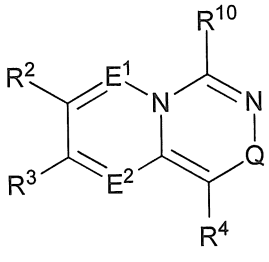
mỗi R^8 và R^9 độc lập là H, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, xyano, nitro, hoặc C_{3-14}xycloalkyl, hoặc R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng có 3 đến 6 cạnh;

R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, NH-C_{0-3} alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylen-amin.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (III) hoặc (III'), hoặc muối dược dụng của chúng:



(III) hoặc



(III')

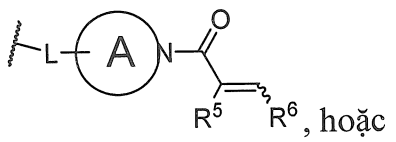
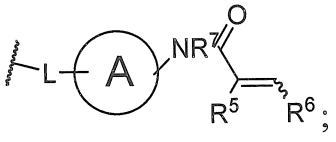
trong đó:

mỗi E^1 và E^2 độc lập là N hoặc CR^1;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là  , hoặc  ;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

Q là CR^8R^9, $C{=}CR^8R^9$, C=O, C=S, hoặc $C{=}NR^8$;

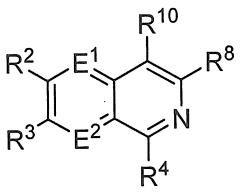
mỗi R^8 và R^9 độc lập là H, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, xyano, nitro, hoặc C_{3-14}xycloalkyl, hoặc R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng có 3 đến 6 cạnh;

R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3} alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylen-amin.

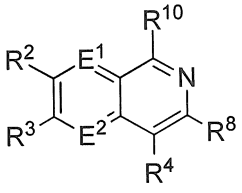
Theo một số phương án, hợp chất có công thức cấu trúc (III). Theo các phương án khác, hợp chất có công thức cấu trúc (III').

Hợp chất có công thức (II) hoặc (III) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây. Theo một số phương án, Q là C=O. Theo một số phương án, Q là C=S. Theo một số phương án, Q là $C=NR^8$. Theo các phương án khác nhau, R^8 là C_{1-2}alkyl. Theo một số phương án, Q là CR^8R^9. Theo các phương án khác nhau, Q là $C=CR^8R^9$. Theo một số phương án, R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3–4 cạnh. Theo một số phương án, R^8 là C_{1-2}alkyl, và R^9 là H.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (IV) hoặc (IV'), hoặc muối dược dụng của chúng:



(IV) hoặc



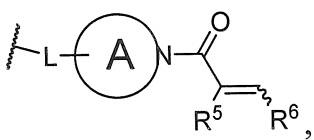
(IV')

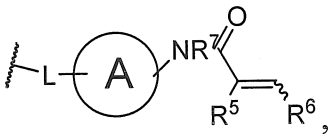
mỗi E^1 và E^2 độc lập là CR^1 hoặc N;

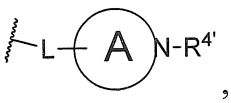
R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkoxy, NH-C_{1-6}alkyl, N(C_{1-6}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

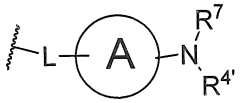
R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là 

, 

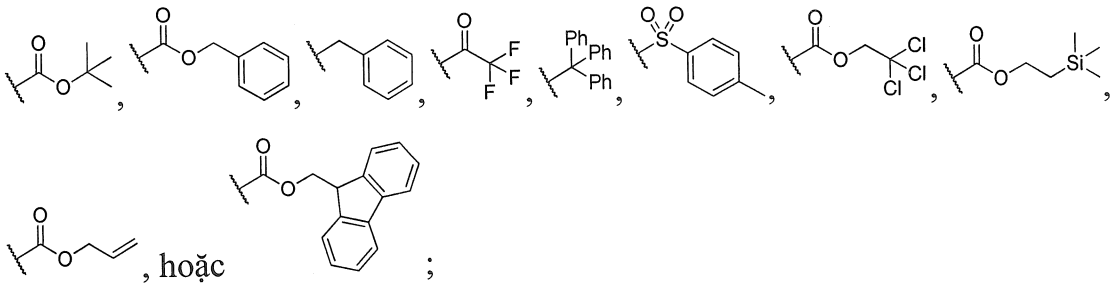
, 

, hoặc 

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5}alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

$R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14} heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc được chọn từ:



, hoặc ;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^8 là H, C_{1-3}alkyl, hydroxy, C_{1-3}alkoxy, halo, xyano, nitro, C_{3-14} xycloalkyl, hoặc $NR^{11}R^{12}$;

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là H, C_{1-8}alkyl, hoặc C_{3-14}xycloalkyl; và

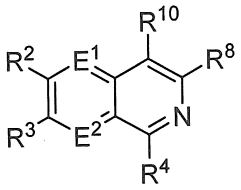
R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-}

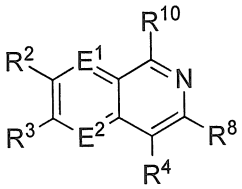
$_3$alkylen-C_{2-14}heteroaryl, N-C_{0-3}alkylen-C_{3-14} xycloalkyl, N-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6} alkylen-amin;

Theo một số phương án, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có công thức cấu trúc (IV). Theo các phương án khác nhau, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có công thức cấu trúc (IV'). Theo một số phương án, mỗi E^1 và E^2 là CR^1, và R^8 là hydroxy, halo, nitro, hoặc C_{3-6}xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^8 là metyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (IV) hoặc (IV'):



(IV) hoặc


(IV')

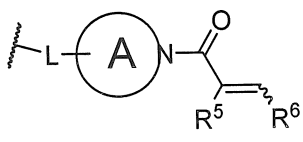
trong đó:

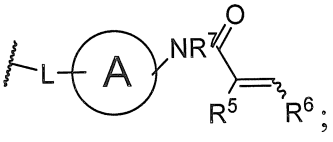
mỗi E^1 và E^2 độc lập là CR^1 hoặc N;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkoxy, NH-C_{1-6}alkyl, N(C_{1-6}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là 

hoặc 

;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^8 là H, C_{1-3}alkyl, hydroxy, C_{1-3}alkoxy, halo, xyano, nitro, C_{3-14} xycloalkyl, hoặc $NR^{11}R^{12}$;

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là H, C_{1-8}alkyl, hoặc C_{3-15}xycloalkyl; và

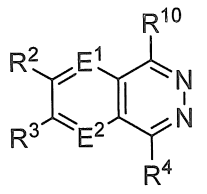
R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3} alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, NH-C_{0-3} alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylen-amin;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có công thức cấu trúc (IV). Theo các phương án khác nhau, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có công thức cấu trúc (IV'). Theo một số phương án, mỗi E^1 và E^2 là CR^1, và R^8 là hydroxy, halo, nitro, hoặc C_{3-6}xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^8 là metyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (V), hoặc muối dược dụng của chúng:



(V)

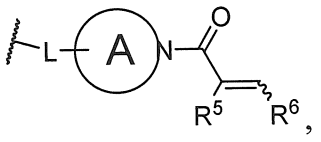
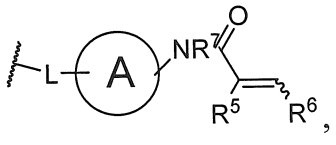
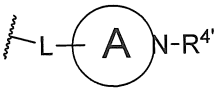
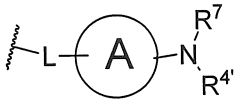
trong đó:

mỗi E^1 và E^2 độc lập là CR^1 hoặc N;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkoxy, NH-C_{1-6}alkyl, N(C_{1-6}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

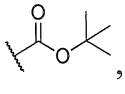
R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

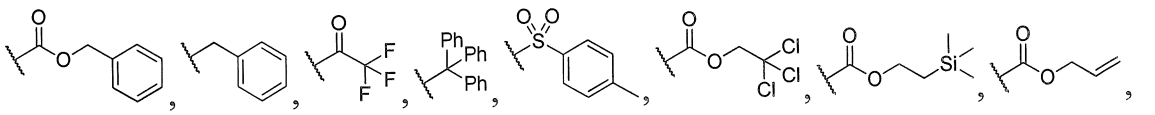
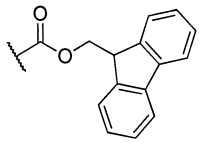
R^3 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là  ,  ,  , hoặc  ;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

$R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14} heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc được chọn từ  ,

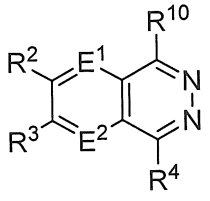


;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; và

R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3} alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylen-amin; hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (V):


(V)

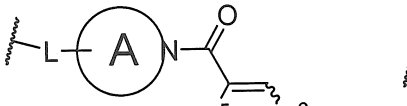
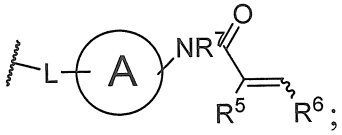
trong đó:

mỗi E^1 và E^2 độc lập là CR^1 hoặc N;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkoxy, NH-C_{1-6}alkyl, N(C_{1-6}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', $N(R')_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{2-8}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là  hoặc  ;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro;

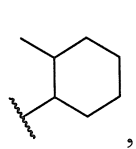
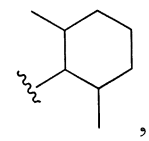
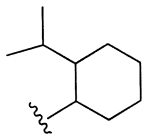
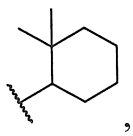
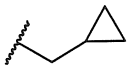
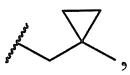
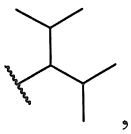
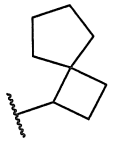
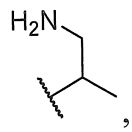
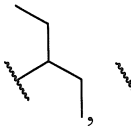
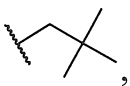
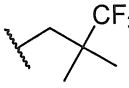
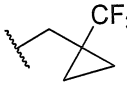
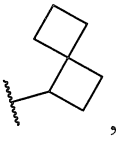
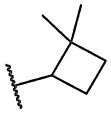
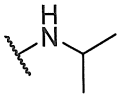
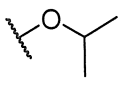
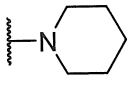
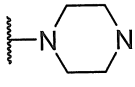
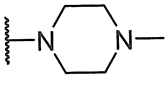
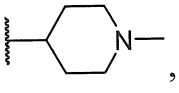
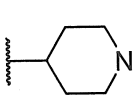
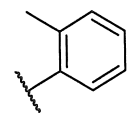
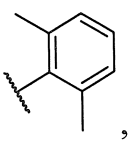
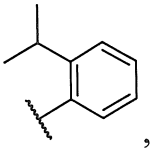
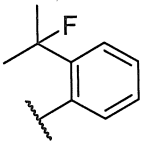
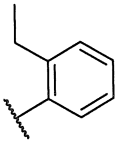
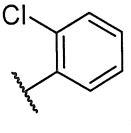
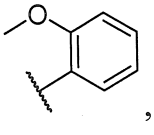
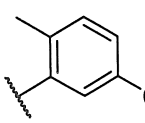
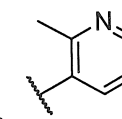
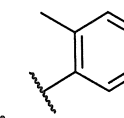
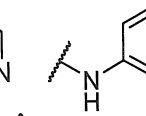
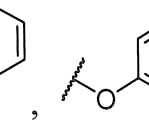
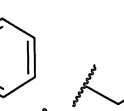
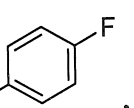
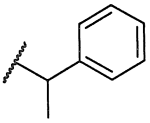
L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5} alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5} alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH;

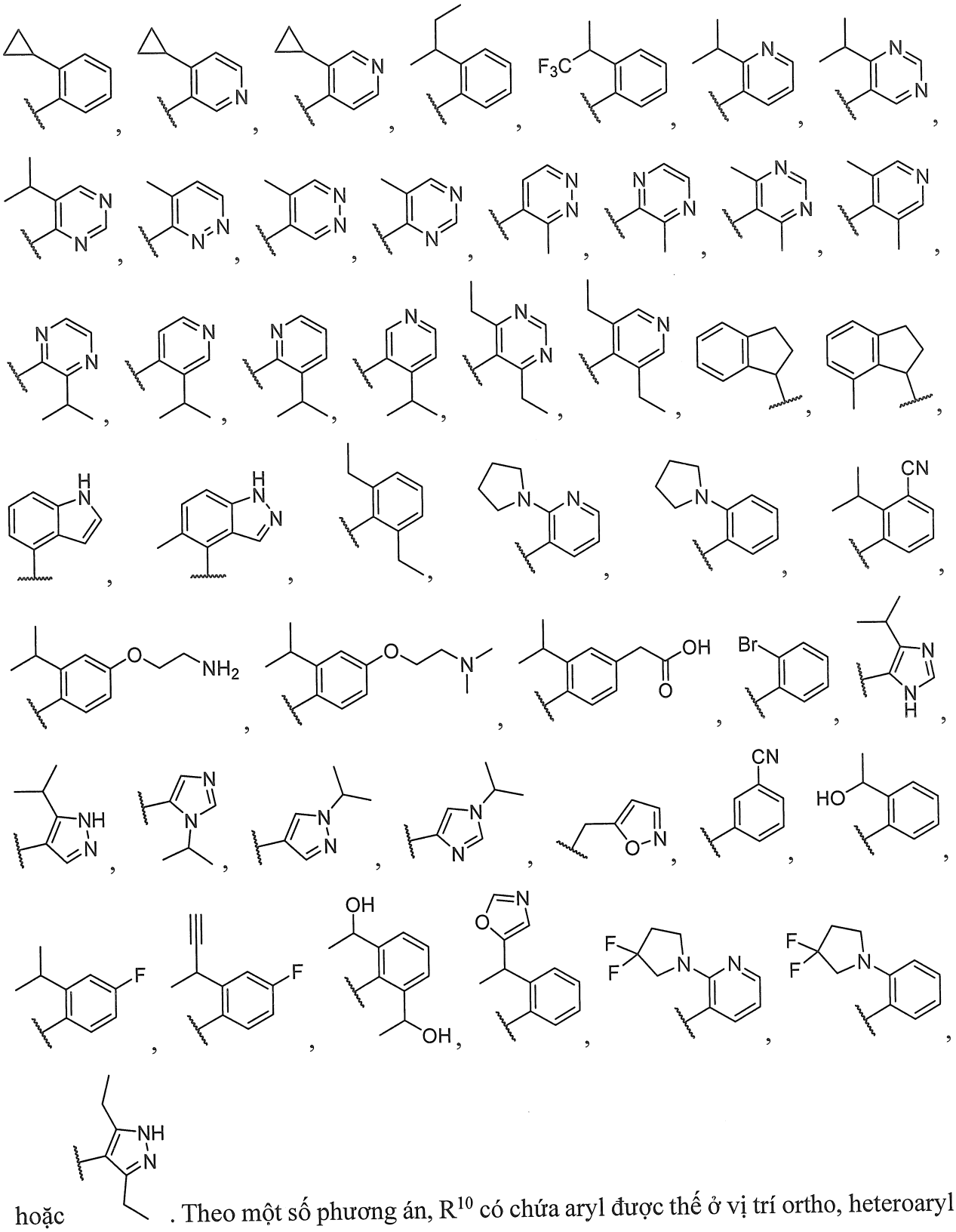
mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6} alkylen-amit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh;

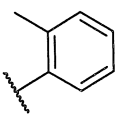
R^7 là H hoặc C_{1-8}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; và

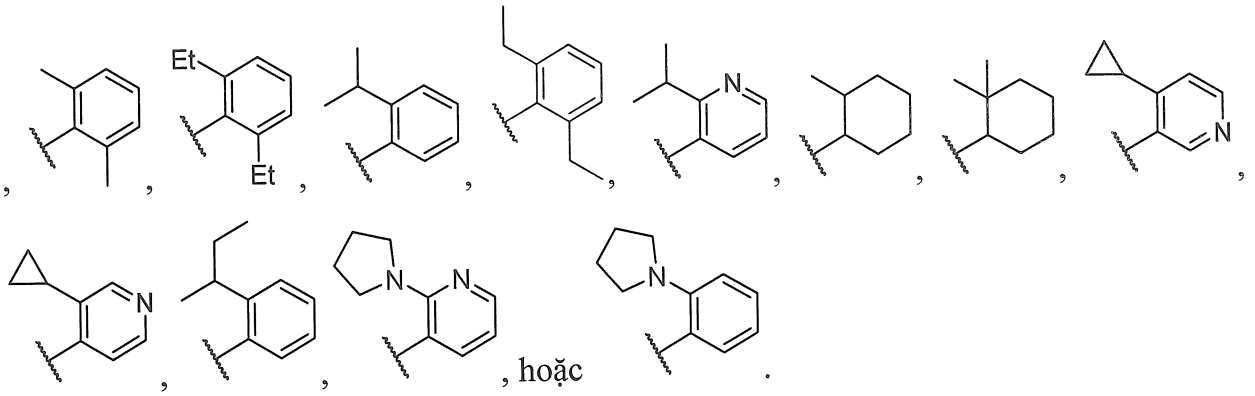
R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3} alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, $N(C_{1-8}alkyl)_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6} alkylen-amin; hoặc muối dược dụng của chúng.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), hoặc (V) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây. Theo một số phương án, mỗi trong số E^1 và E^2 là CR^1. Theo các phương án khác, E^1 là CR^1 và E^2 là N. Theo một số phương án, E^1 là N và E^2 là CR^1. Theo các phương án khác nhau, mỗi trong số E^1 và E^2 là N.

Hợp chất có công thức (II), (III), (III'), (IV), (IV'), hoặc (V) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây. Theo các phương án khác nhau, R^{10} là $C_{1\text{-}6}$alkyl, aryl, heteroaryl, $C_{3\text{-}14}$xycloalkyl, $C_{2\text{-}14}$ heteroxycloalkyl, $C_{1\text{-}6}$alkoxy, O-$C_{0\text{-}6}$alkylen-$C_{6\text{-}14}$aryl, O-$C_{0\text{-}6}$alkylen-$C_{2\text{–}14}$ heteroaryl, O-$C_{0\text{-}6}$alkylen-$C_{3\text{-}14}$xycloalkyl, O-$C_{0\text{-}6}$alkylen-$C_{2\text{-}14}$heteroxycloalkyl, N-$C_{1\text{-}8}$alkyl, N($C_{1\text{-}8}$alkyl)$_2$, NH-$C_{0\text{-}6}$alkylen-$C_{6\text{-}14}$aryl, NH-$C_{0\text{-}6}$alkylen-$C_{2\text{–}14}$ heteroaryl, NH-$C_{0\text{-}6}$alkylen-$C_{3\text{-}14}$xycloalkyl, hoặc NH-$C_{0\text{-}6}$alkylen-$C_{2\text{-}14}$ heteroxycloalkyl. Theo các phương án khác nhau, R^{10} là $C_{1\text{-}8}$alkyl. Theo một số phương án, R^{10} là $C_{0\text{-}3}$alkylen-$C_{6\text{-}14}$aryl. Theo một số phương án, R^{10} là $C_{0\text{-}3}$ alkylen-$C_{2\text{–}14}$heteroaryl. Theo một số phương án, R^{10} là $C_{0\text{-}3}$alkylen-$C_{3\text{-}14}$ xycloalkyl. Theo một số phương án, R^{10} là $C_{0\text{-}3}$alkylen-$C_{2\text{-}14}$heteroxycloalkyl. Theo các phương án khác, R^{10} là $C_{0\text{-}6}$alkylenamin. Ví dụ như, R^{10} có thể là i-Pr, t-Bu, phenyl, benzyl, OCH_3, Cl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , .

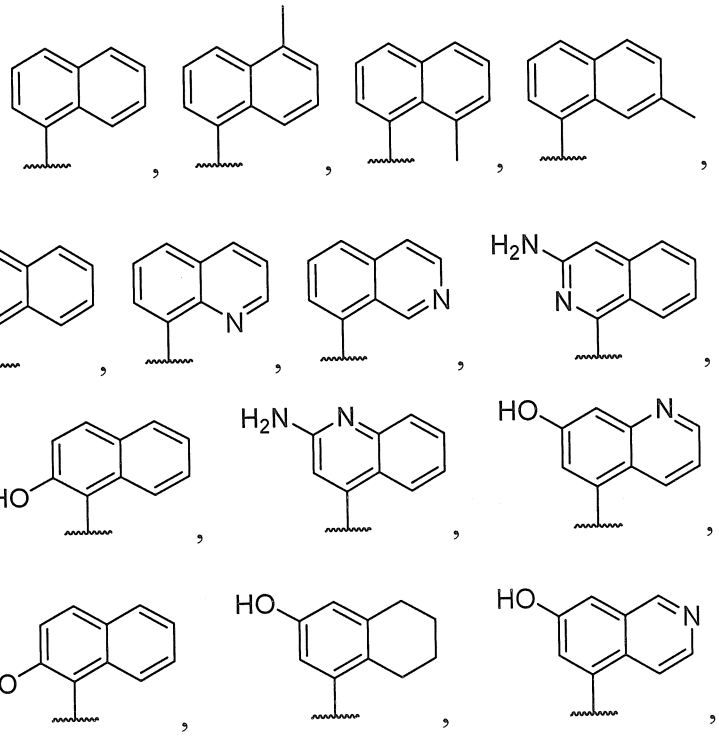


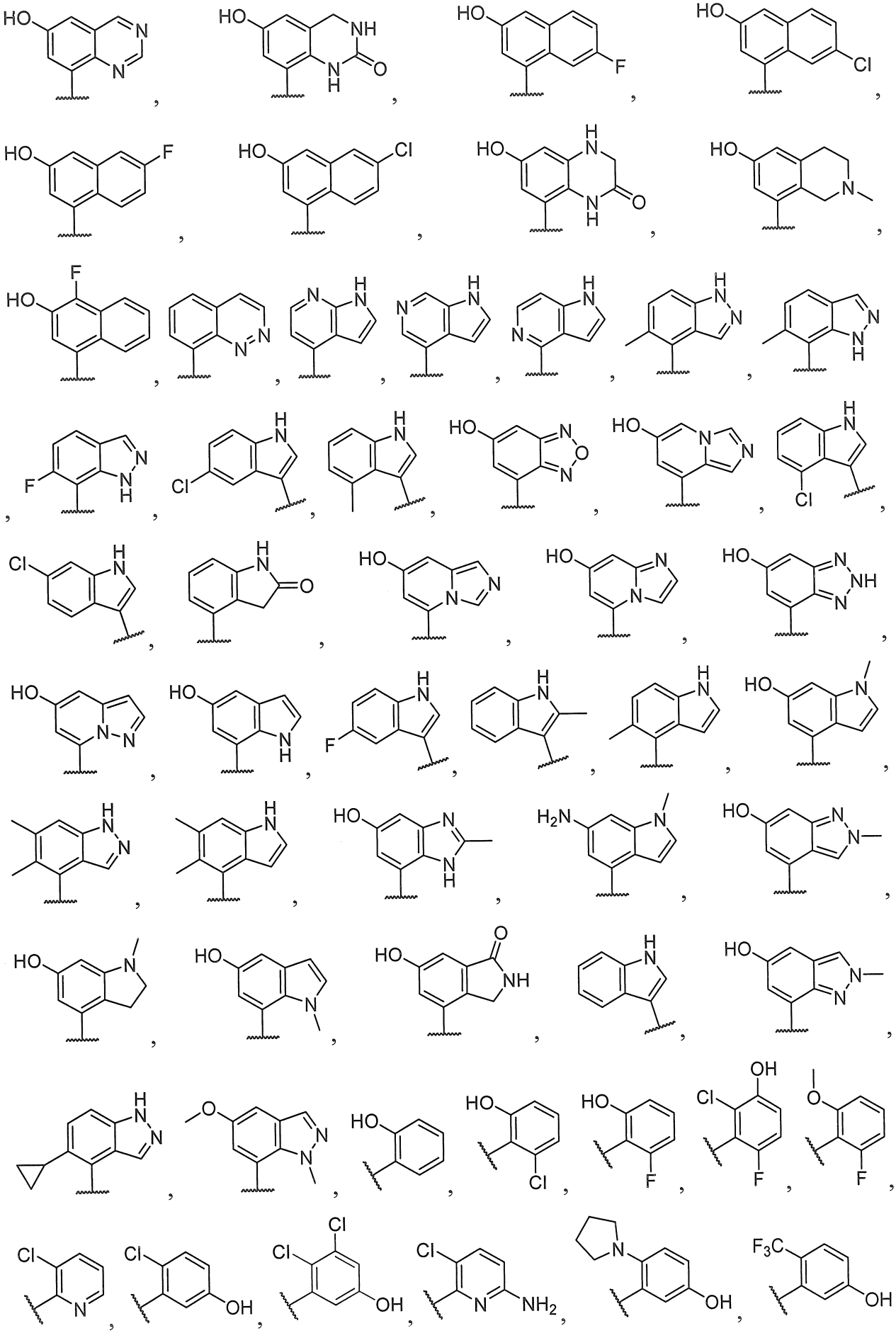
hoặc . Theo một số phương án, R^{10} có chứa aryl được thế ở vị trí ortho, heteroaryl được thế ở vị trí ortho, hoặc xyclohexyl được thế ở vị trí 2. Ví dụ như, R^{10} có thể là 

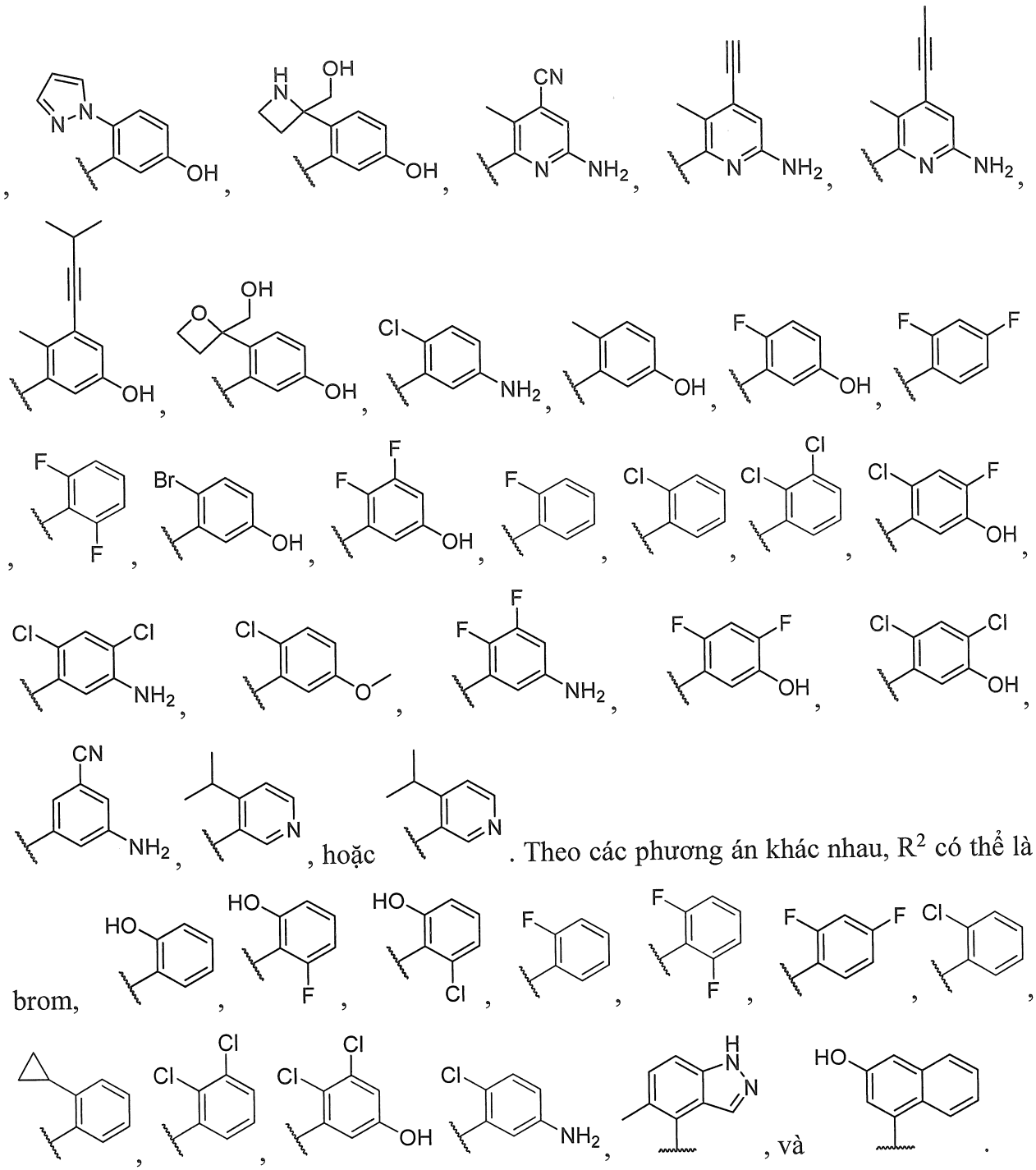


Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), hoặc (V) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây. Theo một số phương án, R^1 là H. Theo một số phương án, R^1 là F. Theo một số phương án, R^1 là metyl.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), hoặc (V) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây. Theo các phương án khác nhau, R^2 là aryl. Theo một số phương án, R^2 là heteroaryl. Theo các phương án khác nhau, R^2 là phenyl, naphtyl, pyriđyl, indazolyl, inđolyl, azainđolyl, inđolinyl, benzotriazolyl, benzoxađiazolyl, imidazolyl, xinnolinyl, imidazopyriđyl, pyrazolopyriđyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinazolinonyl, inđolinonyl, isoinđolinonyl, tetrahydronaphtyl, tetrahydroquinolinyl, hoặc tetrahydroisoquinolinyl. Ví dụ như, R^2 có thể là Cl, Br, CF_3, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, piperiđin, pyroliđin, azetiđin, OCH_3, OCH_2CH_3, phenyl,



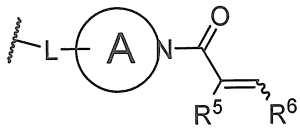
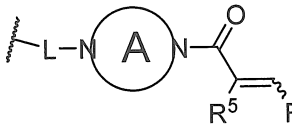
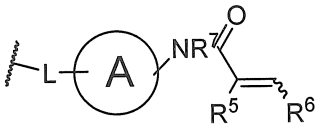
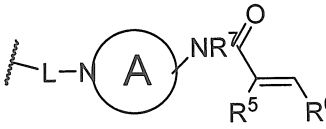
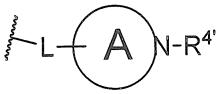
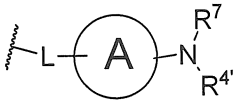
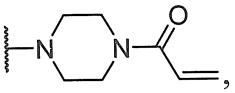
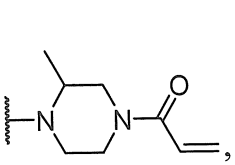
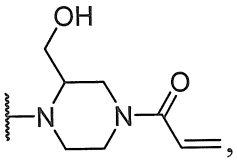
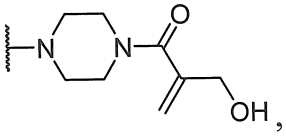
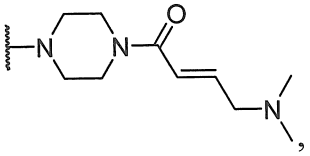
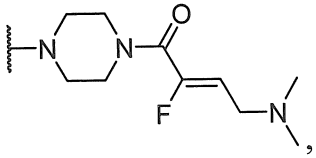
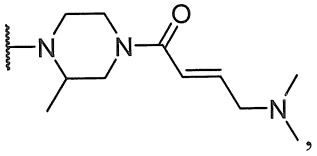
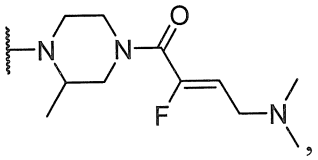
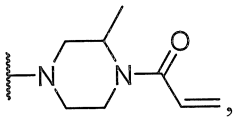
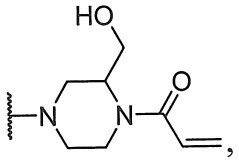
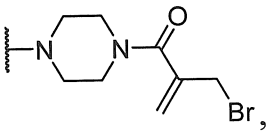
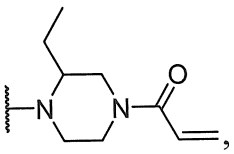
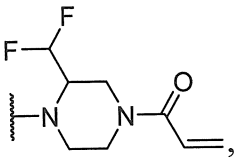
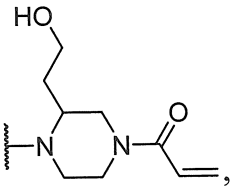
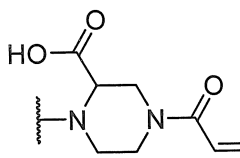
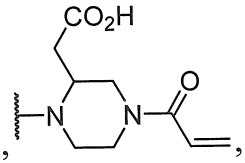
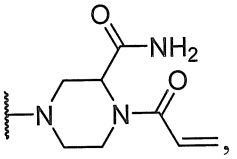
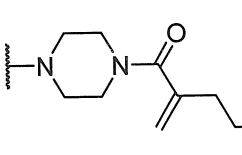
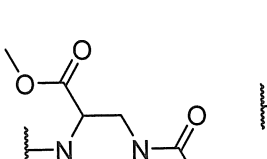
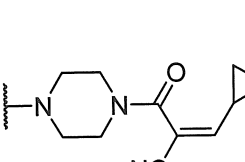
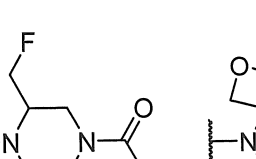
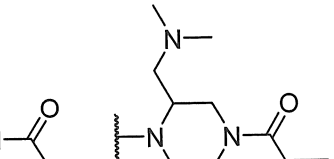
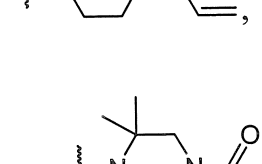
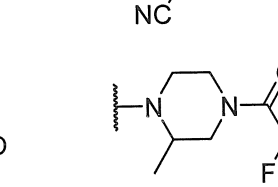
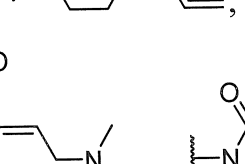
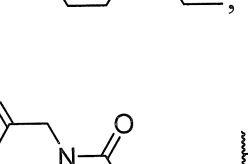
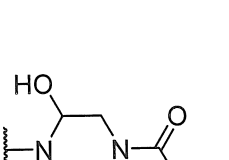
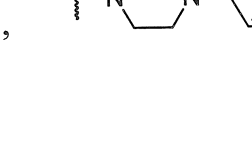
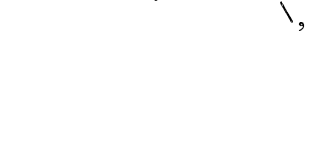
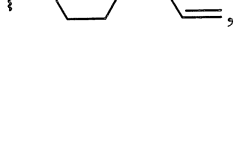
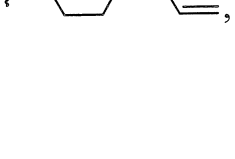
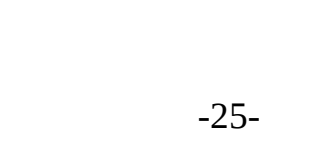


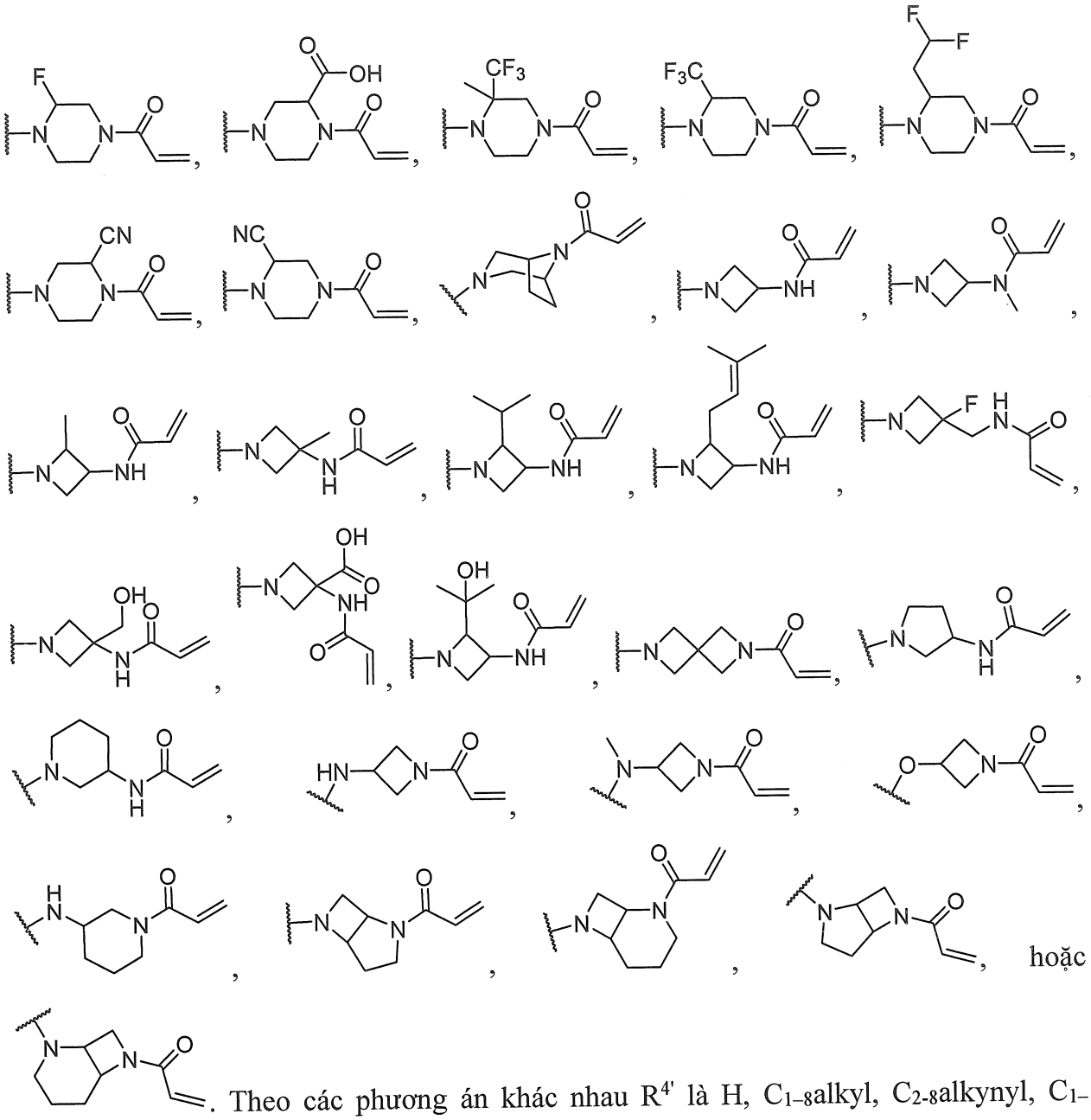


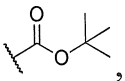
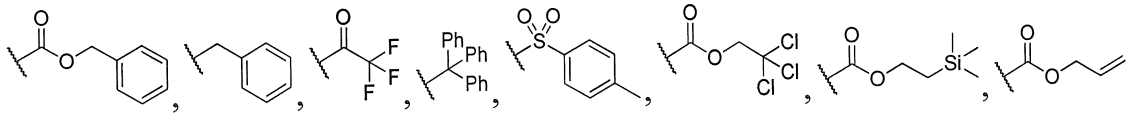
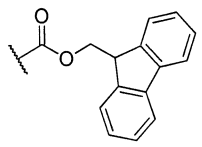
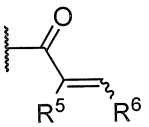
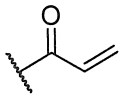
brom,

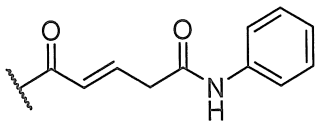
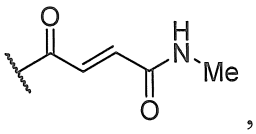
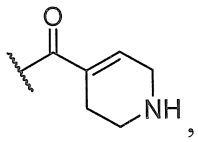
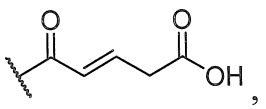
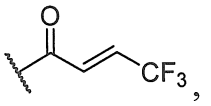
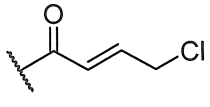
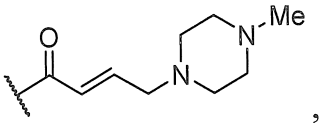
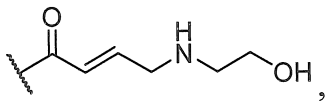
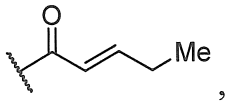
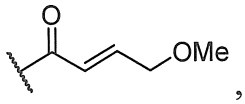
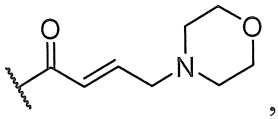
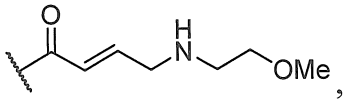
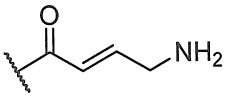
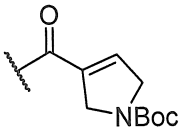
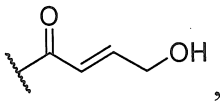
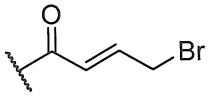
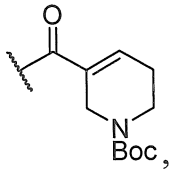
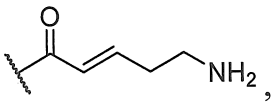
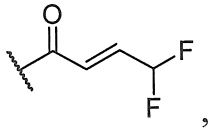
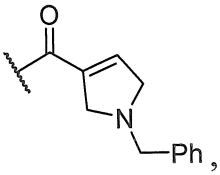
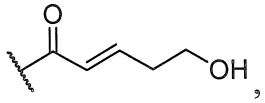
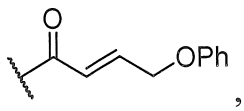
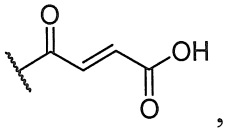
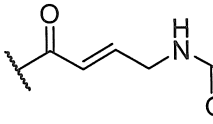
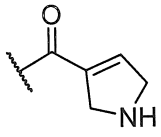
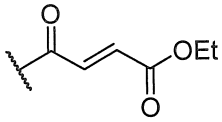
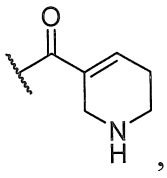
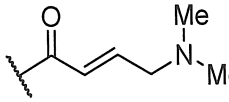
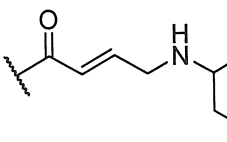
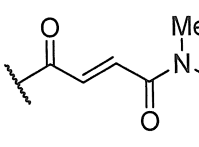
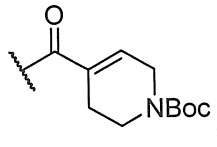
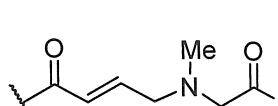
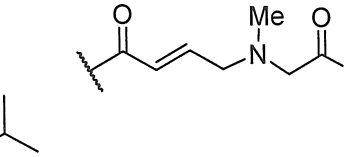
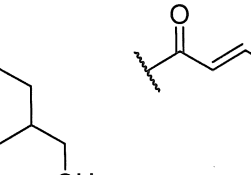
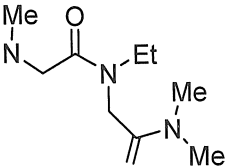
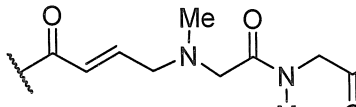
Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), hoặc (V) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây. Theo các phương án khác nhau, R^3 là halo. Theo các phương án khác nhau, R^3 là Cl. Theo một số phương án, R^3 là C_{1-2}alkyl. Theo một số phương án, R^3 là metyl. Theo một số phương án, R^3 là C_{1-2}haloalkyl. Theo các phương án khác nhau, R^3 là CF_3.

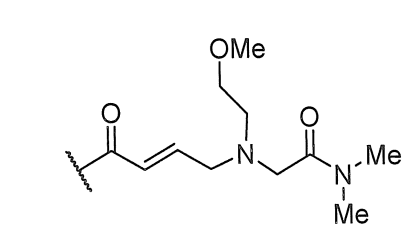
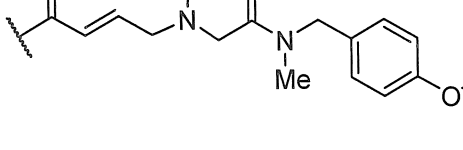
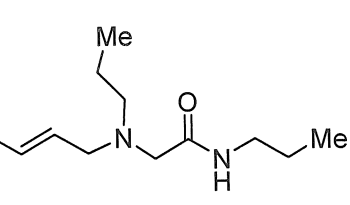
Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), hoặc (V) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây. Theo một số phương án, R^4 là


. Theo các phương án khác nhau, R^4 là 
. Theo một số phương án, R^4 là 
. Theo một số phương án, R^4 là 
. Theo một số phương án, R^4 là 
. Theo một số phương án, R^4 là 
. Theo một số phương án, R^4 có thể là  ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
,
 ,
,
,



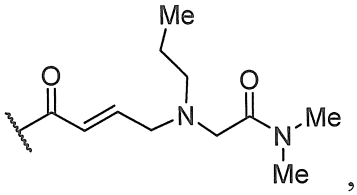
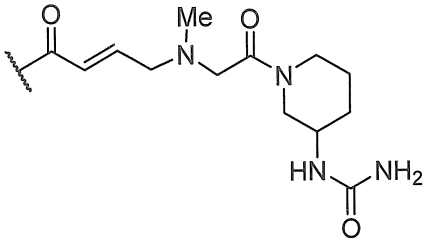
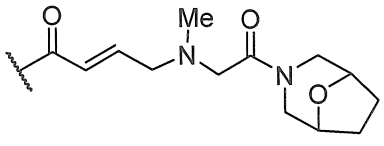
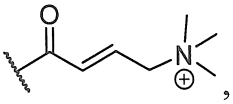
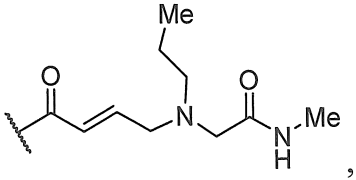
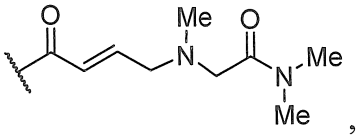
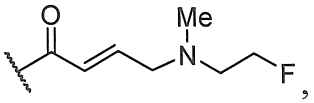
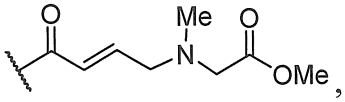
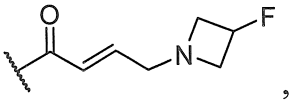
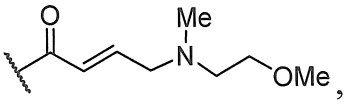
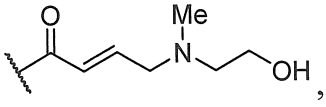
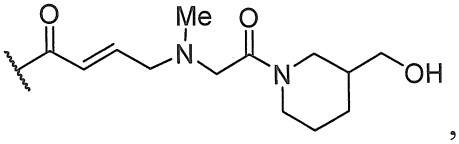
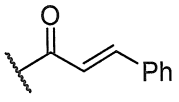
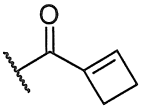
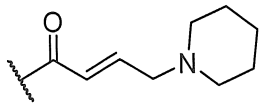
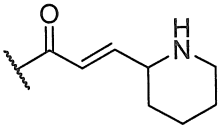
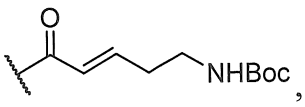
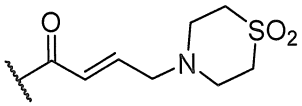
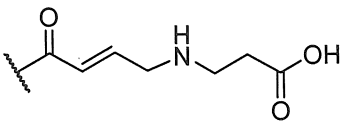
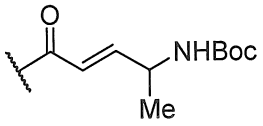
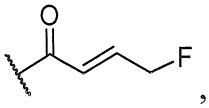
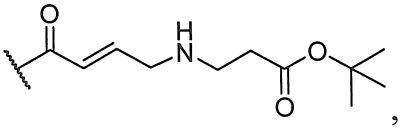
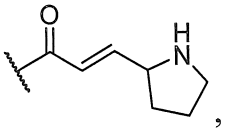
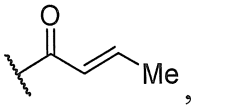
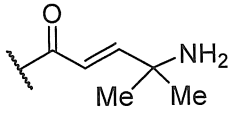
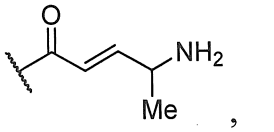
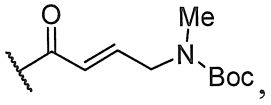
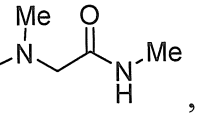
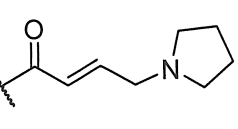
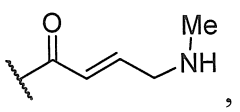
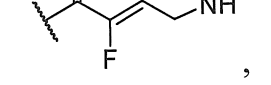
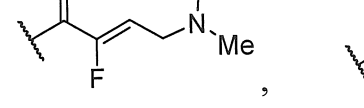
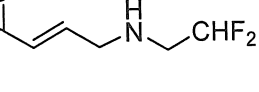
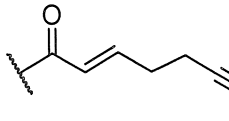
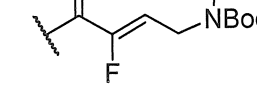
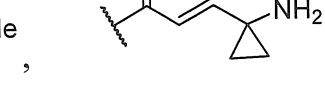
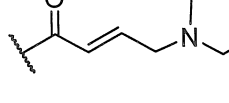
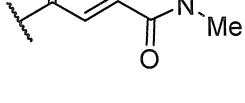
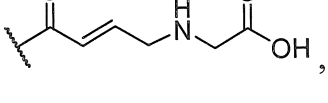
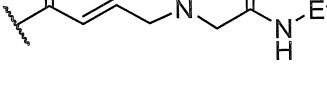
. Theo các phương án khác nhau $R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc được chọn từ  ,  , hoặc  . Theo các phương án khác nhau,  có thể là  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

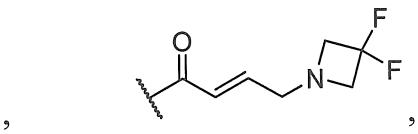
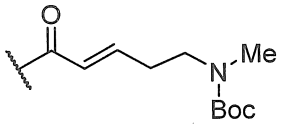
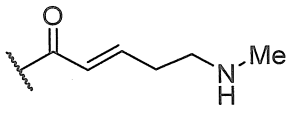
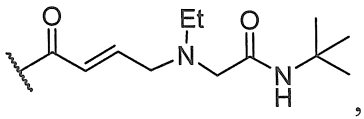
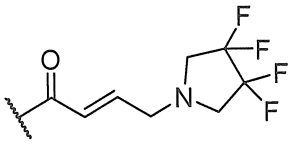
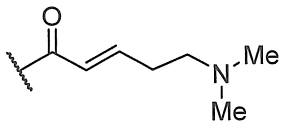
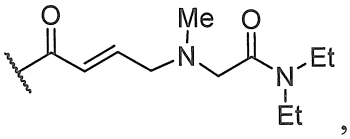
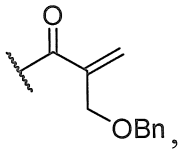
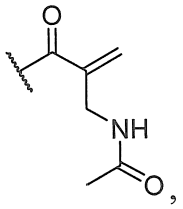
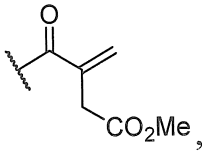
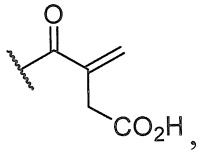
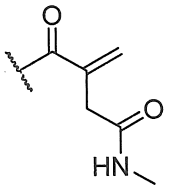
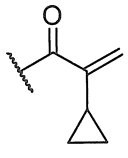
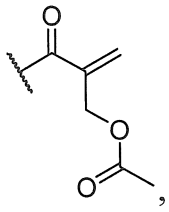
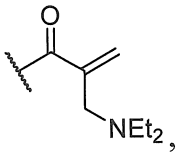
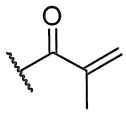
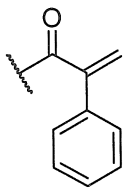
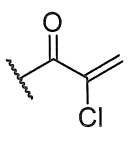
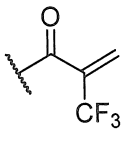
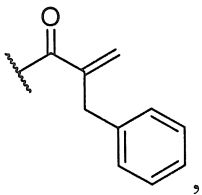
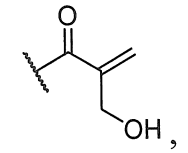
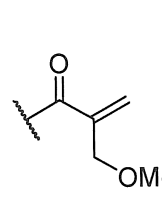
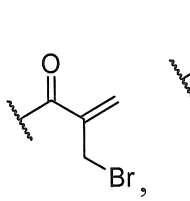
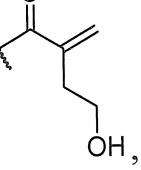

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

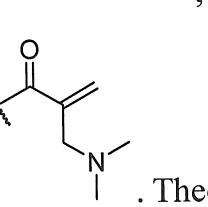
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

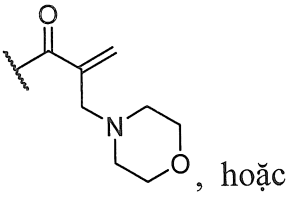
,

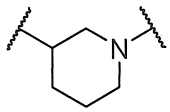
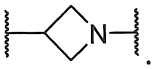
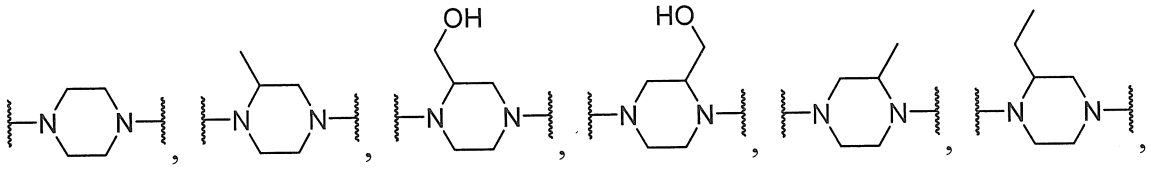
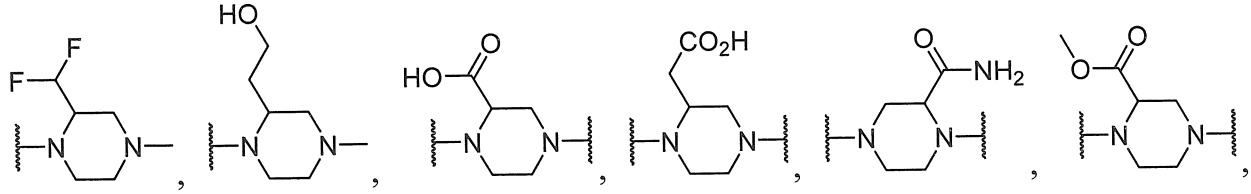
,

,

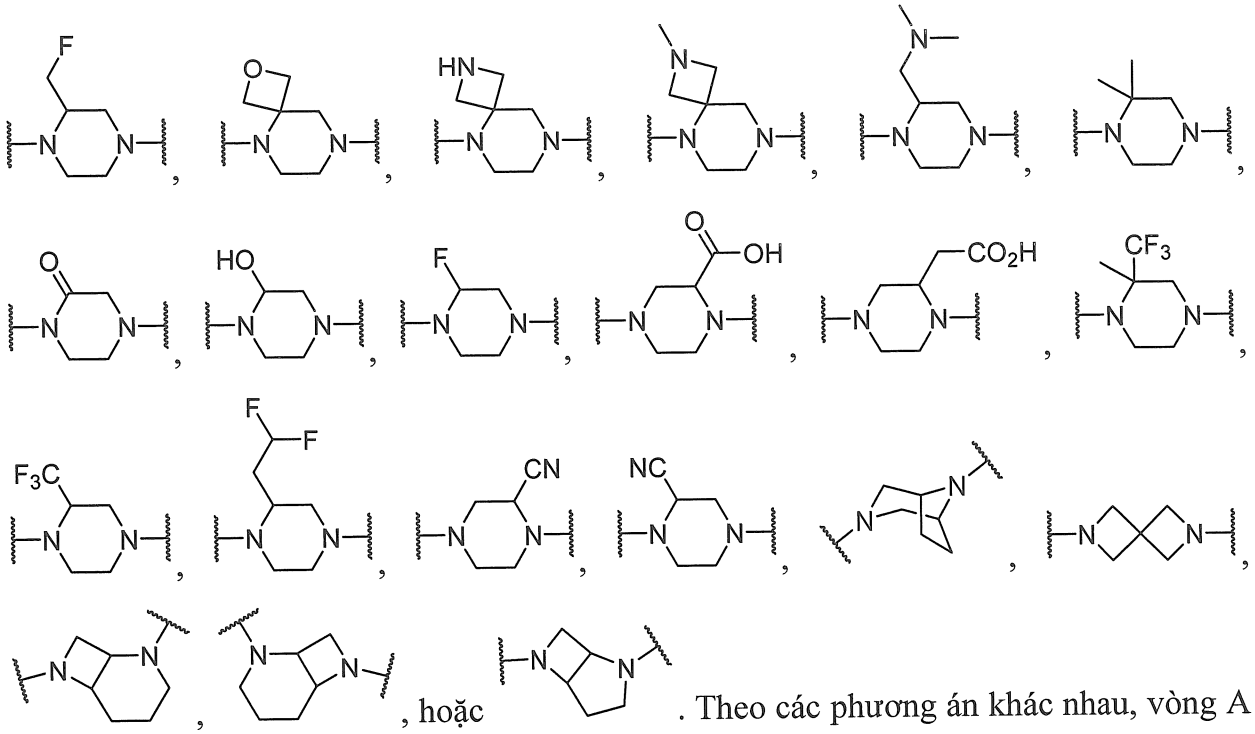
,

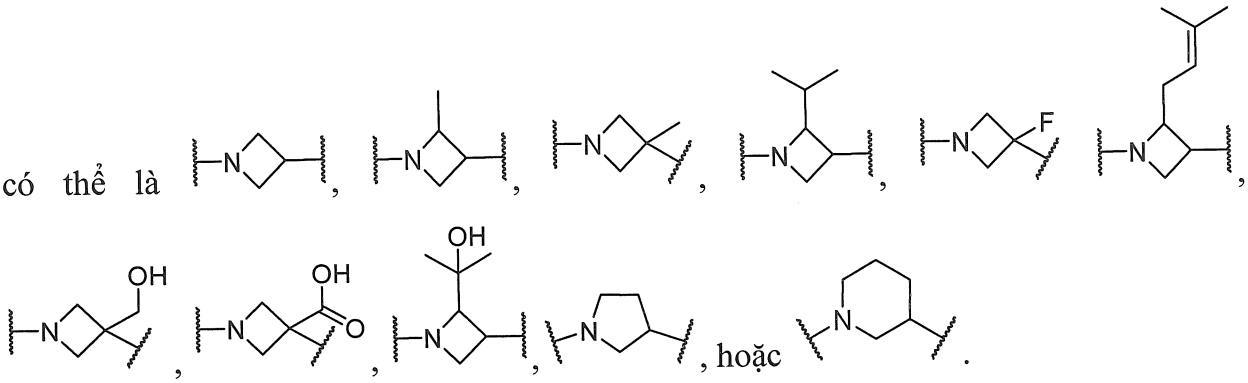
,

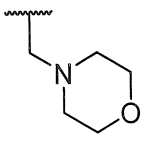
,

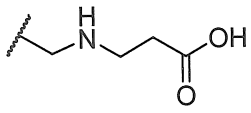
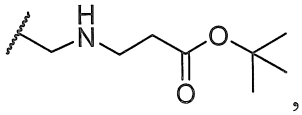
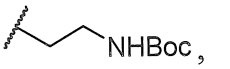
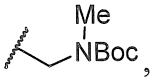
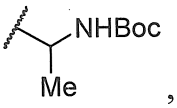
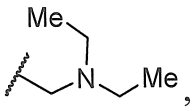
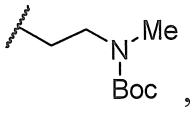
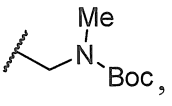
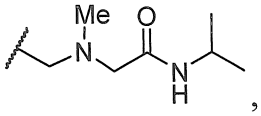
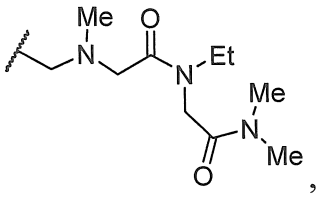
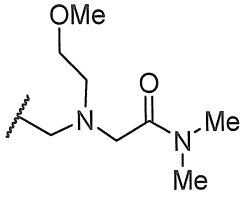
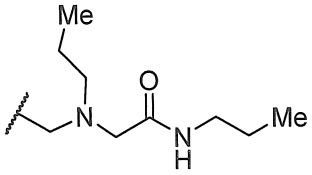
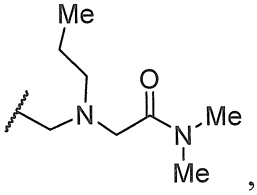
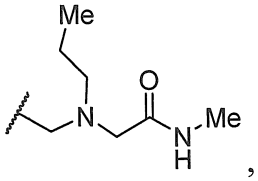
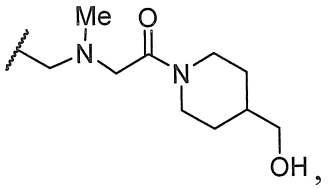
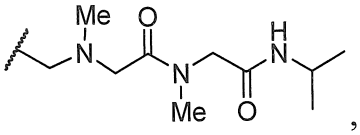
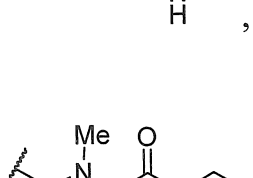
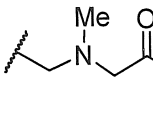
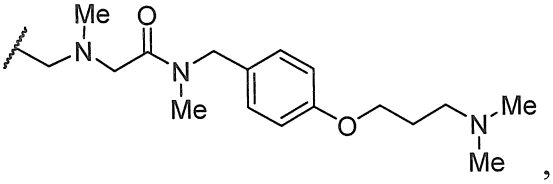
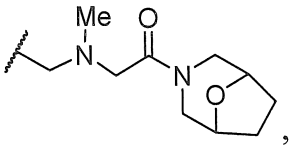
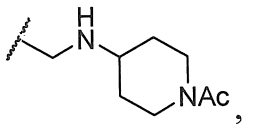
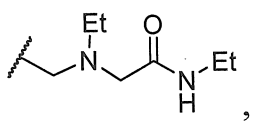
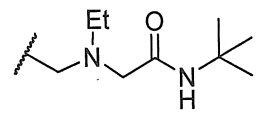
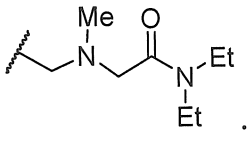
,

, hoặc

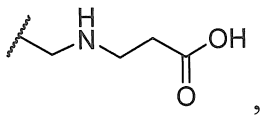
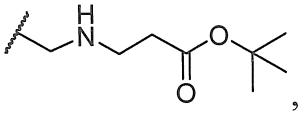
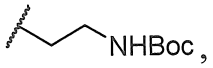
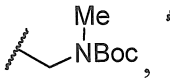
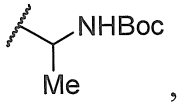
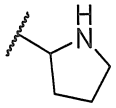
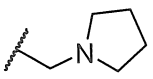
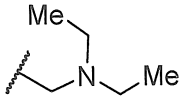
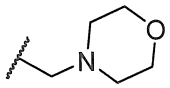
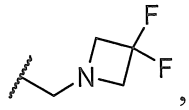
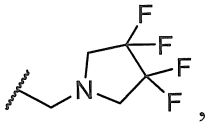
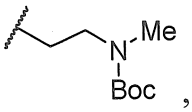
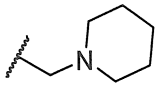
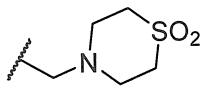
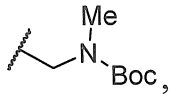
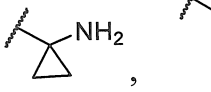
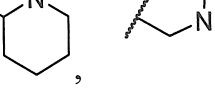
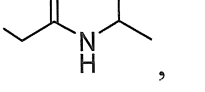
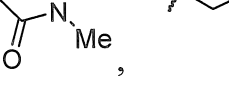
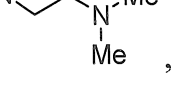
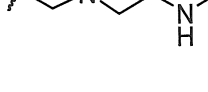
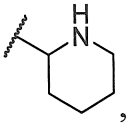
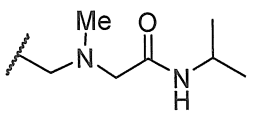
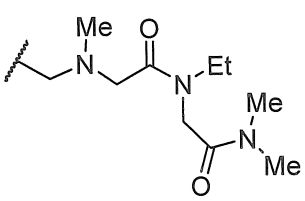
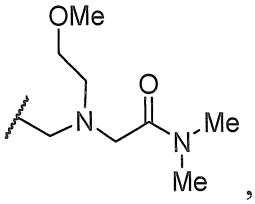
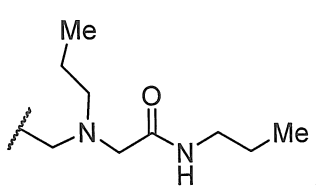
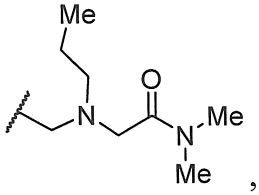
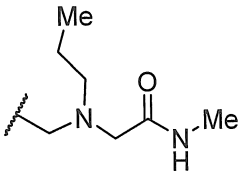
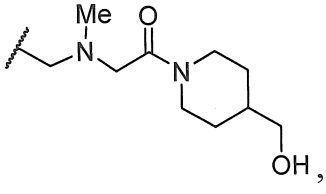
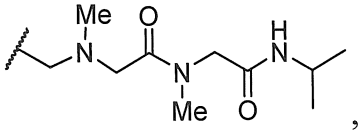
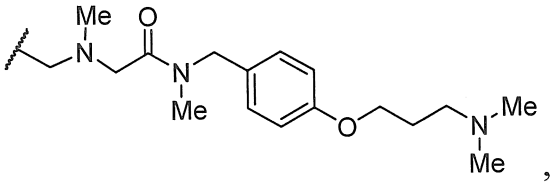
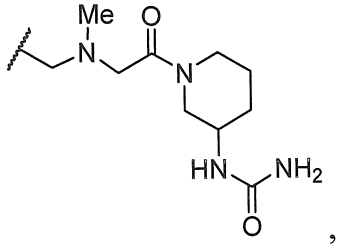
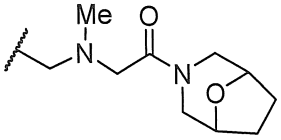
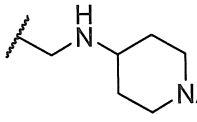
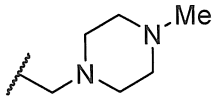
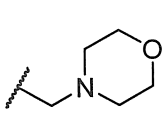
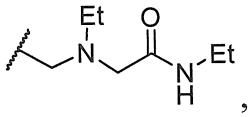
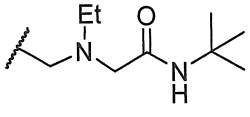
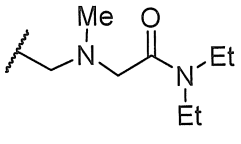
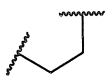
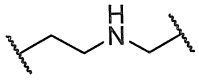
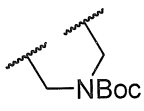
. Theo một số phương án, vòng A là

hoặc

. Theo một số phương án, vòng A có chứa piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, hoặc azetidinyl. Theo một số phương án, vòng A có chứa piperidinyl. Theo các phương án khác nhau, vòng A có thể là



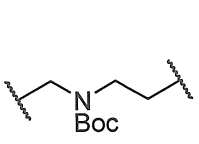
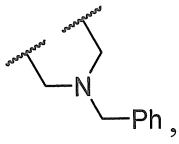
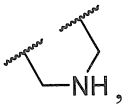
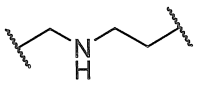
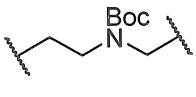


có thể là 

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), hoặc (V) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây. Theo một số phương án, L là liên kết. Theo một số phương án, L là C_{1-2}alkylen. Theo các phương án khác nhau, L là O. Theo một số phương án, L là S. Theo các phương án khác nhau, L là NH. Theo một số phương án, R^5 là H hoặc halo. Theo một số phương án, R^5 là H, Br, Cl, F, CN, CH_3, CF_3, CH_2Br, CH_2OH, CH_2CH_2OH, CH_2OCH_2phenyl, xyclopropyl, phenyl, CH_2phenyl, CH_2OCH_3, $CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHC(O)CH_3$, 
$CH_2C(O)NHCH_3$, $CH_2OC(O)CH_3$, hoặc . Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-3}haloalkyl, C_{1-6}alkylen-amin, C_{0-6}alkylen-amit, C_{0-1}alkylen C(O)OC_{1-3}alkyl, C_{0-1}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-1}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl. Theo các phương án khác nhau, R^6 là

C_{0-6}alkylen-amin hoặc C_{0-3}alkylen-amit và là CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NHphenyl$, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$,$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , . Theo các phương án khác nhau, R^6 là phenyl, xyclopropyl, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2OCH_3, $CH_2Ophenyl$, CH_2OH, CO_2H, $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NHphenyl$, CH_2CHF_2, CH_2F, CHF_2, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$,$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$,

$CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$,  ,  , $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc  . Theo các phương án khác nhau, R^5 và R^6 cùng nhau là  ,  ,  ,





, hoặc  . Theo một số phương án, mỗi trong số R^5 và R^6 là H. Theo một số phương án, R^7 là H. Theo một số phương án, R^7 là metyl. Theo các phương án khác nhau, R^7 và R^5 cùng nhau là $–CH_2–$ hoặc $–C(O)CH_2–$.

Hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có thể ở dạng muối dược dụng. Hợp chất được đề xuất có thể được tạo chế phẩm thành dược phẩm có chứa hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này và tá dược dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế KRAS G12C trong tế bào, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào CHO tiếp xúc với hợp chất hoặc hợp phần bộc lộ trong bản mô tả này. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng có chứa bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất hoặc hợp phần bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, ung thư là ung thư phổi, ung thư tụy, hoặc ung thư kết trực tràng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Các chữ viết tắt: Các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong bản mô tả này:

AcOH	axit axetic
aq hoặc aq.	trong nước
BOC hoặc Boc	tert-butyloxycarbonyl
cpme	xyclopentyl metyl ete
DCE	1,2-dicloetan
DABCO	1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan
DCM	Diclometan
DMA	N,N-Dimetylaxetamit

DMAP	4-dimetylaminopyriđin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	N,N-đimetylformamit
DMSO	đimetyl sulfoxit
Dppf, DPPF hoặc dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
eq hoặc eq. hoặc equiv.	Đương lượng
ESI hoặc ES	ion hóa phun điện tử
Et	Etyl
Et_2O	đietyl ete
EtOAc	etyl axetat
g	Gam
h	Giờ
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
iPr	Isopropyl
iPr_2NEt hoặc DIPEA	N-etyl diisopropylamin (bazơ Hünig)
KHMDS	kali hexametyldisilazit
KOAc	kali axetat
chất phản ứng Lawesson	2,4-bis(4-metoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-đithiadiphosphetan, 2,4-bis-(4-metoxyphenyl)-1,3-đithia-2,4-diphosphetan 2,4-disulfua
LC MS, LCMS, LC-MS hoặc LC/MS	sắc ký lỏng khối phổ
LG	Nhóm rời chuyển (ví dụ, halogen, mesylat, triflat)
LHMDS hoặc LiHMDS	lithi hexametyldisilazit

m/z	khối lượng chia điện tích
Me	Metyl
MeCN	Axetonitril
MeOH	Metanol
Met	Các loại kim loại để ghép nối chéo (ví dụ, MgX, ZnX, SnR_3, SiR_3, $B(OR)_2$)
mg	Miligam
min	phút
ml	Mili lít
MS	khối phổ
NaHMDS	natri hexametyldisilazit
NBS	N-bromosucxinimit
n-BuLi	n-butyllithi
NCS	N-closucxinimit
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylidenaxeton)đipaladi(0)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
Ph	Phenyl
nhóm PR hoặc PG hoặc Prot.	nhóm bảo vệ
rbf	bình thót cổ đáy tròn
RP-HPLC	sắc ký lỏng cao áp pha đảo
RT hoặc rt	nhiệt độ trong phòng

sat. hoặc satd.	bão hòa hoặc no
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SPhos Pd G3 hoặc SPhos G3	(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl) [2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat
TBAF	tetra-n-butylamoni florua
TBTU	N,N,N′,N′-tetrametyl-O-(benzotriazol-1-yl)uroni tetrafloborat
t-BuOH	tert-butanol
TEA hoặc Et_3N	Trimetylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
UV	Tia cực tím

Việc sử dụng các thuật ngữ chỉ số ít và các chỉ dẫn tương tự trong ngữ cảnh mô tả sáng chế (đặc biệt là ở ngữ cảnh của các yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều, trừ khi có chỉ dẫn khác. Việc nhắc đến các khoảng giá trị trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích làm phương pháp viết nhanh để đề cập đến mỗi giá trị riêng rẽ nằm trong khoảng giá trị đó một cách độc lập, trừ khi được biểu thị theo cách khác trong bản mô tả này, và mỗi giá trị riêng rẽ được kết hợp theo cách mô tả này như thể nó được nhắc đến một cách độc lập trong bản mô tả này. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, "chẳng hạn như") được đề xuất trong bản mô tả này, nhằm minh họa tốt hơn cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế trừ khi được yêu cầu bảo hộ theo cách khác. Không ngôn từ nào trong bản mô tả được hiểu là dùng để chỉ việc yếu tố không được yêu cầu bảo hộ bất kỳ là thiết yếu đối với việc thực hành sáng chế.

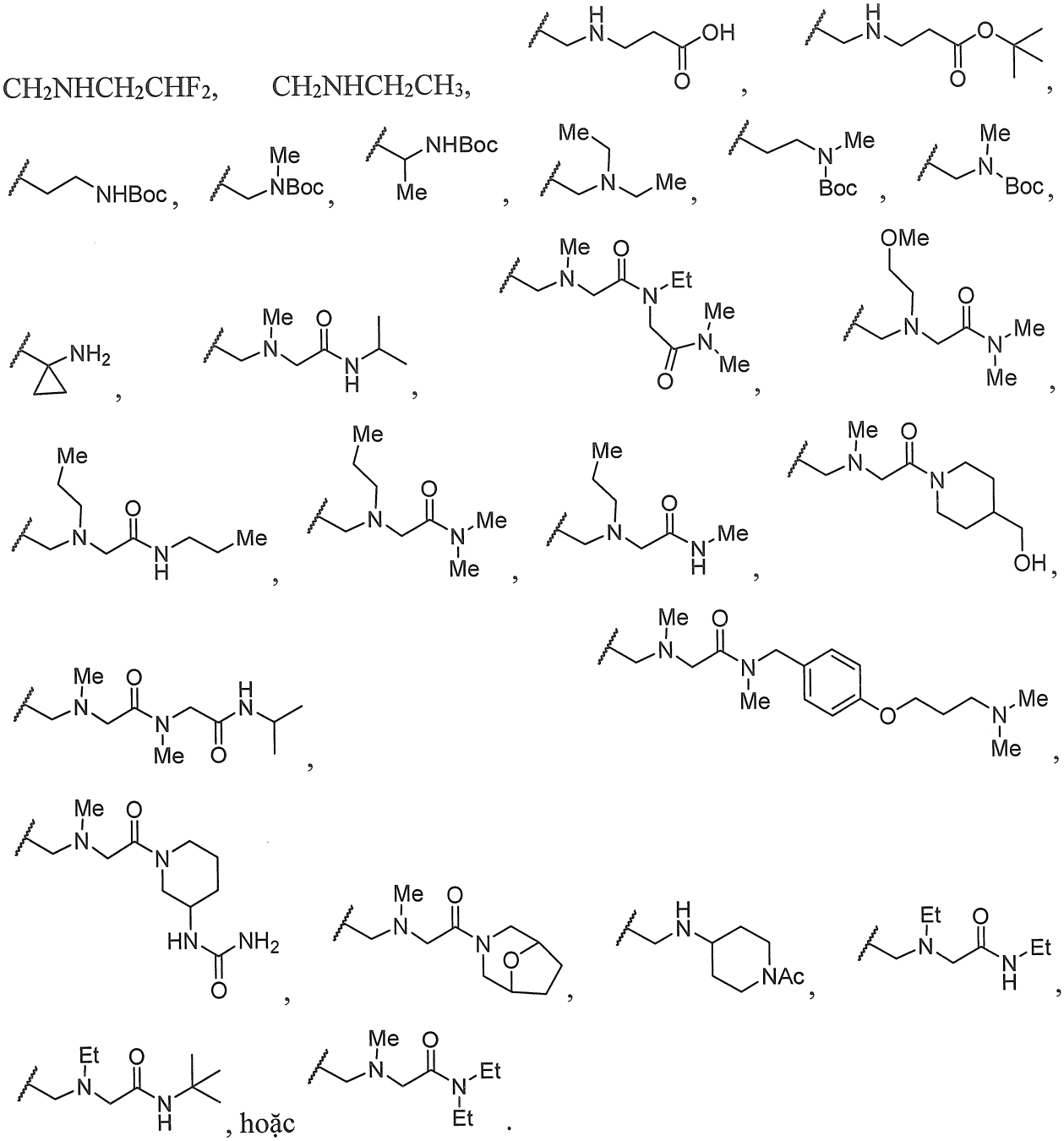
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ các nhóm C_1-C_8 hydrocacbon mạch thẳng và mạch nhánh, bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-

propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-đimetylpropyl, n-hexyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 2,2-đimetylbutyl, 2,3-đimetylbutyl, 3,3-đimetylbutyl, và 2-ethybutyl. Thuật ngữ C_{m-n} có nghĩa là nhóm alkyl có từ "m" đến "n" nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "alkylen" dùng để chỉ nhóm alkyl có phần tử thế. Nhóm alkyl (ví dụ, metyl), hoặc alkylen (ví dụ, $-CH_2-$), có thể được thế bằng một hoặc nhiều, và thường là từ một đến ba, độc lập được chọn, ví dụ như, halo, triflometyl, triflometoxy, hydroxy, alkoxy, nitro, xyano, alkylamino, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{2-8}alkynyl, -NC, amino, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_8$alkyl, $-OCOC_1-C_8$alkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} heteroxycloalkyl, C_5-C_{10}aryl, và C_5-C_{10} heteroaryl. Thuật ngữ "haloalkyl" cụ thể là dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất là một, ví dụ, từ một đến sáu, hoặc tất cả các hydro của nhóm alkyl được thế bằng nguyên tử halo.

Các thuật ngữ "alkenyl" và "alkynyl" dùng để chỉ nhóm alkyl mà lần lượt còn bao gồm liên kết đôi hoặc liên kết ba.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "halo" dùng để chỉ flo, clo, brom, và iot. Thuật ngữ "alkoxy" được định nghĩa là -OR, trong đó R là alkyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "amino" hoặc "amin" được dùng thay thế lẫn nhau để chỉ nhóm $-NR_2$, trong đó mỗi R là, ví dụ, H hoặc phần tử thế. Theo một số phương án, nhóm amino còn được thế để tạo thành ion amoni, ví dụ, NR_3^+. Gốc amoni cụ thể là được bao gồm trong định nghĩa của "amino" hoặc "amin." Các phần tử thế có thể là, ví dụ như, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, amit, hoặc carboxylat. Nhóm R có thể còn được thế, ví dụ như, bằng một hoặc nhiều, ví dụ, từ một đến bốn, nhóm được chọn từ halo, xyano, alkenyl, alkynyl, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, ure, carbonyl, carboxylat, amin, và amit. Nhóm "amit" hoặc "amiđo" được dùng thay thế lẫn nhau để chỉ nhóm tương tự với nhóm amin hoặc amino nhưng còn bao gồm C(O), ví dụ, $-C(O)NR_2$. Một số nhóm amino hoặc amiđo dự kiến (một số với nhóm alkylen tùy chọn, ví dụ, alkylen-amino, hoặc alkylen-amiđo) bao gồm CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$phenyl, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$,$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$,



$CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,

, hoặc .

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ nhóm thơm đơn vòng hoặc đa vòng có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn là nhóm thơm đơn vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm thơm đa vòng có từ 10 đến 14 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, fluorenyl, azulenyl, anthryl, phenanthryl, pyrenyl, biphenyl, và terphenyl. Aryl cũng dùng để chỉ vòng cacbon hai vòng và ba vòng có từ 10 đến 14 nguyên tử cacbon, trong đó một vòng là thơm và các vòng kia là no, chưa no một phần, hoặc thơm, ví dụ như, dihydronaphtyl, indenyl, indanyl, hoặc tetrahydronaphtyl (tetralinyl). Trừ khi có chỉ dẫn

khác, nhóm aryl có thể là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều, và cụ thể là từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ, ví dụ như, halo, C_1-$_8$alkyl, C_2-$_8$alkenyl, C_2-$_8$alkynyl, -CF_3, -OCF_3, -NO_2, -CN, -NC, -OH, alkoxy, amino, -CO_2H, -CO_2C_1-C_8alkyl, -$OCOC_1$-C_8alkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} heteroxycloalkyl, C_5-C_{10}aryl, và C_5-C_{10} heteroaryl.

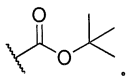
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ vòng cacbon không thơm đơn vòng hoặc đa vòng, trong đó vòng đa vòng có thể có dạng được dung hợp, dạng có cầu nối, hoặc dạng spiro. Vòng cacbon có thể có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng là cacbon. Các vòng cacbon dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, và xyclononyl.

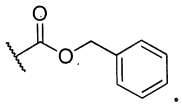
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxycloalkyl" có nghĩa là hệ vòng dạng một vòng hoặc dạng đa vòng (ví dụ, hai vòng), no hoặc chưa no một phần chứa tổng số nguyên tử bằng 3 hoặc hơn 3 (ví dụ, từ 3 đến 12, từ 4 đến 10, từ 4 đến 8, hoặc từ 5 đến 7), trong đó từ một đến năm (ví dụ, 1, 2, 3, 4, hoặc 5) nguyên tử độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, dihydropyrolyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydropyridinyl, oxaxycloheptyl, đioxaxycloheptyl, thiaxycloheptyl, và diazaxycloheptyl.

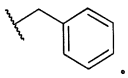
Trừ khi có chỉ dẫn khác, nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều, và cụ thể là từ một đến bốn, nhóm. Một số phần tử thế dự kiến bao gồm halo, C_1-$_8$alkyl, C_2-$_8$alkenyl, C_2-$_8$alkynyl, -OCF_3, -NO_2, -CN, -NC, -OH, alkoxy, amino, -CO_2H, -CO_2C_1-C_8alkyl, -$OCOC_1$-C_8alkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} heteroxycloalkyl, C_5-C_{10}aryl, và C_5-C_{10} heteroaryl.

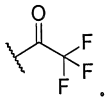
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ hệ vòng dạng một vòng hoặc dạng đa vòng (ví dụ như, dạng hai vòng) chứa từ một đến ba vòng thơm và chứa từ một đến bốn (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh trong vòng thơm. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 20, từ 5 đến 15, từ 5 đến 10, hoặc từ 5 đến 7 nguyên tử vòng. Heteroaryl cũng dùng để chỉ vòng dạng hai vòng và dạng ba vòng có từ 10 đến 14 nguyên tử cacbon, trong đó một vòng là thơm và các vòng kia là no, chưa no một phần, hoặc thơm. Ví dụ về nhóm heteroaryl

bao gồm, nhưng không giới hạn ở, furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxađiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyriđyl, pyrimidinyl, pyrolyl, thiađiazolyl, thiazolyl, thienyl, tetrazolyl, triazinyl, triazolyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzopyranyl, benzothiađiazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, furopyriđyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, inđolizinyl, inđolyl, indazolyl, isobenzofuranyl, isobenzothienyl, isoinđolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, naphtyridinyl, oxazolopyridinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridopyriđyl, pyrolopyriđyl, quinolinyl, quinoxalinyl, quiazolinyl, thiađiazolopyrimiđyl, và thienopyriđyl. Trừ khi có chỉ dẫn khác, nhóm heteroaryl có thể là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, và cụ thể là từ một đến bốn hoặc một hoặc hai, phần tử thế. Các phần tử thế dự kiến bao gồm halo, C_1-$_8$alkyl, C_2-$_8$alkenyl, C_2-$_8$alkynyl, -OCF_3, -NO_2, -CN, -NC, -OH, alkoxy, amino, -CO_2H, -CO_2C_1-C_8alkyl, -$OCOC_1$-C_8alkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} heteroxycloalkyl, C_5-C_{10}aryl, và C_5-C_{10} heteroaryl.

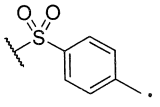
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ Boc dùng để chỉ cấu trúc  .

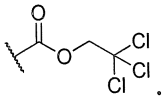
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ Cbz dùng để chỉ cấu trúc  .

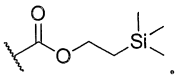
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ Bn dùng để chỉ cấu trúc  .

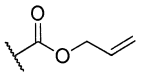
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ trifloaxetamit dùng để chỉ cấu trúc  .

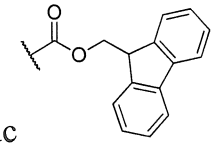
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ trityl dùng để chỉ cấu trúc .

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ tosyl dùng để chỉ cấu trúc  .

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ Troc dùng để chỉ cấu trúc  .

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ Teoc dùng để chỉ cấu trúc  .

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ Alloc dùng để chỉ cấu trúc  .

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ Fmoc dùng để chỉ cấu trúc 

.

Hợp chất theo sáng chế

Sáng chế đề xuất chất ức chế KRAS có cấu trúc của một trong số các Công thức I-V, được thảo luận chi tiết hơn dưới đây.

Hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các hợp chất được gắn nhãn đồng vị dược dụng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất được bộc lộ bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, flo, clo, và iot, chẳng hạn như lần lượt là ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, và ^{125}I. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị này có thể hữu dụng để giúp xác định hoặc đo tính hiệu quả của hợp chất, bằng cách xác định đặc điểm, ví dụ như, vị trí hoặc phương thức tác động, hoặc ái lực liên kết với vị trí tác động quan trọng về mặt dược lý. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ như, các hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, hữu dụng trong nghiên cứu thuốc và/hoặc phân bố mô nền. Các đồng vị có hoạt tính phóng xạ triti, tức là ^{3}H, và cacbon-14, tức là ^{14}C, đặc biệt hữu dụng cho mục đích này nhờ sự kết hợp dễ dàng và phương thức phát hiện sẵn có.

Sự thế bằng chất đồng vị nặng hơn chẳng hạn như đơteri, tức là ^{2}H, có thể mang lại lợi ích trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ như, tăng thời gian bán thải in vivo hoặc giảm yêu cầu lưu trữ, và do đó được ưu tiên trong một số trường hợp.

Sự thế bằng đồng vị phát positron, chẳng hạn như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể hữu dụng trong nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ Positron (Positron Emission Topography -

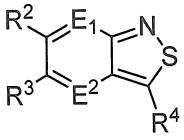
PET) để kiểm tra độ chiếm giữ thụ thể nền. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có cấu trúc (I) có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong các Chế phẩm và Ví dụ nêu dưới đây bằng cách sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

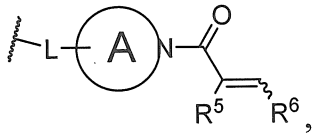
Hợp chất được gắn nhãn đồng vị như bộc lộ trong bản mô tả này có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong các ví dụ và sơ đồ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

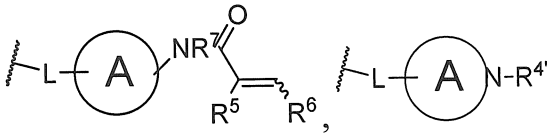
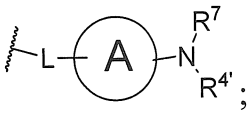
Các hợp chất nhất định trong số các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể (tức là, các chất đồng phân mà chỉ khác nhau ở sự sắp xếp trong không gian của các nguyên tử) bao gồm các chất đồng phân quang học và các chất đồng phân cấu dạng (hay conforme). Hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, đều ở dạng chế phẩm đồng phân lập thể riêng lẻ tinh khiết và chế phẩm được làm giàu của mỗi chất đồng phân, và cả hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân lập thể này cũng như là các chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ mà có thể được tách ra theo phương pháp mà đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ngoài ra, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng hỗ biến của hợp chất.

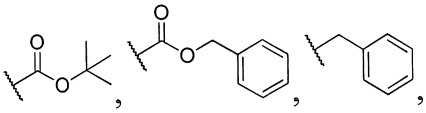
Các hợp chất nhất định trong số các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại dưới dạng đồng phân atrop, mà là chất đồng phân lập thể cấu dạng mà xảy ra khi sự quay quanh liên kết đơn lẻ trong phân tử bị ngăn chặn, hoặc bị làm chậm nhiều, do sự tương tác không gian với các phần khác của phân tử. Hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các đồng phân atrop, đều ở dạng chế phẩm đồng phân atrop riêng lẻ tinh khiết, chế phẩm được làm giàu của mỗi chất đồng phân, hoặc hỗn hợp không riêng biệt của mỗi chất đồng phân. Trong đó hàng rào quay quanh liên kết đơn là đủ cao, và sự chuyển đổi qua lại giữa các cấu dạng đủ chậm, sự tách và sự phân lập của các loại đồng phân có thể được phép.

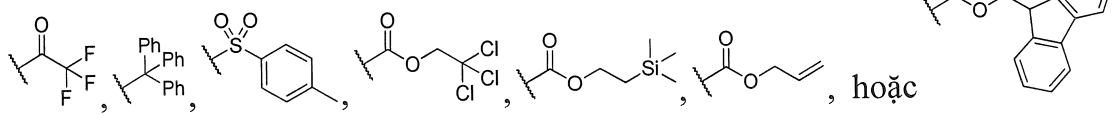
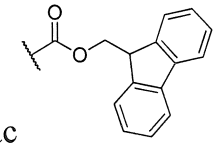
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I):


(I)

trong đó mỗi E^1 và E^2 độc lập là N hoặc CR^1; R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo; R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc C_{0-3}alkylenheteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh; R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl; R^4 là  ,

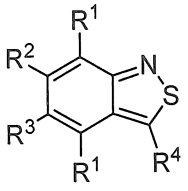
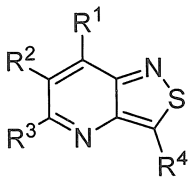
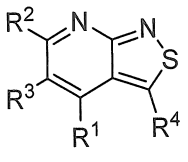
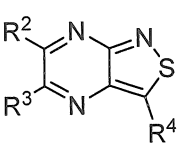

, hoặc  ;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro; L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5}alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5}alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH; $R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc được chọn từ  ,

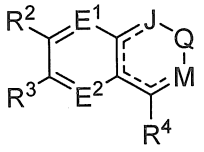

, hoặc  ; mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6}alkylenamit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, C_{0-3}alkylen-C_{3-}

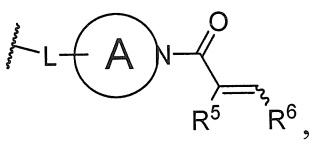
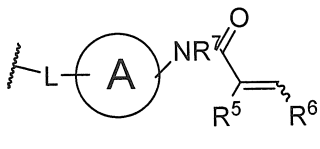
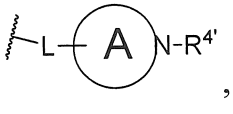
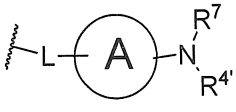
$_8$xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; và R^7 là H hoặc C_{1-3}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh, hoặc muối dược dụng của chúng.

Hợp chất có công thức I, có thể ở dạng có công thức (I-A), (I-B), (I-C), hoặc (I-D):

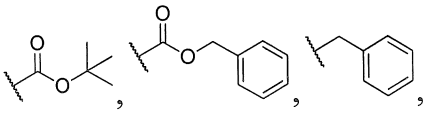
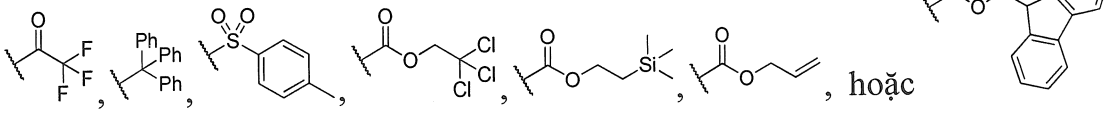
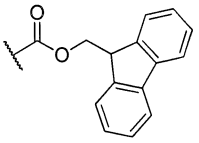
 (I-A),  (I-B),  (I-C), hoặc  (I-D).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (II):

 (II)

trong đó mỗi E^1 và E^2 độc lập là N hoặc CR^1; J là N, NR^{10}, hoặc CR^{10}; M là N, NR^{13}, hoặc CR^{13}; ═══ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi khi cần để cho mọi nguyên tử có hóa trị bình thường của nó; R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo; R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc C_{0-3}alkylenheteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh; R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl; R^4 là  ,  ,  , hoặc  ;

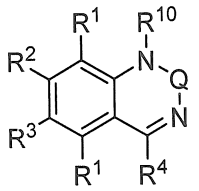
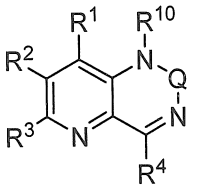
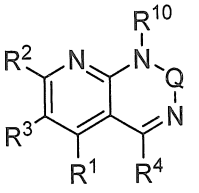
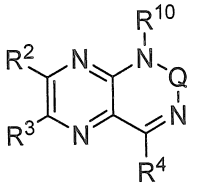
vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro; L là liên kết, C_{1-6}alkylen,

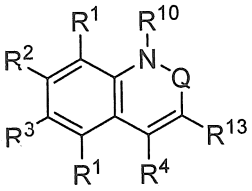
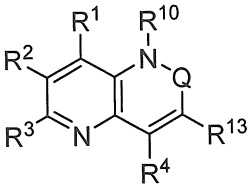
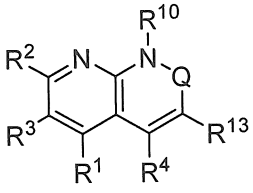
-O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5}alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5}alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH; $R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc được chọn từ  ,  , hoặc  ; mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6}alkylenamit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; R^7 là H hoặc C_{1-3}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; Q là CR^8R^9, $C{=}CR^8R^9$, C=O, C=S, hoặc $C{=}NR^8$; mỗi R^8 và R^9 độc lập là H, C_{1-3}alkyl, hydroxy, C_{1-3}alkoxy, xyano, nitro, hoặc C_{3-6}xycloalkyl, hoặc R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng có 3 đến 6 cạnh; R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylenaryl, C_{0-3}alkylenheteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3}alkylenaryl, O-C_{0-3}alkylenheteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylenaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylenaryl, NH-C_{0-3}alkylenheteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylenamin; và R^{13} là C_{1-4}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, C_{1-3}alkylenamin, và C_{3-5}xycloalkyl, hoặc muối dược dụng của chúng, với điều kiện là (1) khi J là NR^{10}, thì M là N hoặc CR^{13}; (2) khi M là NR^{13}, thì J là N hoặc CR^{10}; (3) khi J là CR^{10}, thì M là N hoặc NR^{13}; và (4) khi M là CR^{13}, thì J là N hoặc NR^{10}.

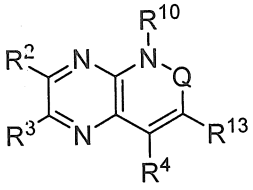
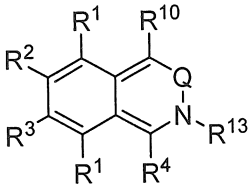
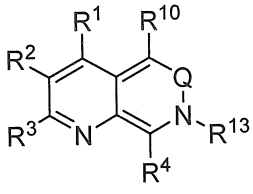
Theo các phương án khác nhau, J là NR^{10} và M là CR^{13}. Theo một số phương án, J là CR^{10} và thì M là NR^{13}. Theo một số phương án, J là CR^{10} và M là N. Theo các phương án khác nhau, J là N và M là NR^{13}. Theo một số phương án, J là N và M là CR^{13}. Một số R^{13} được dự kiến cụ thể bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl,

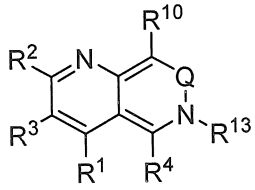
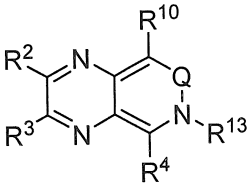
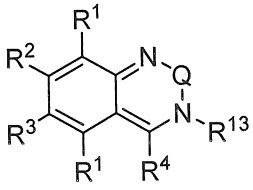
triflometyl, CH_2NH_2, và xyclopropyl. Theo một số phương án, J là NR^{10} và M là N. Theo một số phương án, khi Q là C=O và mỗi trong số E^1 và E^2 là CR^1, thì (1) R^{10} là C_{1-3}alkylenaryl, C_{1-3}alkylenheteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{1-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, hoặc halo; hoặc (2) R^{13} là C_{1-3}haloalkyl hoặc C_{3-5}xycloalkyl.

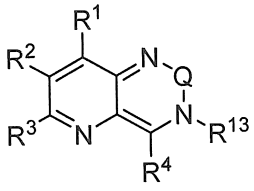
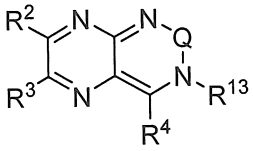
Hợp chất có công thức II có thể ở dạng có công thức (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), (II-H), (II-J), (II-K), (II-L), (II-M), (II-N), (II-O), (II-P), hoặc (II-Q):

 (II-A),  (II-B),  (II-C),  (II-D),

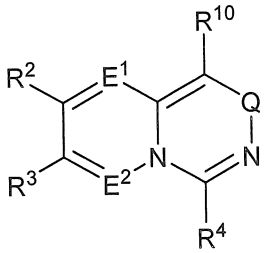
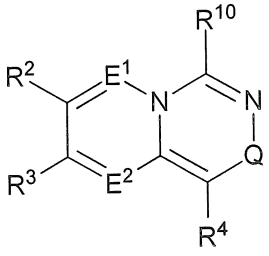
 (II-E),  (II-F),  (II-G),

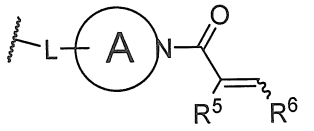
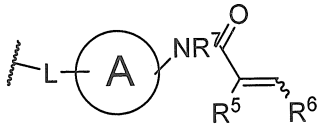
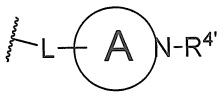
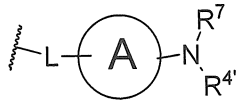
 (II-H),  (II-J),  (II-K),

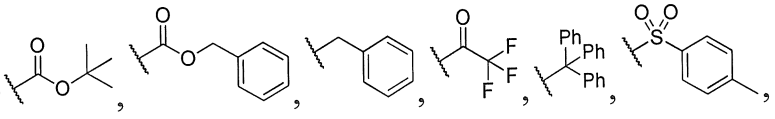
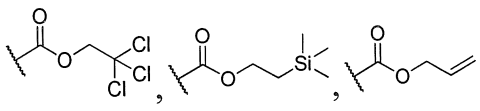
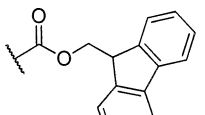
 (II-L),  (II-M),  (II-N),

 (II-O), (II-P), hoặc  (II-Q).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (III) hoặc công thức (III'):

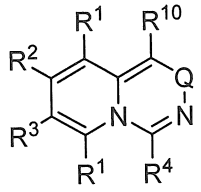
 (III) hoặc  (III')

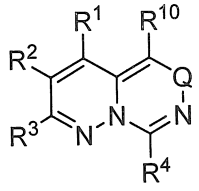
trong đó mỗi R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo; R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc C_{0-3}alkylenheteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh; R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl; R^4 là  ,  ,  ,  hoặc ;

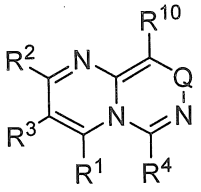
vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro; L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5}alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5}alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH; $R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc được chọn từ  ,  ,  ; mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6}alkylenamit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; R^7 là H hoặc C_{1-3}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà

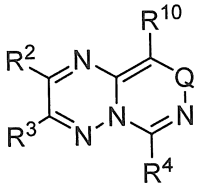
chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; Q là CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S, hoặc $C=NR^8$; mỗi trong số R^8 và R^9 một cách độc lập là H, C_{1-3}alkyl, hydroxy, C_{1-3}alkoxy, xyano, nitro, hoặc C_{3-6}xycloalkyl, hoặc R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng có 3 đến 6 cạnh; và R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylenaryl, C_{0-3}alkylenheteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3}alkylenaryl, O-C_{0-3}alkylenheteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylenaryl, NH-C_{0-3}alkylenheteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylenamin, hoặc muối dược dụng của chúng.

Hợp chất có công thức III có thể ở dạng có công thức (III-A), (III-B), (III-C), hoặc (III-D):

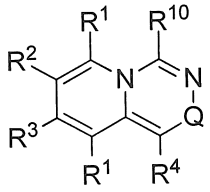
 (III-A),

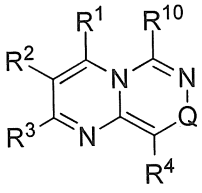
 (III-B),

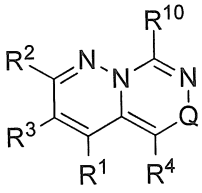
 (III-C), hoặc

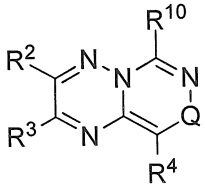
 (III-D).

Hợp chất có công thức III' có thể ở dạng có công thức (III-A'), (III-B'), (III-C'), hoặc (III-D'):

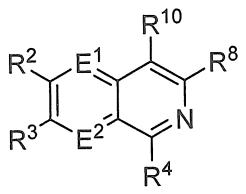
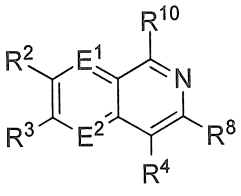
 (III-A'),

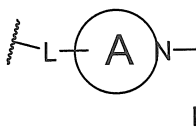
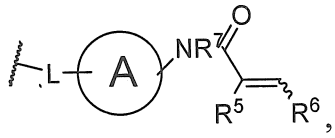
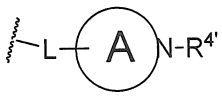
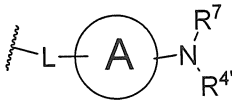
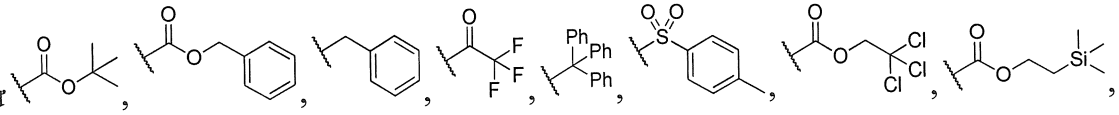
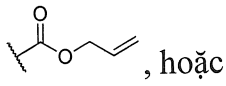
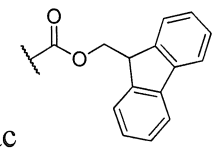
 (III-B'),

 (III-C'),

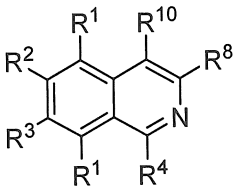
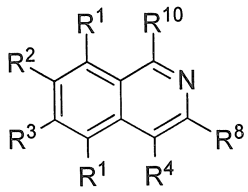
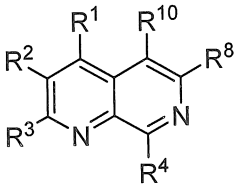
hoặc  (III-D').

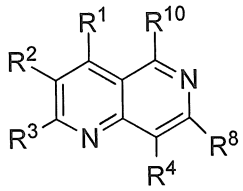
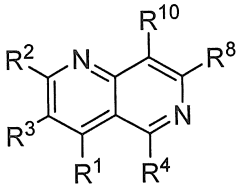
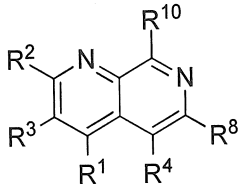
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (IV) hoặc công thức (IV'):

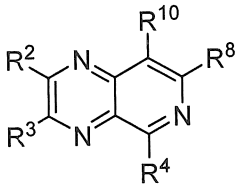
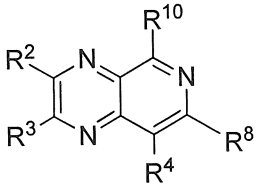

(IV) hoặc

(IV')

trong đó mỗi E^1 và E^2 độc lập là CR^1 hoặc N; R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo; R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc C_{0-3}alkylenheteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh; R^3 là halo, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl; R^4 là  ,  ,  , hoặc  ; vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng cạnh hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro; L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5}alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5}alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH; R4' là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc được chọn từ  ,  , hoặc  ; mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6}alkylenamit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; R^7 là H hoặc C_{1-3}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên

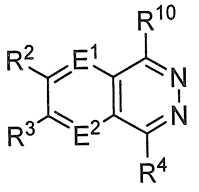
tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; R^8 là C_{1-3}alkyl, hydroxy, C_{1-3}alkoxy, halo, xyano, nitro, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc $NR^{11}R^{12}$; mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là H, C_{1-4}alkyl, hoặc C_{3-5}xycloalkyl; và R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylenaryl, C_{0-3}alkylenheteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3}alkylenaryl, O-C_{0-3}alkylenheteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N(C_{1-8}alkyl)$_2$, NH-C_{0-3}alkylenaryl, NH-C_{0-3}alkylenheteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylenamin, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, mỗi E^1 và E^2 là CR^1, và R^8 là hydroxy, halo, nitro, hoặc C_{3-6}xycloalkyl. Theo một số phương án, R^8 là metyl. Hợp chất có thể có công thức cấu trúc (IV-A), (IV'-A), (IV-B), (IV'-B), (IV-C), (IV'-C), (IV-D), hoặc (IV'-D):


(IV-A),

(IV'-A),

(IV-B),

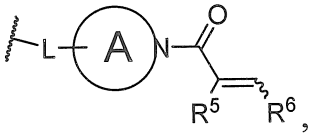
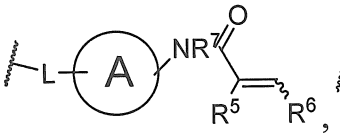
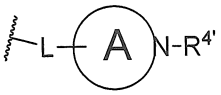
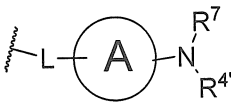
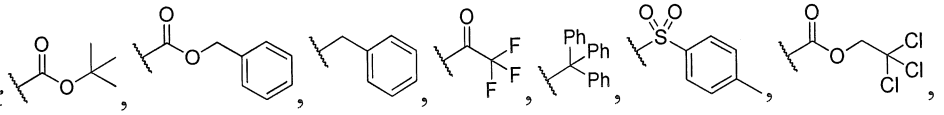
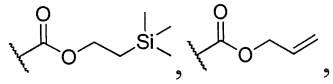
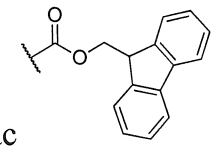

(IV'-B),

(IV-C),

(IV'-C),


(IV-D) hoặc

(IV'-D).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (V):


(V)

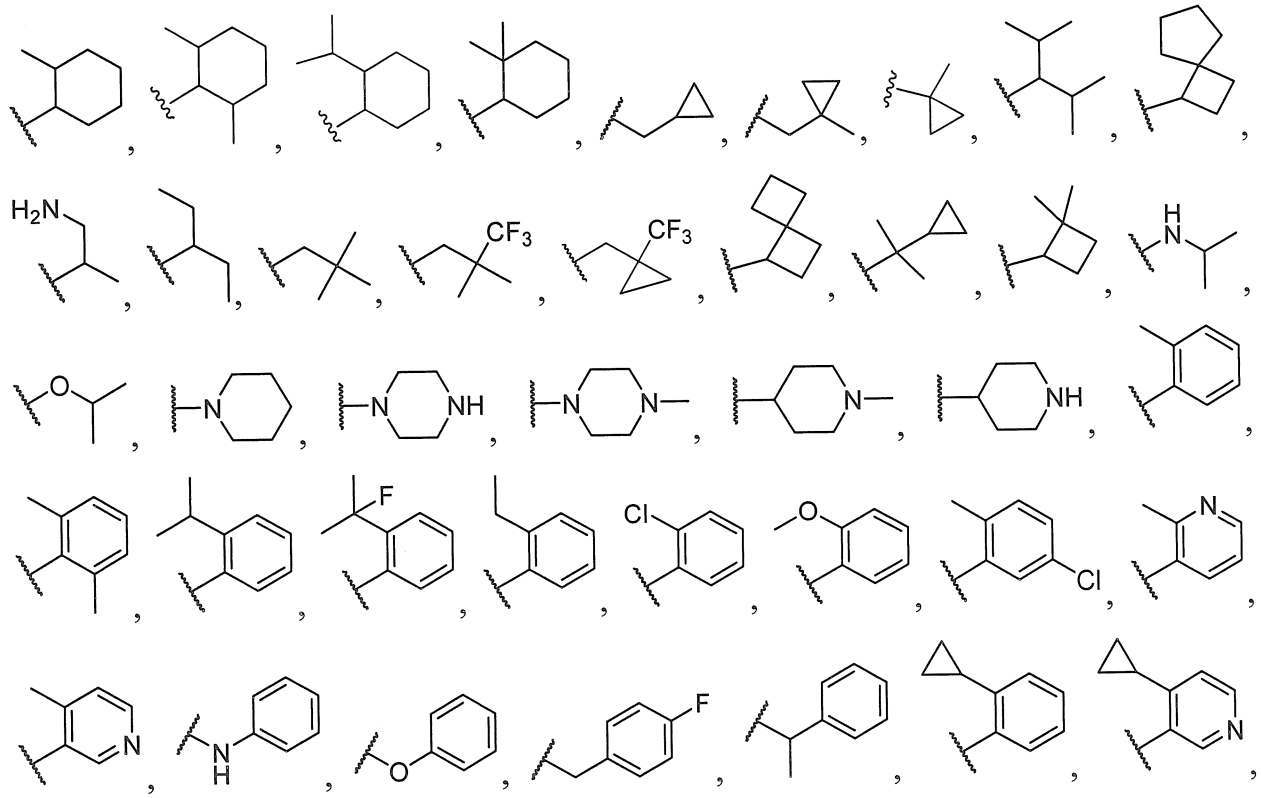
trong đó mỗi E^1 và E^2 độc lập là CR^1 hoặc N; R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo; R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc C_{0-3}alkylenheteroaryl, và mỗi R'

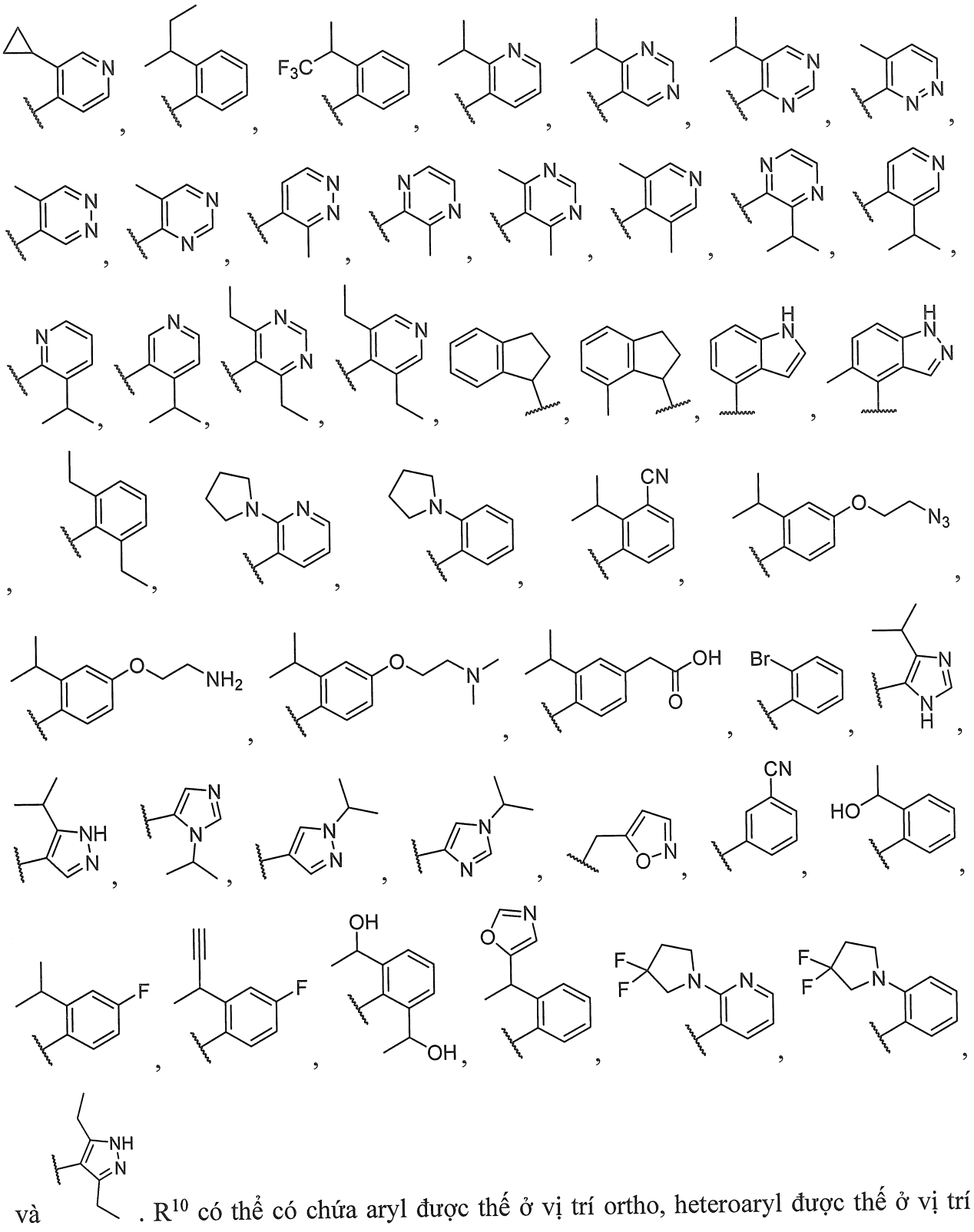
độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh; R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl; R^4 là  ,  ,  , hoặc  ; vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro; L là liên kết, C_{1-6}alkylen, -O-C_{0-5}alkylen, -S-C_{0-5}alkylen, hoặc -NH-C_{0-5}alkylen, và đối với C_{2-6}alkylen, -O-C_{2-5}alkylen, -S-C_{2-5}alkylen, và NH-C_{2-5}alkylen, một nguyên tử cacbon của nhóm alkylen có thể tùy ý được thay thế bằng O, S, hoặc NH; $R^{4'}$ là H, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc được chọn từ  ,  ,  , hoặc ; mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, halo, C_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkynyl, C_{1-6}alkylen-O-C_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-OH, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}alkylenamin, C_{0-6}alkylenamit, C_{0-3}alkylen-C(O)OH, C_{0-3}alkylen-C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkylen-O-aryl, C_{0-3}alkylen-C(O)C_{1-4}alkylen-OH, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{0-3}alkylenaryl, hoặc xyano, hoặc R^5 và R^6, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; R^7 là H hoặc C_{1-3}alkyl, hoặc R^7 và R^5, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 4 đến 6 cạnh; và R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylenaryl, C_{0-3}alkylenheteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3}alkylenaryl, O-C_{0-3}alkylenheteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, O-C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, N-C_{1-8}alkyl,NH-C_{0-3}alkylenaryl, NH-C_{0-3}alkylenheteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-7}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylenamin; hoặc muối dược dụng của chúng.

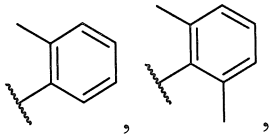
Đối với hợp chất có công thức (II), (III), và (III'): Theo một số phương án, Q là C=O. Theo một số phương án, Q là C=S. Theo một số phương án, Q là C=NR^8. R^8 có thể là C_{1-2}alkyl, ví dụ metyl.

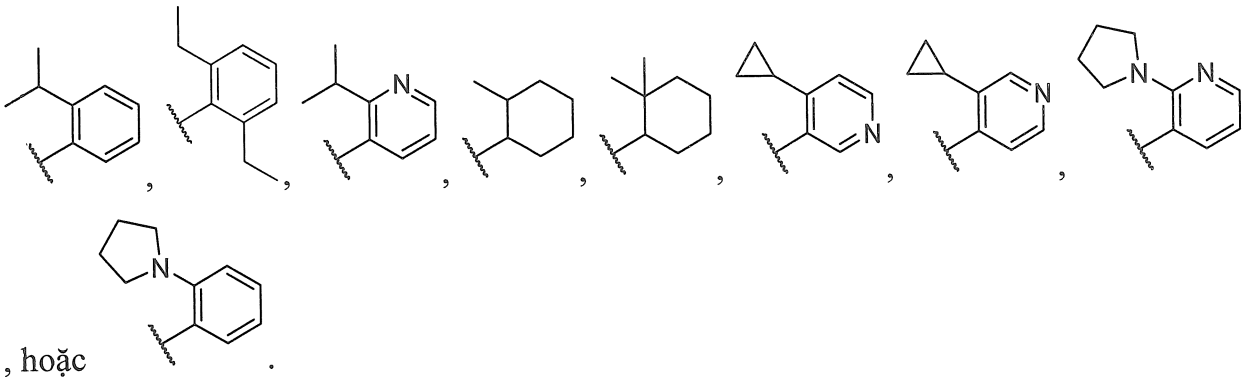
Q có thể là CR^{8}R^9 hoặc C=CR^{8}R^9. R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo vòng có 3–4 cạnh, ví dụ, vòng xyclopropyl. Theo một số phương án, R^8 là C_{1-2}alkyl (ví dụ, metyl), và R^9 là H.

Đối với hợp chất có công thức (II), (III), (III'), (IV), (IV'), và (V): Theo các phương án khác nhau, R^{10} là C_{1-4}alkyl, aryl, heteroaryl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}heteroxycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, hoặc aryloxy. Theo các phương án khác nhau, R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{1-5}alkyl, hoặc C_{1-3}alkyl. Theo các phương án khác nhau, R^{10} là C_{0-3}alkylenaryl, C_{0-1}alkylenaryl, hoặc phenyl. Theo các phương án khác nhau, R^{10} là C_{0-3}alkylenheteroaryl, hoặc C_{0-1}alkylenheteroaryl, và heteoraryl có thể là, ví dụ, pyriđyl. Theo các phương án khác nhau, R^{10} là C_{0-3}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{0-1}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, hoặc C_{3-8}xycloalkyl, và xycloalkyl có thể là, ví dụ, xyclohexyl. Theo các phương án khác nhau, R^{10} là C_{0-3}alkylen-C_{3-8}heteroxycloalkyl hoặc C_{0-1}alkylen-C_{3-8}heteroxycloalkyl. Theo các phương án khác nhau, R^{10} là C_{0-6}alkylenamin hoặc C_{0-3}alkylenamin hoặc amin. Một số R^{10} được dự kiến cụ thể bao gồm i-Pr, t-Bu, phenyl, benzyl, OCH_3, Cl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,





và . R^{10} có thể có chứa aryl được thế ở vị trí ortho, heteroaryl được thế ở vị trí ortho, hoặc xyclohexyl được thế ở vị trí 2, chẳng hạn như, ví dụ như,  ,

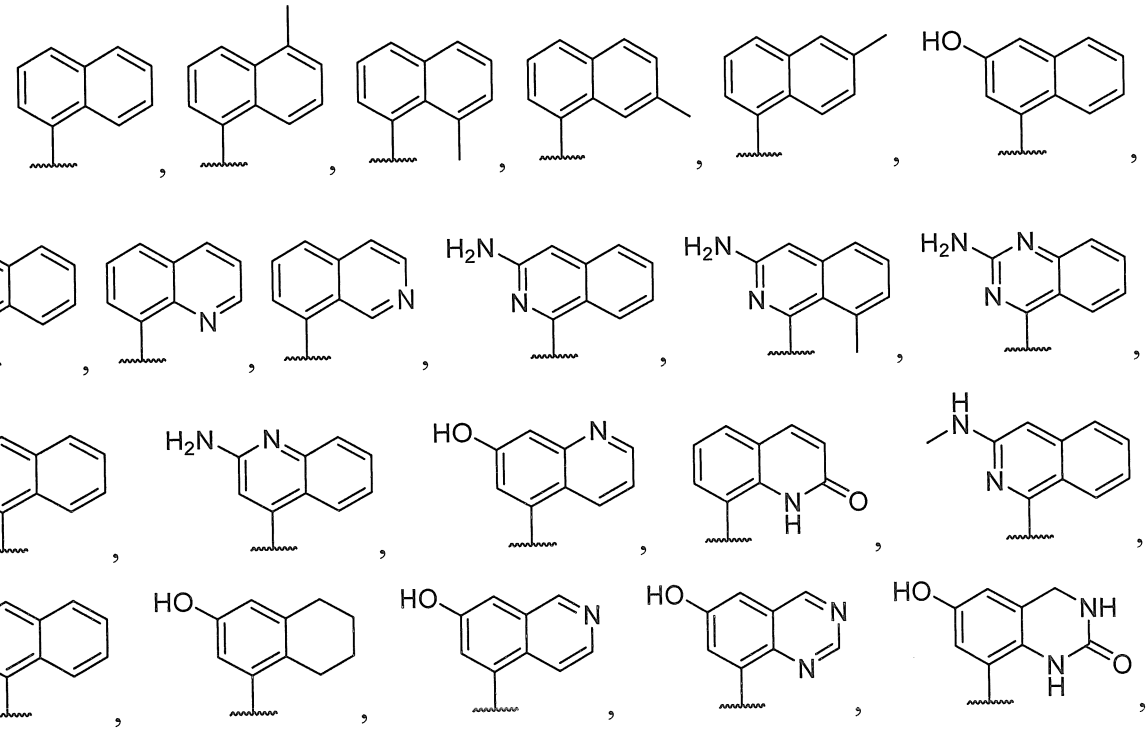


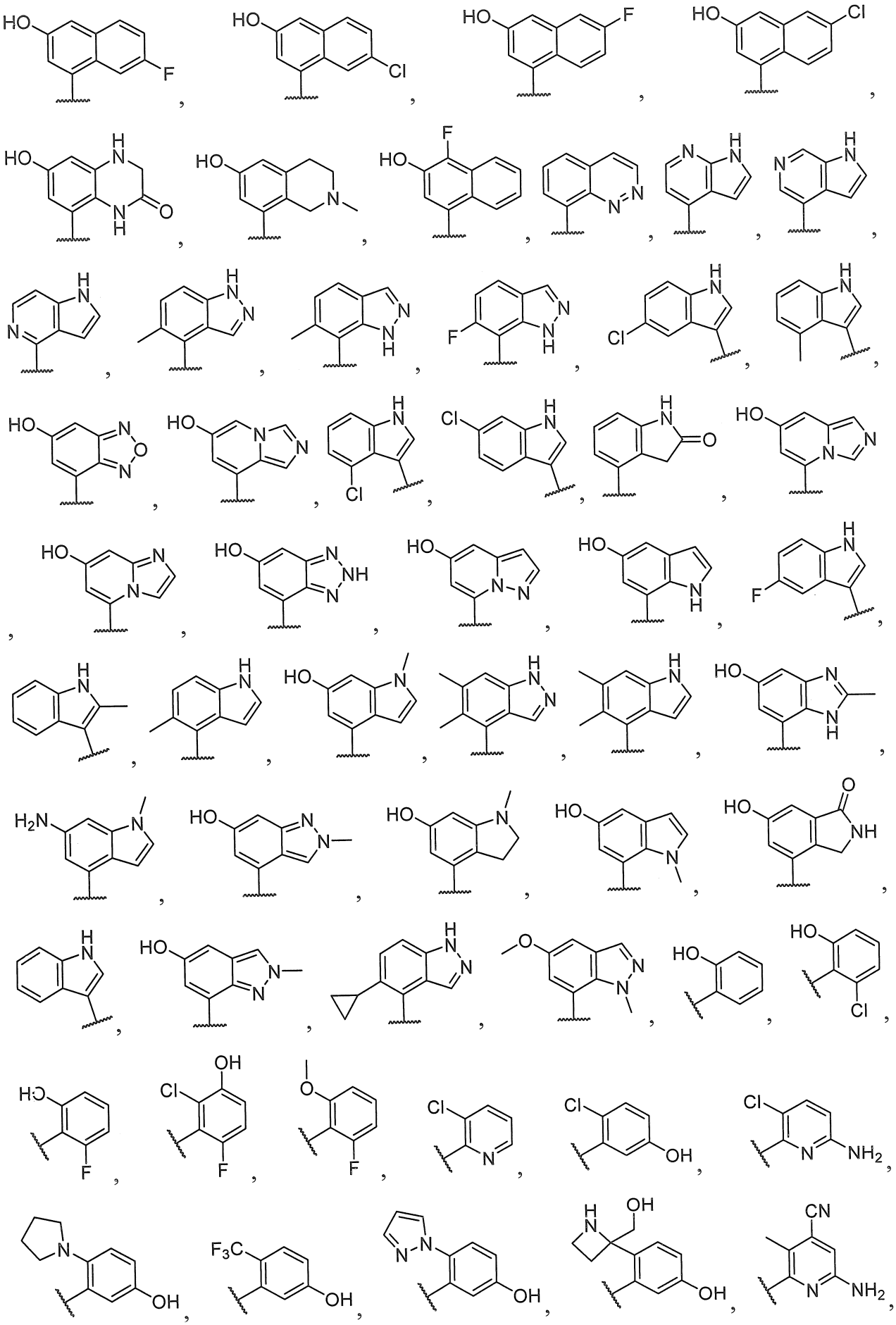
, hoặc .

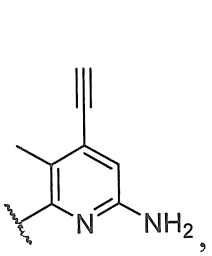
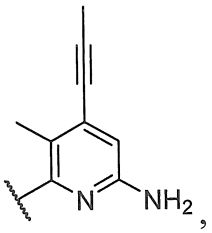
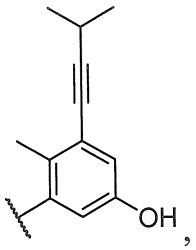
Đối với tất cả các hợp chất:

R^1 có thể là gốc nhỏ. Ví dụ như, R^1 có thể là H, C_{1-2}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-2}haloalkyl (ví dụ, CF_3), hoặc halo (ví dụ, F). Một số R^1 được dự kiến cụ thể bao gồm H, F, Me, Cl, và CF_3.

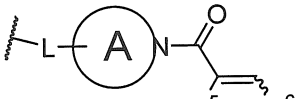
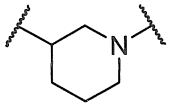
R^2 có thể là C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{0-1}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{0-1}alkylenaryl (ví dụ, aryl), hoặc C_{0-1}alkylenheteroaryl (ví dụ, heteroaryl). Một số nhóm R^2 được dự kiến cụ thể bao gồm phenyl, naphtyl, pyriđyl, indazolyl, inđolyl, azainđolyl, inđolinyl, benzotriazolyl, benzoxađiazolyl, imidazolyl, xinnolinyl, imidazopyriđyl, pyrazolopyriđyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinazolinonyl, inđolinonyl, isoinđolinonyl, tetrahydronaphtyl, tetrahydroquinolinyl, hoặc tetrahydroisoquinolinyl. Một số R^2 cụ thể khác bao gồm Cl, Br, CF_3, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, piperiđin, pyroliđin, azetiđin, OCH_3, OCH_2CH_3,

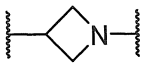
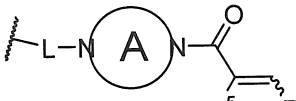
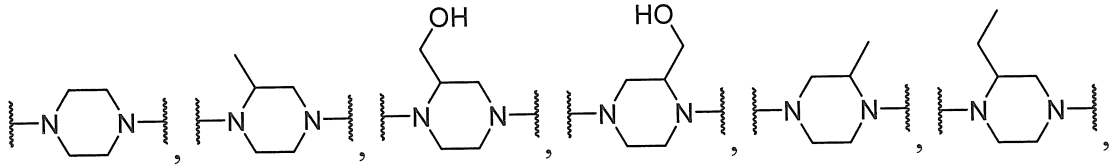
phenyl, 

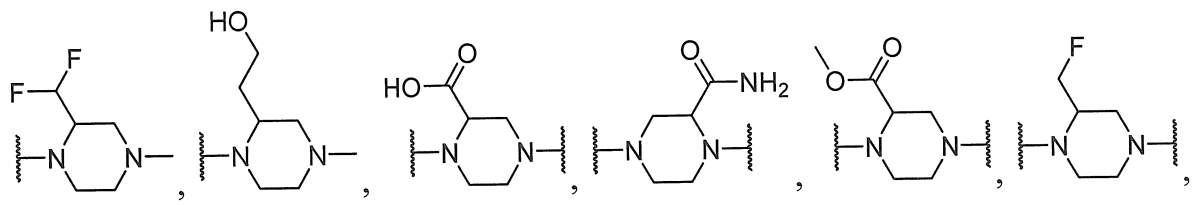


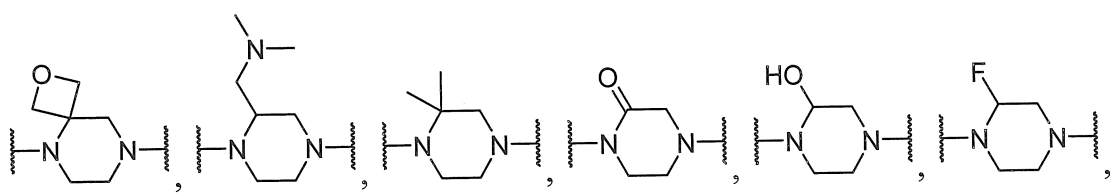




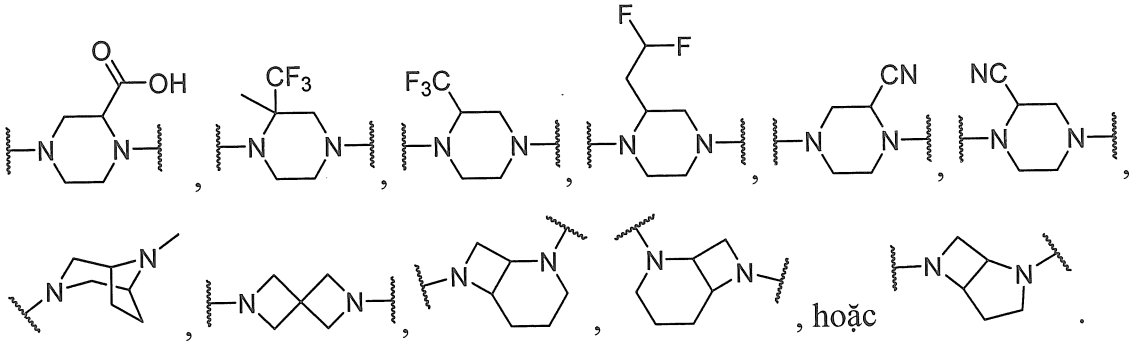
Vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro. Một số vòng được dự kiến cụ thể bao gồm xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, pyrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, imidazolidinyl, hexahydropyrimidinyl, hexahydropyridazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, azetidinyl, spiroheptyl, spirooctyl, spirononyl, spirođexyl, diazabixyclođexyl, diazabixyclononyl, diazabixyclooctyl, diazabixycloheptyl, hexahydropyrolopyriđyl, octahydropyrolopyriđyl, và octahydropyrolopyrimidinyl. Theo các phương án khác nhau, vòng A có thể có chứa piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, hoặc azetidinyl. Theo một số phương án, vòng A có chứa piperidinyl. Vòng A có thể còn được thế bằng từ một đến ba phần tử thế. Một số ví dụ không làm giới hạn sáng chế về sự thế trên vòng A bao gồm từ một đến ba phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyalkyl, axit hoặc este carboxylic, haloalkyl, alkylamin, $C(O)NH_2$, oxo, halo, xyano, và isoxyano.

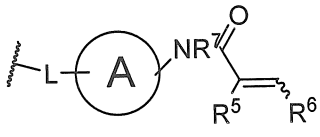
Khi R^4 là  , thì vòng A có thể là, ví dụ như, 

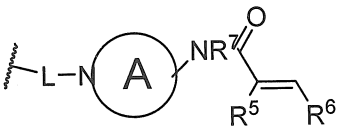
hoặc  . Cụ thể hơn, khi R^4 là  , thì vòng A có thể là, ví dụ như, 

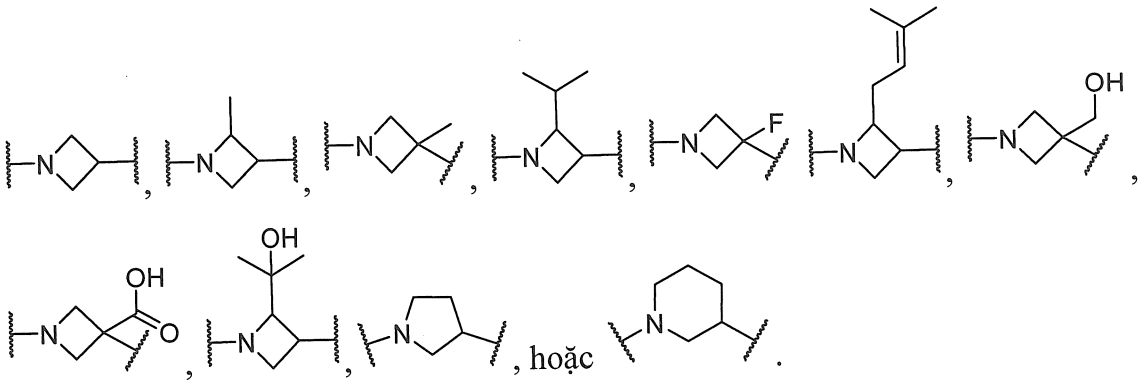


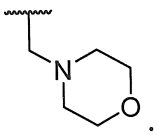




Khi R^4 là  , cụ thể hơn nữa nó có thể là:

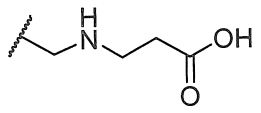
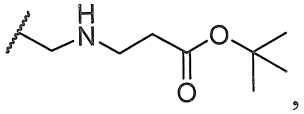
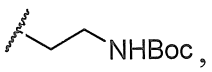
 . Theo các phương án này, vòng A có thể là, ví dụ như,

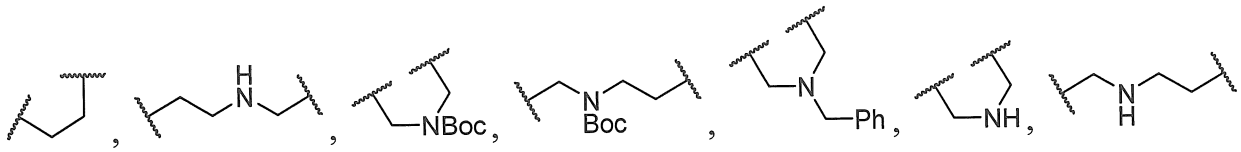
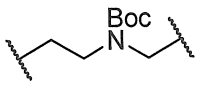


R^5 và R^6 là các phần tử thế trên gốc acrylamit của chất ức chế KRAS được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, mỗi trong số R^5 và R^6 là H. Một số phần tử thế R^5 được dự kiến cụ thể bao gồm H, Br, Cl, F, CN, CH_3, CF_3, CH_2Br, CH_2OH, CH_2CH_2OH, CH_2OCH_2phenyl, xyclopropyl, phenyl, CH_2phenyl, CH_2OCH_3, $CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2C(O)NHCH_3$, $CH_2OC(O)CH_3$, hoặc  .

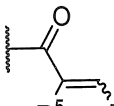
Một số phần tử thế R^6 được dự kiến cụ thể bao gồm phenyl, xyclopropyl, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2OCH_3, CH_2Ophenyl, CH_2OH, CO_2H, $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$phenyl, CH_2CHF_2, CH_2F, CHF_2, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$,

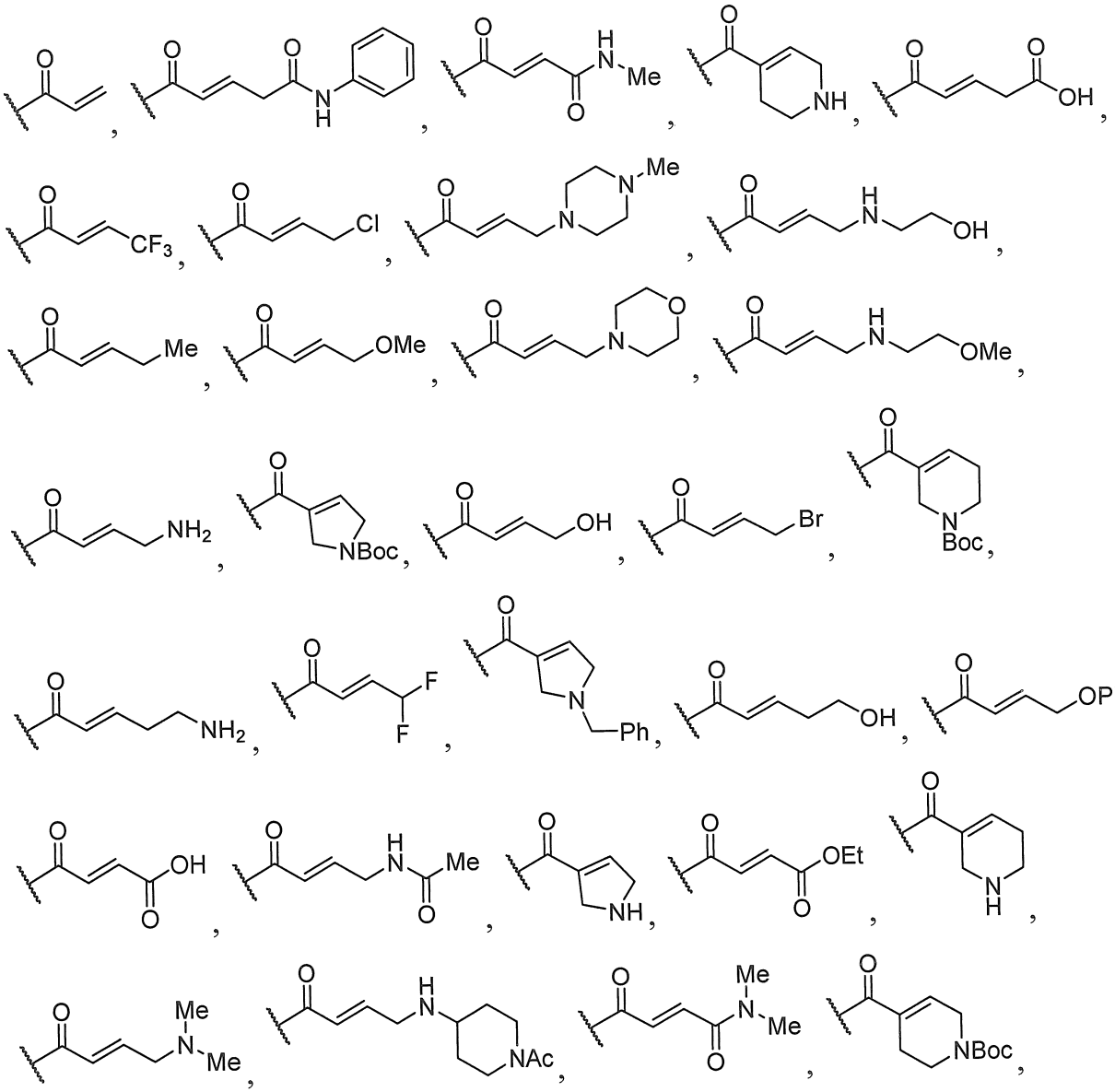
$CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,

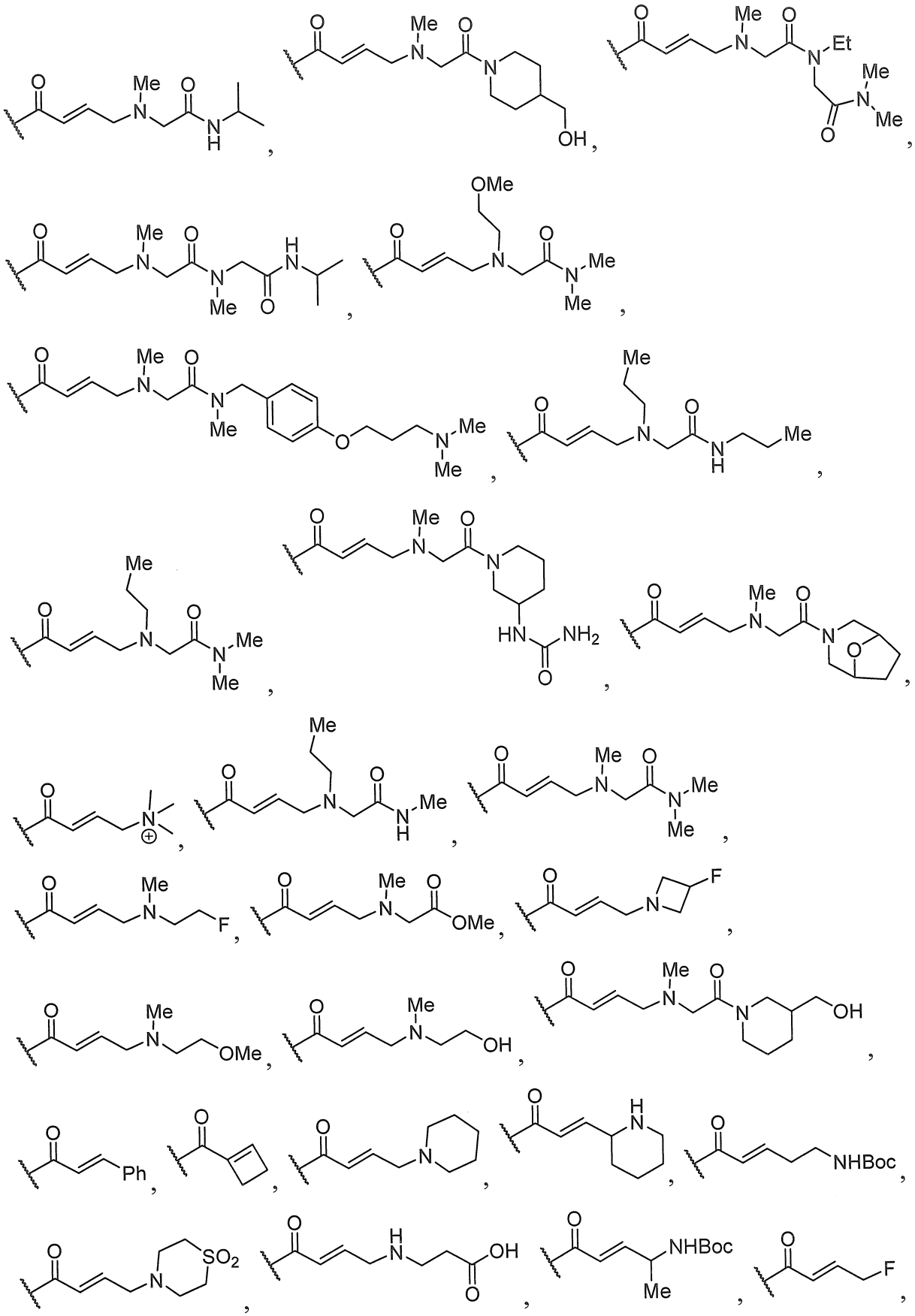

,

,

,

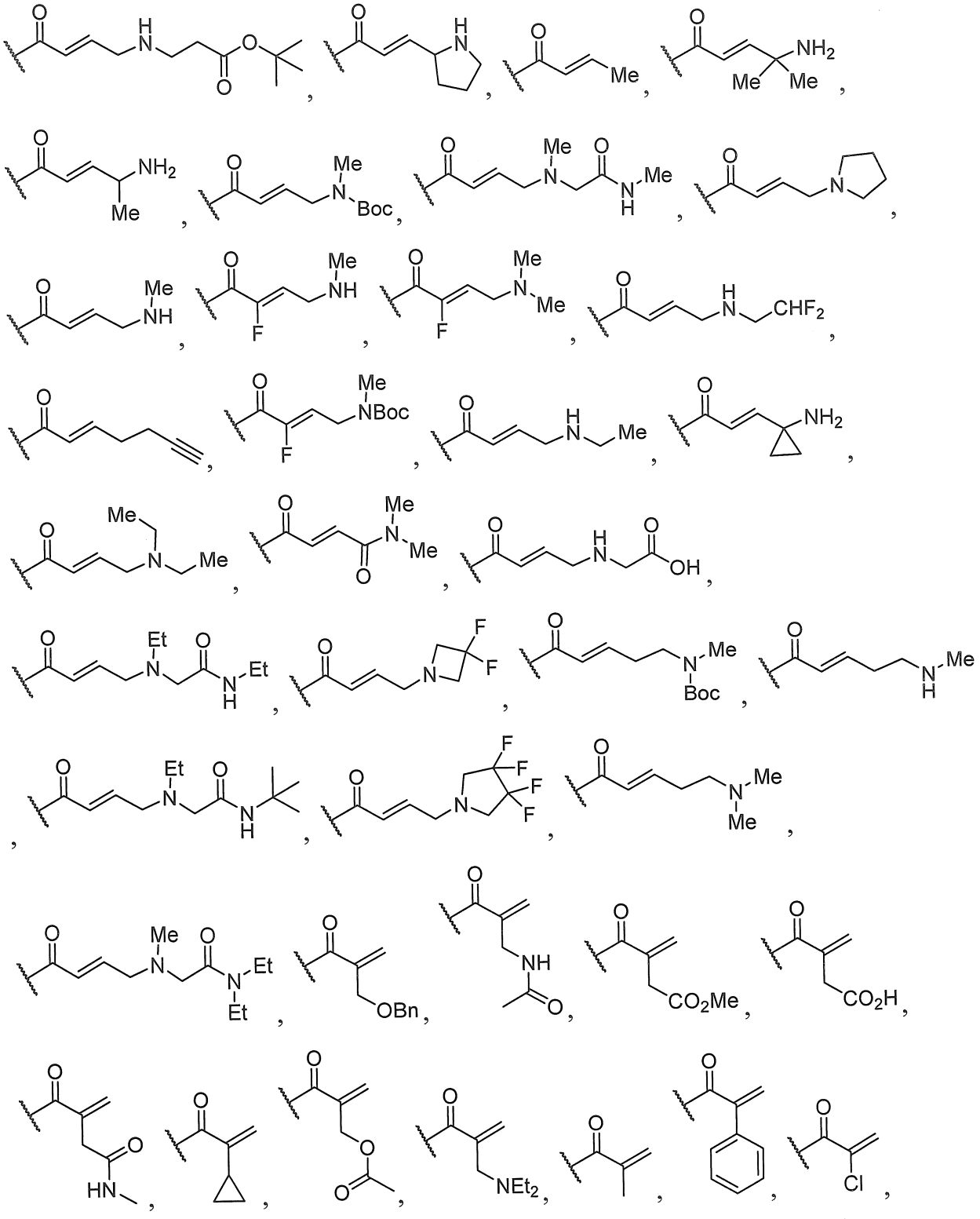



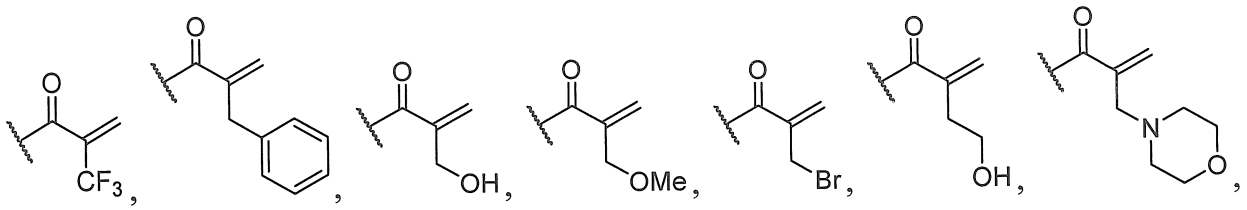
Trong hầu hết các phương án, R^7 là H. Tuy nhiên, theo một số phương án, R^7 là metyl. Theo các phương án khác, R^7 và R^5 cùng nhau là $–CH_2–$ hoặc $–C(O)CH_2–$.

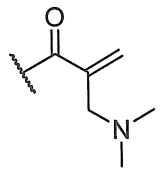
Một số các lựa chọn được dự kiến cụ thể đối với gốc  bao gồm:

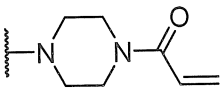


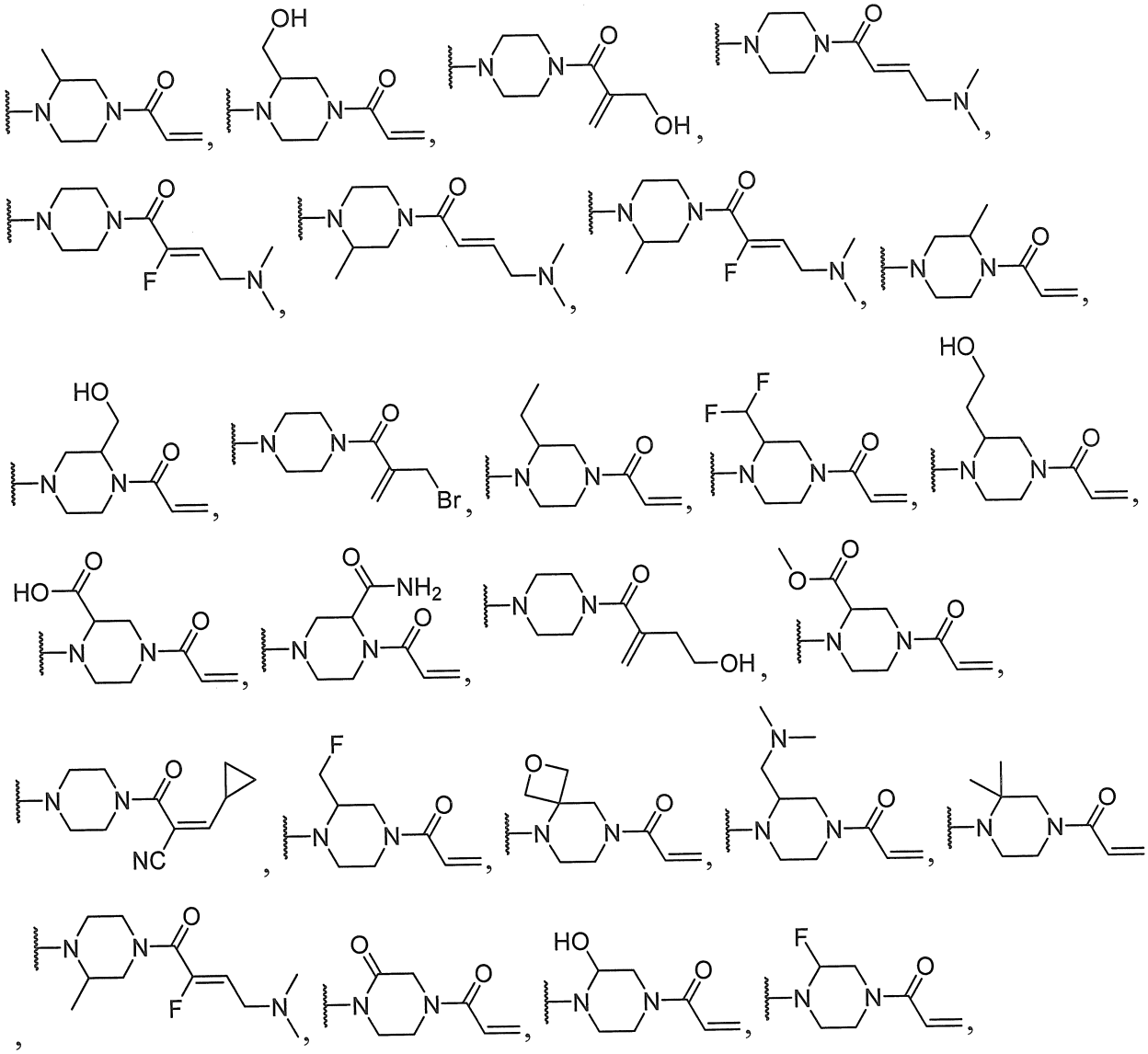


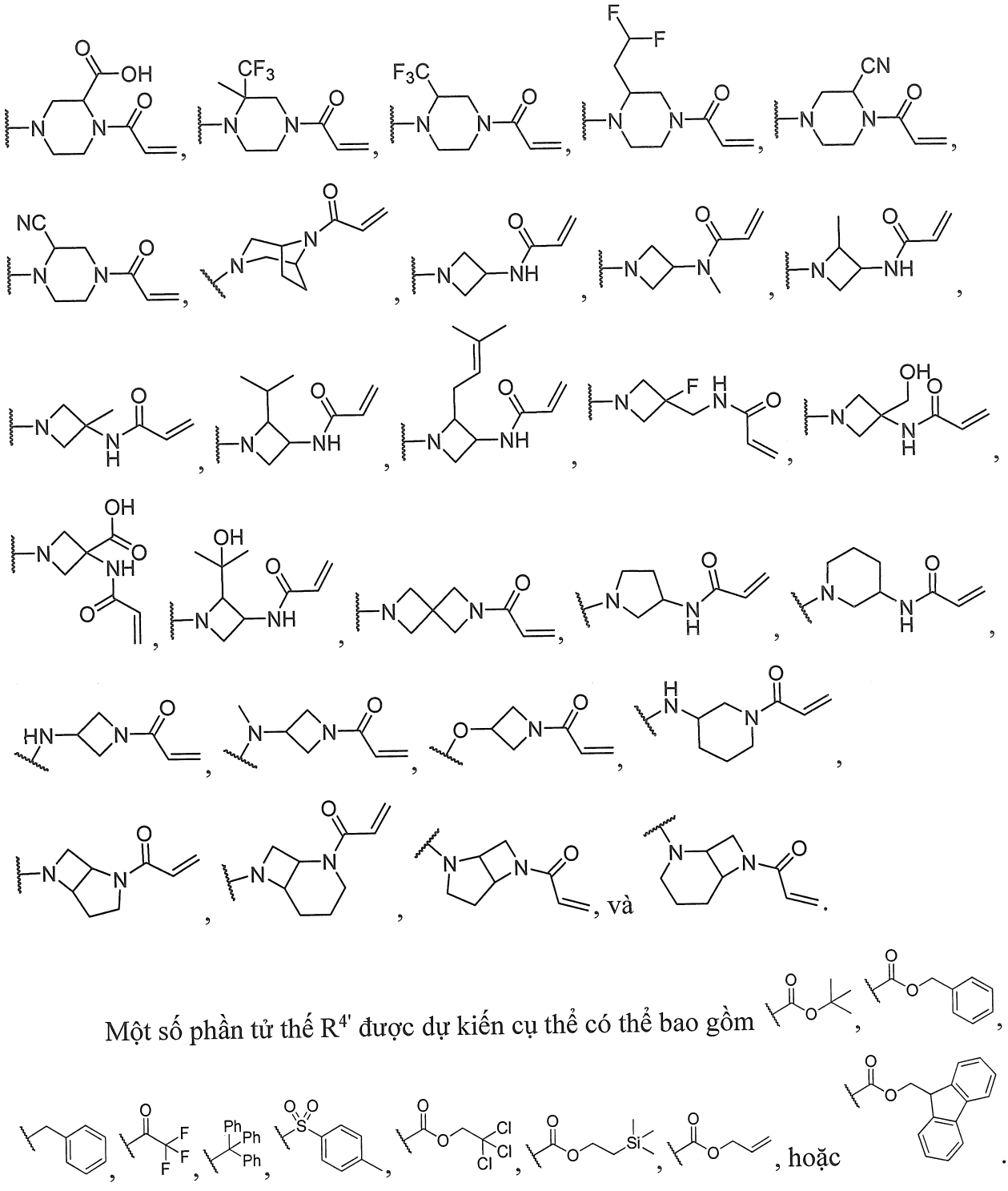




và  .

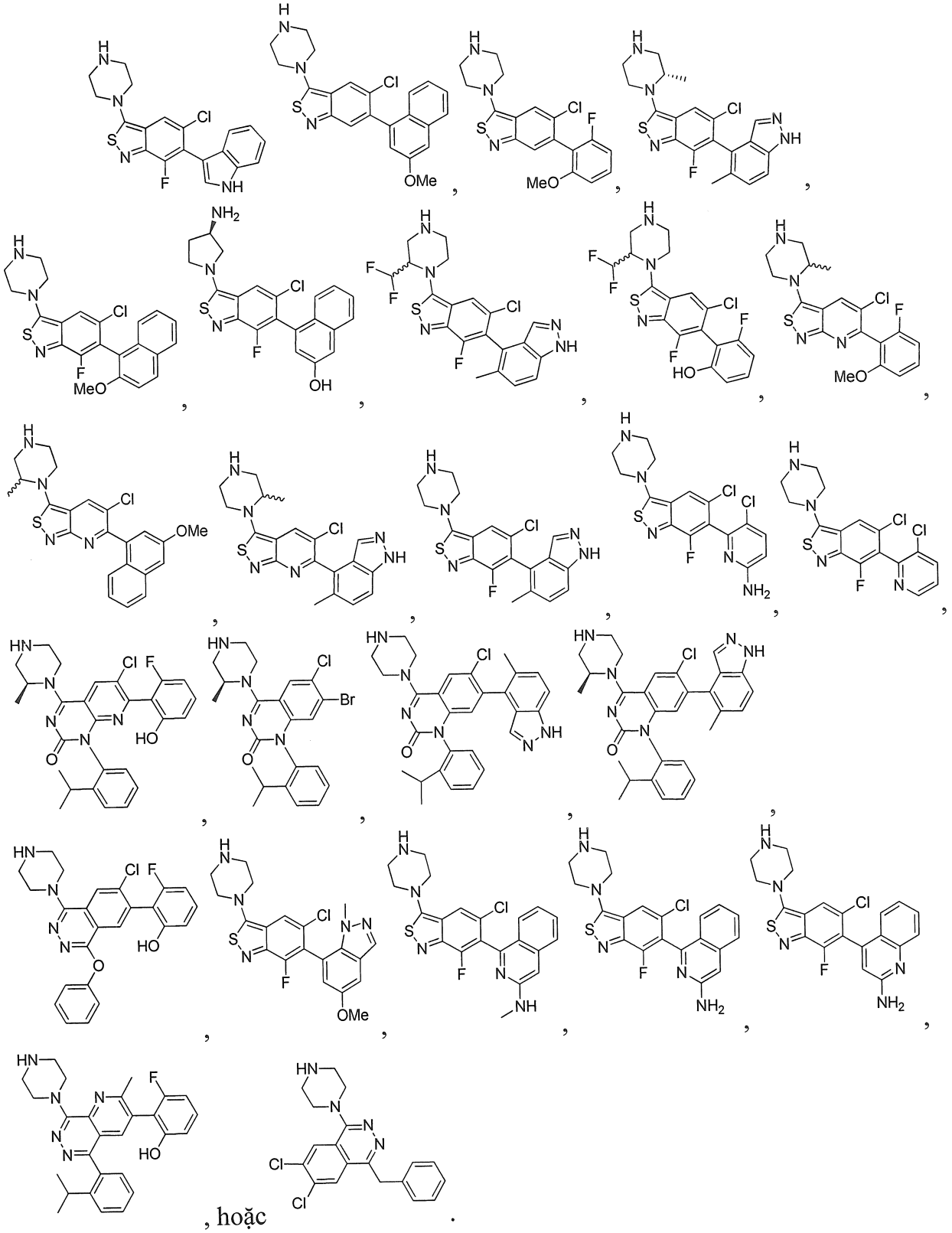
Một số phần tử thế R^4 được dự kiến cụ thể bao gồm  ,





Một số phần tử thế $R^{4'}$ được dự kiến cụ thể có thể bao gồm

Theo phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có cấu trúc được chọn từ:

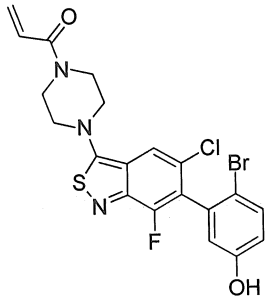
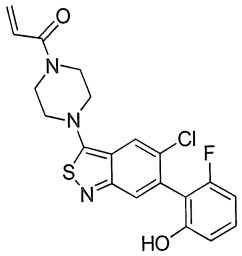
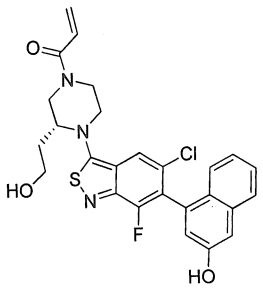
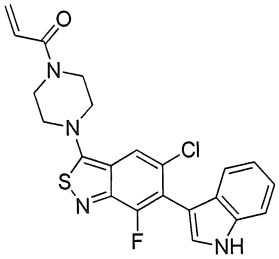
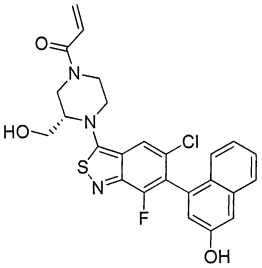
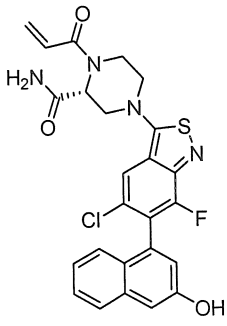
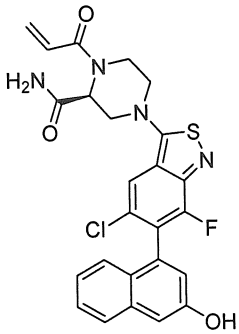


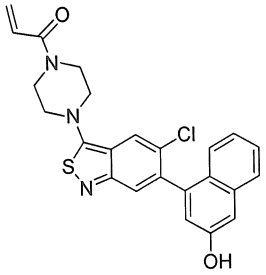
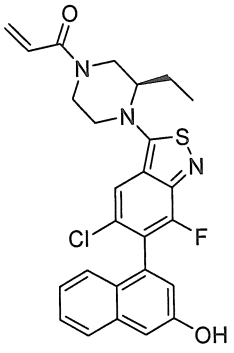
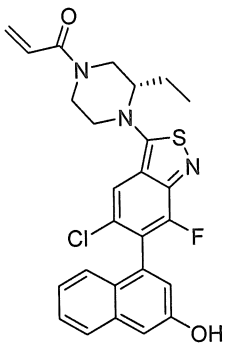
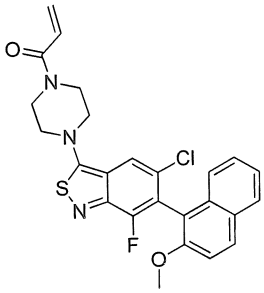
Các hợp chất này có thể được sử dụng dưới dạng các hợp chất trung gian trong quy trình tạo ra hợp chất theo sáng chế.

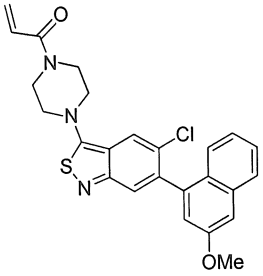
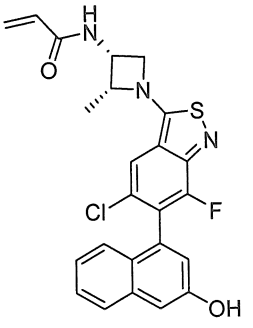
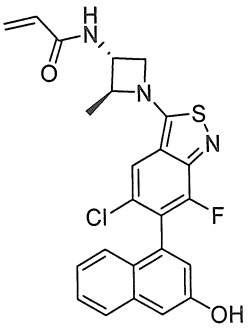
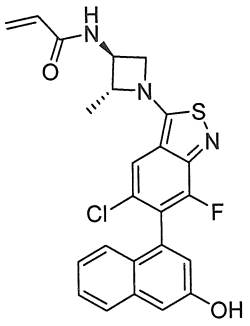
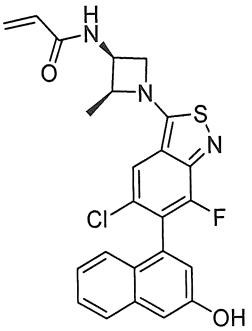
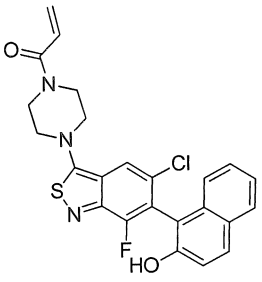
Các hợp chất này có thể ở dạng muối dược dụng và ở dạng dược phẩm với tá dược dược dụng.

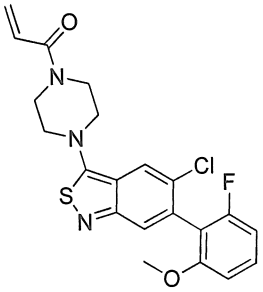
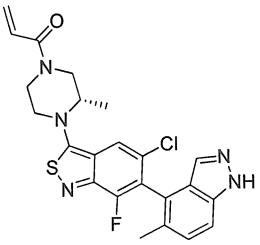
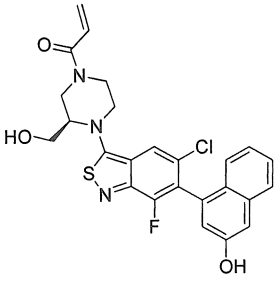
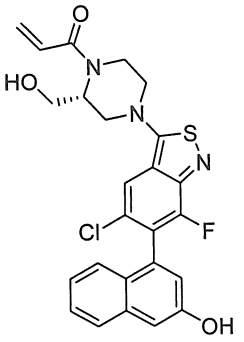
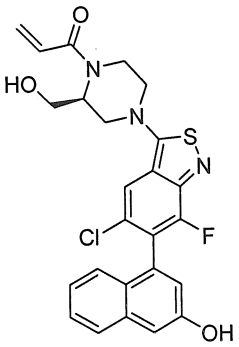
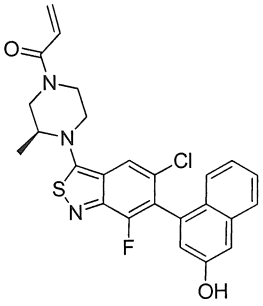
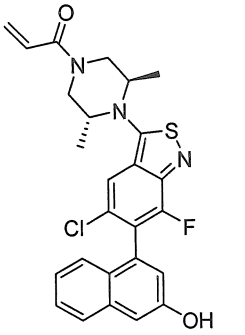
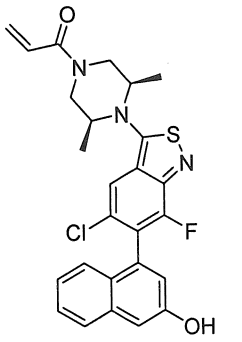
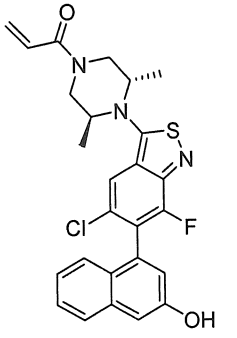
Các ví dụ sau đây được ký hiệu bằng cách sử dụng hệ thống phân loại trong đó chữ số thứ nhất dùng để chỉ phương pháp dùng để tổng hợp hợp chất, chữ số thứ hai là chữ số nhận dạng, và chữ số thứ ba, nếu có, dùng để chỉ thứ tự rửa giải của hợp chất trong quy trình tách sắc ký. Nếu chữ số thứ ba không có mặt, hợp chất là hợp chất đơn lẻ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân. Việc đánh số thứ tự của các Ví dụ là gián đoạn và các số Ví dụ nhất định được cố ý bỏ qua do vấn đề định dạng. "-" chỉ ra rằng không có thay đổi nào được tạo ra, hoặc không có mục nào nằm trong hộp liên quan. Hợp chất được dự kiến cụ thể bao gồm các hợp chất như được liệt kê trong Bảng 1:

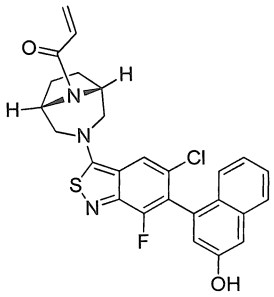
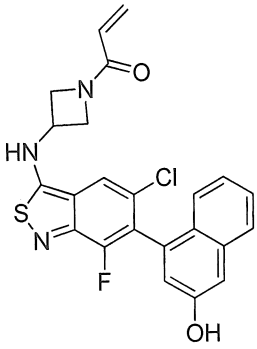
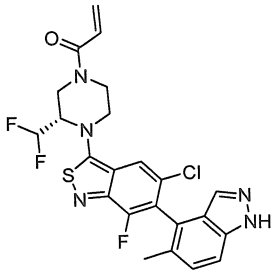
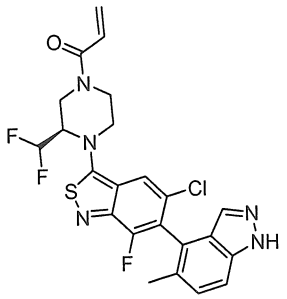
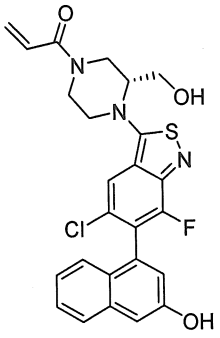
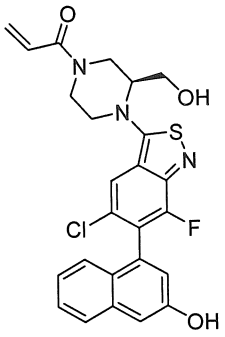
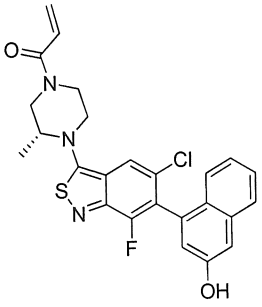
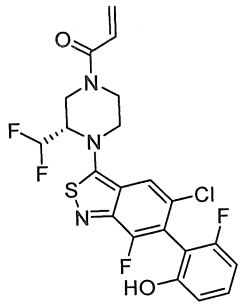
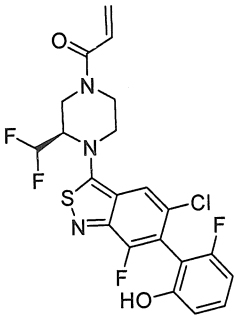
Bảng 1

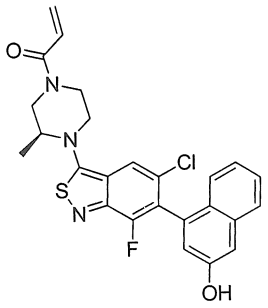
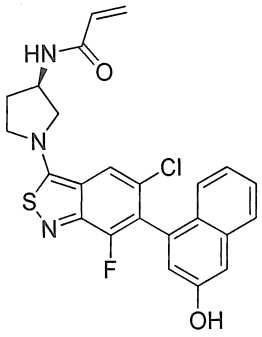
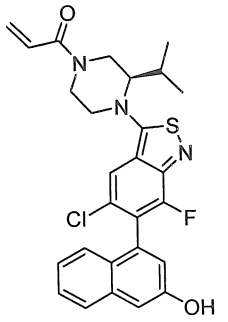
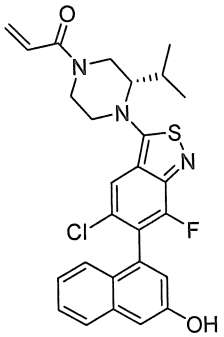
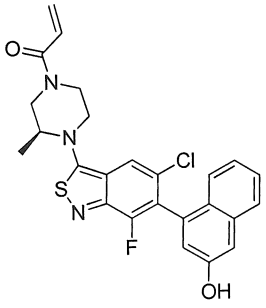
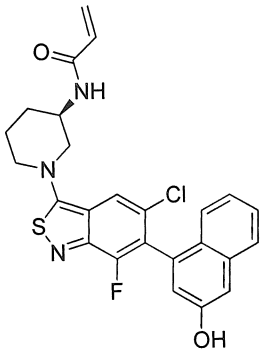
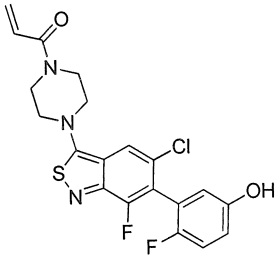
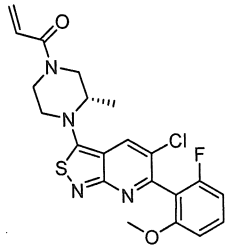
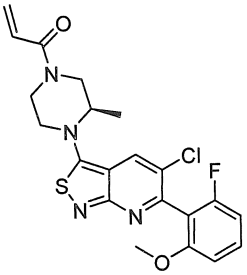
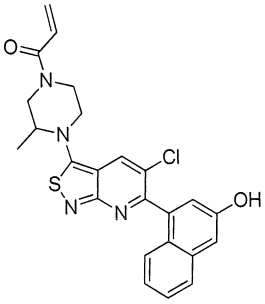
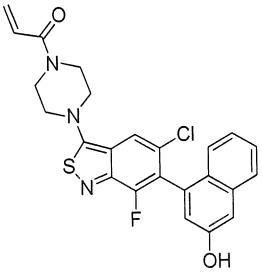
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-1		1-6		1-11	
1-2		1-7		1-12	 

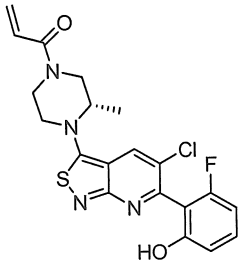
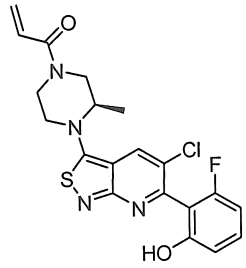
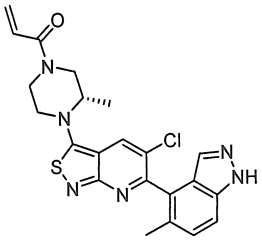
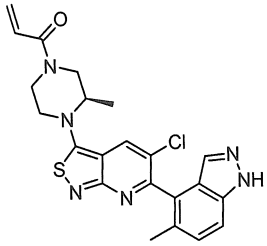
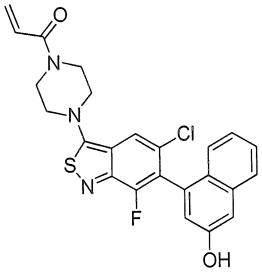
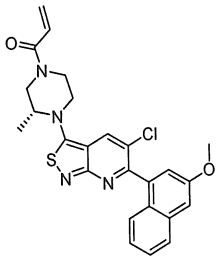
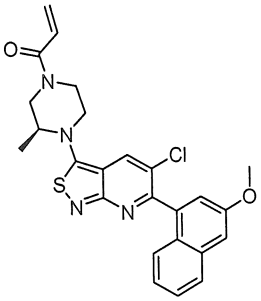
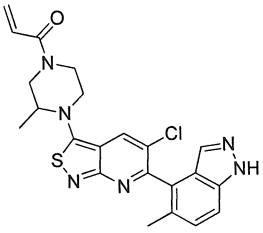
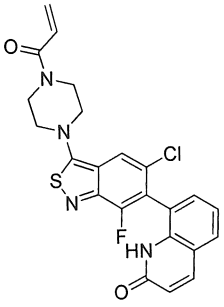
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-3		1-8	 	1-13	

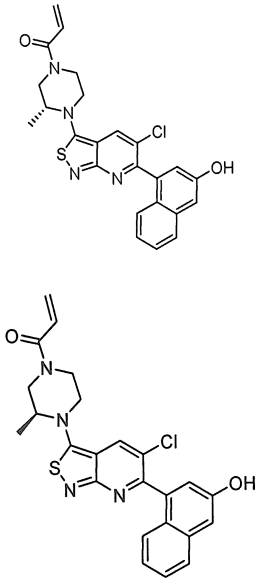
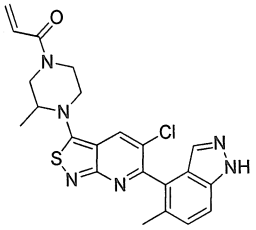
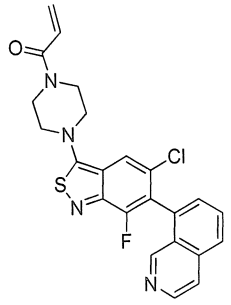
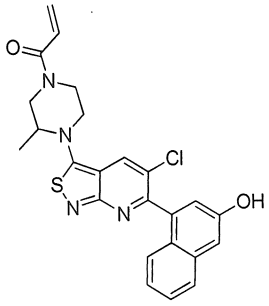
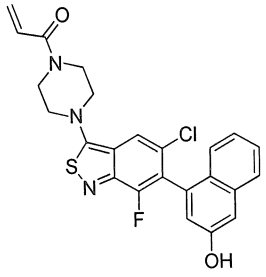
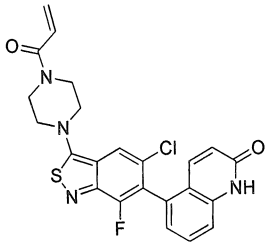
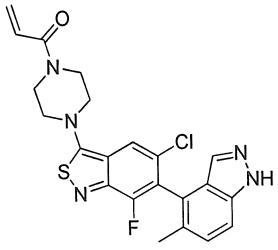
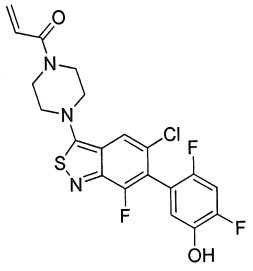
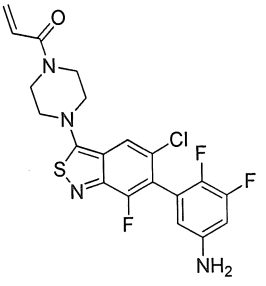
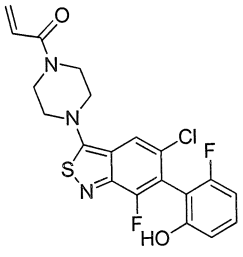
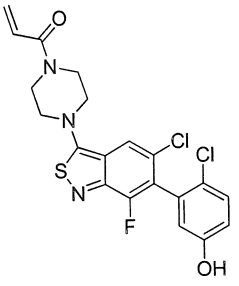
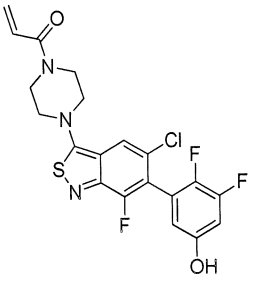
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-4		1-9	   	1-14	

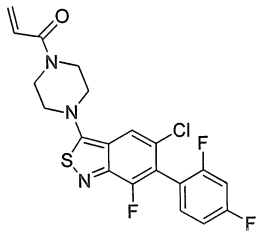
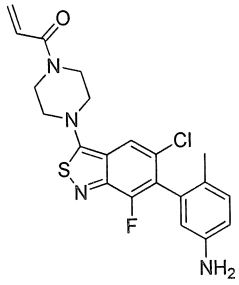
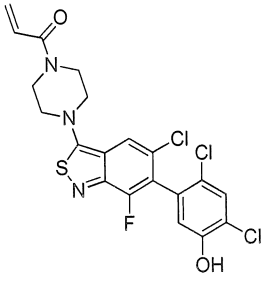
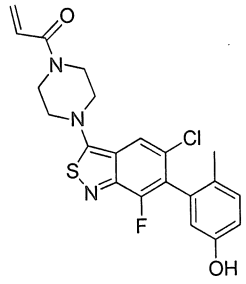
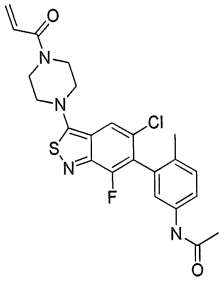
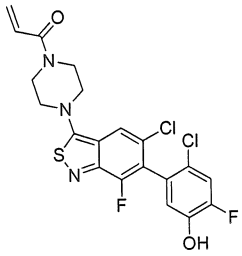
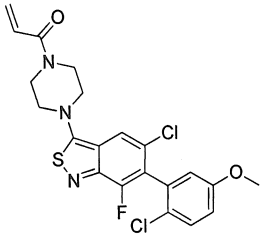
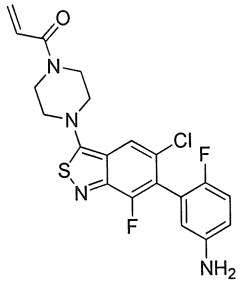
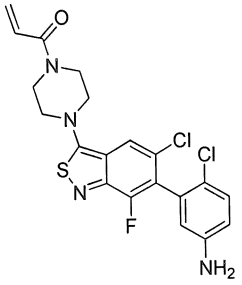
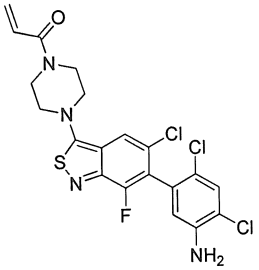
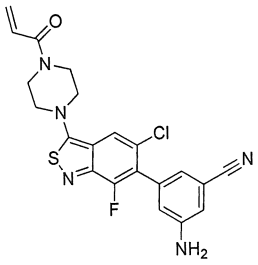
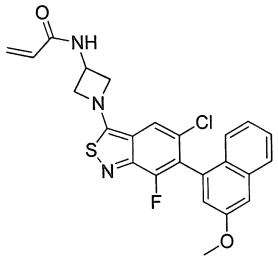
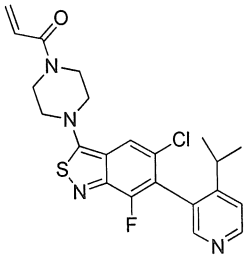
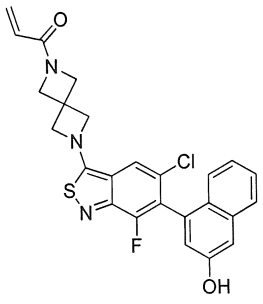
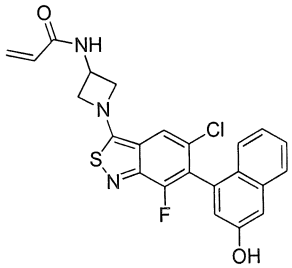
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-5		1-10		1-15	
1-16	 	1-19-2		2-7	  

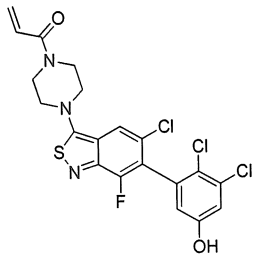
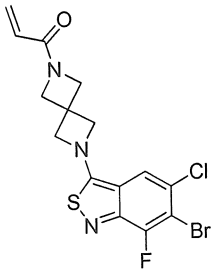
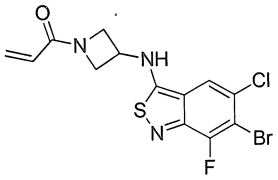
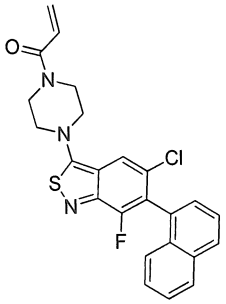
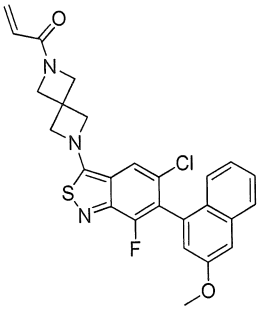
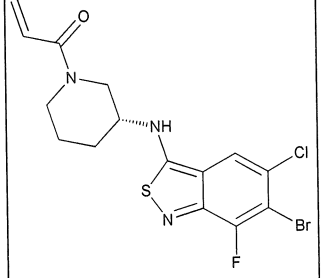
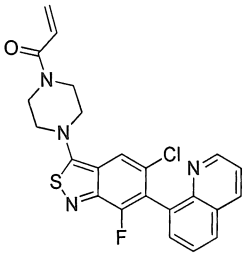
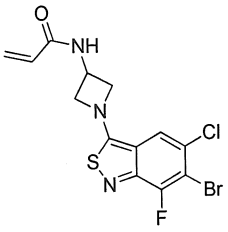
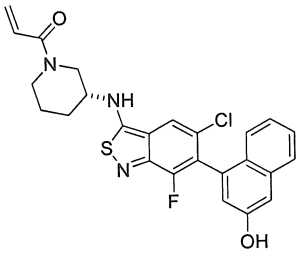
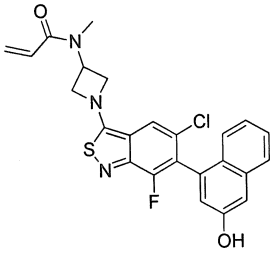
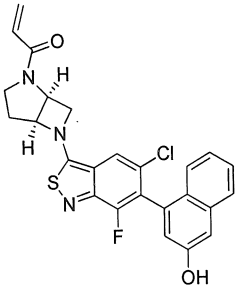
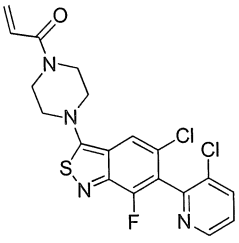
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-17		1-20		2-8	 
1-18	 	1-21		2-9	 

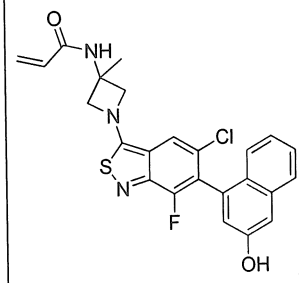
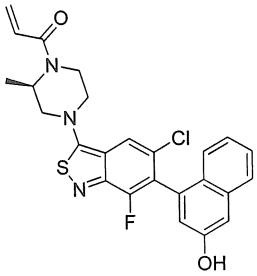
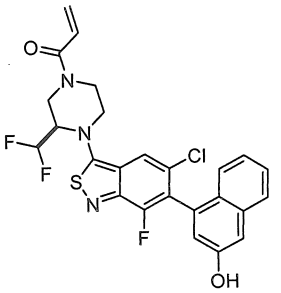
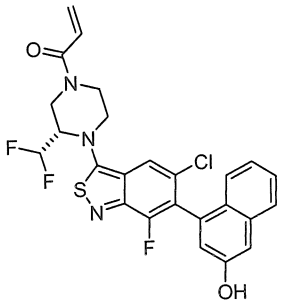
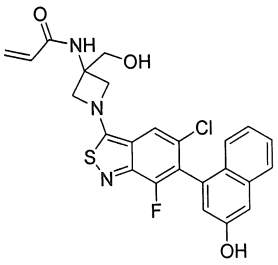
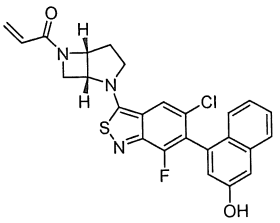
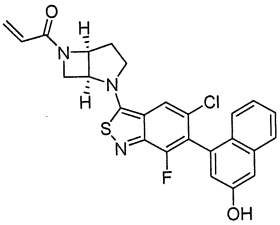
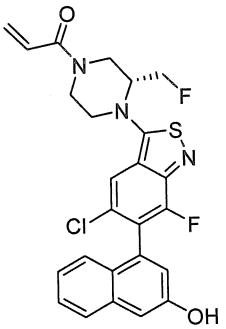
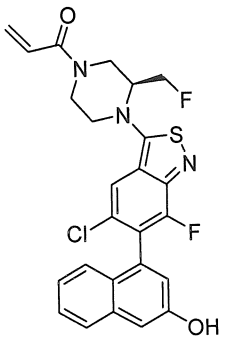
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-19		1-22		2-10	 
1-19-1		1-23		1-28	
2-2	 	2-5-2		3-1-1	

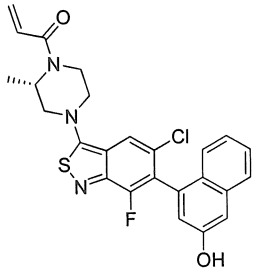
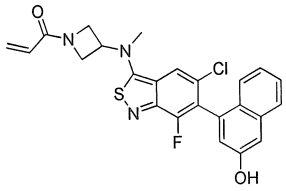
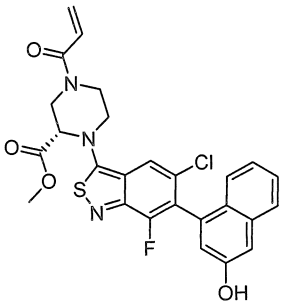
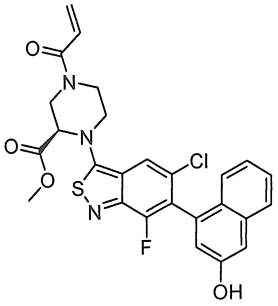
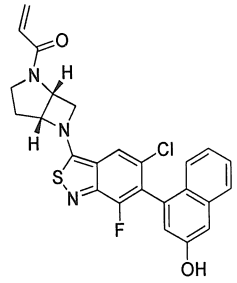
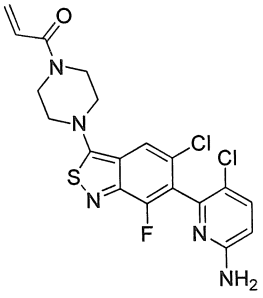
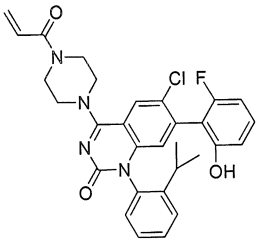
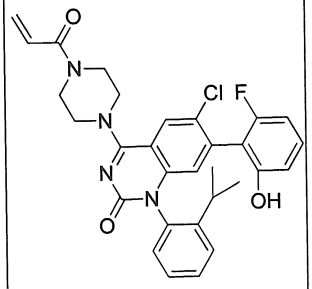
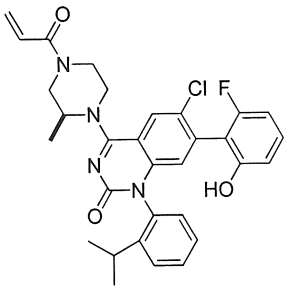
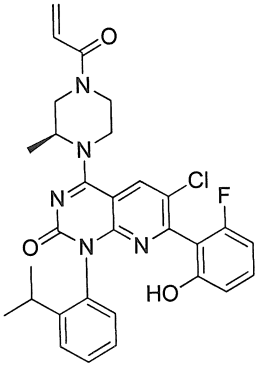
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
2-3	 	2-6	 	3-1-2	
2-4	 	2-6-1		3-2	

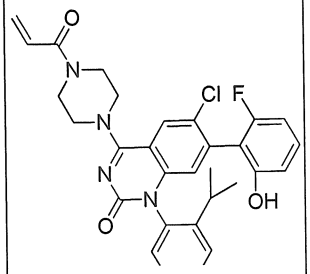
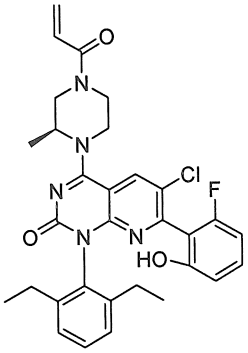
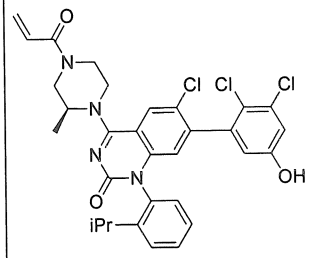
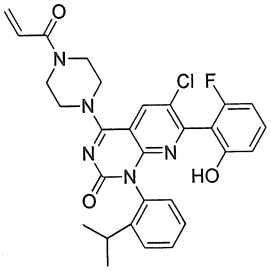
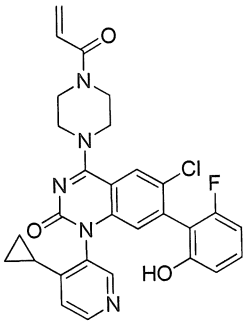
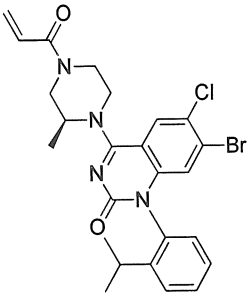
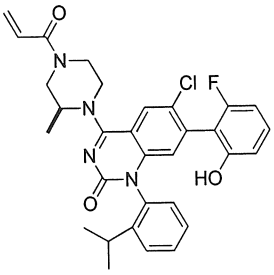
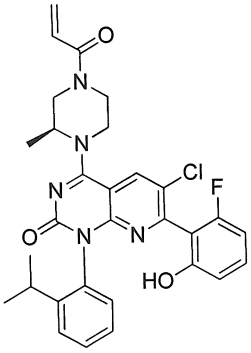
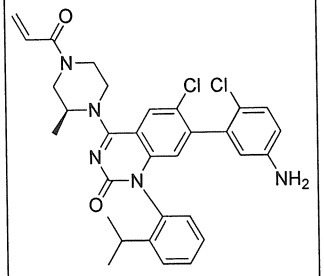
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
2-5		2-6-2		3-3	
2-5-1		3-1		3-4	
3-5		3-10		3-15	
3-6		3-11		3-16	

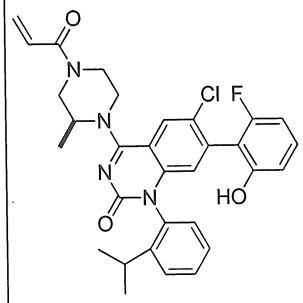
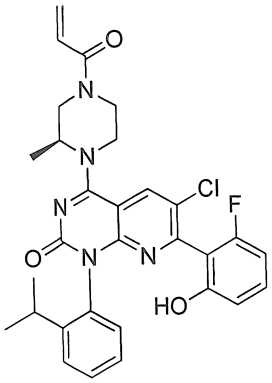
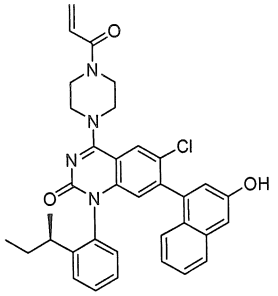
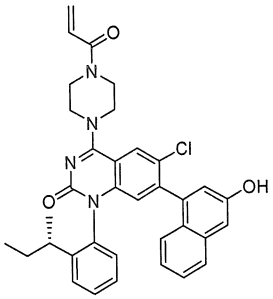
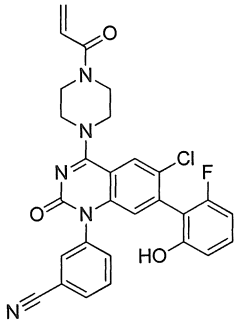
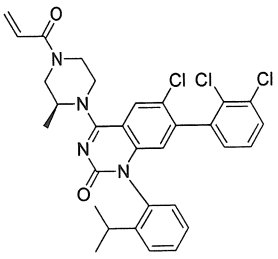
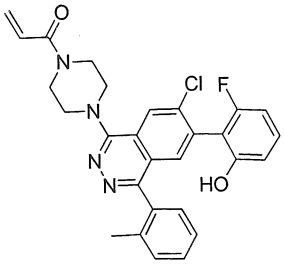
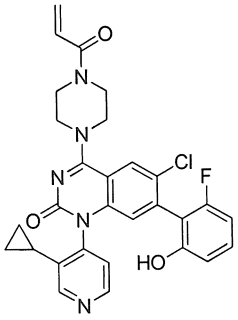
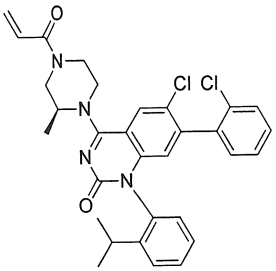
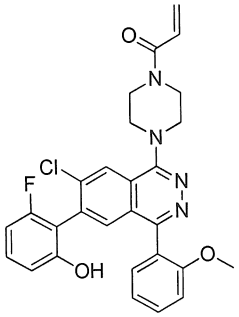
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
3-7		3-12		3-17	
3-8		3-13		3-18	
3-9		3-14		3-19	
3-20		3-25		4-5	
3-21		4-1		4-6	

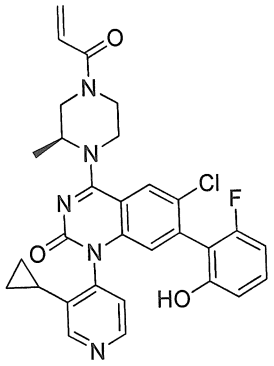
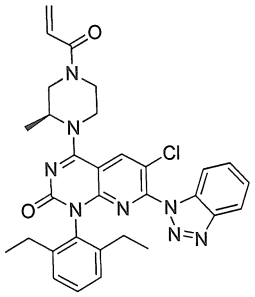
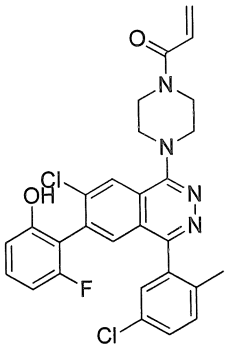
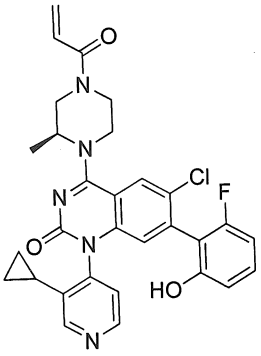
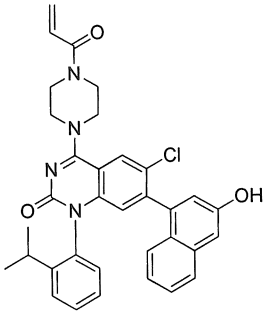
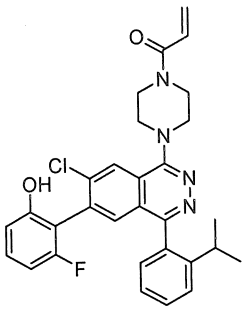
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
3-22		4-2		4-7	
3-23		4-3		4-8	
3-24		4-4		4-9	
5-1		5-6		6-2	

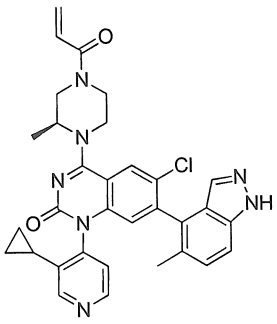
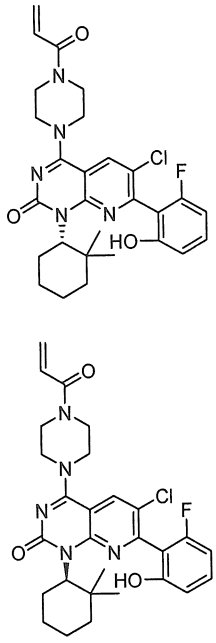
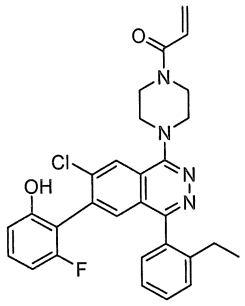
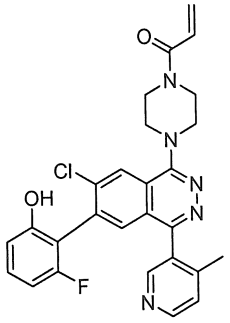
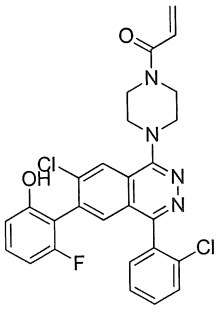
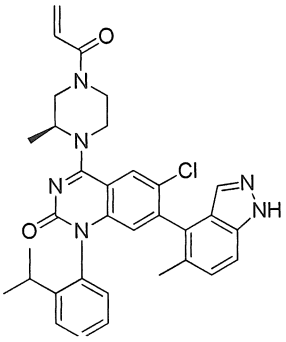
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
5-2		5-7		7-1	 
5-3		5-8	 	7-2	 

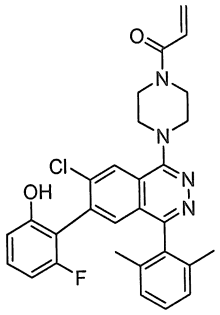
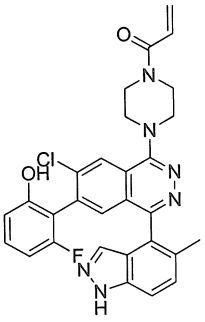
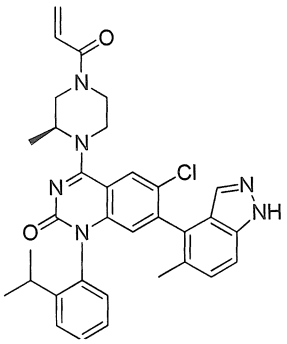
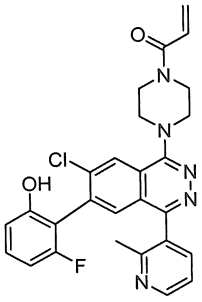
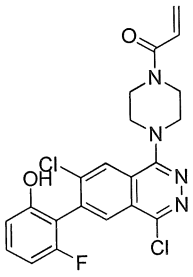
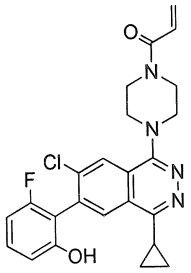
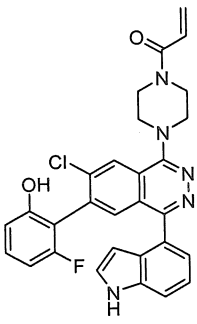
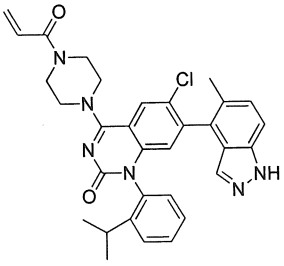
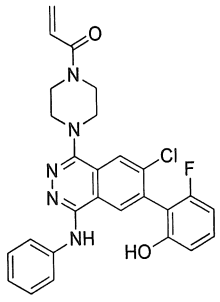
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
5-4		5-9		7-3	 
5-5		6-1		8-1	
8-1-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	8-3-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	8-6-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2

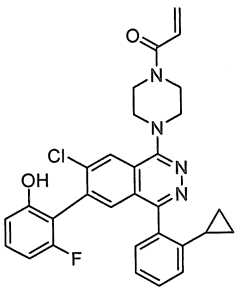
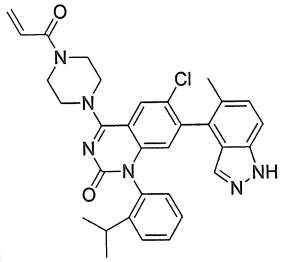
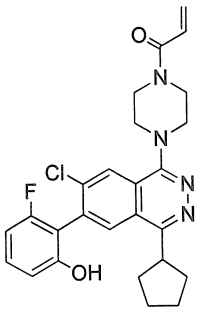
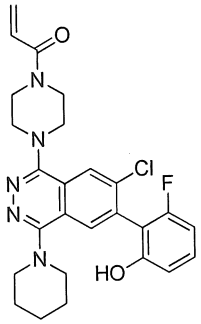
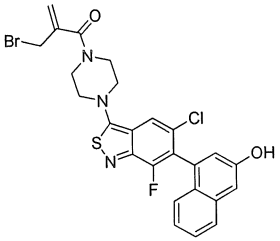
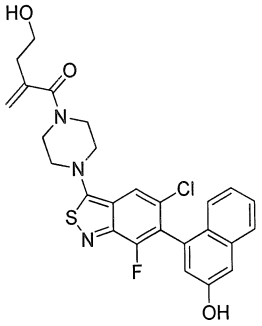
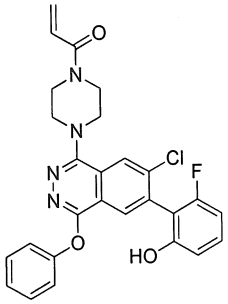
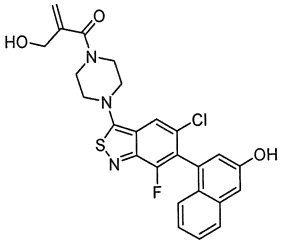
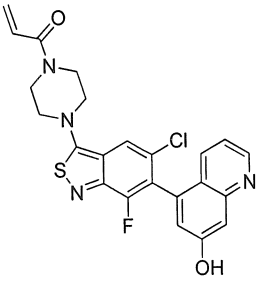
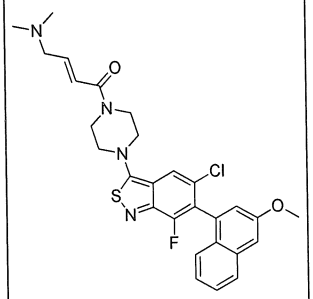
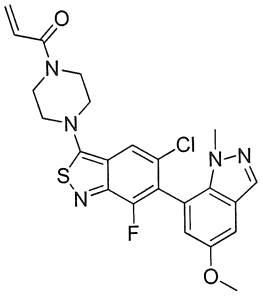
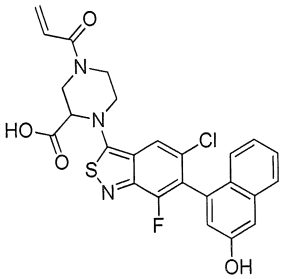
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
8-1-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	8-4		9-1	
8-2		8-5		9-2	
8-3		8-6		9-3	

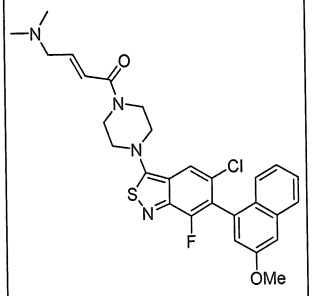
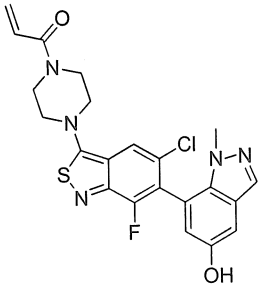
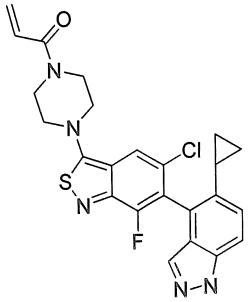
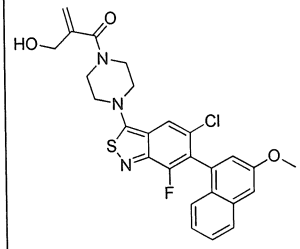
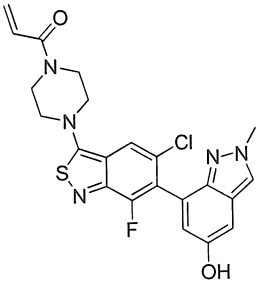
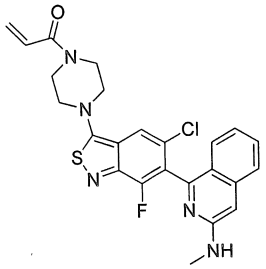
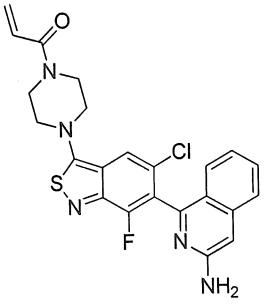
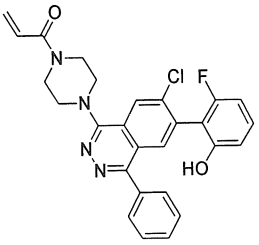
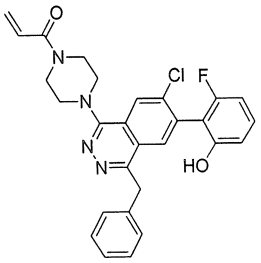
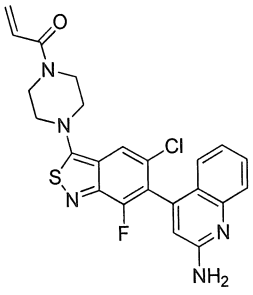
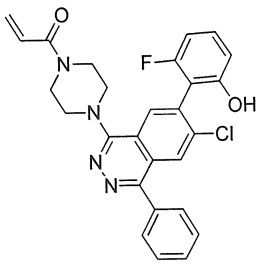
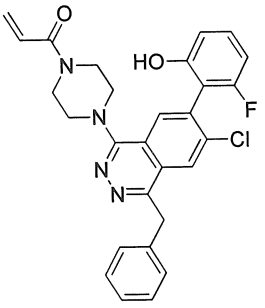
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
8-3-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	8-6-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	9-4	 
9-5		9-10		10-1	
9-6		9-11		10-2	

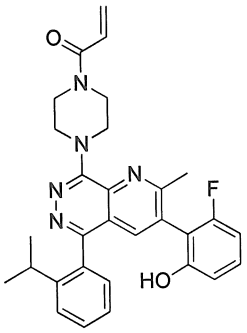
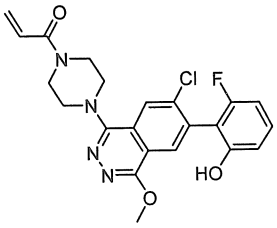
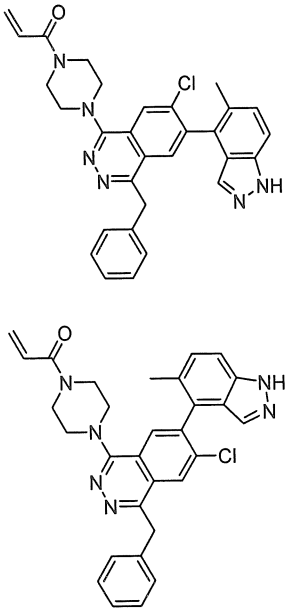
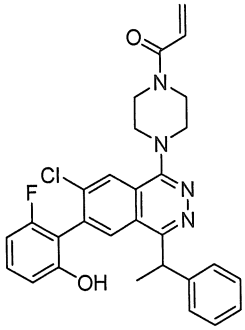
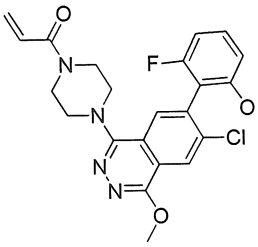
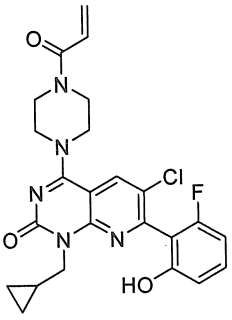
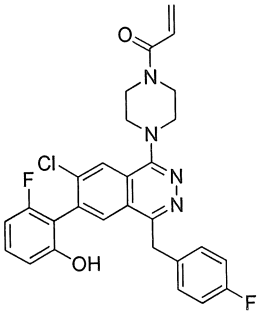
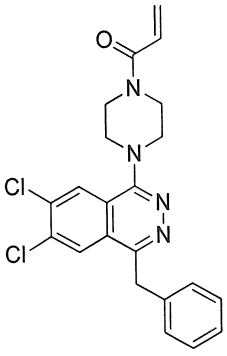
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
9-7-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	9-12		10-3	
9-7-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	9-13		10-4	

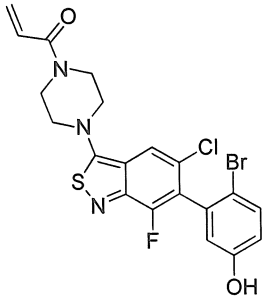
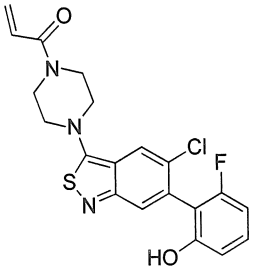
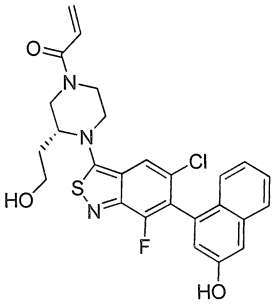
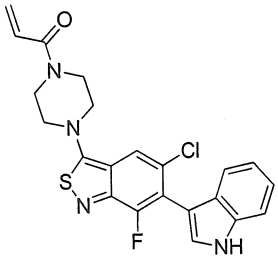
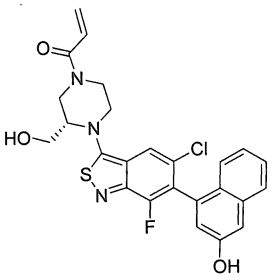
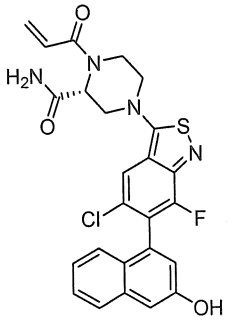
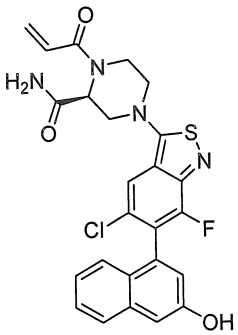
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
9-9		9-14		10-5	
10-6		10-11		11-2-1	 hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 1

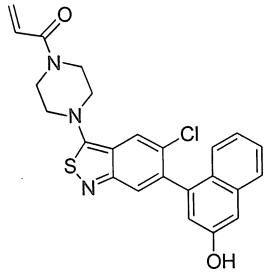
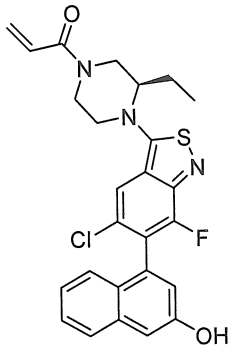
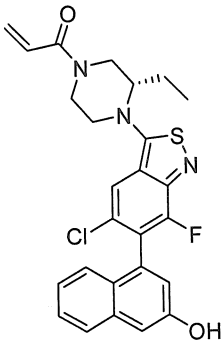
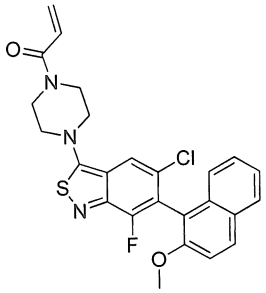
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
10-7		10-12		11-2-2	 hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 2
10-8		10-13		12	
10-9		11-1-1	 hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 1	13	

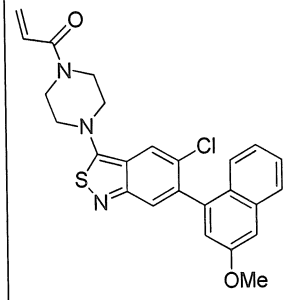
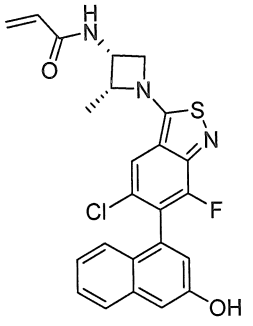
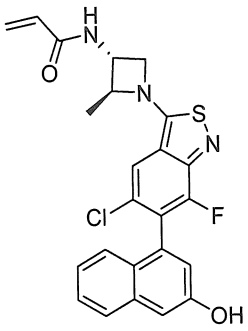
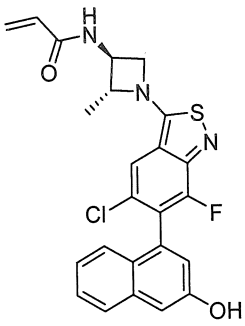
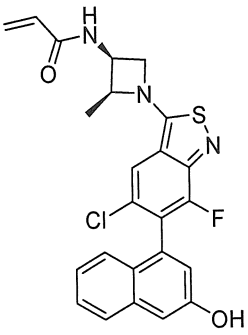
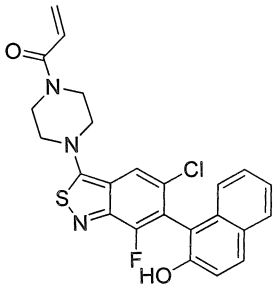
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
10-10		11-1-2	 hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 2	14	
15		18-2		20	
16		18-3		21	
17-1		19-1		22	

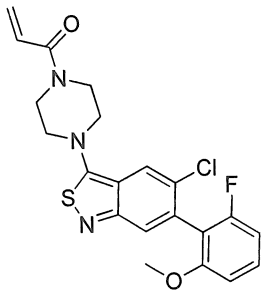
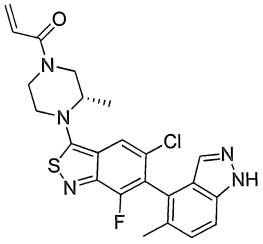
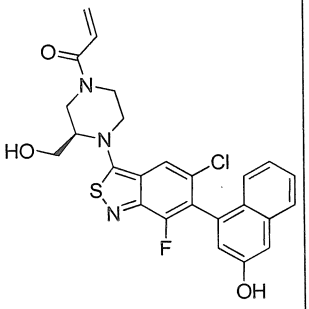
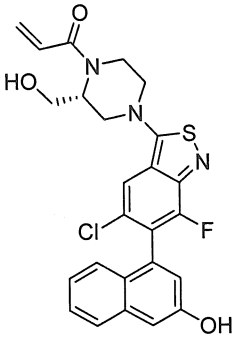
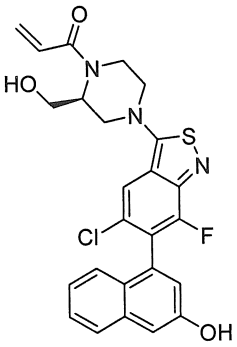
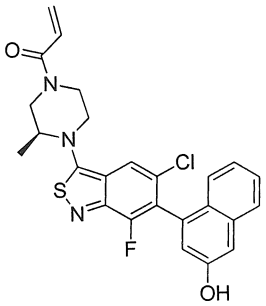
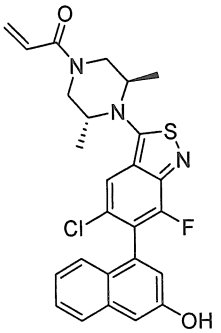
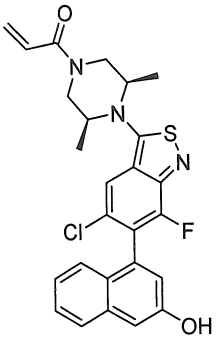
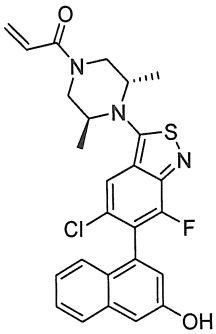
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
17-2		19-2		23	
18-1		19-3		24	
25		30		35	
26		31		36	

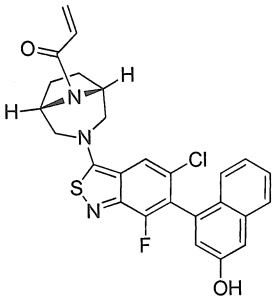
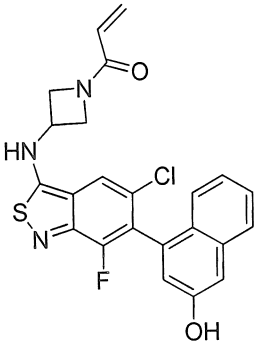
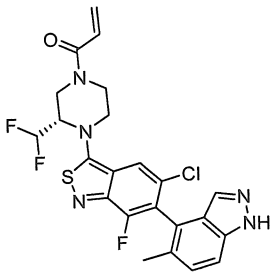
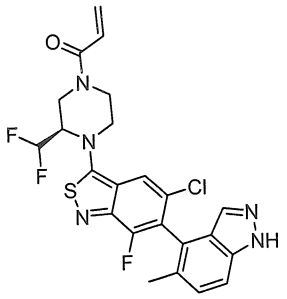
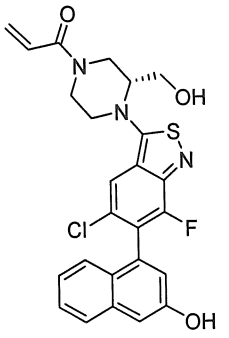
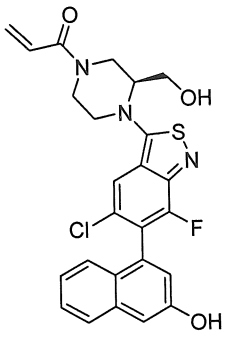
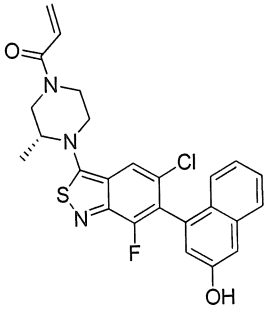
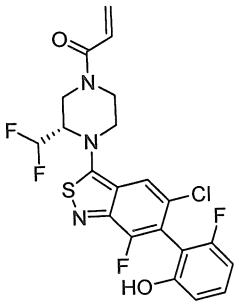
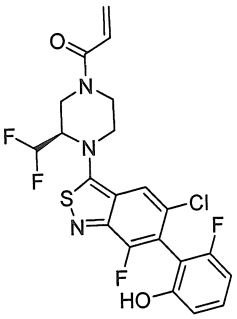
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
27		32		37	
28		33		38	
29		34		không có	không có

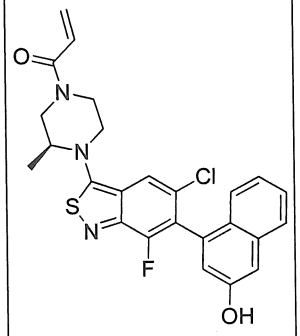
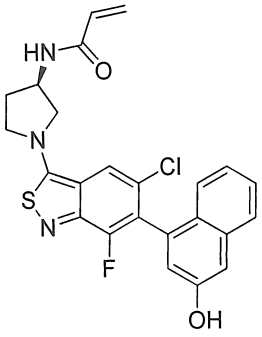
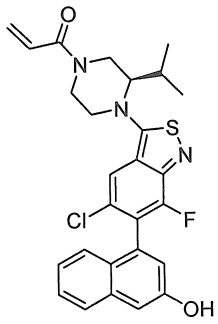
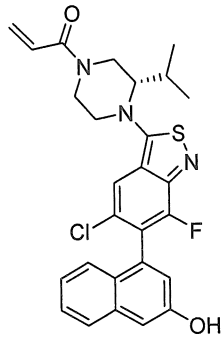
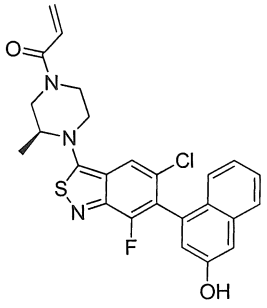
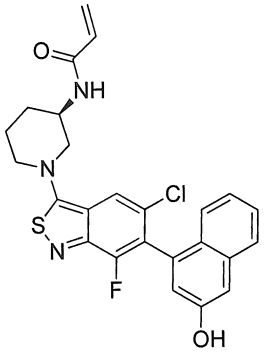
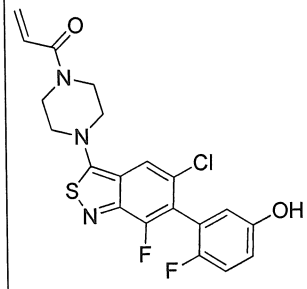
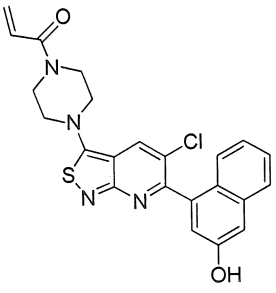
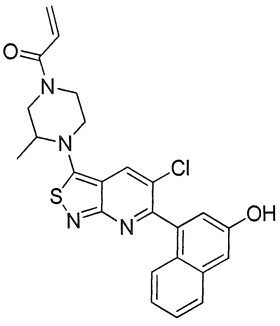
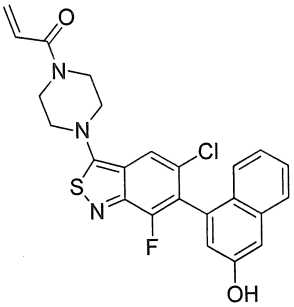
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-1		1-6		1-11	
1-2		1-7		1-12	 

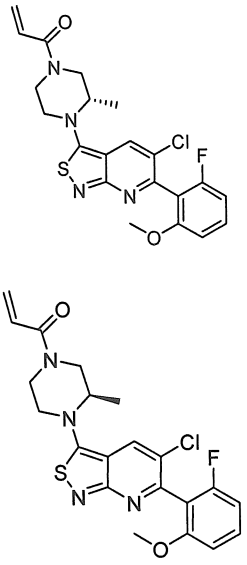
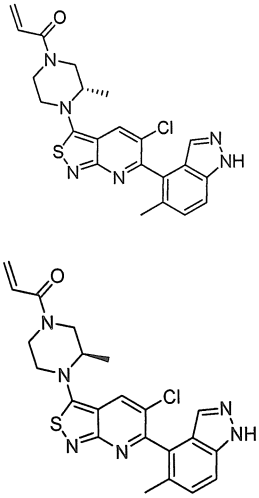
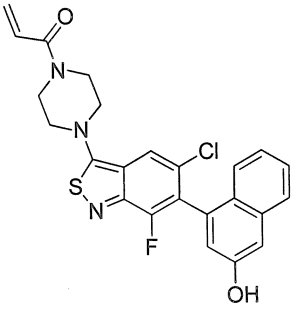
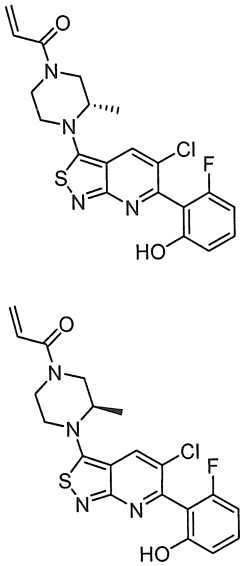
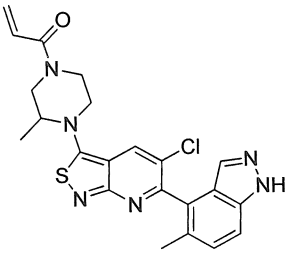
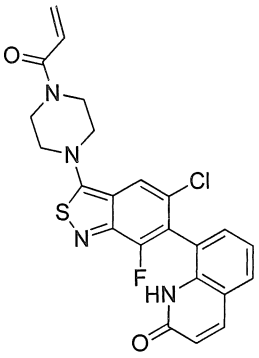
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-3		1-8	 	1-13	

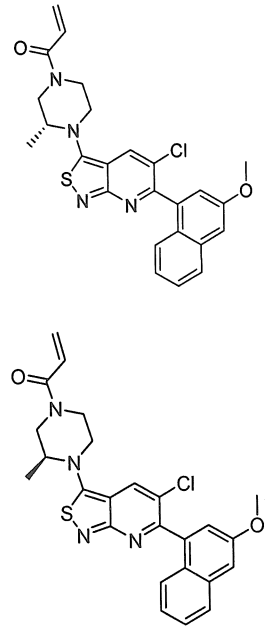
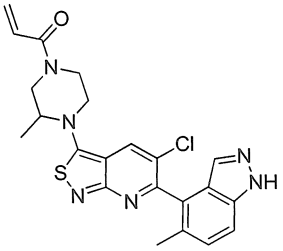
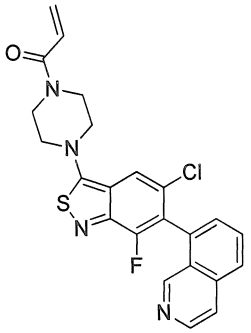
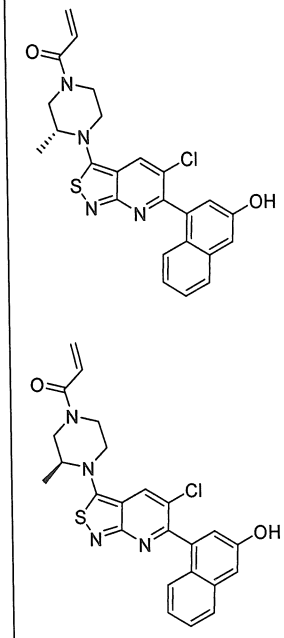
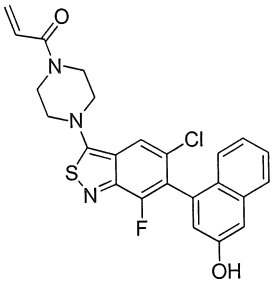
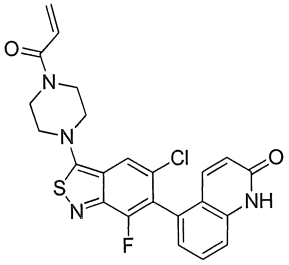
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-4		1-9	   	1-14	

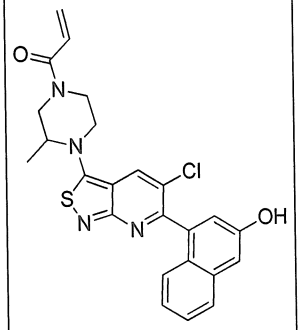
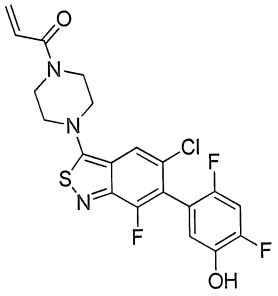
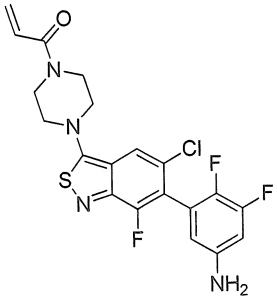
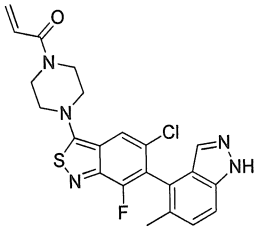
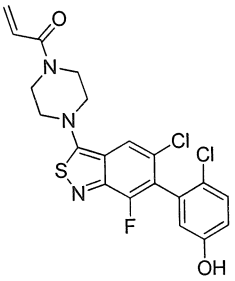
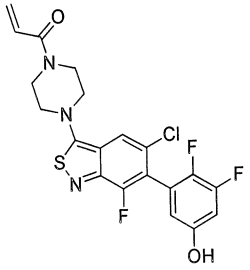
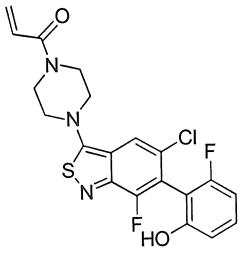
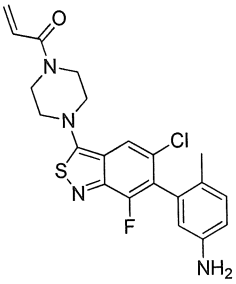
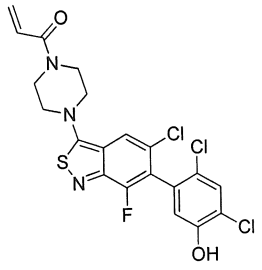
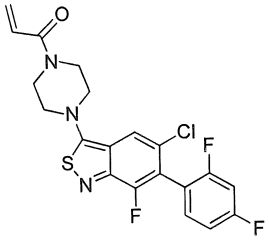
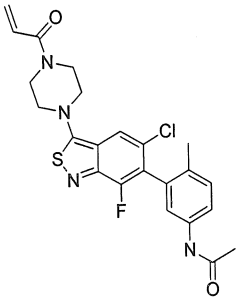
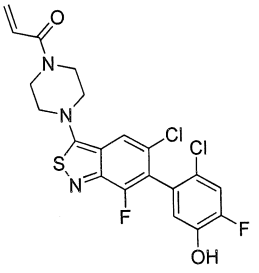
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-5		1-10		1-15	
1-16	 	1-19-2		2-7	  

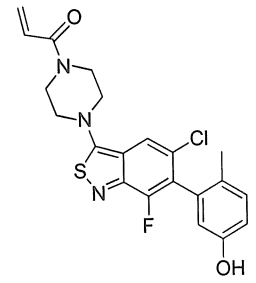
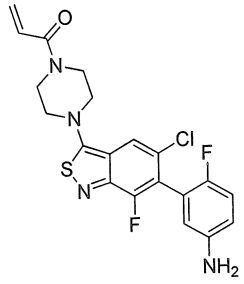
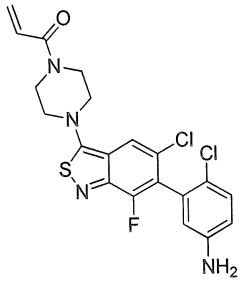
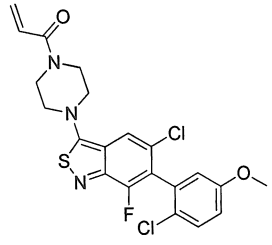
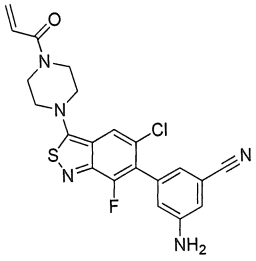
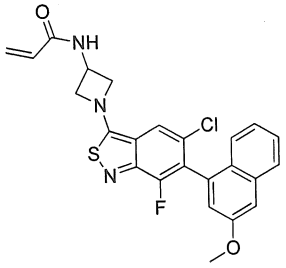
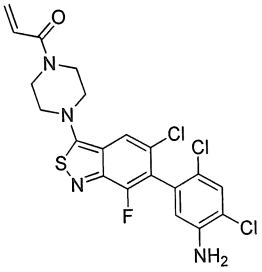
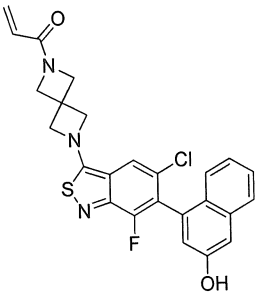
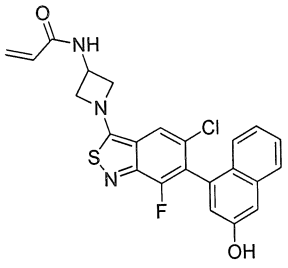
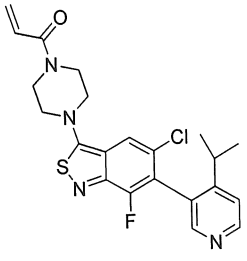
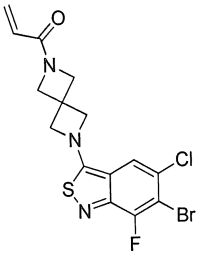
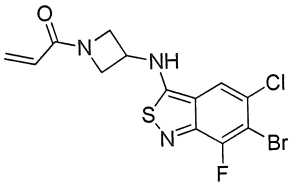
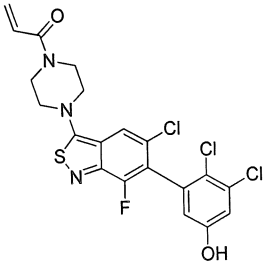
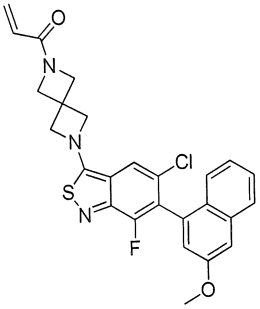
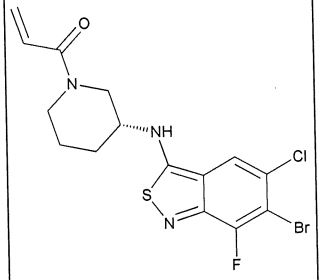
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-17		1-20		2-8	 
1-18	 	1-21		2-9	 

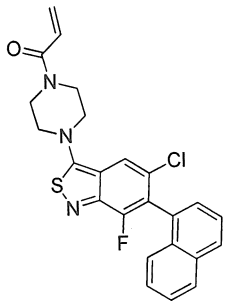
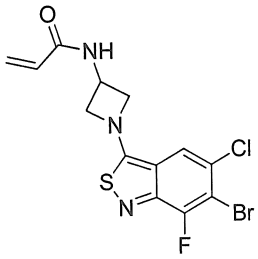
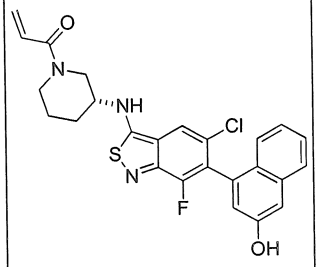
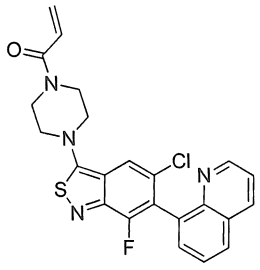
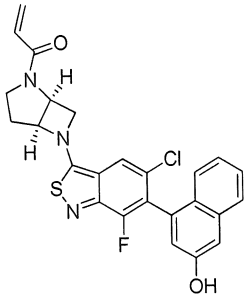
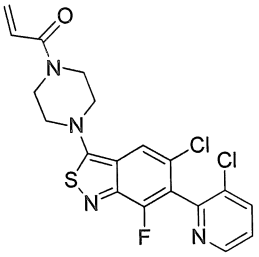
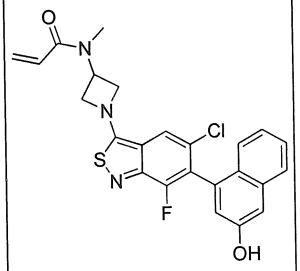
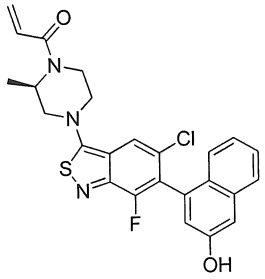
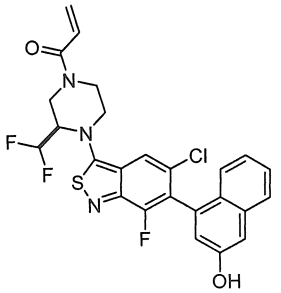
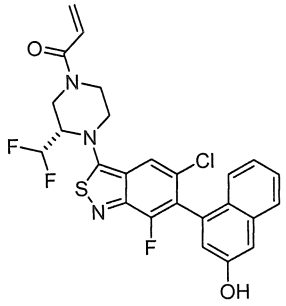
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
1-19		1-22		2-10	 
1-19-1		1-23		1-28	
2-1		2-5-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	3-1-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1

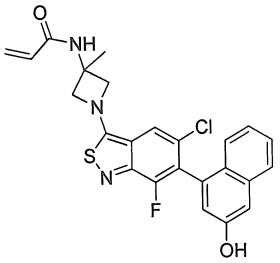
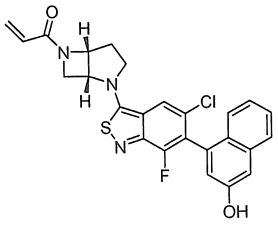
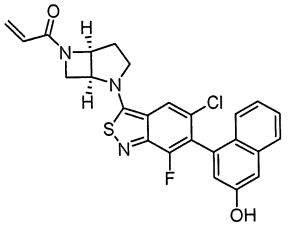
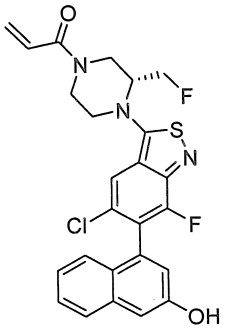
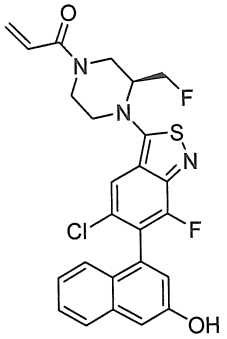
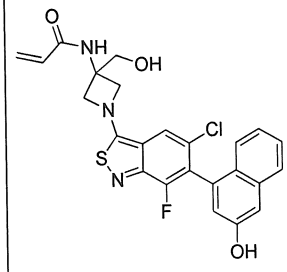
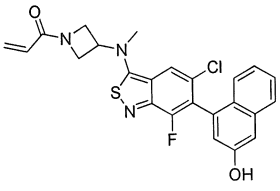
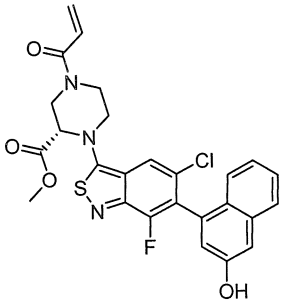
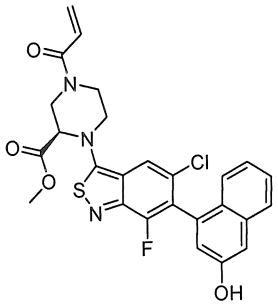
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
2-2		2-6		3-1-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2
2-3		2-6-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	3-2	

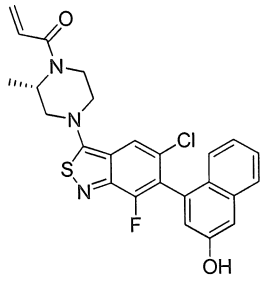
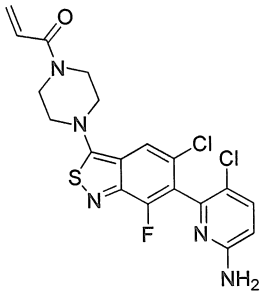
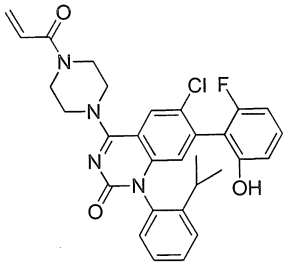
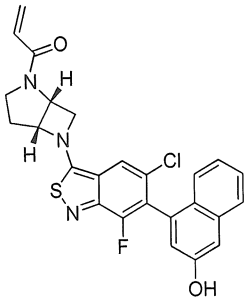
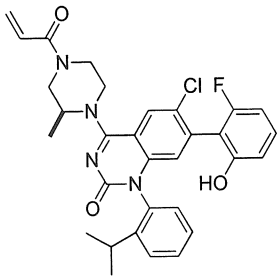
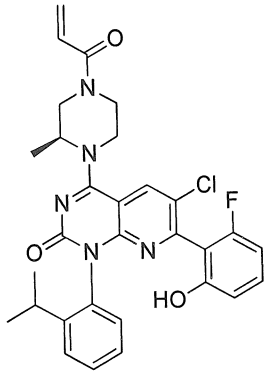
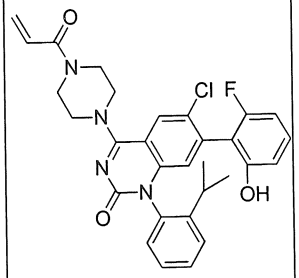
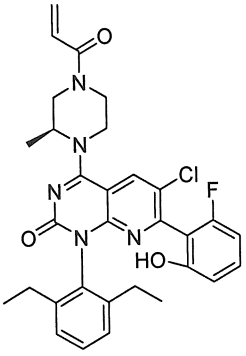
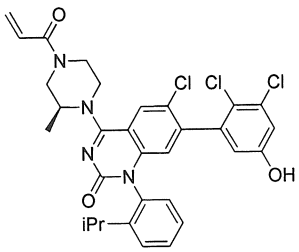
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
2-4		2-6-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	3-3	
2-5		3-1		3-4	

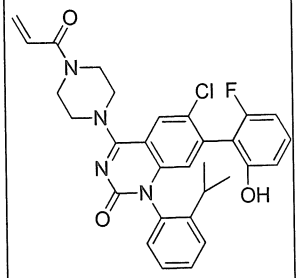
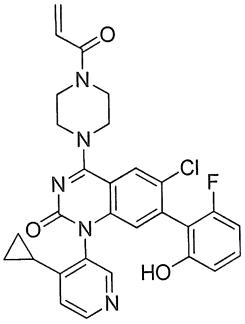
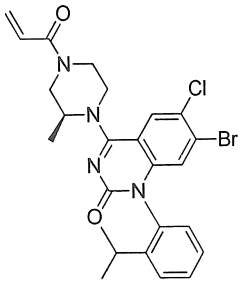
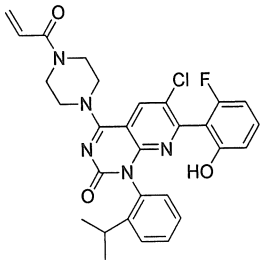
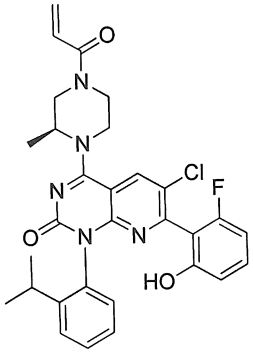
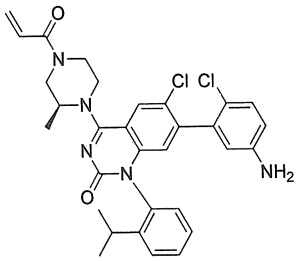
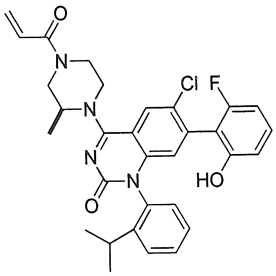
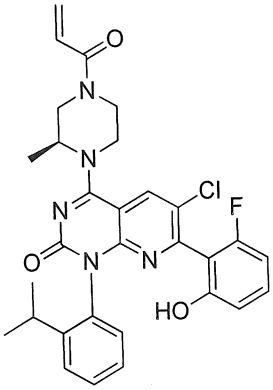
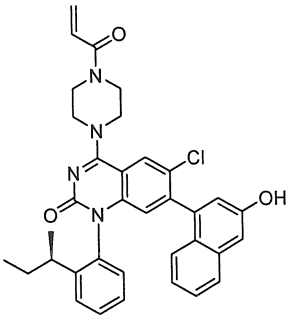
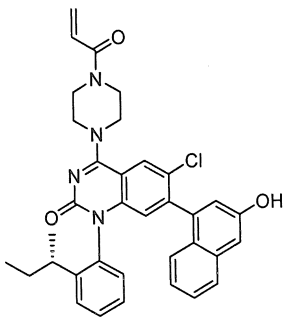
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
2-5-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	3-10		3-15	
3-5		3-11		3-16	
3-6		3-12		3-17	
3-7		3-13		3-18	

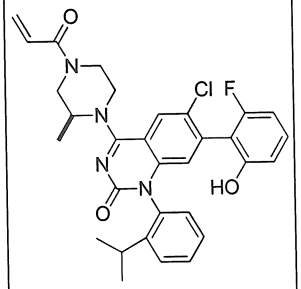
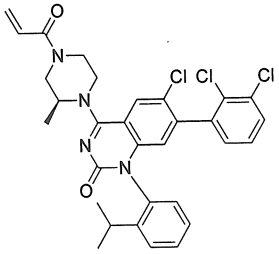
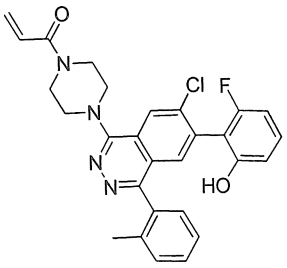
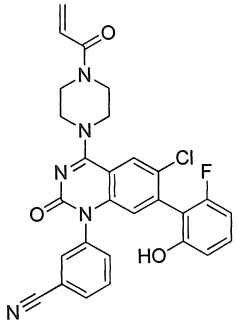
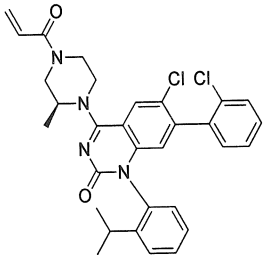
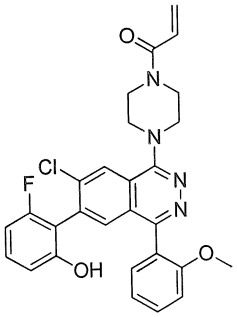
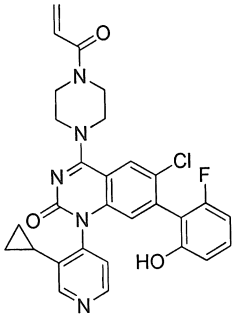
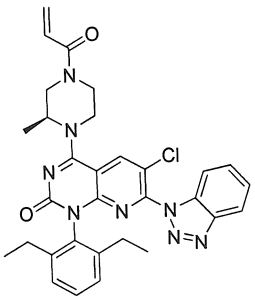
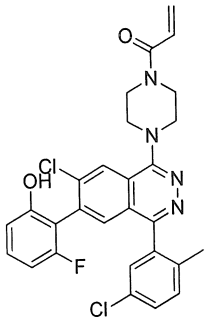
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
3-8		3-14		3-19	
3-9		3-25		4-5	
3-20		4-1		4-6	
3-21		4-2		4-7	
3-22		4-3		4-8	

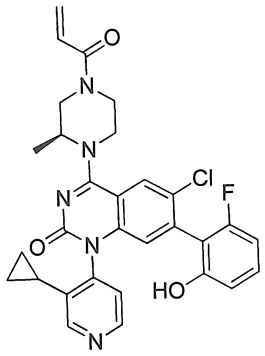
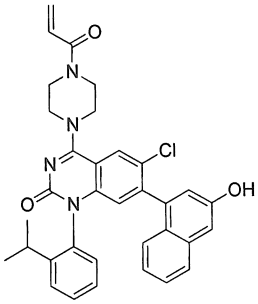
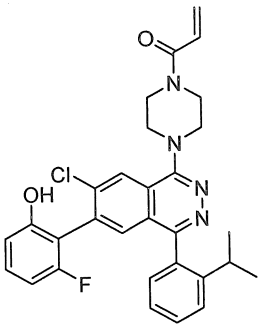
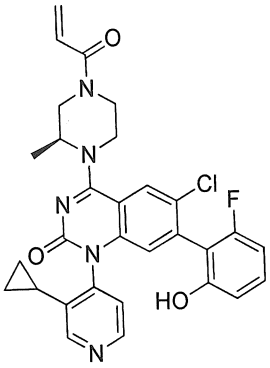
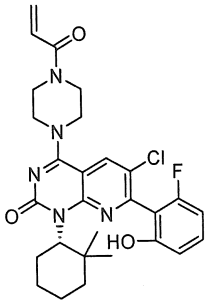
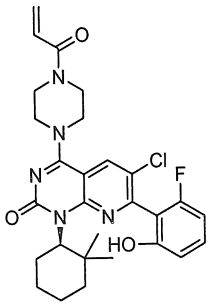
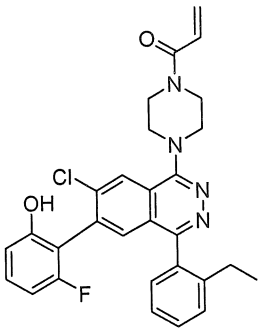
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
3-23		4-4		4-9	
3-24		5-6		6-2	
5-1		5-7		7-1	 

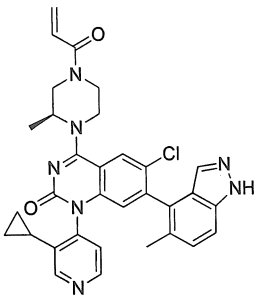
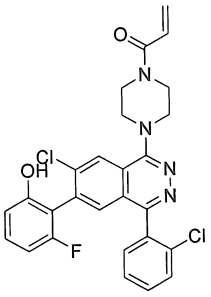
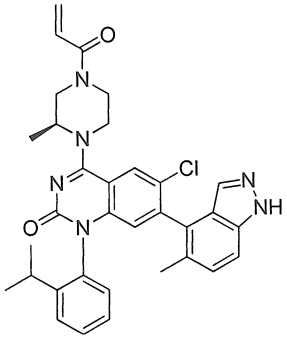
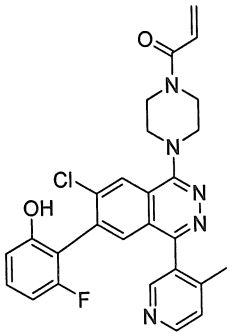
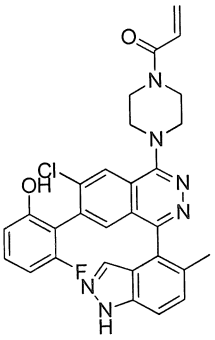
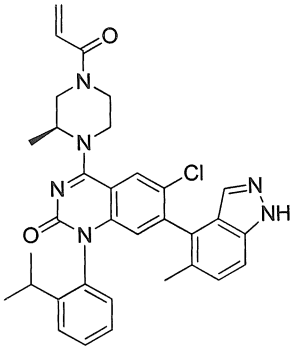
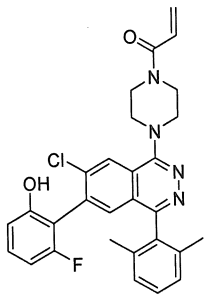
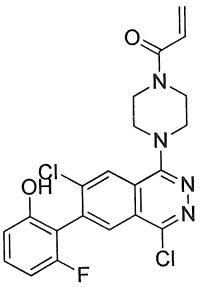
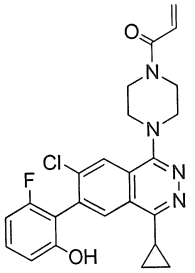
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
5-2		5-8	 	7-2	 
5-3		5-9		7-3	 

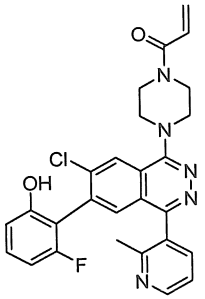
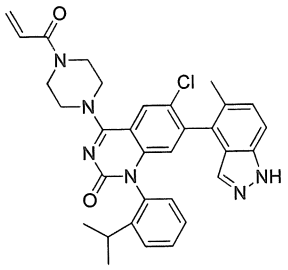
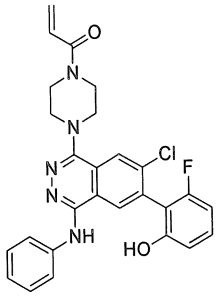
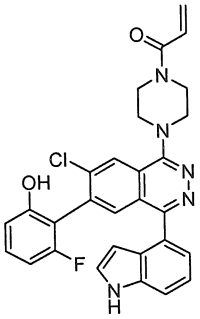
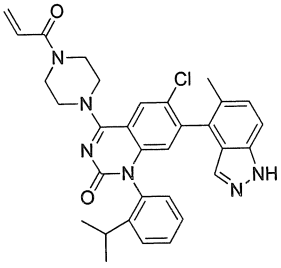
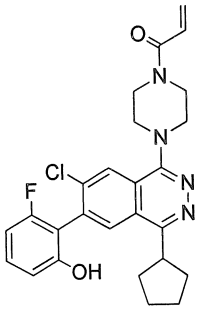
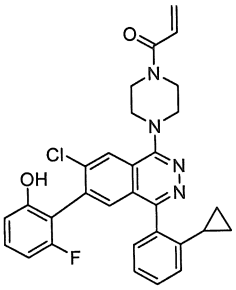
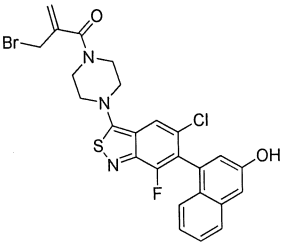
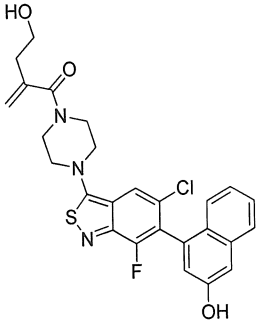
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
5-4		6-1		8-1	
5-5		8-3-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	8-6-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2
8-1-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	8-4		9-1	

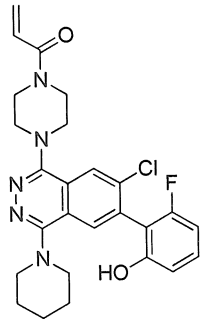
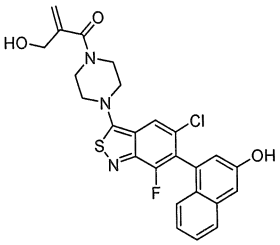
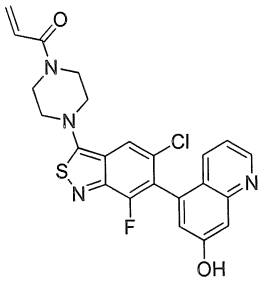
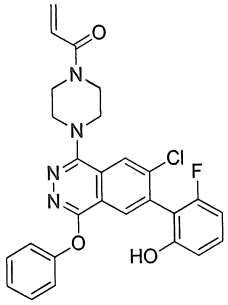
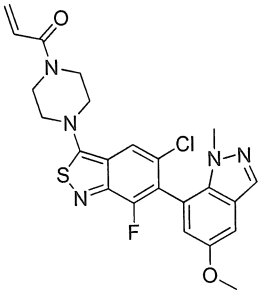
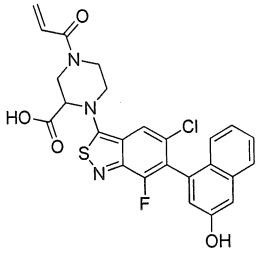
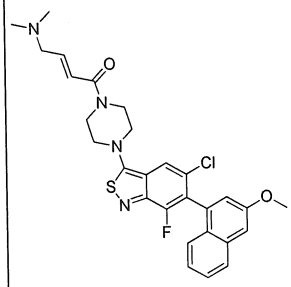
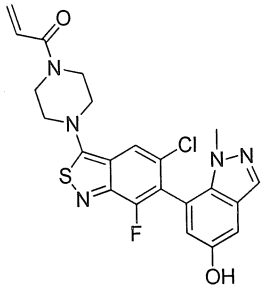
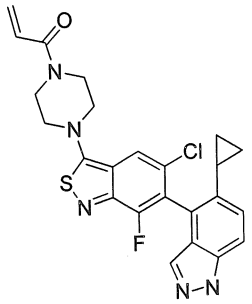
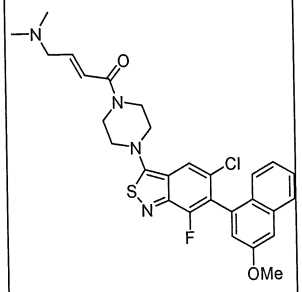
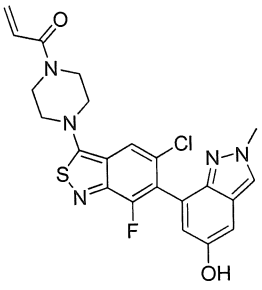
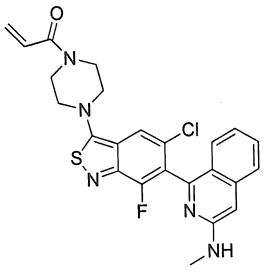
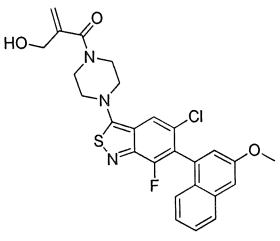
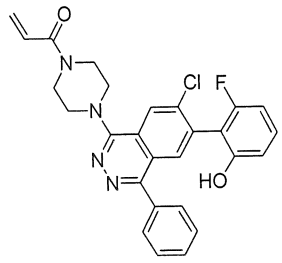
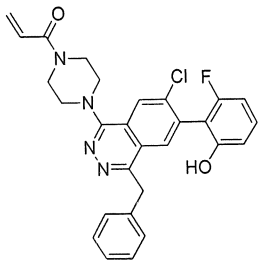
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
8-1-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	8-5		9-2	
8-2		8-6		9-3	
8-3		8-6-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	9-4	 

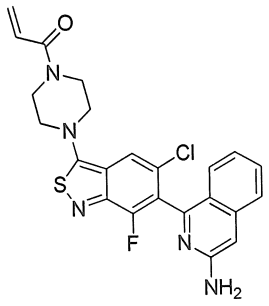
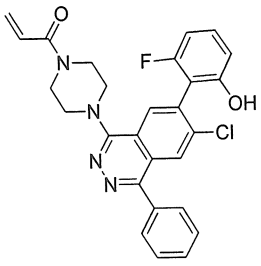
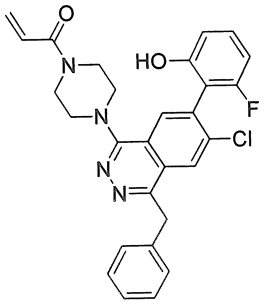
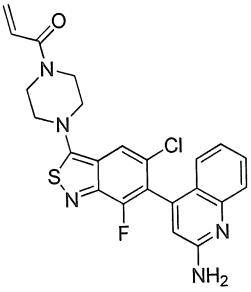
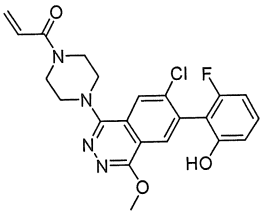
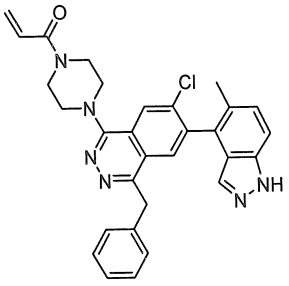
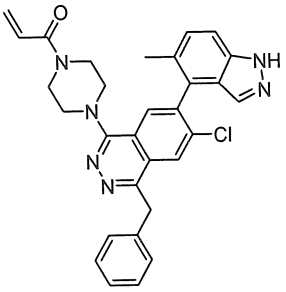
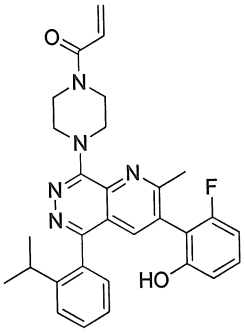
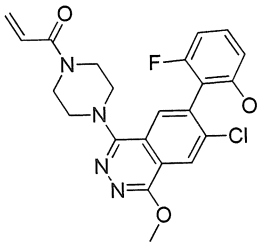
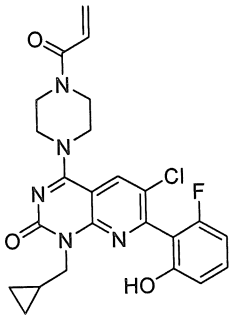
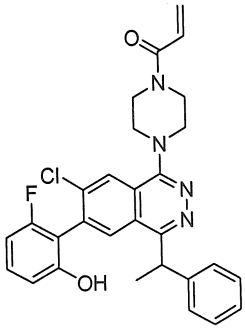
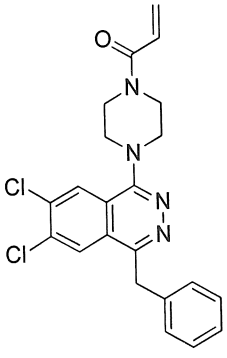
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
8-3-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	9-10		10-1	
9-5		9-11		10-2	
9-6		9-12		10-3	

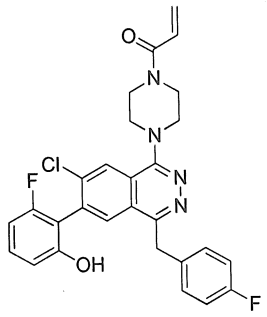
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
9-7-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	9-13		10-4	
9-7-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	9-14	 	10-5	

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
9-9		10-11		11-2-1	 hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 1
10-6		10-12		11-2-2	 hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 2
10-7		10-13		12	

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
10-8		11-1-1	 hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 1	13	
10-9		11-1-2	 hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 2	14	
10-10		18-2		20	

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
15		18-3		21	
16		19-1		22	
17-1		19-2		23	
17-2		19-3		24	
18-1		30		35	

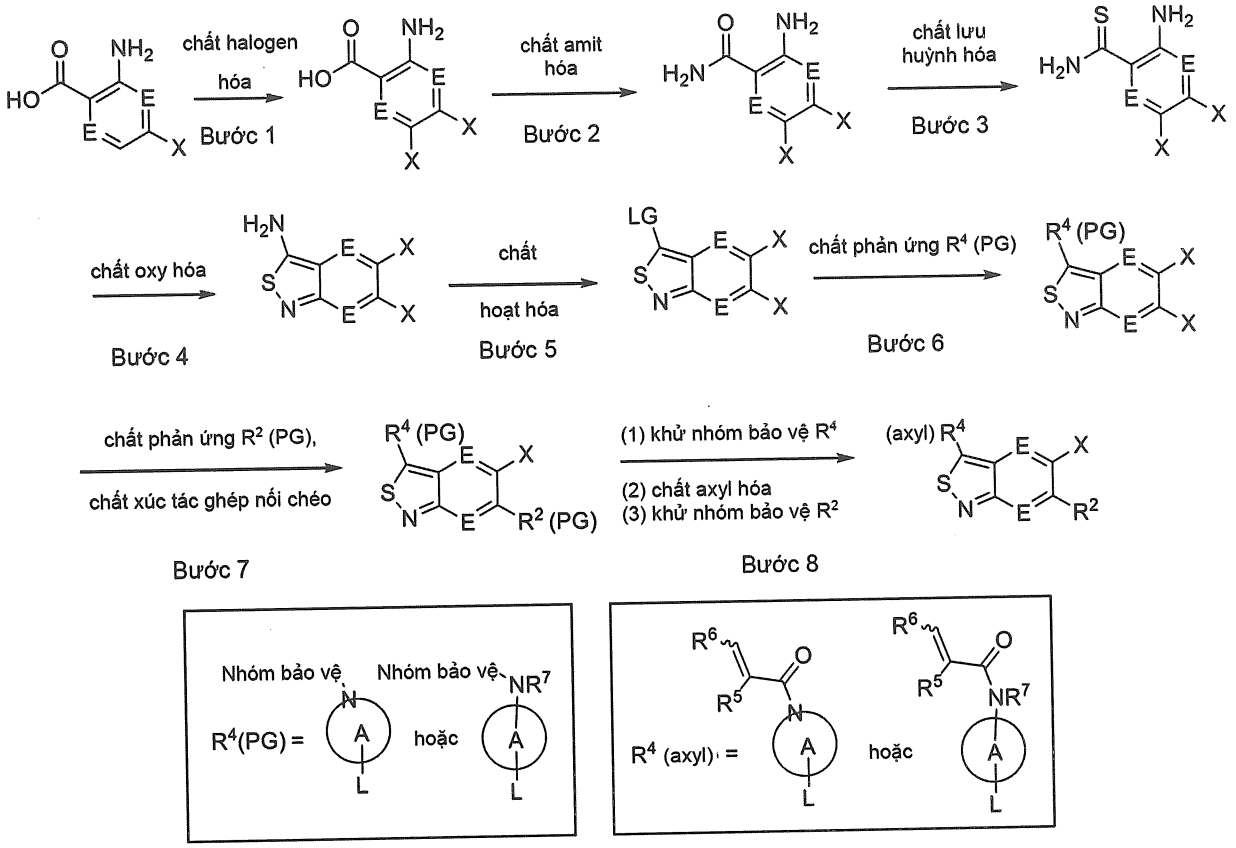
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
25		31		36	
26		32		37	 
27		33		38	
28		34		-	-

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Ví dụ số	Cấu trúc hóa học
29		-	-	-	-

Tổng hợp các hợp chất được bộc lộ

Hợp chất như bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tổng hợp thông qua một số các phương pháp cụ thể. Các ví dụ mà phác họa các con đường tổng hợp cụ thể, và các sơ đồ chung dưới đây nhằm cung cấp hướng dẫn cho nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực, người mà hiểu rõ rằng dung môi, nồng độ, chất phản ứng, nhóm bảo vệ, thứ tự của các bước tổng hợp, thời gian, nhiệt độ, và dạng tương tự có thể được cải biến khi cần, nằm trong kỹ năng và đánh giá của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Phương pháp 1



Tổng hợp theo Phương pháp 1: Hợp chất có công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tổng hợp như phác họa trong Phương pháp 1. Cho axit thơm hoặc thơm khác loại thích hợp phản ứng với chất halogen hóa trong Bước 1 để tạo thành axit thơm hoặc thơm khác loại đã halogen hóa. Sau đó cho axit này phản ứng với chất amit hóa trong Bước 2 để tạo thành hợp chất trung gian amit. Sau đó cho hợp chất trung gian amit phản ứng với chất lưu huỳnh hóa trong Bước 3 để tạo thành hợp chất trung gian thioamit. Tiếp theo, cho hợp chất trung gian thioamit phản ứng với chất oxy hóa trong Bước 4 để tạo thành vòng thiazol như được thể hiện. Sau đó biến đổi amin của thiazol thành nhóm rời chuyển trong Bước 5 bằng cách sử dụng chất hoạt hóa. Sau đó nhóm rời chuyển được thay thế bằng nhóm được bảo vệ R^4, như thể hiện trong Bước 6. Sau đó đưa gốc R^2 vào trong Bước 7 bằng phản ứng ghép nối chéo với chất phản ứng (được bảo vệ) R^2 thích hợp với X halogenua trên hợp chất trung gian thiazol. Sau đó, trong Bước 8, khử bảo vệ nhóm R^4 trong điều kiện thích hợp, tùy thuộc vào nhóm bảo vệ được sử dụng, sau đó axyl hóa nhóm R^4 để đưa gốc acrylamit vào như được thể hiện, và cuối cùng, khử bảo vệ R^2. Các nhóm

bảo vệ và chất phản ứng khử bảo vệ thích hợp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, như thảo luận trong Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

Chất halogen hóa dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, clo, brom, N-closucxinimit, và N-bromosucxinimit, tùy ý trong sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ, sắt hoặc nhôm. Nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng các chất halogen hóa và chất xúc tác khác có thể được sử dụng.

Chất amit hóa dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, N,N'-diisopropylcarbođiimit, N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbođiimit, benzotriazol-1-yl-oxytripyroliđinophosphoni hexaflophotphat, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophotphat, thionyl clorua, isobutyl cloroformat, đietyl xyanophosphonat, carbonyl điimidazol, và anhydrit polyphosphonic. Nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng các chất amit hóa khác có thể được sử dụng.

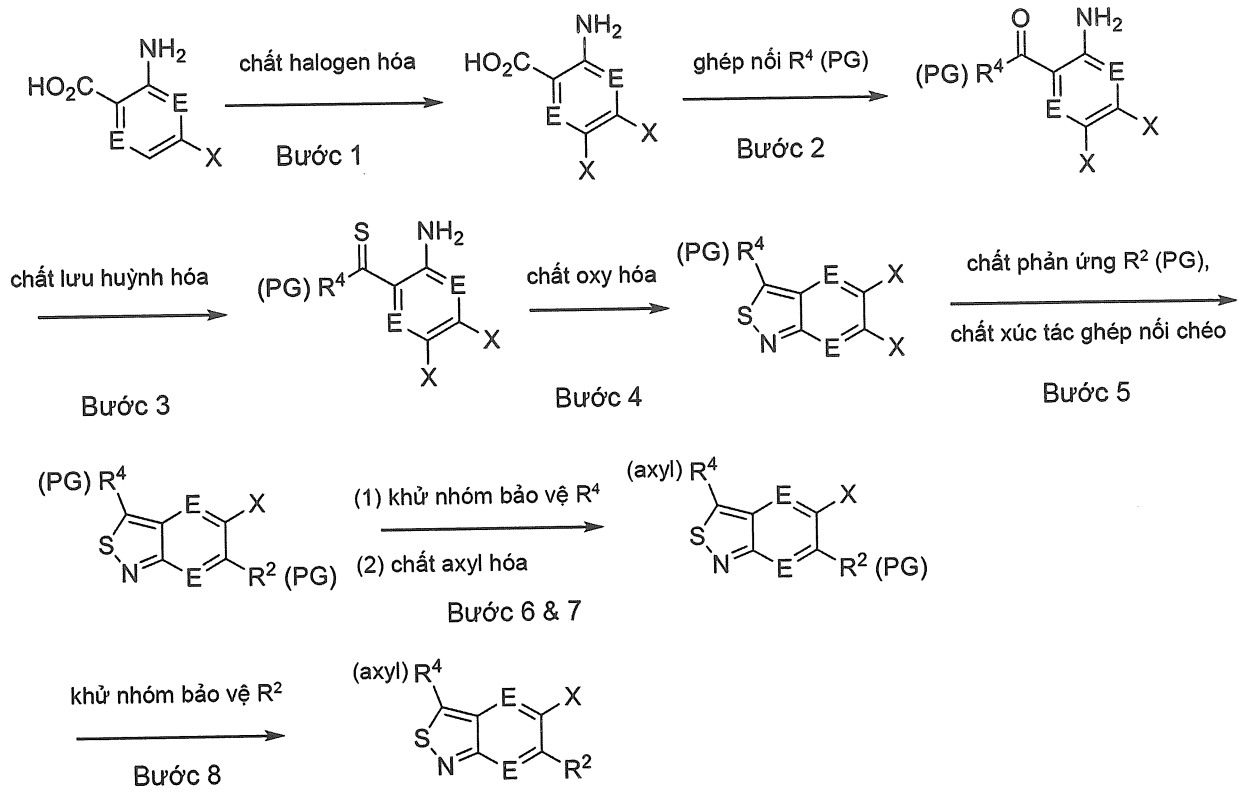
Chất lưu huỳnh hóa dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lưu huỳnh, photpho pentasulfua, và chất phản ứng Lawesson. Nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng các chất lưu huỳnh hóa khác có thể được sử dụng.

Chất oxy hóa dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydro peroxit, iođobenzen điaxetat, t-butyl hydroperoxit, N-bromosucxinimit, và amoni peroxođisulfat. Nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng các chất oxy hóa khác có thể được sử dụng.

Chất hoạt hóa dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri nitrit và t-butyl nitrit. Nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng chất hoạt hóa khác có thể được sử dụng.

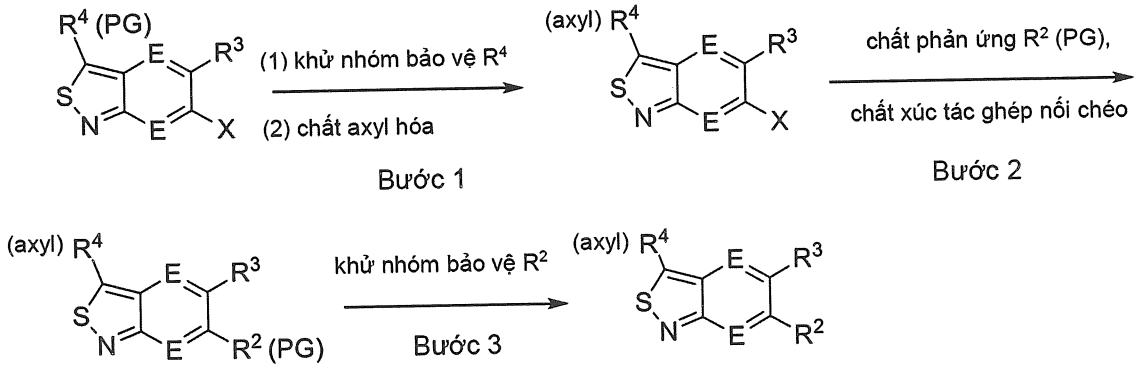
Phản ứng ghép nối chéo dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ghép nối Suzuki, ghép nối Negishi, ghép nối Hiyama, ghép nối Kumada, và ghép nối Stille. Nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng sự ghép nối như thể hiện trong Phương pháp 1 có thể được thực hiện trong một số điều kiện.

Phương pháp 2



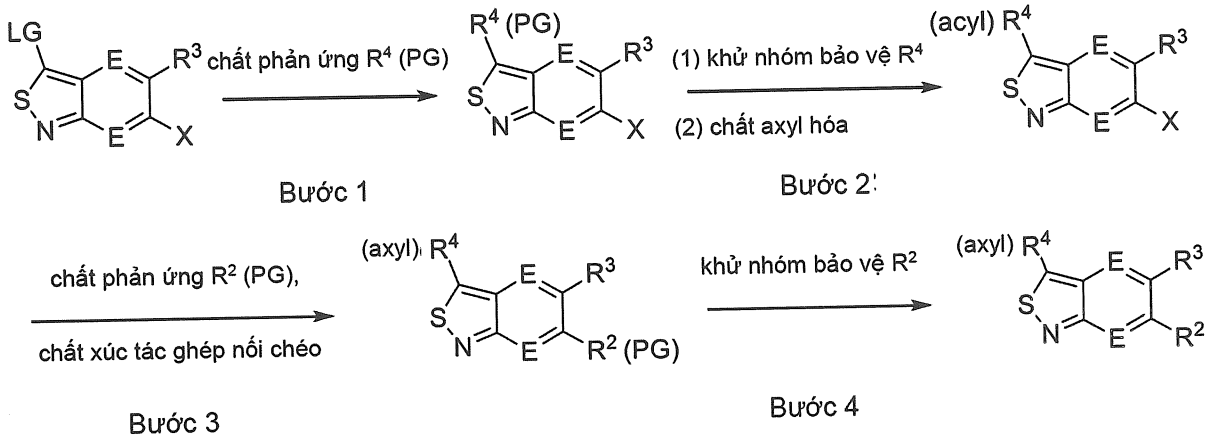
Tổng hợp theo Phương pháp 2: Phương pháp 2 đề xuất phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Sau khi halogen hóa trong Bước 1, đưa nhóm được bảo vệ R^4 vào bằng cách phản ứng với axit trong phản ứng ghép nối trong Bước 2. Nhóm oxo được biến đổi thành lưu huỳnh bằng cách sử dụng chất lưu huỳnh hóa trong Bước 3. Sau đó vòng thiazol được tạo thành trong sự có mặt của chất oxy hóa trong Bước 4. Các bước còn lại 5–8 tương tự với các bước 7 và 8 trong Phương pháp 1 được mô tả ở trên.

Phương pháp 3



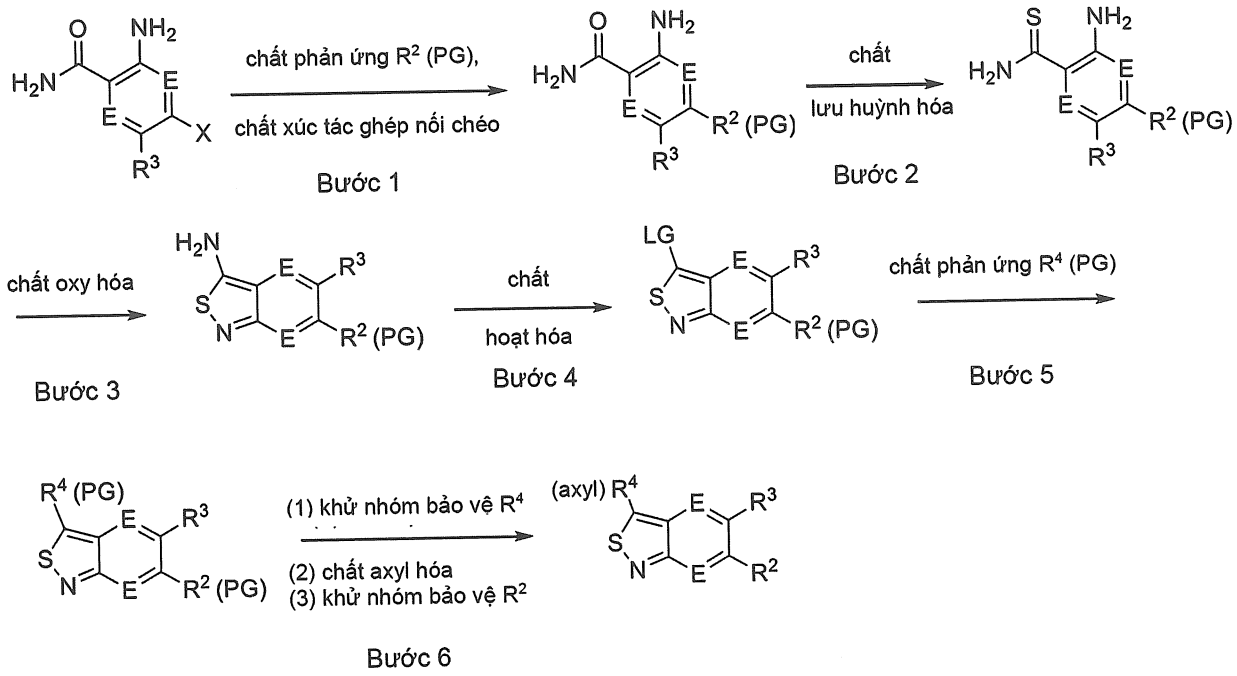
Tổng hợp theo Phương pháp 3: Phương pháp 3 đề xuất phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Nhóm R^4 của hợp chất trung gian isothiazol được khử bảo vệ và được axyl hóa trong Bước 1 để đưa gốc acrylamit vào. Sau đó đưa gốc R^2 vào trong Bước 2 bằng phản ứng ghép nối chéo với chất phản ứng (được bảo vệ) R^2 thích hợp với X halogenua trên hợp chất trung gian isothiazol. Cuối cùng, nhóm R^2 được khử bảo vệ trong Bước 3.

Phương pháp 4



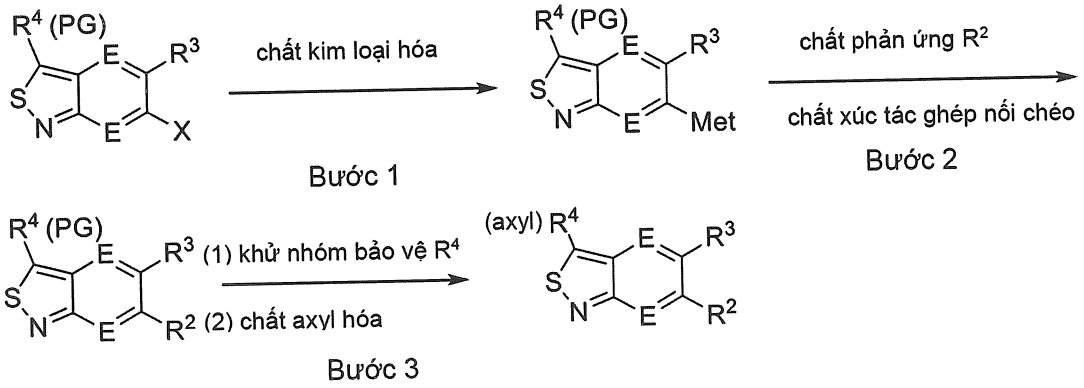
Tổng hợp theo Phương pháp 4: Phương pháp 4 đề xuất phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Sau khi thế nhóm rời chuyển trên hợp chất trung gian isothiazol bằng nhóm R^4 được bảo vệ, như minh họa trong Bước 1, nhóm R^4 của hợp chất trung gian được khử bảo vệ và được axyl hóa trong Bước 2 để đưa gốc acrylamit vào. Đưa gốc R^2 vào bằng phản ứng ghép nối chéo trong Bước 3, như trong Phương pháp 1, và nhóm R^2 được khử bảo vệ trong Bước 4.

Phương pháp 5



Tổng hợp theo Phương pháp 5: Phương pháp 5 đề xuất phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Trong phương pháp thay thế này, trước hết đưa gốc R^2 vào bằng cách ghép nối chéo với X halogenua trên hợp chất trung gian amit thơm hoặc thơm khác loại được thể hiện trong Bước 1. Sau đó cho hợp chất trung gian amit phản ứng với chất lưu huỳnh hóa trong Bước 2 để tạo thành hợp chất trung gian thioamit. Oxy hóa hợp chất trung gian này tạo ra vòng isothiazol trong Bước 3. Sau đó biến đổi nhóm amin thành nhóm rời chuyển trong Bước 4 và tiếp đó được thế bằng nhóm R^4 được bảo vệ trong Bước 5. Cuối cùng, trong Bước 6, nhóm R^4 được khử bảo vệ và được cho phản ứng với chất axyl hóa, và sau đó nhóm R^2 được khử bảo vệ.

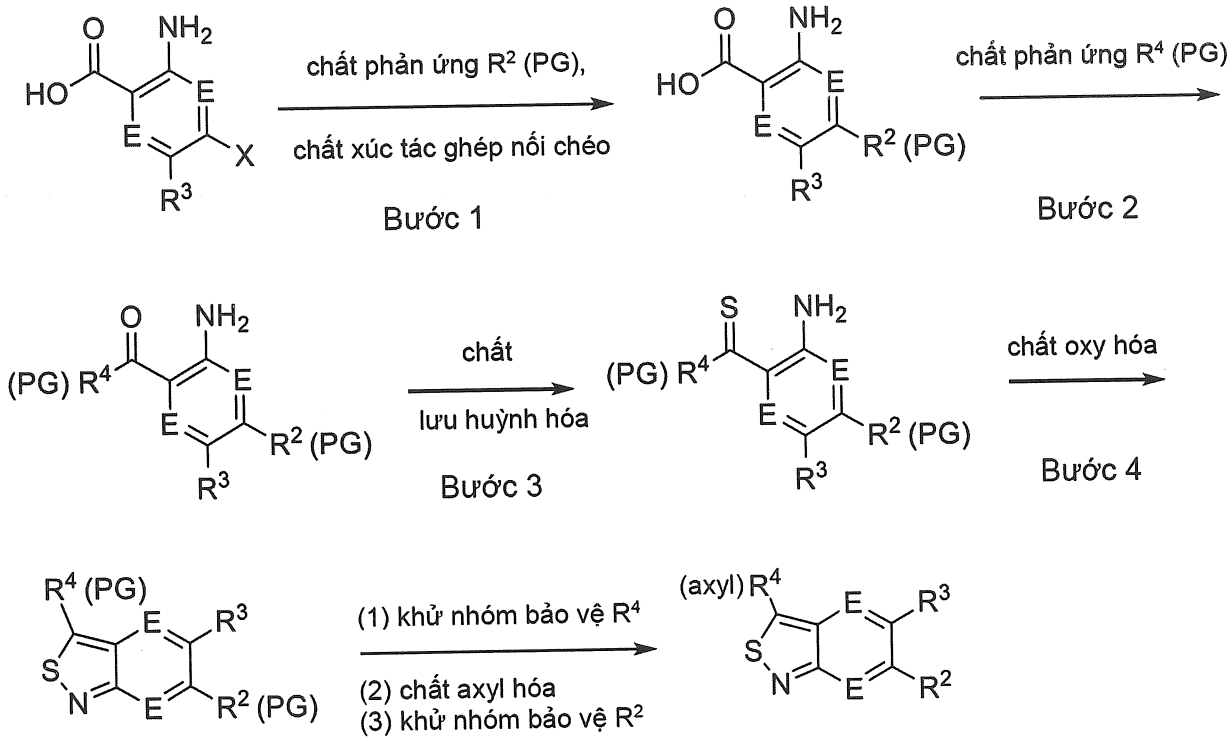
Phương pháp 6



Tổng hợp theo Phương pháp 6: Phương pháp 6 đề xuất phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Trong phương pháp thay thế này, cho hợp chất trung gian isothiazol phản ứng với chất kim loại hóa để hoạt hóa X halogenua. Sau đó đưa nhóm R^2 vào bằng cách cho hợp chất trung gian đã được hoạt hóa phản ứng với chất phản ứng (được bảo vệ) R^2 thích hợp. Trong bước cuối cùng, nhóm R^4 được khử bảo vệ và được axyl hóa để đưa gốc acrylamit vào.

Chất kim loại hóa dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bis(pinacolato)dibo, magie, kẽm, hexametyldistannan, và n-butyllithi. Nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng các chất kim loại hóa và chất xúc tác khác có thể được sử dụng.

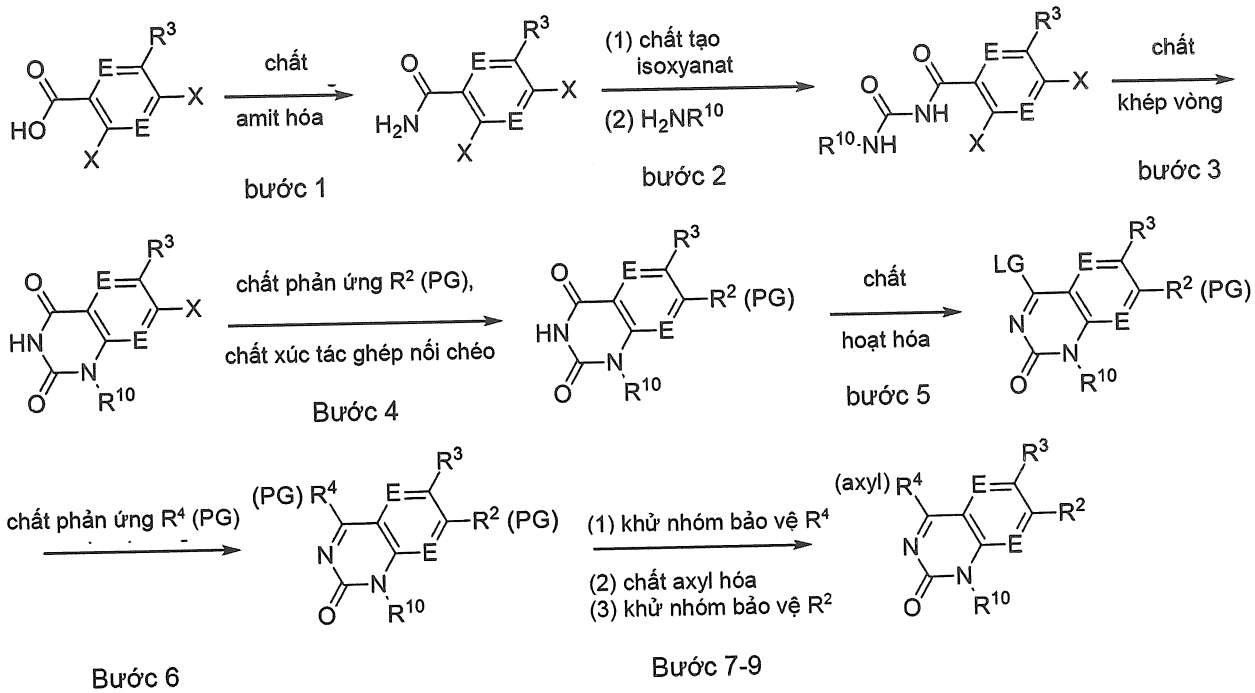
Phương pháp 7



Tổng hợp theo Phương pháp 7: Phương pháp 7 đề xuất phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Trước hết đưa gốc R^2 vào bằng cách ghép nối chéo với X halogenua trên hợp chất trung gian axit thơm hoặc thơm khác loại được thể hiện trong Bước 1. Sau đó cho gốc axit phản ứng với chất phản ứng (được bảo vệ) R^4 thích hợp trong sự có mặt của chất amit hóa trong Bước 2. Sau

đó biến đổi nhóm carbonyl của dẫn xuất axit thành nhóm thiocarbonyl trong Bước 3 bằng cách sử dụng chất lưu huỳnh hóa. Sau đó cho dẫn xuất thioaxit phản ứng với chất oxy hóa để tạo thành hợp chất trung gian isothiazol trong Bước 4. Cuối cùng, nhóm R^4 được khử bảo vệ và được axyl hóa để đưa gốc acrylamit vào, và nhóm R^2 được khử bảo vệ .

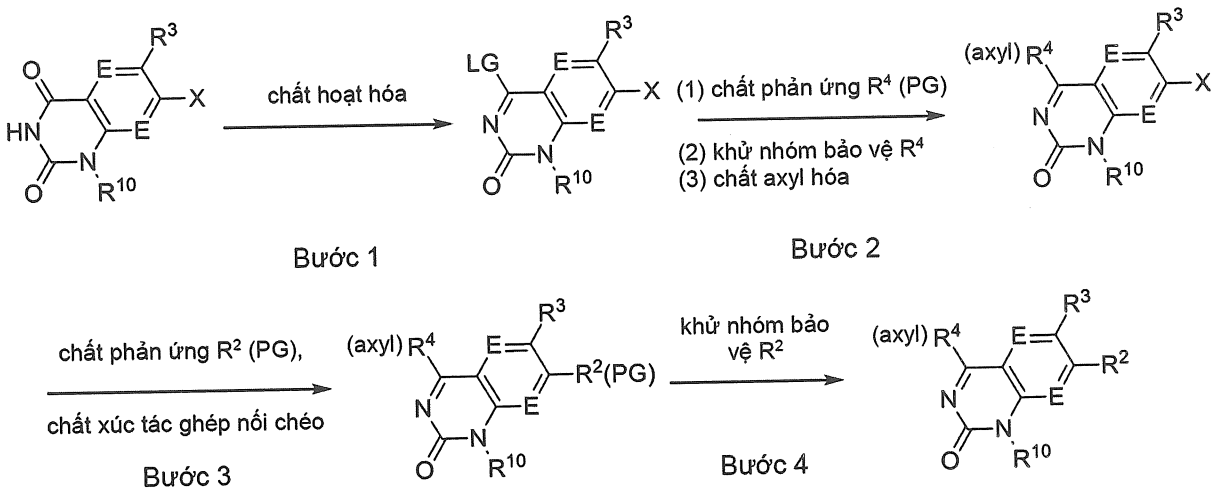
Phương pháp 8



Tổng hợp theo Phương pháp 8: Hợp chất có Công thức (II) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tổng hợp như phác họa trong Phương pháp 8. Cho axit thơm hoặc thơm khác loại thích hợp phản ứng với chất amit hóa trong Bước 1 để tạo ra hợp chất trung gian amit bậc một. Sau đó cho amit phản ứng với chất phản ứng tạo isoxyanat và amin đã được thế R^{10} để tạo ra hợp chất trung gian ure. Các chất tạo isoxyanat dự kiến bao gồm oxalyl clorua, thionyl clorua, và photpho oxyclorua. Sau đó cho hợp chất trung gian ure phản ứng với chất khép vòng trong Bước 3 để tạo thành vòng quinazolindion được thể hiện. Các chất khép vòng dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bazơ chẳng hạn như các bazơ kali hexametyldisilazit, kali tert-butoxit, natri hydrua, và phosphazen. Sau đó đưa gốc R^2 vào trong Bước 4 bằng phản ứng ghép nối chéo với chất phản ứng (được bảo vệ) R^2 thích hợp với X halogenua trên hợp chất trung gian quinazolindion. Sau đó biến đổi nhóm oxo của quinazolindion thành nhóm rời chuyển trong Bước 5 bằng cách sử dụng chất hoạt hóa. Chất hoạt hóa dự kiến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thionyl clorua, anhydrit

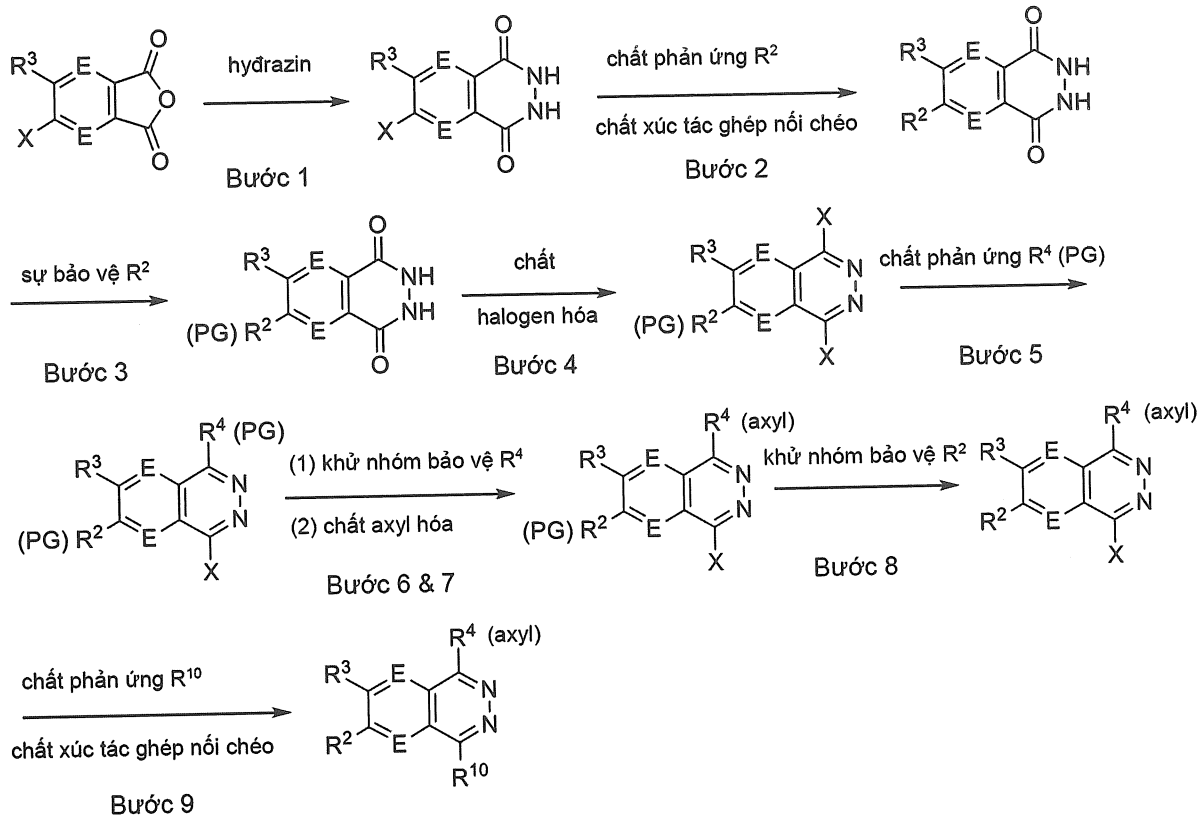
triflic, photpho oxyclorua, và photpho pentaclorua. Sau đó nhóm rời chuyển được thay thế bằng nhóm được bảo vệ R^4 để tạo ra quinazolinon đã được thế, như thể hiện trong Bước 6. Trình tự khử bảo vệ-axyl hóa-khử bảo vệ còn lại được thể hiện trong các Bước 7–9 tương tự với Bước 8 trong Phương pháp 1.

Phương pháp 9



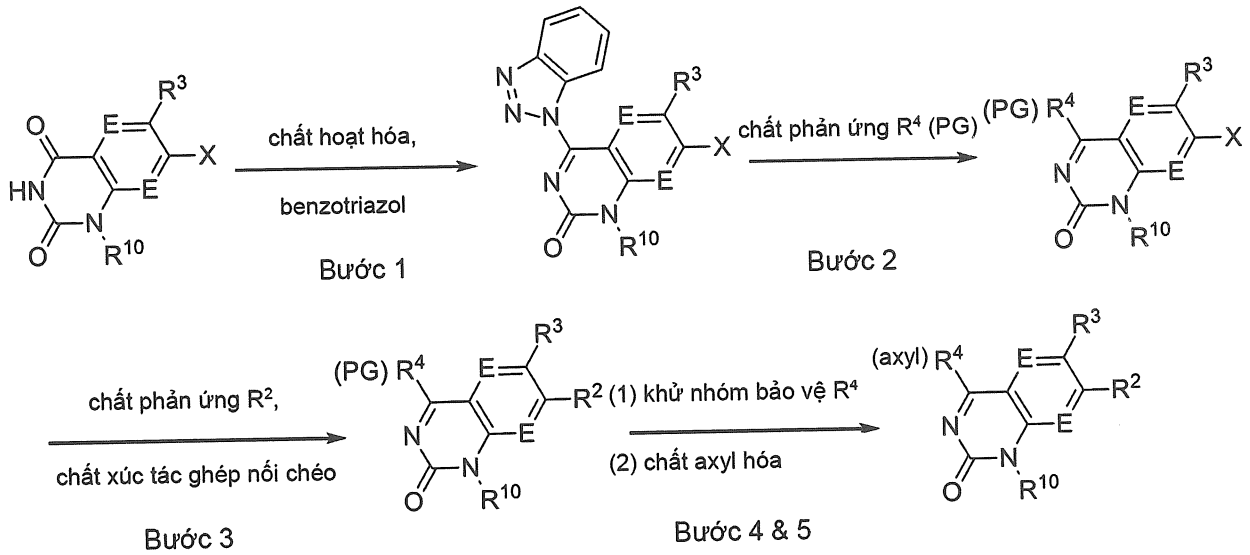
Tổng hợp theo Phương pháp 9: Phương pháp 9 đưa ra phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (II) như bộc lộ trong bản mô tả này. Nhóm oxo của quinazolindion được biến đổi thành nhóm rời chuyển trong Bước 1. Bước 2 gồm sự đưa vào của nhóm (được bảo vệ) R^4, sự khử bảo vệ của nhóm R^4, và sự axyl hóa của nhóm R^4 tự do. Đưa nhóm R^2 vào trong Bước 3 bằng phản ứng ghép nối chéo với chất phản ứng (được bảo vệ) R^2 thích hợp với X halogenua trên hợp chất trung gian quinazolindion. Cuối cùng, khử bảo vệ nhóm R^2.

Phương pháp 10



Tổng hợp theo Phương pháp 10: Hợp chất có công thức (V) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tổng hợp như phác họa trong Phương pháp 10. Cho anhydrua thích hợp phản ứng với hydrazin để tạo thành vòng phthalazindion như thể hiện trong Bước 1. Đưa gốc R^2 vào trong Bước 2 bằng phản ứng ghép nối chéo với chất phản ứng R^2 thích hợp với X halogenua trên hợp chất trung gian quinazolindion. Sau đó nhóm R^2 được bảo vệ trong Bước 3. Vòng phthalazindion được halogen hóa hai lần. Chất halogen hóa dự kiến bao gồm thionyl clorua, photpho oxyclorua, và oxalyl clorua. Sau đó thay thế một trong số các nhóm halogen bằng nhóm được bảo vệ R^4 để tạo ra vòng phthalazin đã được thế, như thể hiện trong Bước 5. Sau đó, trong các Bước 6 và 7, nhóm R^4 được khử bảo vệ trong điều kiện thích hợp, tùy thuộc vào nhóm bảo vệ được sử dụng, và sau đó nhóm R^4 tự do được axyl hóa để đưa gốc acrylamit vào. Khử bảo vệ R^2 trong Bước 8. Cuối cùng, đưa gốc R^{10} vào trong Bước 9 bằng phản ứng ghép nối chéo với chất phản ứng R^{10} thích hợp với X halogenua trên hợp chất trung gian phthalazin.

Phương pháp 11



Tổng hợp theo Phương pháp 11: Phương pháp 11 đưa ra phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (II) như bộc lộ trong bản mô tả này. Nhóm oxo của quinazolindion được biến đổi thành nhóm rời chuyển trong Bước 1. Đưa nhóm (được bảo vệ) R^4 vào trong Bước 2. Đưa nhóm R^2 vào trong Bước 3 bằng phản ứng ghép nối chéo với chất phản ứng (được bảo vệ) R^2 thích hợp với X halogenua trên hợp chất trung gian quinazolindion. Cuối cùng, khử bảo vệ nhóm R^4 và tiếp theo được axyl hóa trong các Bước 4 và 5.

Dược phẩm, liều lượng, và đường dùng

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm mà bao gồm hợp chất như bộc lộ trong bản mô tả này, cùng với tá dược dược dụng, chẳng hạn như, ví dụ như, chất pha loãng hoặc chất mang. Hợp chất và dược phẩm thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm các hợp chất và dược phẩm trong đó hợp chất có thể được dùng với lượng hữu hiệu để đạt được mục đích dự kiến. Việc dùng hợp chất được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Dược phẩm thích hợp có thể được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực tùy thuộc vào đường dùng và liều lượng mong muốn. Xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Easton, Pennsylvania, 1990). Chế phẩm có thể ảnh hưởng đến trạng thái vật lý, độ ổn định, tốc độ giải phóng in vivo và tốc độ thanh thải in vivo của chất được dùng. Tùy thuộc vào đường dùng, liều lượng thích hợp có thể được tính theo khối lượng cơ thể, diện tích bề mặt cơ thể hoặc kích

thước cơ quan. Việc làm chính xác thêm của phép tính cần để xác định liều lượng điều trị thích hợp thường được thực hiện bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà không thực hiện thí nghiệm, cụ thể là dựa trên thông tin liều lượng và các thử nghiệm bộc lộ trong bản mô tả này cũng như là dữ liệu dược động học thu được thông qua thử nghiệm lâm sàng ở động vật hoặc người.

Cụm từ "dược dụng" hoặc "chấp nhận được về mặt dược lý" dùng để chỉ các thực thể và các hợp phần phân tử mà không gây ra bất lợi, dị ứng, hoặc các phản ứng không mong muốn khác khi được dùng cho động vật hoặc người. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tá dược dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và chất kháng nấm, chất đẳng trương và chất trì hoãn hấp thụ và chất tương tự. Việc sử dụng tá dược này cho các chất có hoạt tính dược đã được biết rõ trong lĩnh vực. Ngoại trừ trường hợp mà môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với hợp phần trị liệu, việc sử dụng nó trong hợp phần trị liệu được dự tính. Các thành phần có hoạt tính bổ sung cũng có thể được kết hợp vào dược phẩm. Theo các phương án ví dụ, chế phẩm có thể có chứa chất rắn sirô ngô, dầu rum oleic cao, dầu dừa, dầu đậu tương, L-lơxin, canxi photphat tribazơ, L-tyrosin, L-prolin, L-lysin axetat, DATEM (chất nhũ tương hóa), L-glutamin, L-valin, kali photphat đibazơ, L-isolơxin, L-arginin, L-alanin, glyxin, L-asparagin monohydrat, L-serin, kali xitrat, L-threonin, natri xitrat, magie clorua, L-histiđin, L-methionin, axit ascorbic, canxi cacbonat, axit L-glutamic, L-xystin dihydroclorua, L-tryptophan, axit L-aspartic, cholin clorua, taurin, m-inositol, sắt sulfat, ascorbyl palmitat, kẽm sulfat, L-carnitin, alpha-tocopheryl axetat, natri clorua, niaxinamit, tocopherol hỗn hợp, canxi pantothenat, đồng sulfat, thiamin clorua hydroclorua, vitamin A palmitat, mangan sulfat, riboflavin, pyridoxin hydroclorua, axit folic, beta-caroten, kali iođua, phylloquinon, biotin, natri selenat, crom clorua, natri molybđat, vitamin D3 và xyanocobalamin.

Hợp chất có thể có mặt trong dược phẩm dưới dạng muối dược dụng. Như dùng trong bản mô tả này, "muối dược dụng" bao gồm, ví dụ như muối cộng bazơ và muối cộng axit.

Muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo thành với kim loại hoặc amin, chẳng hạn như kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ hoặc amin hữu cơ. Muối dược dụng của hợp chất cũng có thể được điều chế với cation dược dụng. Cation dược dụng thích hợp đã được

biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và bao gồm cation kiềm, kiềm thổ, amoni và amoni bậc bốn. Cacbonat hoặc hydro cacbonat cũng có thể được. Ví dụ về kim loại dùng làm cation là natri, kali, magie, amoni, canxi, hoặc sắt, và kim loại tương tự. Ví dụ về amin thích hợp bao gồm isopropylamin, trimetylamin, histiđin, N,N'-đibenzyletylenđiamin, cloprocain, cholin, đietanolamin, đixyclohexylamin, etylenđiamin, N-metylglucamin, và procain.

Muối cộng axit dược dụng bao gồm muối axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về muối axit thích hợp bao gồm hydroclorua, format, axetat, xitrat, salixylat, nitrat, photphat. Muối dược dụng thích hợp khác đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ như, axit formic, axit axetic, axit xitric, axit oxalic, axit tartaric, hoặc axit manđelic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric hoặc axit phosphoric; với axit carboxylic, axit sulfonic, axit sulfo hoặc phospho hoặc axit sulfamic được thế N hữu cơ, ví dụ như axit axetic, axit trifloaxetic (TFA), axit propionic, axit glycolic, axit sucxinic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit metylmaleic, axit fumaric, axit malic, axit tartric, axit lactic, axit oxalic, axit gluconic, axit glucaric, axit glucuronic, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit manđelic, axit salixylic, axit 4-aminosalixylic, axit 2-phenoxybenzoic, axit 2-axetoxybenzoic, axit embonic, axit nicotinic hoặc axit isonicotinic; và với các axit amin, chẳng hạn như 20 alpha axit amin tham gia vào sự tổng hợp protein trong tự nhiên, ví dụ như axit glutamic hoặc axit aspartic, và cũng như là với axit phenylaxetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit etan 1,2-đisulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-metylbenzensulfonic, axit naphtalen 2-sulfonic, axit naphtalen 1,5-đisulfonic, 2- hoặc 3-phosphoglyxerat, glucoza 6-photphat, axit N-xyclohexylsulfamic (với sự tạo thành của xyclamat), hoặc với hợp chất hữu cơ axit khác, chẳng hạn như axit ascorbic.

Dược phẩm chứa hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sản xuất theo cách thông thường, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo bao đường, tán mịn, nhũ tương hóa, bao nang, đóng giữ, hoặc làm khô lạnh thông thường. Việc tạo chế phẩm phù hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Để dùng qua đường miệng, hợp phần thích hợp có thể được tạo chế phẩm dễ dàng bằng cách kết hợp hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này với tá dược dược dụng chẳng hạn như chất mang đã biết rõ trong lĩnh vực. Tá dược và chất mang này làm cho có thể tạo chế

phẩm hợp chất theo sáng chế dưới dạng viên nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang, dịch lỏng, gel, si rô, chất sền sệt, huyền phù và dạng tương tự, để ăn bằng miệng bởi bệnh nhân cần điều trị. Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể thu được bằng cách bổ sung vào hợp chất theo sáng chế với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi bổ sung chất phụ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc lõi viên bọc đường. Tá dược thích hợp bao gồm, ví dụ như, chất độn và chế phẩm xenluloza. Nếu muốn, chất làm phân rã có thể được bổ sung. Các thành phần dược dụng đã được biết rõ đối với các loại chế phẩm khác nhau và có thể là ví dụ như chất gắn (ví dụ, polyme tự nhiên hoặc tổng hợp), chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt, chất tạo ngọt và tạo hương vị, nguyên liệu phủ, chất bảo quản, chất màu, chất làm đặc, chất bổ trợ, chất kháng khuẩn, chất chống oxy hóa và chất mang cho các loại chế phẩm khác nhau.

Khi lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được dùng theo đường miệng, hợp phần thường ở dạng rắn (ví dụ, viên nén, viên nang, viên tròn, bột, hoặc viên ngậm dẹp) hoặc chế phẩm dạng lỏng (ví dụ, huyền phù trong nước, dung dịch, cồn ngọt, hoặc sirô).

Khi được dùng ở dạng viên nén, hợp phần có thể chứa thêm chất mang rắn và/hoặc rắn có chức năng, chẳng hạn như gelatin hoặc chất bổ trợ. Viên nén, viên nang, và bột có thể chứa từ khoảng 1 đến khoảng 95% hợp chất, và tốt hơn là từ khoảng 15 đến khoảng 90% hợp chất.

Khi được dùng ở dạng dịch lỏng hoặc huyền phù, chất mang lỏng và/hoặc lỏng có chức năng chẳng hạn như nước, dầu mỏ, hoặc dầu có nguồn gốc từ động vật hoặc thực vật có thể được bổ sung. Dạng lỏng của hợp phần có thể còn chứa dung dịch nước muối sinh lý, dung dịch rượu đường, đextroza hoặc dung dịch sacarit khác, hoặc glycol. Khi được dùng ở dạng dịch lỏng hoặc huyền phù, hợp phần có thể chứa từ khoảng 0,5 đến khoảng 90% theo khối lượng của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, và tốt hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 50% của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một phương án được dự kiến, chất mang lỏng không trong nước hoặc về cơ bản không trong nước. Để dùng ở dạng lỏng, hợp phần có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm rắn hòa tan nhanh để hòa tan hoặc tạo huyền phù ngay lập tức trước khi dùng.

Khi lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch, qua da, hoặc dưới da, hợp phần ở dạng dung dịch trong nước chấp nhận được để dùng ngoài đường tiêu hóa, không gây sốt. Chế phẩm của dung dịch chấp nhận được để dùng ngoài đường tiêu hóa này, có độ pH, độ trương lực, độ ổn định, và dạng tương tự thỏa đáng, nằm trong khả năng của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Hợp phần được ưu tiên để tiêm trong tĩnh mạch, qua da, hoặc dưới da thường chứa, ngoài hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, tá dược lỏng đẳng trương. Hợp phần này có thể được điều chế để dùng dưới dạng dung dịch của bazơ tự do hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý trong nước được trộn thích hợp với chất hoạt động bề mặt, chẳng hạn như hydroxypropylxenluloza. Dịch phân tán cũng có thể được tạo ra trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và hỗn hợp của chúng và trong dầu. Trong điều kiện lưu trữ và sử dụng thông thường, các chế phẩm này có thể tùy ý chứa chất bảo quản để ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật.

Hợp phần tiêm được có thể bao gồm dung dịch, huyền phù hoặc dịch phân tán trong nước tiệt trùng và bột tiệt trùng để điều chế tùy ứng dung dịch, huyền phù, hoặc dịch phân tán tiêm được tiệt trùng. Trong tất cả các phương án, dạng này phải tiệt trùng và phải là dịch lỏng đến mức độ dễ dàng hút từ vật chứa vào xylanh. Nó phải ổn định trong điều kiện sản xuất và lưu trữ và phải chống lại tác động lây nhiễm vi sinh vật, chẳng hạn như vi khuẩn và nấm, bằng cách bao gồm tùy chọn chất bảo quản. Chất mang có thể là môi trường dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, rượu polyhydric (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol dạng lỏng, và chất tương tự), các hỗn hợp thích hợp của chúng, và dầu thực vật. Theo một phương án được dự kiến, chất mang không trong nước hoặc về cơ bản không trong nước. Có thể duy trì độ lỏng phù hợp, ví dụ, bằng cách sử dụng chất phủ chẳng hạn như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt yêu cầu của hợp chất trong phương án của dịch phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn ngừa tác động của vi sinh vật có thể được mang lại bằng các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thimerosal, và chất tương tự. Trong nhiều phương án, tốt hơn là bao gồm chất đẳng trương, ví dụ, đường hoặc natri clorua. Sự hấp thụ kéo dài của hợp phần tiêm có thể được mang lại bằng cách sử dụng trong hợp phần chất làm chậm sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Dung dịch tiêm tiệt trùng được tạo ra bằng cách kết hợp hoạt chất ở lượng yêu cầu trong dung môi thích hợp với nhiều thành phần khác nhau liệt kê ở trên, khi cần thiết, sau đó là tiệt trùng bằng cách lọc. Nhìn chung, dịch phân tán được tạo ra bằng cách kết hợp các thành phần hoạt tính đã tiệt trùng khác nhau vào tá dược tiệt trùng mà chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần cần thiết khác từ các chất được liệt kê ở trên. Trong phương án của bột tiệt trùng để điều chế dung dịch tiêm tiệt trùng, phương pháp điều chế được ưu tiên là các kỹ thuật làm khô trong chân không và làm đông khô mà tạo ra bột của thành phần hoạt tính cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch đã được lọc tiệt trùng từ trước của chúng.

Chế phẩm giải phóng chậm hoặc giải phóng duy trì cũng có thể được điều chế để đạt được sự giải phóng có kiểm soát của hợp chất hoạt tính khi tiếp xúc với dịch cơ thể trong đường GI, và để tạo ra hàm lượng về cơ bản không đổi và hữu hiệu của hợp chất hoạt tính trong huyết tương. Ví dụ như, việc giải phóng có thể được kiểm soát bằng một hoặc nhiều sự hòa tan, sự khuếch tán, và sự trao đổi ion. Ngoài ra, phương thức giải phóng chậm có thể tăng cường sự hấp thụ thông qua các con đường có thể bão hòa hoặc giới hạn ở trong đường GI. Ví dụ như, nhằm đạt được mục đích này hợp chất có thể được nhúng trong nền polyme của polyme có thể thoái hóa sinh học, polyme tan trong nước hoặc hỗn hợp của cả hai polyme này, và tùy ý chất hoạt động bề mặt thích hợp. Việc nhúng trong ngữ cảnh này có thể có nghĩa là sự kết hợp của vi hạt trong nền polyme. Chế phẩm giải phóng có kiểm soát cũng thu được thông qua sự bao nang của vi hạt phân tán hoặc vi giọt đã nhũ tương hóa thông qua các công nghệ phủ dịch phân tán hoặc nhũ tương đã biết.

Để dùng bằng cách xông, hợp chất theo sáng chế được phân phối một cách thuận lợi ở dạng chế phẩm xịt sol khí từ gói được tạo áp hoặc ống phun, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp. Trong phương án sol khí được tạo áp, đơn vị liều lượng có thể được xác định bằng cách bố trí van để phân phối lượng đã được đo. Viên nén và hộp chứa bằng, ví dụ, gelatin để sử dụng trong ống xông hoặc khí cụ bơm có thể được pha chế có chứa hỗn hợp bột của hợp chất và bazơ bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tạo chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm (ví dụ, bằng cách tiêm liều nhanh hoặc truyền liên tục). Chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị (ví dụ, trong ampun hoặc trong vật chứa đa liều) với chất bảo quản được bổ sung. Các hợp phần có thể có dạng bất kỳ chẳng

hạn như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong tá dược dầu hoặc nước, và có thể chứa các tác nhân điều chế chẳng hạn như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất làm phân tán.

Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch trong nước của hợp chất ở dạng hòa tan trong nước. Ngoài ra, huyền phù của hợp chất có thể được điều chế dưới dạng huyền phù tiêm dạng dầu thích hợp. Dung môi hoặc tá dược lỏng ưa lipit thích hợp bao gồm dầu béo hoặc este axit béo tổng hợp. Huyền phù tiêm trong nước có thể chứa chất mà làm tăng độ nhớt của huyền phù. Một cách tùy ý, huyền phù cũng có thể chứa chất làm ổn định thích hợp hoặc chất mà làm tăng độ hòa tan của hợp chất và cho phép điều chế dung dịch cô đặc cao. Ngoài ra, hợp phần theo sáng chế có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với tá dược lỏng thích hợp (ví dụ, nước không có chất gây sốt tiệt trùng) trước khi sử dụng.

Hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này cũng có thể được tạo chế phẩm trong hợp phần dùng qua trực tràng, chẳng hạn như thuốc đạn hoặc thuốc thụt duy trì (ví dụ, chứa nền thuốc đạn thông thường). Ngoài chế phẩm đã được mô tả, hợp chất cũng có thể được tạo chế phẩm dưới dạng chế phẩm dạng vật chứa. Các chế phẩm tác động lâu này có thể được dùng bằng cách cấy ghép (ví dụ, dưới da hoặc trong cơ) hoặc tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ, hợp chất có thể được tạo chế phẩm với nguyên liệu polyme hoặc nguyên liệu kỵ nước thích hợp (ví dụ dưới dạng nhũ tương trong dầu có thể chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng dẫn xuất ít tan ví dụ, dưới dạng muối ít tan.

Cụ thể là, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng theo đường miệng, qua má, hoặc dưới lưỡi ở dạng viên nén chứa tá dược, chẳng hạn như tinh bột hoặc lactoza, hoặc ở dạng viên nang hoặc viên hình trứng, một mình hoặc trong hỗn hợp pha trộn với tá dược, hoặc ở dạng cồn ngọt hoặc huyền phù chứa chất tạo hương vị hoặc tạo màu. Các chế phẩm lỏng này có thể được điều chế với chất phụ gia dược dụng, chẳng hạn như chất tạo huyền phù. Hợp chất cũng có thể được tiêm ngoài đường tiêu hóa, ví dụ như, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, hoặc trong động mạch vành. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất tốt nhất là được sử dụng ở dạng dung dịch trong nước tiệt trùng mà có thể chứa chất khác, ví dụ như, muối, hoặc rượu đường, chẳng hạn như manitol, hoặc glucoza, để tạo ra dung dịch đẳng trương với máu.

Để sử dụng trong thú y, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được dùng dưới dạng chế phẩm chấp nhận được thích hợp theo thực hành thú y bình thường. Bác sĩ thú y có thể dễ dàng xác định phác đồ liều lượng và đường dùng mà thích hợp nhất cho động vật cụ thể.

Theo một số phương án, tất cả các thành phần cần thiết cho việc điều trị rối loạn liên quan đến KRAS bằng cách sử dụng hợp chất như bộc lộ trong bản mô tả này một mình hoặc kết hợp với tác nhân khác hoặc sự can thiệp truyền thống dùng để điều trị bệnh này có thể được đóng gói thành bộ kit. Cụ thể là, sáng chế đề xuất bộ kit để sử dụng trong việc can thiệp trị liệu của bệnh có chứa tập hợp thuốc được đóng gói mà bao gồm hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này cũng như chất đệm và các thành phần khác để điều chế các dạng có thể phân phối được của thuốc, và/hoặc dụng cụ để phân phối thuốc, và/hoặc chất bất kỳ mà được sử dụng trong trị liệu kết hợp với hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, và/hoặc hướng dẫn sử dụng để điều trị bệnh được đóng gói với thuốc. Hướng dẫn sử dụng có thể được cố định trong môi trường hữu hình bất kỳ, chẳng hạn như giấy in, hoặc môi trường quang học hoặc từ tính đọc được trên máy vi tính, hoặc hướng dẫn tham chiếu đến nguồn dữ liệu máy vi tính từ xa chẳng hạn như trang web có thể truy cập được qua internet.

"Lượng hữu hiệu để điều trị" có nghĩa là lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa sự phát triển, hoặc làm nhẹ bớt triệu chứng hiện có, của đối tượng được điều trị. Việc xác định lượng hữu hiệu nằm trong khả năng của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, đặc biệt là nhờ phần bộc lộ chi tiết nêu trong bản mô tả này. Thông thường, "liều lượng hữu hiệu để điều trị" dùng để chỉ mà lượng hợp chất mà đạt được tác dụng mong muốn. Ví dụ như, theo một phương án ưu tiên, lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm hoạt tính KRAS ít nhất là 5%, so với đối chứng, ít nhất là 10%, ít nhất là 15%, ít nhất là 20%, ít nhất là 25%, ít nhất là 30%, ít nhất là 35%, ít nhất là 40%, ít nhất là 45%, ít nhất là 50%, ít nhất là 55%, ít nhất là 60%, ít nhất là 65%, ít nhất là 70%, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, hoặc ít nhất là 90%.

Lượng hợp chất được dùng có thể phụ thuộc vào đối tượng cần điều trị, phụ thuộc vào độ tuổi, sức khỏe, giới tính, và cân nặng của đối tượng, loại điều trị đồng thời (nếu có), mức độ nghiêm trọng của bệnh, bản chất của tác dụng mong muốn, cách thức và số lần điều trị, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Số lần dùng liều lượng cũng có thể phụ thuộc vào tác dụng dược động học lên áp lực oxy trong động mạch. Tuy nhiên, liều lượng được ưu

tiên nhất có thể được điều chỉnh theo từng đối tượng cụ thể, như được hiểu và có thể đánh giá được bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, mà không qua thử nghiệm. Điều này thường gồm đánh giá về liều lượng tiêu chuẩn (ví dụ, giảm liều lượng nếu bệnh nhân có cân nặng thấp).

Mặc dù cá thể thay đổi, việc xác định khoảng giá trị tối ưu của lượng hữu hiệu của hợp chất nằm trong khả năng của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể sử dụng để dùng cho người để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh và rối loạn xác định trong bản mô tả này, ví dụ như, liều thông thường của hợp chất theo sáng chế có thể là từ khoảng 0,05 mg/kg/ngày đến khoảng 50 mg/kg/ngày, ví dụ như ít nhất là 0,05 mg/kg, ít nhất là 0,08 mg/kg, ít nhất là 0,1 mg/kg, ít nhất là 0,2 mg/kg, ít nhất là 0,3 mg/kg, ít nhất là 0,4 mg/kg, hoặc ít nhất là 0,5 mg/kg, và tốt hơn là 50 mg/kg hoặc nhỏ hơn, 40 mg/kg hoặc nhỏ hơn, 30 mg/kg hoặc nhỏ hơn, 20 mg/kg hoặc nhỏ hơn, hoặc 10 mg/kg hoặc nhỏ hơn, mà có thể là, ví dụ như, từ khoảng 2,5 mg/ngày (0,5 mg/kg x 5kg) đến khoảng 5000 mg/ngày (50mg/kg x 100kg). Ví dụ như, liều lượng của hợp chất có thể là từ khoảng 0,1 mg/kg/ngày đến khoảng 50 mg/kg/ngày, từ khoảng 0,05 mg/kg/ngày đến khoảng 10 mg/kg/ngày, từ khoảng 0,05 mg/kg/ngày đến khoảng 5 mg/kg/ngày, từ khoảng 0,05 mg/kg/ngày đến khoảng 3 mg/kg/ngày, từ khoảng 0,07 mg/kg/ngày đến khoảng 3 mg/kg/ngày, từ khoảng 0,09 mg/kg/ngày đến khoảng 3 mg/kg/ngày, từ khoảng 0,05 mg/kg/ngày đến khoảng 0,1 mg/kg/ngày, từ khoảng 0,1 mg/kg/ngày đến khoảng 1 mg/kg/ngày, từ khoảng 1 mg/kg/ngày đến khoảng 10 mg/kg/ngày, từ khoảng 1 mg/kg/ngày đến khoảng 5 mg/kg/ngày, từ khoảng 1 mg/kg/ngày đến khoảng 3 mg/kg/ngày, từ khoảng 3 mg/ngày đến khoảng 500 mg/ngày, từ khoảng 5 mg/ngày đến khoảng 250 mg/ngày, từ khoảng 10 mg/ngày đến khoảng 100 mg/ngày, từ khoảng 3 mg/ngày đến khoảng 10 mg/ngày, hoặc từ khoảng 100 mg/ngày đến khoảng 250 mg/ngày. Các liều lượng này được dùng một liều duy nhất hoặc có thể được chia thành nhiều liều nhỏ.

Phương pháp sử dụng chất ức chế KRAS G12C

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự truyền tín hiệu tế bào qua trung gian RAS, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này. Sự ức chế của sự truyền tín hiệu qua trung gian RAS có thể được đánh giá và được chứng minh bằng nhiều cách đã biết trong lĩnh vực. Các ví

dụ không làm giới hạn sáng chế bao gồm việc chỉ ra (a) sự giảm đi của hoạt tính GTPaza của RAS; (b) sự giảm đi của ái lực liên kết GTP hoặc sự tăng lên của ái lực liên kết GDP; (c) sự tăng lên của K off của GTP hoặc sự giảm đi của K off của GDP; (d) sự giảm đi của hàm lượng của phân tử truyền tín hiệu xuôi dòng trong con đường RAS, chẳng hạn như sự giảm đi của hàm lượng pMEK, pERK, hoặc pAKT; và/hoặc (e) sự giảm đi của liên kết của phức RAS với phân tử truyền tín hiệu xuôi dòng bao gồm nhưng không giới hạn ở Raf. Các bộ kit và các thử nghiệm có sẵn trên thị trường có thể được sử dụng để xác định một hoặc nhiều vấn đề nêu trên.

Sáng chế còn mô tả phương pháp sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế để điều trị các tình trạng bệnh, bao gồm nhưng không giới hạn ở các tình trạng bệnh liên quan đến đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS (ví dụ, ung thư).

Cũng được mô tả đây là bệnh có thể được điều trị bằng các hợp chất được mô tả ở đây. Trong quá trình điều trị này, dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm nêu trên có chứa hợp chất như bộc lộ trong bản mô tả được sử dụng với lượng hữu hiệu cho đối tượng cần chúng. Theo một số ví dụ , ung thư được điều tiết bởi đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Theo các ví dụ khác nhau, ung thư là ung thư tụy, ung thư kết trực tràng hoặc ung thư phổi. Theo một số ví dụ, ung thư là ung thư túi mật, ung thư tuyến giáp, và ung thư ống mật.

Ngoài ra được mô tả ở đây là rối loạn ở đối tượng cần chúng có thể được điều trị bằng các hợp chất được mô tả ở đây, nếu nó được xác định rằng đối tượng có đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS hay không và đối tượng được xác định là có đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Sau đó, liều lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một hợp chất như bộc lộ trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của chúng được sử dụng cho đối tượng.

Hợp chất được bộc lộ ức chế sự sinh trưởng tế bào không phụ thuộc chỗ bám và do đó có tiềm năng ức chế sự di căn khối u. Theo đó, phương án khác của sáng chế đề xuất lượng hữu hiệu của hợp chất được bộc lộ ở đây được sử dụng để ức chế sự di căn khối u.

Các đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS cũng đã được xác định ở bệnh máu ác tính (ví dụ, ung thư mà ảnh hưởng đến máu, tủy xương và/hoặc hạch lympho). Theo đó, một số phương án đề cập đến các hợp chất được bộc lộ (ví dụ, ở dạng dược phẩm) được sử

dụng cho bệnh nhân cần điều trị bệnh máu ác tính. Bệnh ác tính này bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh bạch cầu và u lympho. Ví dụ như, các hợp chất được bộc lộ trong sáng chế có thể là hữu ích để điều trị bệnh chẳng hạn như bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính (CLL), u lympho tế bào lympho nhỏ (SLL), bệnh bạch cầu tủy xương mãn tính (CML), bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính (AMoL) và/hoặc các bệnh bạch cầu khác. Theo các phương án khác, hợp chất hữu dụng để điều trị lympho chẳng hạn như tất cả các kiểu phụ của u lympho Hodgkins hoặc u lympho không Hodgkins. Theo các ví dụ khác nhau, hợp chất hữu dụng để điều trị bệnh ác tính tương bào chẳng hạn như đa u tủy, u lympho tế bào lớp vỏ, và bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom.

Việc xác định xem khối u hoặc ung thư có chứa đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS hay không có thể được thực hiện bằng cách đánh giá trình tự nucleotit mã hóa cho protein KRAS, HRAS hoặc NRAS, bằng cách đánh giá trình tự axit amin của protein KRAS, HRAS hoặc NRAS, hoặc bằng cách đánh giá đặc điểm của protein đột biến KRAS, HRAS hoặc NRAS giả định. Trình tự của KRAS, HRAS hoặc NRAS người kiểu dại đã biết trong lĩnh vực, (ví dụ mã số truy cập NP203524).

Phương pháp phát hiện đột biến trong trình tự nucleotit KRAS, HRAS hoặc NRAS đã được biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thử nghiệm phản ứng chuỗi polymeraza-đa hình chiều dài mảnh giới hạn (PCR-RFLP), thử nghiệm phản ứng chuỗi polymeraza-đa hình cấu hình mạch đơn (PCR-SSCP), thử nghiệm PCR thời gian thực, xác định trình tự bằng PCR, thử nghiệm khuếch đại PCR đặc hiệu alen đột biến (MASA), xác định trình tự trực tiếp, phản ứng kéo dài đoạn mồi, điện di, thử nghiệm nối oligonucleotit, thử nghiệm lai hóa, thử nghiệm TaqMan, thử nghiệm xác định kiểu gen SNP, thử nghiệm nóng chảy độ phân giải cao và phân tích vi mảng. Theo một số phương án, mẫu được đánh giá về các đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS bằng PCR thời gian thực. Trong PCR thời gian thực, đoạn dò huỳnh quang đặc hiệu đối với đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS được sử dụng. Khi đột biến có mặt, đoạn dò liên kết và sự phát huỳnh quang được phát hiện. Theo một số phương án, đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS được xác định bằng cách sử dụng phương pháp xác định trình tự trực tiếp của vùng cụ thể (ví dụ, exon 2 và/hoặc exon

3) trong gen KRAS, HRAS hoặc NRAS. Kỹ thuật này sẽ xác định tất cả các đột biến có thể có trong vùng được xác định trình tự.

Phương pháp phát hiện đột biến trong protein KRAS, HRAS hoặc NRAS đã được biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phát hiện thể đột biến KRAS, HRAS hoặc NRAS bằng cách sử dụng tác nhân liên kết (ví dụ, kháng thể) đặc hiệu đối với protein đột biến, điện di protein và thẩm tách Western, và xác định trình tự peptit trực tiếp.

Phương pháp xác định xem khối u hoặc ung thư có chứa đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS hay không có thể sử dụng nhiều mẫu. Theo một số phương án, mẫu được lấy từ đối tượng có khối u hoặc ung thư. Theo một số phương án, mẫu là mẫu khối u/ung thư tươi. Theo một số phương án, mẫu là mẫu khối u/ung thư đông lạnh. Theo một số phương án, mẫu là mẫu được nhúng parafin được cố định bằng formalin. Theo một số phương án, mẫu là mẫu tế bào khối u tuần hoàn (CTC). Theo một số phương án, mẫu được xử lý thành dịch tan tế bào. Theo một số phương án, mẫu được xử lý thành ADN hoặc ARN.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước dùng cho động vật có vú này lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất như bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, phương pháp này liên quan đến việc điều trị của đối tượng mà mắc ung thư chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, ung thư ở thanh thiếu niên, caxinom vỏ thượng thận ở trẻ em, ung thư liên quan đến AIDS (ví dụ u lympho và sacôm Kaposi), ung thư hậu môn, ung thư ruột thừa, u tế bào hình sao, u quái không điển hình, caxinom tế bào đáy, ung thư ống mật, ung thư bàng quang, ung thư xương, u thần kinh gốc não, khối u não, ung thư vú, khối u cuống phổi, u lympho Burkitt, u carcinoit, u quái không điển hình, khối u bào thai, khối u tế bào mầm, u lympho nguyên phát, ung thư cổ, ung thư ở trẻ em, u nguyên sống, khối u tim, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy xương mãn tính (CML), rối loạn tăng sinh tủy xương mãn tính, ung thư đại tràng, ung thư kết trực tràng, u sọ hầu, u lympho tế bào T ở da, caxinom tuyến ống ngoài gan tại chỗ (DCIS), khối u bào thai, ung thư CNS, ung thư nội mạc tử cung, u màng não thất, ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh khứu giác, sacôm ewing, khối u tế bào mầm ngoài sọ, khối u tế bào mầm ngoài tuyến sinh dục, ung thư mắt, u mô bào sợi của xương, ung thư túi

mật, ung thư dạ dày, u carcinoid dạ dày ruột, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), khối u tế bào mầm, khối u lá nuôi do thai nghén, bệnh bạch cầu tế bào tua, ung thư đầu và cổ, ung thư tim, ung thư gan, u lympho Hodgkin, ung thư hạ hầu, u melanin mắt, khối u tế bào đảo tụy, khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy, ung thư thận, ung thư thanh quản, ung thư môi và khoang miệng, ung thư gan, caxinom tiểu thùy tại chỗ (LCIS), ung thư phổi, u lympho, ung thư cổ tế bào vảy di căn chưa rõ nguyên nhân, caxinom đường giữa, ung thư miệng, hội chứng đa u tuyến nội tiết, đa u tủy xương/u tương bào, u sùi dạng nấm, hội chứng loạn sản tủy, u loạn sản tủy/tăng sinh tủy, đa u tủy xương, caxinom tế bào Merkel, u trung biểu mô ác tính, u mô bào sợi ác tính của xương và sacôm xương, ung thư khoang mũi và xoang cánh mũi, ung thư mũi hầu, u nguyên bào thần kinh, u lympho không Hodgkin, ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư miệng, ung thư môi và khoang miệng, ung thư miệng hầu, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, bệnh u nhú, u cận hạch, ung thư xoang cánh mũi và khoang mũi, ung thư tuyến cận giáp, ung thư dương vật, ung thư thực quản, u nguyên bào màng phổi, u lympho hệ thần kinh trung ương (CNS) nguyên phát, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư tế bào chuyển tiếp, u nguyên bào võng mạc, sacôm cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, ung thư da, ung thư dạ dày (bao tử), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư ruột non, caxinom mô mềm, u lympho tế bào T, ung thư tinh hoàn, ung thư cổ họng, u tuyến ức và sacôm tuyến ức, ung thư tuyến giáp, ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản, khối u lá nuôi phôi, ung thư bất thường ở trẻ em, ung thư niệu đạo, sacôm tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, hoặc ung thư do virut gây ra. Theo một số ví dụ, đơn sáng chế mô tả tính hữu dụng đối với việc điều trị của rối loạn tăng sinh không phải ung thư chẳng hạn như sự tăng sản lành tính của da (ví dụ như, bệnh vẩy nến), tái phát hẹp, hoặc tuyến tiền liệt (ví dụ như, phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH)).

Theo một số ví dụ, việc sử dụng để điều trị ung thư phổi được mô tả ở đây.Việc sử dụng này có thể bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở trên (hoặc dược phẩm có chứa chúng) cho đối tượng cần chúng. Theo các ví dụ nhất định, ung thư phổi là caxinom phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ví dụ như caxinom tuyến, caxinom phổi tế bào vảy hoặc caxinom phổi tế bào lớn. Theo một số ví dụ, ung thư phổi là caxinomcaxinom phổi tế bào nhỏ. Ung thư phổi khác có thể điều trị bằng hợp chất được bộc lộ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khối u tuyến, u carcinoit và caxinom không biệt hóa.

Sáng chế còn mô tả lượng hữu hiệu của hợp chất bộc lộ có thể được sử dụng trong việc điều biến hoạt tính protein KRAS, HRAS hoặc NRAS đột biến G12C bằng cách cho protein tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Sự điều biến có thể là ức chế hoặc hoạt hóa hoạt tính protein. Theo một số ví dụ, được mô tả đây là tính hữu ích của lượng hữu hiệu của hợp chất bộc lộ trong giải pháp để ức chế hoạt tính protein bằng cách cho tiếp xúc protein KRAS, HRAS hoặc NRAS đột biến G12C. Theo một số ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính protein KRAS, HRAS hoặc NRAS đột biến G12C bằng cách cho tiếp xúc tế bào, mô, hoặc cơ quan mà biểu hiện protein được quan tâm. Theo một số ví dụ, được mô tả ở đây là tính hữu ích của lượng hữu hiệu của hợp chất bộc lộ để ức chế hoạt tính protein ở đối tượng bao gồm nhưng không giới hạn ở động vật gặm nhấm và động vật có vú (ví dụ, người). Theo một số phương án, tỉ lệ phần trăm của sự điều biến vượt quá 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90%. Theo một số phương án, tỉ lệ phần trăm ức chế vượt quá 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90%.

Theo một số ví dụ, sáng chế mô tả tính hữu ích của hợp chất bộc lộ để ức chế hoạt tính KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C trong tế bào bằng cách cho tế bào này tiếp xúc với lượng hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C trong tế bào đó. Theo một số ví dụ, sáng chế mô tả tính hữu ích của hợp chất bộc lộ để ức chế hoạt tính KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C trong mô bằng cách cho mô này tiếp xúc với lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C trong mô đó. Theo một số ví dụ, sáng chế mô tả tính hữu ích của hợp chất bộc lộ để ức chế hoạt tính KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C trong sinh vật bằng cách cho sinh vật này tiếp xúc với lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C trong sinh vật đó. Theo một số ví dụ, sáng chế mô tả tính hữu ích của hợp chất bộc lộ để ức chế hoạt tính KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C ở động vật bằng cách cho động vật này tiếp xúc với lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C ở động vật đó. Theo một số ví dụ, sáng chế mô tả tính hữu ích của hợp chất bộc lộ để ức chế hoạt tính KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C ở động vật có vú bằng cách cho động vật có vú này tiếp xúc với lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C ở động vật có vú này. Theo một số ví dụ, sáng chế mô tả tính hữu ích của hợp chất bộc lộ để ức chế hoạt tính KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C ở người bằng cách cho người này tiếp xúc với lượng của hợp

chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C ở người đó. Sáng chế mô tả tính hữu ích của hợp chất bộc lộ để điều trị bệnh được điều biến bởi hoạt tính KRAS, HRAS hoặc NRAS G12C ở đối tượng cần việc điều trị này.

Trị liệu kết hợp:

Sáng chế còn mô tả phương pháp trị liệu kết hợp trong đó chất đã biết để điều biến các con đường khác, hoặc các thành phần khác của cùng con đường, hoặc thậm chí các tập hợp gối lên nhau của enzym đích được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một khía cạnh, liệu pháp này bao gồm nhưng không giới hạn ở dạng kết hợp của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với tác nhân hóa trị liệu, kháng thể trị liệu, và xạ trị, để tạo ra tác dụng trị liệu hiệp đồng hoặc cộng gộp.

Đã biết nhiều phương pháp hóa trị trong lĩnh vực hiện nay và có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, hóa trị được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế phân bào, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất điều biến đáp ứng sinh học, kháng- hormon, chất ức chế hình thành mạch, và kháng-anđrogen. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế là tác nhân hóa trị liệu, tác nhân gây độc tế bào, và phân tử nhỏ không phải peptit chẳng hạn như Gleevec® (Imatinib mesylat), Kyprolis® (carfilzomib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamit), Iressa® (gefitinib), và Adriamycin cũng như là vật chủ của tác nhân hóa trị liệu. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân hóa trị liệu bao gồm các chất alkyl hóa chẳng hạn như thiotepa và xyclosphosphamit (CYTOXANTM); alkyl sulfonat chẳng hạn như busulfan, improsulfan và piposulfan; aziriđin chẳng hạn như benzođopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphotphoramit, trietylenthiophosphaoramit và trimetylolomelamin; mù tạc nitơ chẳng hạn như chlorambucil, chlornaphazin, cholophosphamit, estramustin, ifosfamit, mechlorethamin, mechlorethamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamit, mù tạc uraxil; nitrosure chẳng hạn như carmustin, chlorozotoxin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin; chất kháng sinh chẳng hạn như aclacinomysin, actinomyxin, authramyxin, azaserin, bleomyxin, cactinomyxin, calicheamixin, carabixin, carminomyxin, carzinophilin, CasodexTM, chromomyxin, đactinomyxin, đaunorubixin, đetorubixin, 6-

điazo-5-oxo-L-norlơxin, đoxorubixin, epirubixin, esorubixin, iđarubixin, marcellomyxin, mitomyxin, axit mycophenolic, nogalamyxin, olivomyxin, peplomyxin, potfiromyxin, puromyxin, quelamyxin, rođorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tuberxiđin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; chất chống chuyển hóa chẳng hạn như methotrexat và 5-flouraxin (5-FU); chất tương tự axit folic chẳng hạn như đenopterin, methotrexat, pteropterin, trimetrexat; chất tương tự purin chẳng hạn như fluđarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; chất tương tự pyrimidin chẳng hạn như anxitabin, azaxitiđin, 6-azauriđin, carmofur, xytarabin, điđeoxyuriđin, đoxifluriđin, enoxitabin, floxuriđin, anđrogen chẳng hạn như calusteron, đromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; kháng-thượng thận chẳng hạn như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất làm đầy axit folic chẳng hạn như axit frolinic; axeglaton; alđophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; amsacrin; bestrabucil; bisantren; eđatraxat; đefofamin; đemecolxin; điaziquon; elfomithin; elliptinium axetat; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; loniđamin; mitoguazon; mitoxantron; mopiđamol; nitracrin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; axit pođophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; PSK; razoxan; sizofiran; spirogermanium; axit tenuazonic; triaziquon; 2,2',2"-triclotrietylamin; urethan; vinđesin; đacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; taxan, ví dụ paclitaxel và đoxetaxel; axit retinoic; esperamixin; capexitabin; và muối, axit hoặc dẫn xuất dược dụng của chất bất kỳ nêu trên.

Cũng được bao gồm làm chất điều hòa tế bào hóa trị liệu thích hợp là chất kháng-hormon mà đóng vai trò điều hòa hoặc ức chế tác động của hormon lên khối u chẳng hạn như kháng-estrogen bao gồm ví dụ như tamoxifen, (NolvadexTM), raloxifen, aromataza ức chế 4(5)-imidazol, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY 117018, onapriston, và toremifen (Fareston); và kháng-anđrogen chẳng hạn như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; chlorambucil; gemxitabin; 6-thioguanin; mercaptopurin; methotrexat; chất tương tự platin chẳng hạn như cisplatin và carboplatin; vinblastin; platin; etoposit (VP-16); ifosfamit; mitomyxin C; mitoxantron; vincristin; vinorelbin; navelbin; novantron; teniposit; đaunomyxin; aminopterin; xelođa; ibanđronat; camptothexin-11 (CPT-11); chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; điflometylornithin (DMFO).

Khi mong muốn, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc kháng-ung thư thường được kê đơn chẳng hạn như Herceptin®, Avastin®,

Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, acriđin carboxamit, Adecatumumab, 17-N-Allylamino-17-đemetoxygelđanamyxin, Alpharadin, Alvocidib, 3-Aminopyriđin-2-carboxaldehyt thiosemicarbazon, Amonafide, Anthracenedione, độc tố miễn dịch kháng-CD22, Antineoplastic, Antitumorigenic herbs, Apaziquone, Atiprimod, azathioprin, Belotecan, Bendamustine, BIBW 2992, Biricodar, Brostallicin, Bryostatin, Buthionine sulfoximine, CBV (hóa trị), Calyculin, chất chống tạo khối u không đặc hiệu chu trình tế bào, axit đicloaxetic, Discodermolide, Elsamitrucin, Enocitabine, Epothilone, Eribulin, Everolimus, Exatecan, Exisulind, Ferruginol, Forodesine, Fosfestrol, liệu pháp hóa trị ICE, IT-101, Imexon, Imiquimod, inđolocarbazol, Irofulven, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomit, Lucanthone, Lurtotecan, Mafosfamit, Mitozolomit, Nafoxidine, Nedaplatin, Olaparib, Ortataxel, PAC-1, Pawpaw, Pixantrone, chất ức chế proteasom, Rebeccamycin, Resiquimod, Rubitecan, SN-38, Salinosporamit A, Sapacitabine, Stanford V, Swainsonine, Talaporfin, Tariquidar, Tegafur-uraxin, Temodar, Tesetaxel, Triplatin tetranitrate, Tris(2-cloetyl)amin, Troxacitabine, Uramustine, Vadimezan, Vinflunine, ZD6126 hoặc Zosuquidar.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, kết hợp với xạ trị để ức chế sự sinh trưởng tế bào bất thường hoặc điều trị rối loạn tăng sinh ở động vật có vú. Các kỹ thuật để dùng xạ trị đã được biết trong lĩnh vực, và các kỹ thuật này có thể được sử dụng trong trị liệu kết hợp được mô tả trong bản mô tả này. Việc dùng hợp chất theo sáng chế trong trị liệu kết hợp này có thể được xác định như được mô tả trong bản mô tả này.

Xạ trị có thể được dùng thông qua một trong số một vài phương pháp, hoặc sự kết hợp của các phương pháp, bao gồm mà không giới hạn ở liệu pháp chùm tia ngoài, xạ trị trong, chiếu xạ cấy ghép, xạ phẫu tiếp xúc, xạ trị toàn thân, xạ trị và xạ trị áp sát kẽ lâu dài hoặc tạm thời. Thuật ngữ "xạ trị áp sát," như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ xạ trị được phân phối bằng nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ hạn chế không gian cài vào cơ thể ở hoặc ở gần khối u hoặc vị trí bệnh mô tăng sinh khác. Thuật ngữ được dự định là không giới hạn ở việc bao gồm sự phơi nhiễm đối với các đồng vị có hoạt tính phóng xạ (ví dụ At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm- 153, Bi-212, P-32, và các đồng vị có hoạt tính phóng xạ của Lu). Các nguồn phóng xạ thích hợp để dùng làm chất điều kiện hóa tế bào theo sáng chế bao gồm cả chất rắn và chất lỏng. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế là,

nguồn phóng xạ có thể là nuclit phóng xạ, chẳng hạn như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 làm nguồn chất rắn, I-125 làm nguồn chất rắn, hoặc các nuclit phóng xạ khác mà phát ra photon, hạt beta, bức xạ gamma, hoặc các tia trị liệu khác. Nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ cũng có thể là dịch lỏng được tạo ra từ dung dịch bất kỳ của (các) nuclit phóng xạ, ví dụ, dung dịch I-125 hoặc I-131, hoặc dịch lỏng có hoạt tính phóng xạ có thể được sản xuất bằng cách sử dụng bột nhão của dịch lỏng thích hợp chứa các hạt nhỏ của nuclit phóng xạ rắn, chẳng hạn như Au-198, Y-90. Hơn nữa, (các) nuclit phóng xạ có thể được biểu hiện ở vi cầu có hoạt tính phóng xạ hoặc gel.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với lượng của một hoặc nhiều chất được chọn từ chất chống hình thành mạch, chất ức chế truyền tín hiệu, chất chống tăng sinh, chất ức chế phân giải glucoza, hoặc chất ức chế tự thực bào.

Chất chống hình thành mạch, chẳng hạn như chất ức chế MMP-2 (chất nền-proteinaza kim loại 2), chất ức chế MMP-9 (chất nền-proteinaza kim loại 9), và chất ức chế COX-11 (xyclooxygenaza 11), có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Chất chống hình thành mạch bao gồm, ví dụ như, rapamyxin, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib, và bevacizumab. Ví dụ về chất ức chế COX-II hữu dụng bao gồm alecoxib, valdecoxib, và rofecoxib. Ví dụ về chất ức chế chất nền proteinaza kim loại hữu dụng được mô tả trong WO 96/33172, WO 96/27583 công bố bằng sáng chế châu Âu EP0818442, công bố bằng sáng chế châu Âu EP1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, công bố bằng sáng chế châu Âu 606046, công bố bằng sáng chế châu Âu 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/007675, công bố bằng sáng chế châu Âu EP1786785, công bố bằng sáng chế châu Âu Số EP1181017, công bố đơn sáng chế Mỹ US20090012085, công bố đơn sáng chế Mỹ US 5,863,949, công bố đơn sáng chế Mỹ US 5,861,510, và công bố bằng sáng chế châu Âu EP0780386, tất cả chúng được kết hợp trong bản mô tả này với toàn bộ nội dung của chúng để tham khảo. Chất ức chế MMP-2 và MMP-9 được ưu tiên là các chất mà có ít hoặc không có hoạt tính ức chế MMP-1. Được ưu tiên hơn là các chất mà ức chế chọn lọc MMP-2 và/hoặc AMP-9 tương quan với các chất nền- proteinaza kim loại khác (tức là, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP- 8, MMP-10, MMP-11,

MMP-12, và MMP-13). Một số ví dụ cụ thể về chất ức chế MMP hữu dụng theo sáng chế là AG-3340, RO 32-3555, và RS 13-0830.

Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng trong đồng trị liệu với các chất kháng-khối u khác, chẳng hạn như axemannan, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, amifostin, axit aminolevulinic, amrubixin, amsacrin, anagrelit, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, arsen trioxit, BAM 002 (Novelos), bexaroten, bicalutamit, broxuriđin, capexitabin, celmoleukin, cetrorelix, cladribin, clotrimazol, xytarabin ocfosfat, DA 3030 (Dong-A), đaclizumab, đenileukin điftitox, đeslorelin, đexrazoxan, đilazep, đoxetaxel, đocosanol, đoxercalxiferol, đoxifluriđin, đoxorubixin, bromocriptin, carmustin, xytarabin, flouraxin, HIT điclofenac, interferon alfa, đaunorubixin, đoxorubixin, tretinoin, eđelfosin, eđrecolomab, eflornithin, emitefur, epirubixin, epoetin beta, etoposit photphat, exemestan, exisulind, fađrozol, filgrastim, finasterit, fluđarabin photphat, formestan, fotemustin, gali nitrat, gemxitabin, gemtuzumab zogamixin, dạng kết hợp gimeracil/oteracil/tegafur, glycopin, goserelin, heptaplatin, chorionic gonadotropin người, alpha fetoprotein thai người, axit ibanđronic, iđarubixin, (imiquimod, interferon alfa, interferon alfa, tự nhiên, interferon alfa-2, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-N1, interferon alfa-$_{n3}$, interferon alfacon-1, interferon alpha, tự nhiên, interferon beta, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon gamma, interferon gamma-1a tự nhiên, interferon gamma-1b, interleukin-1 beta, iobenguan, irinotecan, irsoglađin, lanreotit, LC 9018 (Yakult), leflunomit, lenograstim, lentinan sulfat, letrozol, alpha interferon bạch cầu, leuprorelin, levamisol + flouraxin, liarozol, lobaplatin, loniđamin, lovastatin, masoprocol, melarsoprol, metoclopramit, mifepriston, miltefosin, mirimostim, ARN mạch kép bắt cặp sai, mitoguazon, mitolactol, mitoxantron, molgramostim, nafarelin, naloxon + pentazoxin, nartograstim, neđaplatin, nilutamit, noscapin, protein kích thích tạo hồng cầu mới, NSC 631570 octreotit, oprelvekin, osateron, oxaliplatin, paclitaxel, axit pamiđronic, pegaspargaza, peginterferon alfa-2b, pentosan polysulfat natri, pentostatin, pixibanil, pirarubixin, kháng thể đa dòng kháng tế bào tuyến ức thỏ, polyetylen glycol interferon alfa-2a, porfimer natri, raloxifen, raltitrexed, rasburiembodiment, reni Re 186 etiđronat, RII retinamit, rituximab, romurtit, samari (153 Sm) lexiđronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxan, sonermin, stronti-89 clorua, suramin, tasonermin, tazaroten, tegafur, temoporfin, temozolomit, teniposit,

tetraclođecaoxit, thaliđomit, thymalfasin, thyrotropin alfa, topotecan, toremifen, tositumomab-iot 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, trimetrexat, triptorelin, yếu tố hoại tử khối u alpha, tự nhiên, ubenimex, vắc xin ung thư bàng quang, vắc xin Maruyama, vắc xin dung giải u melanin, valrubixin, verteporfin, vinorelbin, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer, hoặc axit zoleđronic; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustin, oligonucleotit đối nghĩa, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), xetuximab, đexitabin, đexaminoglutethimit, điaziquon, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluraxin, etaniđazol, fenretinit, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galoxitabin, chất gây miễn dịch gastrin 17, liệu pháp gen HLA-B7 (Vical), yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào có hạt, histamin dihydroclorua, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleukin-2, iproxifen, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb ung thư (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 và Fc MAb (Medarex), idiotypic 105AD7 MAb (CRC Technology), idiotypic CEA MAb (Trilex), LYM-1-iot 131 MAb (Techniclone), dịch nhầy biểu mô đa hình-ytri 90 MAb (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gađolini, MX 6 (Galderma), nelarabin, nolatrexed, protein P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromycin, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatin, natri phenylaxetat, axit sparfosic, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetrathiomolybđat, thaliblastin, thrombopoietin, thiếc etyl etiopurpurin, tirapazamin, vắc xin ung thư (Biomira), vắc xin u melanin (New York University), vắc xin u melanin (Sloan Kettering Institute), vắc xin dung giải tế bào u melanin (New York Medical College), vắc xin dịch tan tế bào u melanin do virut (Royal Newcastle Hospital), hoặc valspodar.

Hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng với chất ức chế VEGFR. Các hợp chất khác được mô tả trong các bằng sáng chế và đơn sáng chế sau đây có thể được sử dụng trong trị liệu kết hợp: US 6,258,812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6,235,764, WO 01/32651, US 6,630,500, US 6,515,004, US 6,713,485, US 5,521,184, US 5,770,599, US 5,747,498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5,990,141, WO 00/12089, và WO 00/02871.

Theo một số phương án, dạng kết hợp có chứa hợp phần theo sáng chế kết hợp với ít nhất là một chất chống hình thành mạch. Các chất này bao gồm, nhưng không giới hạn

ở, hợp phần hóa học được điều chế theo cách tổng hợp in vitro, kháng thể, vùng liên kết kháng nguyên, nuclit phóng xạ, và dạng kết hợp và thể liên hợp của chúng. Chất này có thể là chất chủ vận, chất đối kháng, chất điều biến dị lập thể, độc tố hoặc, thông thường hơn là, có thể hoạt động để ức chế hoặc kích thích đích của nó (ví dụ, sự hoạt hóa hoặc sự ức chế thụ thể hoặc enzym), và bằng cách đó thúc đẩy sự chết tế bào hoặc ngăn chặn sự sinh trưởng tế bào.

Các chất chống hình thành mạch ví dụ bao gồm ERBITUX™ (IMC-C225), chất ức chế KDR (thụ thể miền kinaza) (ví dụ, kháng thể và vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với thụ thể miền kinaza), chất kháng-VEGF (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu VEGF, hoặc thụ thể VEGF hòa tan hoặc vùng liên kết phối tử của chúng) chẳng hạn như AVASTIN™ hoặc VEGF-TRAP™, và chất thụ thể kháng-VEGF (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào đó), chất ức chế EGFR (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào đó) chẳng hạn như Vectibix (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), chất kháng-Ang1 và kháng-Ang2 (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu vào đó hoặc vào thụ thể của chúng, ví dụ, Tie2/Tek), và chất ức chế kháng-Tie2 kinaza (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào đó). Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất (ví dụ, kháng thể, vùng liên kết kháng nguyên, hoặc thụ thể hòa tan) mà liên kết đặc hiệu và ức chế hoạt tính của các yếu tố sinh trưởng, chẳng hạn như chất đối kháng của yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF, còn được biết đến dưới dạng Yếu Tố Scatter), và kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu thụ thể "c-met" của nó.

Các chất chống hình thành mạch khác bao gồm Campath, IL-8, B-FGF, chất đối kháng Tek (Ceretti et al., công bố đơn sáng chế Mỹ Số 2003/0162712; bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 6,413,932), chất kháng-TWEAK (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu, hoặc chất đối kháng thụ thể TWEAK hòa tan; xem, Wiley, bằng sáng shế Mỹ số 6,727,225), miền ADAM đistintegrin để làm đối kháng sự liên kết của integrin với phối tử của nó (Fanslow et al., công bố đơn sáng chế Mỹ Số 2002/0042368), thụ thể kháng-eph và/hoặc kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên kháng-ephrin liên kết đặc hiệu (bằng sáng chế Mỹ số 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 và các thành viên họ bằng sáng chế của chúng), và chất

đối kháng kháng-PDGF-BB (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu) cũng như là kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phối tử PDGF-BB, và chất ức chế PDGFR kinaza (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào đó).

Các chất chống hình thành mạch/kháng-khối u khác bao gồm: SD-7784 (Pfizer, Mỹ); xilengitit (Merck KGaA, Đức, EPO 770622); pegaptanib octanatri, (Gilead Sciences, Mỹ); Alphastatin, (BioActa, Anh); M-PGA, (Celgene, Mỹ, US 5712291); ilomastat, (Arriva, Mỹ, US 5892112); emaxanib, (Pfizer, Mỹ, US 5792783); vatalanib, (Novartis, Thụy Sĩ); 2-metoxyestrađiol, (EntreMed, Mỹ); TLC ELL-12, (Elan, Ai Len); anecortav axetat, (Alcon, Mỹ); alpha-D148 Mab, (Amgen, Mỹ); CEP-7055, (Cephalon, Mỹ); kháng-Vn Mab, (Crucell, Hà Lan) DAC: chất chống hình thành mạch, (ConjuChem, Canada); Angiocidin, (InKine Pharmaceutical, Mỹ); KM-2550, (Kyowa Hakko, Nhật Bản); SU-0379, (Pfizer, Mỹ); CGP-79787, (Novartis, Thụy Sĩ, EP 970070); công nghệ ARGENT, (Ariad, Mỹ); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, Mỹ); mảnh fibrinogen-E, (BioActa, Anh); chất ức chế hình thành mạch, (Trigen, Anh); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, Mỹ); SC-236, (Pfizer, Mỹ); ABT-567, (Abbott, Mỹ); Metastatin, (EntreMed, Mỹ); chất ức chế hình thành mạch, (Tripep, Sweden); maspin, (Sosei, Nhật Bản); 2-metoxyestrađiol, (Oncology Sciences Corporation, Mỹ); ER-68203-00, (IVAX, Mỹ); Benefin, (Lane Labs, Mỹ); Tz-93, (Tsumura, Nhật Bản); TAN-1120, (Takeda, Nhật Bản); FR-111142, (Fujisawa, Nhật Bản, JP 02233610); yếu tố tiểu cầu 4, (RepliGen, Mỹ, EP 407122); chất đối kháng yếu tố sinh trưởng nội mạc mạch máu, (Borean, Đan Mạch); bevacizumab (pINN), (Genentech, Mỹ); chất ức chế hình thành mạch, (SUGEN, Mỹ); XL 784, (Exelixis, Mỹ); XL 647, (Exelixis, Mỹ); MAb, alpha5beta3 integrin, thế hệ thứ hai, (Applied Molecular Evolution, Mỹ và MedImmune, Mỹ); liệu pháp gen, bệnh màng lưới, (Oxford BioMedica, Anh); enzastaurin hydroclorua (USAN), (Lilly, Mỹ); CEP 7055, (Cephalon, Mỹ và Sanofi-Synthelabo, Pháp); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Ý); chất ức chế hình thành mạch, (Alchemia, Úc); chất đối kháng VEGF, (Regeneron, Mỹ); rBPI 21 và chất chống hình thành mạch có nguồn gốc từ BPI, (XOMA, Mỹ); PI 88, (Progen, Úc); xilengitit (pINN), (Merck KGaA, German; Munich Technical University, Đức, Scripps Clinic and Research Foundation, Mỹ); xetuximab (INN), (Aventis, Pháp); AVE 8062, (Ajinomoto, Nhật Bản); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, New Zealand); SG 292,

(Telios, Mỹ); Endostatin, (Boston Childrens Hospital, Mỹ); ATN 161, (Attenuon, Mỹ); ANGIOSTATIN, (Boston Childrens Hospital, Mỹ); 2-metoxyestrađiol, (Boston Childrens Hospital, Mỹ); ZD 6474, (AstraZeneca, Anh); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Anh); PPI 2458, (Praecis, Mỹ); AZD 9935, (AstraZeneca, Anh); AZD 2171, (AstraZeneca, Anh); vatalanib (pINN), (Novartis, Thụy Sĩ và Schering AG, Đức); chất ức chế con đường yếu tố mô, (EntreMed, Mỹ); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, Mỹ); xanthorrhizol, (Yonsei University, Hàn Quốc); vắc xin, trên cơ sở gen, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, Mỹ); SPV5,2, (Supratek, Canada); SDX 103, (University of California ở San Diego, Mỹ); PX 478, (ProlX, Mỹ); METASTATIN, (EntreMed, Mỹ); troponin I, (Harvard University, Mỹ); SU 6668, (SUGEN, Mỹ); OXI 4503, (OXiGENE, Mỹ); o-guaniđin, (Dimensional Pharmaceuticals, Mỹ); motuporamin C, (British Columbia University, Canada); CDP 791, (Celltech Group, Anh); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, Anh); E 7820, (Eisai, Nhật Bản); CYC 381, (Harvard University, Mỹ); AE 941, (Aeterna, Canada); vắc xin, quá trình tạo mạch, (EntreMed, Mỹ); chất ức chế chất hoạt hóa urokinaza plasminogen, (Dendreon, Mỹ); oglufanit (pINN), (Melmotte, Mỹ); chất ức chế HIF-1alfa, (Xenova, Anh); CEP 5214, (Cephalon, Mỹ); BAY RES 2622, (Bayer, Đức); Angioxiđin, (InKine, Mỹ); A6, (Angstrom, Mỹ); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Hàn Quốc); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Anh); EHT 0101, (ExonHit, Pháp); CP 868596, (Pfizer, Mỹ); CP 564959, (OSI, Mỹ); CP 547632, (Pfizer, Mỹ); 786034, (GlaxoSmithKline, Anh); KRN 633, (Kirin Brewery, Nhật Bản); hệ chuyển thuốc, trong mắt, 2-metoxyestrađiol, (EntreMed, Mỹ); anginex, (Maastricht University, Hà Lan, và Minnesota University, Mỹ); ABT 510, (Abbott, Mỹ); AAL 993, (Novartis, Thụy Sĩ); VEGI, (ProteomTech, Mỹ); chất ức chế yếu tố hoại tử khối u-alpha, (National Institute on Aging, Mỹ); SU 11248, (Pfizer, Mỹ và SUGEN Mỹ); ABT 518, (Abbott, Mỹ); YH16, (Yantai Rongchang, Trung Quốc); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, Mỹ và EntreMed, Mỹ); MAb, KDR, (ImClone Systems, Mỹ); MAb, alpha5 beta1, (Protein Design, Mỹ); chất ức chế KDR kinaza, (Celltech Group, Anh, và Johnson & Johnson, Mỹ); GFB 116, (South Florida University, Mỹ và Yale University, Mỹ); CS 706, (Sankyo, Nhật Bản); tiền dược chất combretastatin A4, (Arizona State University, Mỹ); chondroitinase AC, (IBEX, Canada); BAY RES 2690, (Bayer, Đức); AGM 1470, (Harvard University, Mỹ, Takeda, Nhật Bản, và TAP, Mỹ); AG 13925, (Agouron, Mỹ); Tetrathiomolybđat, (University of Michigan, Mỹ); GCS 100, (Wayne State University,

Mỹ) CV 247, (Ivy Medical, Anh); CKD 732, (Chong Kun Dang, Hàn Quốc); MAb, yếu tố sinh trưởng nội mạc mạch máu, (Xenova, Anh); irsogladin (INN), (Nippon Shinyaku, Nhật Bản); RG 13577, (Aventis, Pháp); WX 360, (Wilex, Đức); squalamin (pINN), (Genaera, Mỹ); RPI 4610, (siRNA, Mỹ); liệu pháp ung thư, (Marinova, Úc); chất ức chế heparanaza, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Hàn Quốc); Honokiol, (Emory University, Mỹ); ZK CDK, (Schering AG, Đức); ZK Angio, (Schering AG, Đức); ZK 229561, (Novartis, Thụy S~, và Schering AG, Đức); XMP 300, (XOMA, Mỹ); VGA 1102, (Taisho, Nhật Bản); chất điều biến thụ thể VEGF, (Pharmacopeia, Mỹ); chất đối kháng VE-cađherin-2, (ImClone Systems, Mỹ); Vasotatin, (National Institutes of Health, Mỹ); vắc xin, Flk-1, (ImClone Systems, Mỹ); TZ 93, (Tsumura, Nhật Bản); TumStatin, (Beth Israel Hospital, Mỹ); FLT hòa tan được cắt cụt 1 (thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mạc mạch máu 1), (Merck & Co, Mỹ); phối tử Tie-2, (Regeneron, Mỹ); và, chất ức chế thrombospondin 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, Mỹ).

Chất ức chế tự thực bào bao gồm, nhưng không giới hạn ở cloquin, 3- metyladenin, hydroxycloquin (Plaquenil™), bafilomyxin A1, 5-amino-4- imidazol carboxamit ribosit (AICAR), axit okadaic, độc tố tảo kìm hãm tự thực bào mà ức chế protein phosphataza tuýp 2A hoặc tuýp 1, chất tương đồng của cAMP, và thuốc mà làm tăng hàm lượng cAMP chẳng hạn như adenosin, LY204002, N6-mercaptopurin ribosit, và vinblastin. Ngoài ra, đối nghĩa hoặc siARN mà ức chế sự biểu hiện của protein bao gồm nhưng không giới hạn ở ATG5 (mà có tham gia vào tự thực bào), cũng có thể được sử dụng.

Các hợp chất/chất có hoạt tính dược khác mà có thể được sử dụng trong việc điều trị ung thư và có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm: epoetin alfa; darbepoetin alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermin; filgrastim; denosumab; ancestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; và AMG 706, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp phần được đề xuất trong sáng chế được dùng kết hợp với tác nhân hóa trị liệu. Tác nhân hóa trị liệu thích hợp có thể bao gồm, sản phẩm tự nhiên chẳng hạn như vinca alkaloit (ví dụ, vinblastin, vincristin, và vinorelbin), paclitaxel, epidipodophyllotoxin (ví dụ, etoposit và teniposit), kháng sinh (ví dụ, dactinomyxin (actinomyxin D), daunorubixin, doxorubixin, và idarubixin), anthraxyclin, mitoxantron, bleomyxin, plicamyxin (mithramyxin), mitomyxin, enzym (ví dụ, L-

asparaginaza mà chuyển hóa có hệ thống L-asparagin và loại bỏ các tế bào mà không có khả năng tổng hợp asparagin của bản thân chúng), chất kháng tiểu cầu, chất alkyl hóa chống tăng sinh/chống phân bào chẳng hạn như mù tạc nitơ (ví dụ, mechloretamin, xyclophosphamit và chất tương tự, melphalan, và chlorambucil), etylenimin và metylmelamin (ví dụ, hexaametylmelaamin và thiotepa), chất ức chế CDK (ví dụ, seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, đinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638, và SCH727965), alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustin (BCNU) và chất tương tự, và streptozocin), trazen-đacarbazinin (DTIC), chất chống chuyển hóa chống tăng sinh/chống phân bào chẳng hạn như chất tương tự axit folic (ví dụ, methotrexat), chất tương tự pyrimidin (ví dụ, flouraxin, floxuriđin, và xytarabin), chất tương tự purin và chất ức chế liên quan (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin và 2-clođeoxyađenosin), chất ức chế aromataza (ví dụ, anastrozol, exemestan, và letrozol), và phức hợp phối trí platin (ví dụ, cisplatin và carboplatin), procarbazin, hydroxyure, mitotan, aminoglutethimit, chất ức chế histon đeaxetylaza (HDAC) (ví dụ, trichostatin, natri butyrat, apiciđan, axit suberoyl anilit hydroamic, vorinostat, LBH 589, romiđepsin, ACY-1215, và panobinostat), chất ức chế mTor (ví dụ, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, và sirolimus), chất ức chế KSP(Eg5) (ví dụ, Array 520), tác nhân liên kết ADN (ví dụ, Zalypsis), chất ức chế PI3K delta (ví dụ, GS-1101 và TGR-1202), chất ức chế PI3K delta và gamma (ví dụ, CAL-130), chất ức chế multi-kinaza (ví dụ, TG02 và sorafenib), hormon (ví dụ, estrogen) và chất chủ vận hormon chẳng hạn như chất chủ vận hormon gây giải phóng hormon leutinizing (LHRH) (ví dụ, goserelin, leuprolit và triptorelin), kháng thể trung hòa BAFF (ví dụ, LY2127399), chất ức chế IKK, chất ức chế p38MAPK, kháng-IL-6 (ví dụ, CNTO328), chất ức chế telomeraza (ví dụ, GRN 163L), chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, MLN8237), kháng thể đơn dòng bề mặt tế bào (ví dụ, kháng-CD38 (HUMAX-CD38), kháng-CS1 (ví dụ, elotuzumab), chất ức chế HSP90 (ví dụ, 17 AAG và KOS 953), chất ức chế P13K / Akt (ví dụ, perifosin), chất ức chế Akt (ví dụ, GSK-2141795), chất ức chế PKC (ví dụ, enzastaurin), FTI (ví dụ, Zarnestra™), kháng-CD138 (ví dụ, BT062), chất ức chế kinaza đặc hiệu Torc1/2 (ví dụ, INK128), chất ức chế kinaza (ví dụ, GS-1101), tác nhân nhắm đích ER/UPR (ví dụ, MKC-3946), chất ức chế cFMS (ví dụ, ARRY-382), chất ức chế JAK1/2 (ví dụ, CYT387), chất ức chế PARP (ví dụ, olaparib và veliparib (ABT-888)), chất đối kháng BCL-2. Tác nhân hóa trị liệu khác có thể bao gồm mechloretamin,

camptothexin, ifosfamit, tamoxifen, raloxifen, gemxitabin, navelbin, sorafenib, hoặc biến thể chất tương tự hoặc dẫn xuất bất kỳ của các chất nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với xạ trị, trị liệu hormon, phẫu thuật và trị liệu miễn dịch, mà các liệu pháp này đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất trong sáng chế được dùng kết hợp với steroit. Steroit thích hợp có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 21-axetoxypregnenolon, alclometason, algeston, amxinonit, beclomethason, betamethason, buđesonit, clopređnison, clobetasol, clocortolon, clopređnol, corticosteron, cortison, cortivazol, đeflazacort, đesonit, đesoximetason, đexamethason, điflorason, điflucortolon, đifupređnat, enoxolon, fluazacort, flucloronit, flumethason, flunisolit, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, fluocortin butyl, fluocortolon, flometholon, fluperolone axetat, flupređniđen axetat, flupređnisolon, flurandrenolit, fluticason propionat, formocortal, halxinonit, halobetasol propionat, halometason, hydrocortison, lotepređnol etabonat, mazipređon, međryson, mepređnison, metylpređnisolon, mometason furoat, paramethason, pređnicarbat, pređnisolon, pređnisolon 25-đietylaminoaxetat, pređnisolon natri photphat, pređnison, pređnival, pređnyliđen, rimexolon, tixocortol, triamxinolon, triamxinolon axetonit, triamxinolon benetonit, triamxinolon hexaxetonit, và muối và/hoặc dẫn xuất của chúng. Theo phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân có hoạt tính dược khác để điều trị chứng buồn nôn. Ví dụ về chất mà có thể được sử dụng để điều trị chứng buồn nôn bao gồm: đronabinol; granisetron; metoclopramit; onđansetron; và prochlorperazin; hoặc muối dược dụng của chúng.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với lượng của một hoặc nhiều chất được chọn từ chất ức chế EGFR, chất ức chế MEK, chất ức chế PI3K, chất ức chế AKT, chất ức chế TOR, và liệu pháp miễn dịch, bao gồm các chất kháng-PD-1, kháng-PDL-1, kháng-CTLA4, kháng-LAG1, và kháng-OX40, chất chủ vận GITR, tế bào CAR-T, và BiTE.

Chất ức chế EGFR bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất đối kháng phân tử nhỏ, chất ức chế kháng thể, hoặc nucleotit đối nghĩa hoặc siARN đặc hiệu. Chất ức chế kháng thể hữu dụng của EGFR bao gồm xetuximab (Erbitux), panitumumab (Vectibix),

zalutumumab, nimotuzumab, và matuzumab. Chất đối kháng phân tử nhỏ của EGFR bao gồm gefitinib, erlotinib (Tarceva), và gần đây nhất là, lapatinib (TykerB). Xem ví dụ, Yan L, et. al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8, và Paez J G, et. al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất ức chế EGFR phân tử nhỏ bao gồm chất ức chế EGFR bất kỳ được mô tả trong các công bố bằng sáng chế sau đây, và tất cả các muối và solvat dược dụng của chất ức chế EGFR này: Đơn sáng chế châu Âu EP 520722, công bố ngày 30 tháng 12 năm 1992; Đơn sáng chế châu Âu EP 566226, công bố ngày 20 tháng 10 năm 1993; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 96/33980, công bố ngày 31 tháng 10 năm 1996; Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5,747,498, cấp ngày 5 tháng 5 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 96/30347, công bố ngày 3 tháng 10 năm 1996; Đơn sáng chế châu Âu EP 787772, công bố ngày 6 tháng 8 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/30034, công bố ngày 21 tháng 8 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/30044, công bố ngày 21 tháng 8 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/38994, công bố ngày 23 tháng 10 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/49688, công bố ngày 31 tháng 12 năm 1997; Đơn sáng chế châu Âu EP 837063, công bố ngày 22 tháng 4 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/02434, công bố ngày 22 tháng 1 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/38983, công bố ngày 23 tháng 10 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 95/19774, công bố ngày 27 tháng 7 năm 1995; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 95/19970, công bố ngày 27 tháng 7 năm 1995; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/13771, công bố ngày 17 tháng 4 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/02437, công bố ngày 22 tháng 1 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/02438, công bố ngày 22 tháng 1 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/32881, công bố ngày 12 tháng 9 năm 1997; Đơn Đức DE 19629652, công bố ngày 29 tháng 1 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/33798, công bố ngày 6 tháng 8 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/32880, công bố ngày 12 tháng 9 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/32880 công bố ngày 12 tháng 9 năm 1997; Đơn Sáng Chế Châu Âu EP 682027, công bố ngày 15 tháng 11 năm

1995; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/02266, công bố ngày 23 tháng 1 năm 197; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/27199, công bố ngày 31 tháng 7 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/07726, công bố ngày 26 tháng 2 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/34895, công bố ngày 25 tháng 9 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 96/31510', công bố ngày 10 tháng 10 năm 1996; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/14449, công bố ngày 9 tháng 4 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/14450, công bố ngày 9 tháng 4 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/14451, công bố ngày 9 tháng 4 năm 1998; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 95/09847, công bố ngày 13 tháng 4 năm 1995; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 97/19065, công bố ngày 29 tháng 5 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 98/17662, công bố ngày 30 tháng 4 năm 1998; Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5,789,427, cấp ngày 4 tháng 8 năm 1998; Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5,650,415, cấp ngày 22 tháng 7 năm 1997; Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5,656,643, cấp ngày 12 tháng 8 năm 1997; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 99/35146, công bố ngày 15 tháng 7 năm 1999; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 99/35132, công bố ngày 15 tháng 7 năm 1999; Công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 99/07701, công bố ngày 18 tháng 2 năm 1999; và công bố đơn sáng chế quốc tế PCT WO 92/20642 công bố ngày 26 tháng 11 năm 1992. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế khác về chất ức chế EGFR phân tử nhỏ bao gồm chất ức chế EGFR bất kỳ được mô tả trong Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

Chất ức chế EGFR dựa trên kháng thể bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng-EGFR bất kỳ mà có thể phong bế một phần hoặc toàn bộ sự hoạt hóa EGFR bằng phối tử tự nhiên của nó. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất ức chế EGFR dựa trên kháng thể bao gồm các chất được mô tả trong Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; và Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Do đó, chất ức chế EGFR có thể là kháng thể đơn dòng Mab E7.6.3 (Yang, 1999 nêu trên), hoặc Mab C225 (ATCC Mã Số Truy Cập HB-8508), hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể có tính đặc hiệu liên kết của chúng.

Chất ức chế MEK bao gồm, nhưng không giới hạn ở, CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162, và PD-325901.

Chất ức chế PI3K bao gồm, nhưng không giới hạn ở, wortmannin, chất tương tự 17-hydroxywortmannin được mô tả trong WO 06/044453, 4-[2-(1H-Indazol-4-yl)-6-[[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]metyl]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]morpholin (còn được biết đến dưới dạng GDC 0941 và được mô tả trong các công bố PCT số WO 09/036,082 và WO 09/055,730), 2-Metyl-2-[4-[3-metyl-2-oxo-8-(quinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]phenyl]propionitril (còn được biết đến dưới dạng BEZ 235 hoặc NVP-BEZ 235, và được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế PCT số WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-7-metyl-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-on (được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế PCT số WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-Morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-on có sẵn từ Axon Medchem), PI 103 hydroclorua (3-[4-(4-morpholinylpyrido-[3′,2′:4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-2-yl]phenol hydroclorua có sẵn từ Axon Medchem), PIK 75 (N′-[(1E)-(6-bromoimidazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)metylen]-N,2-đimetyl-5-nitrobenzensulfono-hydrazit hydroclorua có sẵn từ Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-dimetoxy-2,3-dihydro-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-nicotinamit có sẵn từ Axon Medchem), GDC-0941 bismesylat (2-(1H-Indazol-4-yl)-6-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidin bismesylat có sẵn từ Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-yl]-meth-(Z)-yliđen]-thiazoliđin-2,4-dion có sẵn từ Axon Medchem), và TGX-221 (7-Metyl-2-(4-morpholinyl)-9-[1-(phenylamino)etyl]-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on có sẵn từ Axon Medchem), XL-765, và XL-147. Chất ức chế PI3K khác bao gồm đemetoxyviriđin, perifosin, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907, và AEZS-136.

Chất ức chế AKT bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Akt-1-1 (ức chế Akt1) (Barnett et al. (2005) Biochem. J., 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (ức chế Ak1 và 2) (Barnett et al. (2005) Biochem. J. 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (ví dụ, Jin et al. (2004) Br. J. Cancer 91, 1808-12); hợp chất 1-H-imidazo[4,5-c]pyridinyl (ví dụ,

WO05011700); inđol-3-carbinol và dẫn xuất của chúng (ví dụ, bằng sáng chế Mỹ số 6,656,963; Sarkar and Li (2004) J Nutr. 134(12 Suppl), 3493S-3498S); perifosin (ví dụ, gây cản trở đối với sự định vị màng Akt; Dasmahapatra et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10(15), 5242-52, 2004); chất tương tự phosphatiđylinositol ete lipit (ví dụ, Gills and Dennis (2004) Expert. Opin. Investig. Drugs 13, 787-97); và trixiribin (ký hiệu nhận dạng TCN hoặc API-2 hoặc NCI: NSC 154020; Yang et al. (2004) Cancer Res. 64, 4394-9).

Chất ức chế TOR bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamyxin, temsirolimus, chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, bao gồm PI-103, PP242, PP30 và Torin 1. Chất ức chế TOR khác trong vùng tăng cường FKBP12; rapamyxin và dẫn xuất của chúng, bao gồm: CCI-779 (temsirolimus), RAD001 (Everolimus; WO 9409010) và AP23573; rapalog, ví dụ như được bộc lộ trong WO 98/02441 và WO 01/14387, ví dụ AP23573, AP23464, hoặc AP23841; 40-(2-hydroxyetyl)rapamyxin, 40-[3-hydroxy(hydroxymetyl)metylpropanoat]-rapamyxin (còn gọi là CC1779), 40-epi-(tetrazolyt)-rapamyxin (còn gọi là ABT578), 32-đeoxorapamyxin, 16-pentynyloxy-32(S)-dihydrorapanyxin, và dẫn xuất khác được bộc lộ trong WO 05005434; dẫn xuất được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ Số 5,258,389, WO 94/090101, WO 92/05179, bằng sáng chế Mỹ số 5,118,677, bằng sáng chế Mỹ số 5,118,678, bằng sáng chế Mỹ số 5,100,883, bằng sáng chế Mỹ số 5,151,413, bằng sáng chế Mỹ Số 5,120,842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 và bằng sáng chế Mỹ Số 5,256,790; dẫn xuất rapamyxin chứa photpho (ví dụ, WO 05016252); dẫn xuất 4H-1-benzopyran-4-on (ví dụ, đơn tạm thời Mỹ Số 60/528,340).

Liệu pháp miễn dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất kháng-PD-1, chất kháng-PDL-1, chất kháng-CTLA-4, chất kháng-LAG1, và chất kháng-OX40. Kháng thể kháng-PD-1 ví dụ và phương pháp sử dụng chúng được mô tả bởi Goldberg et al., Blood 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761 (2007), và Korman et al., đơn sáng chế quốc tế số PCT/JP2006/309606 (công bố số WO 2006/121168 A1), mỗi trong số chúng được kết hợp rõ ràng để tham khảo trong bản mô tả này, bao gồm: Yervoy™ (ipilimumab) hoặc Tremelimumab (với CTLA-4), galiximab (với B7.1), BMS-936558 (với PD-1), MK-3475 (với PD-1), AMP224 (với B7DC), BMS-936559 (với B7-H1), MPDL3280A (với B7-H1), MEđi-570 (với ICOS), AMG557 (với B7H2), MGA271

(với B7H3), IMP321 (với LAG-3), BMS-663513 (với CD137), PF-05082566 (với CD137), CDX-1127 (với CD27), kháng-OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (với OX40L), Atacicept (với TACI), CP-870893 (với CD40), Lucatumumab (với CD40), Dacetuzumab (với CD40), Muromonab-CD3 (với CD3), Ipilumumab (với CTLA-4). Liệu pháp miễn dịch cũng bao gồm tế bào T đã được thiết kế di truyền (ví dụ, tế bào CAR-T) và kháng thể đặc hiệu kép (ví dụ, BiTE).

Chất chủ vận GITR bao gồm, nhưng không giới hạn ở, protein dung hợp GITR và kháng thể kháng-GITR (ví dụ, kháng thể kháng-GITR hóa trị hai), chẳng hạn như, protein dung hợp GITR được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ Số 6,111,090box.c, bằng sáng chế châu Âu Số: 090505B1, bằng sáng chế Mỹ Số 8,586,023, các công bố PCT số: WO 2010/003118 và 2011/090754, hoặc kháng thể kháng-GITR được mô tả, ví dụ, trong bằng sáng chế Mỹ số 7,025,962, bằng sáng chế châu Âu số: 1947183B1, bằng sáng chế Mỹ số 7,812,135, bằng sáng chế Mỹ số 8,388,967, bằng sáng chế Mỹ Số 8,591,886, bằng sáng chế châu Âu số: EP 1866339, công bố PCT Số: WO 2011/028683, công bố PCT số: WO 2013/039954, công bố PCT số: WO2005/007190, công bố PCT số: WO 2007/133822, công bố PCT số: WO2005/055808, công bố PCT số: WO 99/40196, công bố PCT số: WO 2001/03720, công bố PCT số: WO99/20758, công bố PCT số: WO2006/083289, công bố PCT số: WO 2005/115451, bằng sáng chế Mỹ s7,618,632, và công bố PCT số: WO 2011/051726.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với các chất bộc lộ trong bản mô tả này hoặc các chất thích hợp khác, tùy thuộc vào tình trạng bệnh cần điều trị. Do đó, theo một số phương án một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được đồng sử dụng với các tác nhân khác như được mô tả ở trên. Khi sử dụng trong trị liệu kết hợp, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng với chất thứ hai một cách đồng thời hoặc một cách riêng rẽ. Việc dùng kết hợp này có thể bao gồm việc dùng đồng thời của hai chất trong cùng dạng liều lượng, việc dùng đồng thời trong các dạng liều lượng riêng rẽ, và việc dùng riêng rẽ. Tức là, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và chất bất kỳ được mô tả ở trên có thể được tạo chế phẩm cùng nhau trong cùng dạng liều lượng và được dùng một cách đồng thời. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế và chất bất kỳ được mô tả ở trên có thể được dùng một cách đồng thời, trong đó cả hai chất có mặt trong các chế phẩm riêng rẽ. Theo cách thay thế khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ngay sau đó là

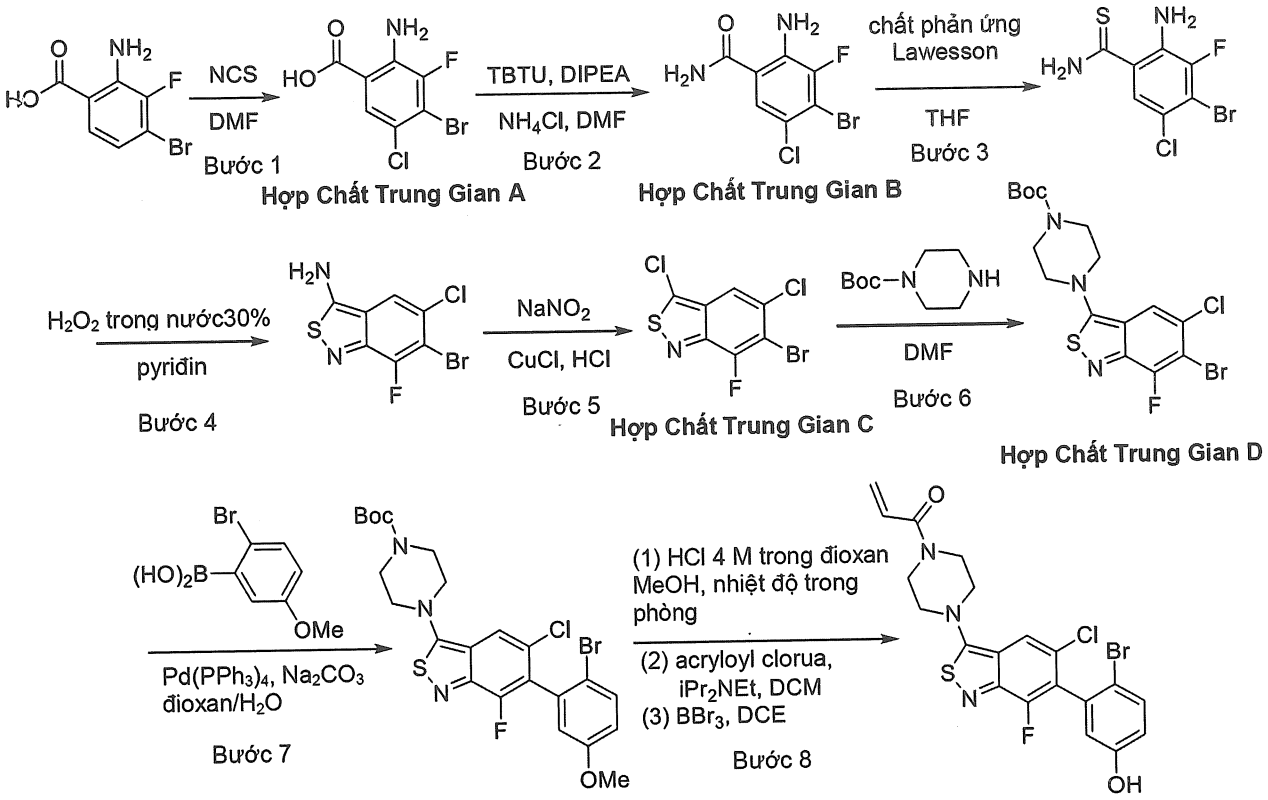
và chất bất kỳ được mô tả ở trên, hoặc ngược lại. Theo một số phương án của quy trình dùng riêng rẽ, hợp chất theo sáng chế và chất bất kỳ được mô tả ở trên được dùng cách nhau ít phút, hoặc cách nhau ít giờ, hoặc cách nhau ít ngày.

Một khía cạnh của sáng chế dự kiến việc điều trị của bệnh/tình trạng bệnh với sự kết hợp của hợp chất có hoạt tính dược mà có thể được dùng một cách riêng rẽ, sáng chế còn đề cập đến việc kết hợp các dược phẩm riêng rẽ ở dạng bộ kit. Bộ kit có chứa hai dược phẩm riêng rẽ: hợp chất theo sáng chế, và dược chất thứ hai. Bộ kit có chứa vật chứa để chứa các dược phẩm riêng rẽ chẳng hạn như chai chia ngăn hoặc gói lá kim loại chia ngăn. Ví dụ khác về vật chứa bao gồm ống tiêm, hộp, và túi. Theo một số phương án, bộ kit có chứa hướng dẫn sử dụng đối với các thành phần riêng rẽ. Dạng bộ kit đặc biệt có lợi khi các thành phần riêng rẽ tốt hơn là được dùng ở các dạng liều lượng khác nhau (ví dụ, theo đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), được dùng ở các khoảng cách liều lượng khác nhau, hoặc khi sự chuẩn độ của các thành phần cụ thể của dạng kết hợp là điều mong muốn theo chuyên gia chăm sóc sức khỏe quy định.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp 1

Ví dụ 1-1: 1-(4-(6-(2-bromo-5-hydroxyphenyl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Axit 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoic (Hợp chất trung gian A).

Khuấy hỗn hợp của axit 2-amino-4-bromo-3-flobenzoic (3,91 g, 16,71 mmol, Apollo Scientific Ltd., Stockport, Anh) và N-closucxinimit (1,36 ml, 16,7 mmol) trong N,N-đimetylformamit (33 ml) ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 20 giờ. Sau đó để cho hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước đá (40 ml), và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 1 giờ. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không để thu được axit 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoic. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,48–7,23 (2H, br s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –119,70 (1F, s). m/z (ESI, +ve) 270,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: 2-Amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzamit (Hợp chất trung gian B).

Bổ sung tuần tự amoni clorua (1,10 g, 20,6 mmol) và diisopropyletylamin (5,13 ml, 29,5 mmol) vào hỗn hợp của axit 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoic (Hợp chất trung gian A, 3,96 g, 14,7 mmol) và TBTU (4,97 g, 15,5 mmol, Advanced ChemTech, Louisville, KY, Mỹ) trong N,N-đimetylformamit (30 ml), và khuấy phần thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước và khuấy trong 15 phút. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa

bằng nước, và làm khô trong chân không để thu được 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzamit. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (1H, br s), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, br s), 6,86 (2H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –120,79 (1F, s). m/z (ESI, +ve) 268,9 $(M+H)^+$.

Bước 3: 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzothioamit

Bổ sung chất phản ứng Lawesson (2,81 g, 6,95 mmol) vào 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzamit (Hợp chất trung gian B, 3,10 g, 11,59 mmol) trong THF (77 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (75 ml) và rửa tuần tự bằng HCl 2 M trong nước (50 ml), dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 ml), và nước muối (50 ml). Sau đó làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, thu gom bằng cách lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–3% trong DCM) tạo ra 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzothioamit: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93-10,15 (1H, m), 9,63 (1H, br s), 7,28 (1H, d, J = 1,96 Hz), 6,34 (2H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119,52 (1 F, s). m/z (ESI, +ve) 284,8 $(M+H)^+$.

Bước 4: 6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-amin

Bổ sung từng giọt hydro peroxit (30% theo khối lượng trong nước, 2,93 ml, 28,7 mmol) vào dung dịch 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzothioamit (2,71 g, 9,55 mmol) trong pyriđin (32 ml) đã được làm lạnh bằng nước đá, và sau đó để cho hỗn hợp thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Bổ sung nước (50 ml), và thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không để thu được 6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-amin: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12-8,26 (2H, m), 7,95-8,06 (1H, m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –114,32 (1 F, s). m/z (ESI, +ve) 283,0 $(M+H)^+$.

Bước 5: 6-Bromo-3,5-diclo-7-flobenzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian C)

Bổ sung từ từ dung dịch natri nitrit (0,788 g, 11,4 mmol) trong nước (2,0 ml) vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng nước đá của 6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-amin (2,47 g, 8,78 mmol), nước (12 ml), và axit clohydric đặc (37% theo khối lượng, 12 ml, 395 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2,5 giờ, và sau đó bổ sung hỗn hợp của đồng (I) clorua (1,39 g, 14,1 mmol) trong axit clohydric đặc (37%

theo khối lượng, 12 ml, 395 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 ml), và thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong chân không. Hấp thụ nguyên liệu đã thu gom trong DCM:MeOH (3:1) (200 ml) và rửa tuần tự bằng nước (200 ml) và nước muối (100 ml). Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc 0–20% trong heptan) tạo ra 6-bromo-3,5-diclo-7-flobenzo[c]isothiazol: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (1H, d, J = 1,57 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –111,48 (1 F, s). m/z (ESI, +ve) 425,0 $(M+H)^+$.

Bước 6: tert-Butyl 4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian D)

Khuấy hỗn hợp của 6-bromo-3,5-diclo-7-flobenzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian C, 150 mg, 0,497 mmol) và 1-Boc-piperazin (204 mg, 1,09 mmol) trong N,N-đimetylformamit (2,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Sau đó hấp thụ hỗn hợp phản ứng lên trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, EtOAc 0–20% trong heptan) để tạo ra tert-butyl 4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,60 (1H, d, J = 1,56 Hz), 3,68-3,79 (4H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 1,26 (9H, s). m/z (ESI, +ve) 451,8 $(M+H)^+$.

Bước 7: tert-Butyl 4-(6-(2-bromo-5-metoxyphenyl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol -3-yl)piperazin-1-carboxylat

Gia nhiệt hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian D, 111 mg, 0,247 mmol), axit 2-bromo-5-metoxybenzen boronic (0,114 ml, 0,494 mmol), natri cacbonat (0,041 ml, 0,988 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (14,3 mg, 0,012 mmol) trong 1,4-đioxan (1,6 ml) và nước (0,4 ml) ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 21 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, hấp thụ lên trên silicagel, và tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, EtOAc/EtOH (3:1) 0–20% trong heptan) để tạo ra tert-butyl 4-(6-(2-bromo-5-metoxyphenyl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat: m/z (ESI, +ve) 558,1 $(M+H)^+$.

Bước 8: 1-(4-(6-(2-bromo-5-hydroxyphenyl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

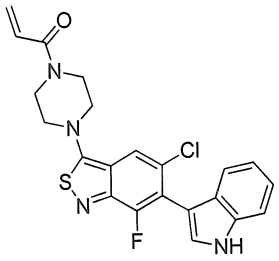
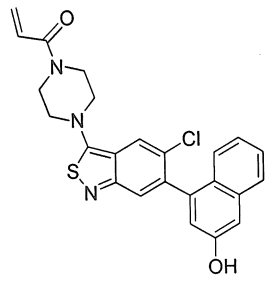
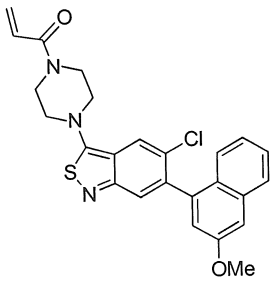
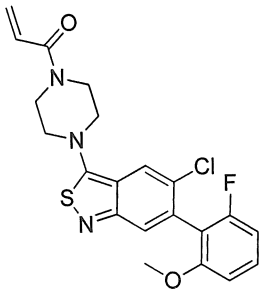
Bổ sung hydro clorua (4M trong 1,4-đioxan, 2,0 ml, 8,0 mmol) vào hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-(2-bromo-5-metoxyphenyl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (107 mg, 0,192 mmol) và metanol (2,0 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để thu được 6-(2-bromo-5-metoxyphenyl)-5-clo-7-flo-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol: m/z (ESI, +ve) 458,0 $(M+1)^+$.

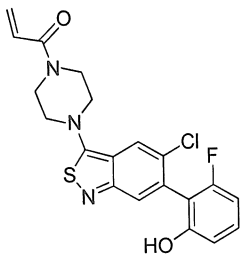
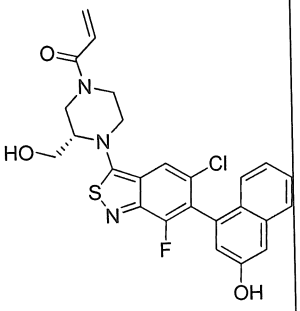
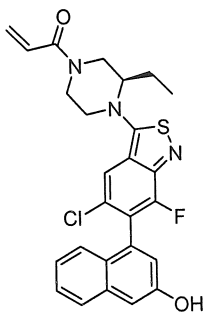
Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,101 ml, 0,578 mmol) trong diclometan (2 ml) vào nguyên liệu này (88 mg), và làm lạnh hỗn hợp thu được xuống 0°C. Bổ sung acryloyl clorua (0,26 M trong DCM, 0,75 ml, 0,19 mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra 1-(4-(6-(2-bromo-5-metoxyphenyl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: m/z (ESI, +ve) 512,0 $(M+H)^+$.

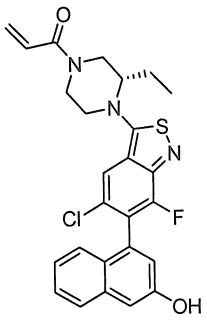
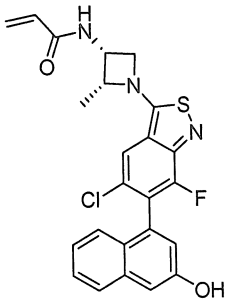
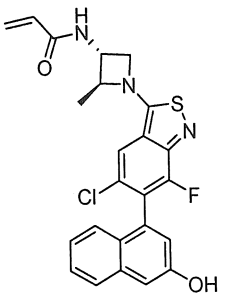
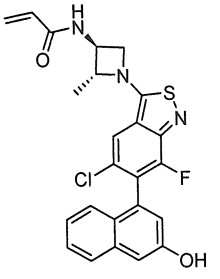
Đối với hợp chất không có nhóm bảo vệ metyl ete, tinh chế nguyên liệu thô ở giai đoạn này. Đối với hợp chất mang nhóm bảo vệ metyl ete, sử dụng nguyên liệu thô trong sự biến đổi tiếp theo mà không tinh chế:

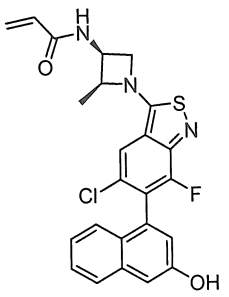
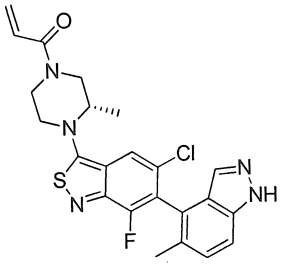
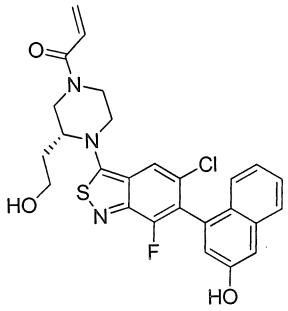
Hấp thụ 1-(4-(6-(2-bromo-5-metoxyphenyl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được trong 1,2-dicloetan (2,0 ml) và làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung dung dịch bo tribromua (1,0 M trong hexan, 0,97 ml, 0,97 mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (2,0 ml) và chiết bằng DCM/MeOH (2:1) (10 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–3% trong DCM) tạo ra 1-(4-(6-(2-bromo-5-hydroxyphenyl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (br s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,81 - 6,94 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 6,19 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,77 (dd, J = 10,5, 2,2 Hz, 1 H), 3,87 (br d, J = 19,5 Hz, 4 H), 3,63 (br t, J = 5,1 Hz, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –124,16 (1F, s). m/z (ESI, +ve) 498,0 $(M+H)^+$

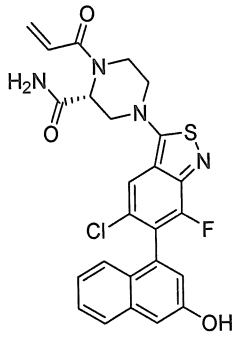
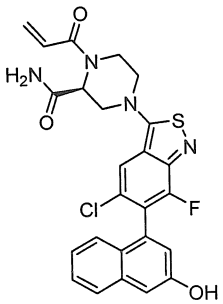
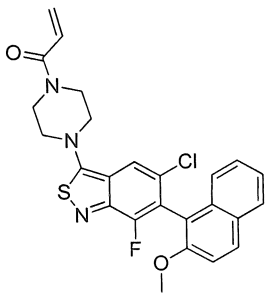
Bảng 1(a): Các hợp chất từ 1-2 đến 1-28 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 1, các Bước 1-8, ở trên như sau:

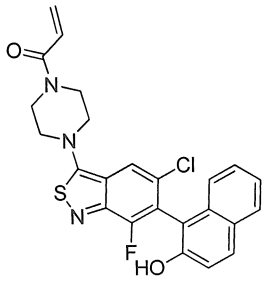
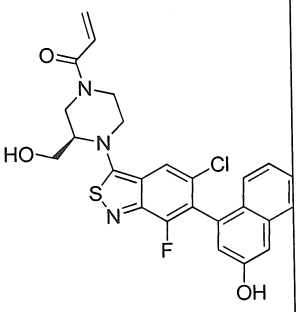
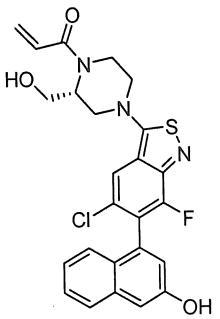
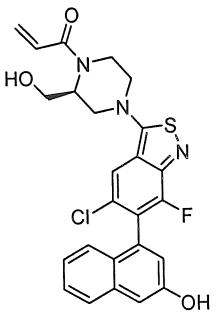
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
1-2		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(1H-inđol-3-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua bước 8-3	Bước 7: axit (1-(tert-butoxycarbonyl)-1h-inđol-3-yl)boronic (Combi-blocks Inc. San Diego, CA, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-3		1-(4-(5-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2,1-benzothiazol -3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua bước 8-3	Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic, Cs_2CO_3, 100°C, Bước 8-1: TFA/DCM
1-4		1-(4-(5-clo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic, Cs_2CO_3, 100°C, Bước 8-1: TFA/DCM
1-5		1-(4-(5-clo-6-(2-flo-6-metoxyphenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 7: axit (2-flo-6-metoxyphenyl)boronic, Cs_2CO_3, 100°C, Bước 8-1: TFA/DCM

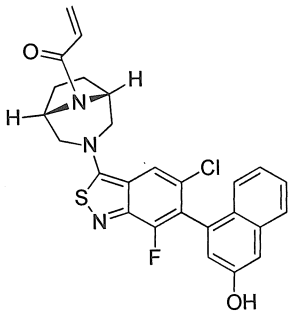
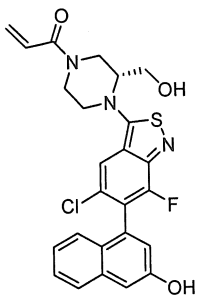
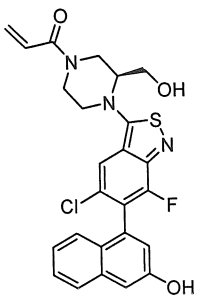
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
1-6		1-(4-(5-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 7: axit (2-flo-6-metoxyphenyl)boronic, Cs_2CO_3, 100°C, Bước 8-1: TFA/DCM
1-7		1-((3R)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 6: (3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(hydroxymetyl)piperazin (Synthonix Inc., Wake Forest, NC, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-8		1-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-etyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 6: tert-butyl 3-etylpiperazin-1-carboxylat (Accel Pharmtech LLC, East Brunswick, NJ, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-

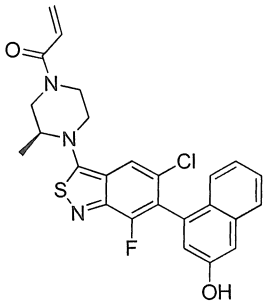
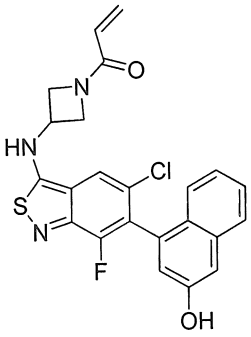
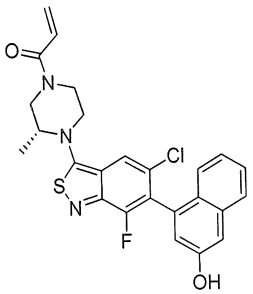
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
				yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-9	  	N-(1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-2-metyl-3-azetidinyl)-2-propenamit	-	Bước 6: tert-butyl (2-metylazetiđin-3-yl)carbamat (PharmaBlock, Nanjing, Trung Quốc), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM

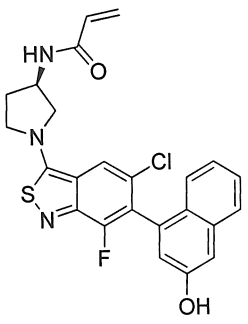
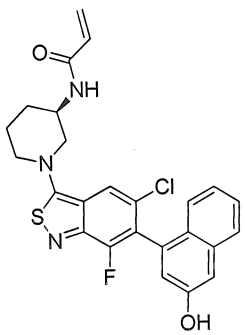
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
				
1-10		1-((3S)-4-(5-clo-7-flo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua bước 8-3	Bước 6: (S)-4-n-boc-2-metyl piperazin (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, Mỹ), Bước 7: 4-borono-5-metyl-1h-indazol (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-11		1-((3S)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 6: (S)-tert-butyl 3-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-carboxylat (Activate Scientific GmbH, Prien, Đức), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights,

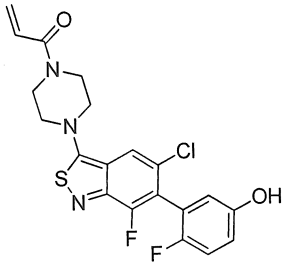
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
				IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-12	 	4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-(2-propenoyl)-2-piperazincarboxamit	-	Bước 6: piperazin-2-carboxamit (Enamin, Kiev, Ukraina), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-13		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(2-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua bước 8-3	Bước 7: axit (2-metoxynaphtalen-1-yl)boronic, Cs_2CO_3, 100°C, Bước 8-1: TFA/DCM

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
1-14		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(2-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 7: axit (2-metoxynaphtalen-1-yl)boronic, Cs_2CO_3, 100°C, Bước 8-1: TFA/DCM
1-15		1-((3S)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 6: (3S)-1-boc-3-(hydroxymetyl)-piperazin (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic, Bước 8-1: TFA/DCM
1-16	 	1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-2-(hydroxymetyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 6: tert-butyl 3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-carboxylat[i], Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic, Bước 8-1: TFA/DCM

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
1-17		1-((1R,5S)-3-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-propen-1-on	-	Bước 6: 8-boc-3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan (Chem-Impex International, Inc. Wood Dale, IL, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-18	 	1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 6: 4-n-boc-2-hydroxymetylpiperazin (AstaTech, Inc., Bristol, PA, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM

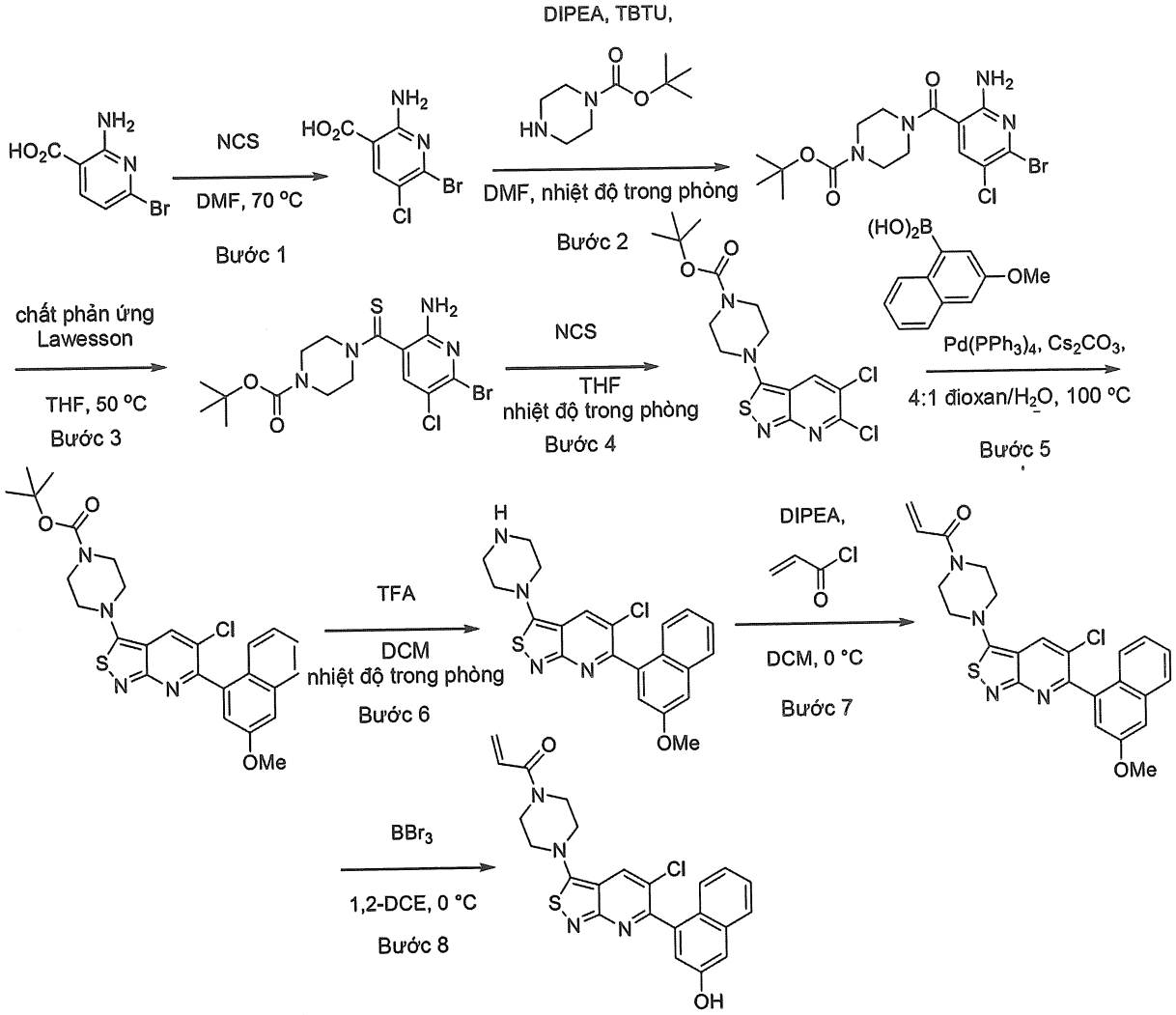
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
1-19		1-((3S)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	--	Bước 6: (S)-4-n-boc-2-metyl piperazin (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-20		1-(3-((5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)amino)-1-azetidinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 6: 1-boc-3-aminoazetiđin (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-21		1-((3R)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-metyl-1-	-	Bước 6: (R)-4-n-boc-2-metyl-piperazin (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, Mỹ),

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
		piperazinyl)-2-propen-1-on		Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-22		N-((3R)-1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-pyrolidinyl)-2-propenamit		Bước 6: (3R)-(-)-3-tert-butoxycarbonylamino pyroliđin (Oakwood Products, Inc. Estill, SC, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-23		N-((3R)-1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-piperidinyl)-2-propenamit		Bước 6: (R)-tert-butyl piperiđin-3-ylcarbamat (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
				Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
1-28		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(2-flo-5-hydroxyphenyl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on		Bước 7: axit (2-flo-5-metoxyphenyl)boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, 100 °C Bước 8-1: TFA/DCM

Phương pháp 2

Ví dụ 2-1: 1-(4-(5-clo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Bước 1: Axit 2-amino-6-bromo-5-clonicotinic. Bổ sung N-closucxinimit (2,78 g, 20,8 mmol) vào dung dịch axit 2-amino-6-bromonicotinic (4,51 g, 20,8 mmol, Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ) trong DMF (75 ml), và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau đó ngừng gia nhiệt, và tiếp tục khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau đó rót vào hỗn hợp phản ứng nước đá. Sau khi nước đá tan ra, lọc bột nhão thu được qua phễu thủy tinh thiêu kết. Làm khô bằng không khí chất rắn đã được thu gom, thu được axit 2-amino-6-bromo-5-clonicotinic: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (br. s, 2H). m/z (ESI, +ve) 250,9 $(M+H)^+$.

Bước 2: tert-Butyl 4-(2-amino-6-bromo-5-clonicotinoyl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung TBTU (1,93 g, 6,0 mmol) vào dung dịch của axit 2-amino-6-bromo-5-clonicotinic (1,12 g, 4,5 mmol) trong DMF (14 ml). Sau 5 phút, tuần tự xử lý phản ứng bằng 1-Boc-piperazin (912 mg, 4,9 mmol) và DIPEA (2,33 ml, 13,4 mmol). Khuấy dung dịch thu được

ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 giờ, bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (75 ml), và chiết hỗn hợp thu được bằng DCM. Tách lớp hữu cơ và rửa tuần tự bằng nước (2 lần), làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH từ 0 đến 7% trong DCM) tạo ra tert-butyl 4-(2-amino-6-bromo-5-clonicotinoyl)piperazin-1-carboxylat: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,33 (s, 8H), 1,40 (s, 9H). m/z (ESI, +ve) 419,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: tert-Butyl 4-(2-amino-6-bromo-5-clopyriđin-3-carbonothioyl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung chất phản ứng Lawesson (353 mg, 0,87 mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-(2-amino-6-bromo-5-clonicotinoyl)piperazin-1-carboxylat (610 mg, 1,45 mmol) trong THF (7,5 ml), và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau đó để cho hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và xử lý tuần tự bằng nước (10 ml) và HCl 1 N trong nước (4 ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (2 lần), và làm khô các dịch chiết kết hợp trên natri sulfat khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–6% trong DCM) tạo ra tert-butyl 4-(2-amino-6-bromo-5-clopyriđin-3-carbonothioyl)piperazin-1-carboxylat: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (s, 1H), 6,58 (br. s, 2H), 4,30 (ddd, J = ^{1}3,3, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z (ESI, +ve) 434,9 $(M+H)^+$.

Bước 4: tert-Butyl 4-(5,6-dicloisothiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung NCS (116 mg, 0,87 mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-(2-amino-6-bromo-5-clopyriđin-3-carbonothioyl)piperazin-1-carboxylat (343 mg, 0,79 mmol) trong THF (8 ml), và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó bổ sung hỗn hợp của nước (10 ml) và natri sulfit trong nước 1 M (5 ml), và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (2 lần). Làm khô các dịch chiết kết hợp trên natri sulfat khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH từ 0 đến 4% trong DCM) tạo ra tert-butyl 4-(5,6-dicloisothiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)piperazin-1-carboxylat: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,10 (s, 1H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H). m/z (ESI, +ve) 389,0 $(M+H)^+$.

Bước 5: tert-Butyl 4-(5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)isothiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl 4-(5,6-dicloisothiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (154 mg, 0,36 mmol), axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic

(287 mg, 1,42 mmol), và xesi cacbonat (463 mg, 1,42 mmol) trong 1,4-đioxan (8 ml) và nước (2 ml) được sục khí argon trước khi bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (41 mg, 0,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được sục lại khí argon, sau đó gia nhiệt trong ống kín ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 25 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước muối (40 ml) và chiết bằng EtOAc (2 lần). Làm khô các dịch chiết kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–3,5% trong DCM) tạo ra tert-butyl 4-(5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)isothiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)piperazin-1-carboxylat: m/z (ESI, +ve) 511,1 $(M+H)^+$.

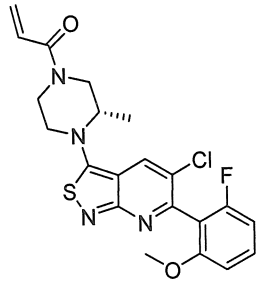
Bước 6: 5-Clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)-3-(piperazin-1-yl)isothiazolo[3,4-b]pyriđin. Bổ sung axit trifloaxetic (560 µl, 7,6 mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-(5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)isothiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (155 mg, 0,30 mmol) trong DCM (6 ml), và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,3 giờ, sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–25% trong DCM) tạo ra 5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)-3-(piperazin-1-yl)isothiazolo[3,4-b]pyriđin dưới dạng muối TFA: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,83 (m, 4H), 3,35-3,43 (m, 4H). m/z (ESI, +ve) 411,0 $(M+H)^+$.

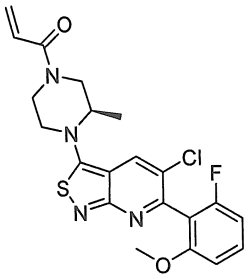
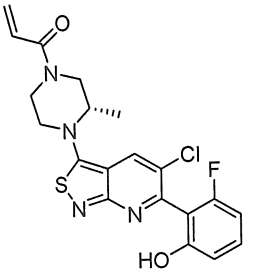
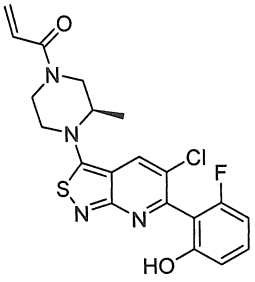
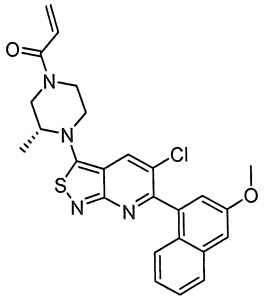
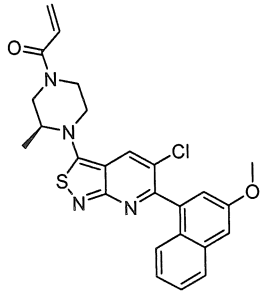
Bước 7: 1-(4-(5-Clo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Tuần tự bổ sung DIPEA (100 µl, 0,57 mmol) và acryloyl clorua (23 µl, 0,29 mmol) vào bột nhão đã được làm lạnh bằng nước đá của 5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)-3-(piperazin-1-yl)isothiazolo[3,4-b]pyriđin (muối TFA; 100 mg, 0,19 mmol) trong DCM (5 ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 78 phút, và bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (15 ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng DCM (3 lần), và làm khô các dịch chiết kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH từ 0 đến 7% trong DCM) tạo ra 1-(4-(5-clo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = ^{1}6,7,

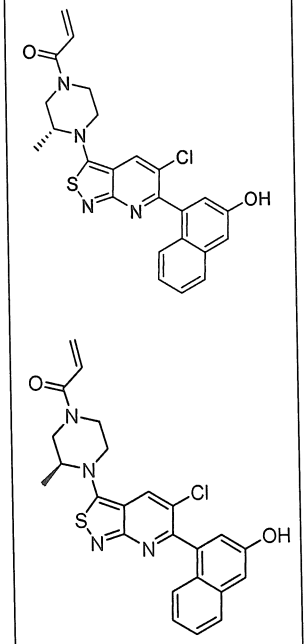
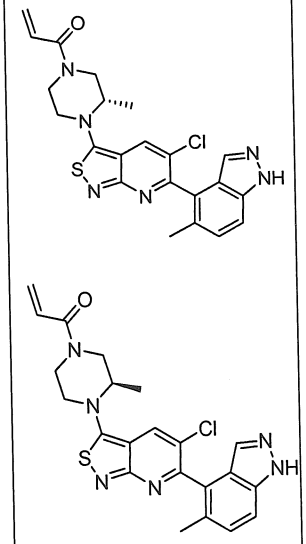
10,3 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = ^{1}6,7, 2,3 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = ^{1}0,5, 2,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,69-3,76 (m, 4H). m/z (ESI, +ve) 465,0 $(M+H)^+$.

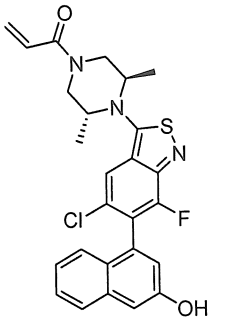
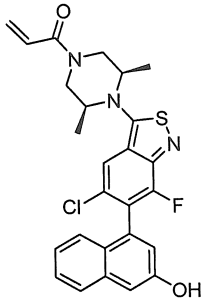
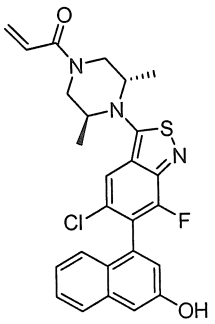
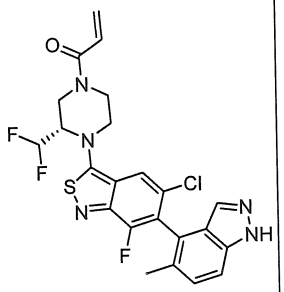
Bước 8: 1-(4-(5-Clo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Bổ sung (từng giọt) bo tribromua (1,0 M trong hexan, 400 µl, 0,40 mmol) vào dung dịch 1-(4-(5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)isothiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (37,3 mg, 0,08 mmol) trong 1,2-dicloetan (4 ml) đã được làm lạnh bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2,3 giờ. Sau đó bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (5 ml), và chiết hỗn hợp thu được bằng DCM:MeOH (4:1) (2 lần). Làm khô các dịch chiết kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–6% trong DCM) tạo ra 1-(4-(5-clo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = ^{1}6,7, 10,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = ^{1}6,7, 2,3 Hz, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H). m/z (ESI, +ve) 451,0 $(M+H)^+$.

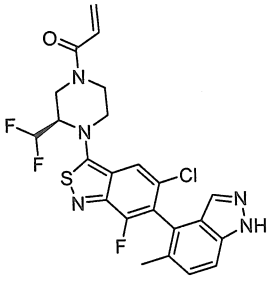
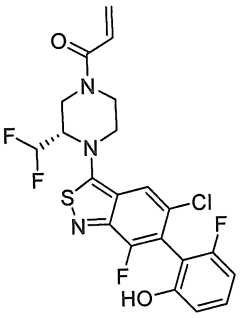
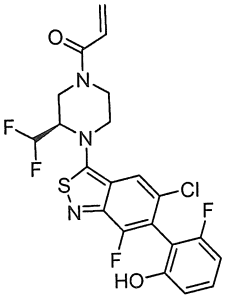
Bảng 2: Các hợp chất từ 2-2 đến 2-6 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 2, các Bước 1-8, ở trên như sau:

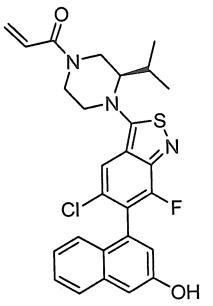
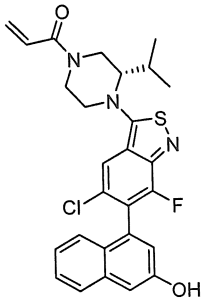
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
2-2		1-(4-(5-clo-6-(2-flo-6-metoxyphenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 8	Bước 2: 1-Boc-3-metylpiperazin (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, Mỹ), Bước 4: N-bromosucxinimit, Bước 5: axit 2-flo-6-metoxyphenyl boronic

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
				
2-3	 	1-(4-(5-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: 1-Boc-3-metylpiperazin (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, Mỹ), Bước 4: N-bromosucxinimit, Bước 5: axit 2-flo-6-metoxyphenyl boronic
2-4	 	1-(4-(5-clo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 8	Bước 2: 1-Boc-3-metylpiperazin (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, Mỹ), Bước 4: N-bromosucxinimit

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
2-5		1-(4-(5-clo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: 1-Boc-3-metylpiperazin (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, Mỹ), Bước 4: N-bromosucxinimit
2-6		1-(4-(5-clo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 8	Bước 2: 1-Boc-3-metylpiperazin (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, Mỹ), Bước 4: N-bromosucxinimit, Bước 5: 4-borono-5-metyl-1h-indazol (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ)

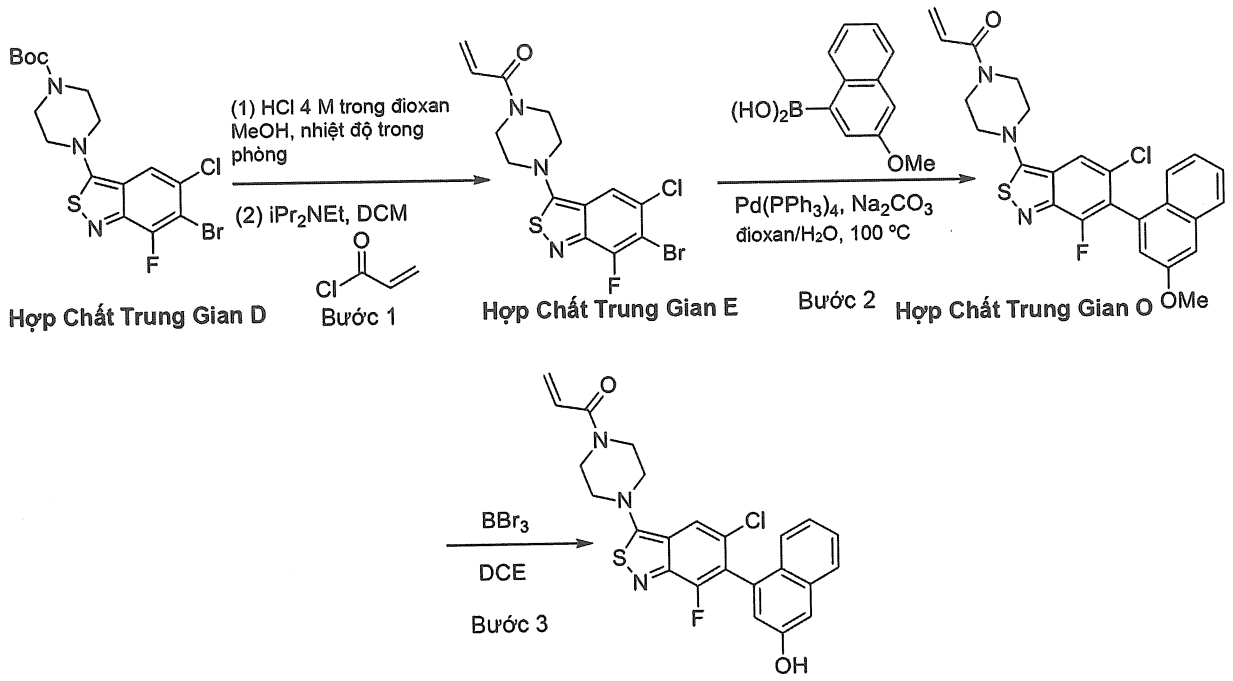
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
2-7	  	1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3,5-đimetyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 1: axit 2-amino-4-bromo-3-flobenzoic (Apollo Scientific Ltd., Stockport, Anh), Bước 2: 1-boc-3,5-đimetylpiperazin (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM
2-8		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(điflometyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 1: axit 2-amino-4-bromo-3-flobenzoic (Apollo Scientific Ltd., Stockport, Anh), Bước 2: tert-butyl 3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
				(Enamin, Kiev, Ukraina), Bước 7: axit (5-metyl-1H-indazol-4-yl)boronic (Combi-Blocks, Inc.), Bước 8-1: TFA/DCM
2-9	 	1-(4-(5-clo-7-flo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(điflometyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bước 8-3 được thực hiện trước các bước 8-2	Bước 1: axit 2-amino-4-bromo-3-flobenzoic (Apollo Scientific Ltd., Stockport, Anh), Bước 2: tert-butyl 3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat (Enamin, Kiev, Ukraina), Bước 7: axit 2-flo-6-metoxy-phenylboronic (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
2-10	 	1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(2-propanyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 1: axit 2-amino-4-bromo-3-flobenzoic (Apollo Scientific Ltd., Stockport, Anh), Bước 2: 1-boc-3-isopropyl-piperazin (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 7: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), Bước 8-1: TFA/DCM

Phương pháp 3

Ví dụ 3-1: 1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



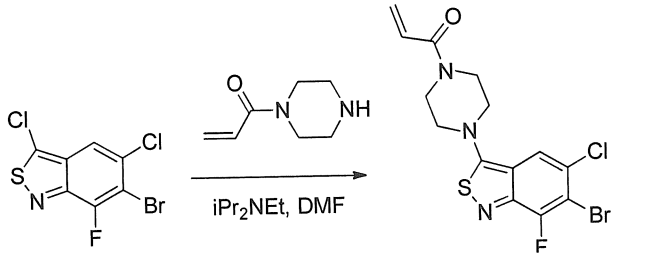
Bước 1: 1-(4-(6-Bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung acryloyl clorua 0,2 M trong DCM (1,240 ml, 0,248 mmol) vào dung dịch 6-bromo-5-clo-7-flo-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian D, 87 mg, 0,248 mmol) đã được làm lạnh bằng nước đá và N,N-diisopropyletylamin (0,129 ml, 0,744 mmol) trong diclometan (2,3 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Sau đó cô hỗn hợp trong chân không, và nghiền siêu âm phần cặn trong MeOH (2 ml). Thu gom chất rắn lơ lửng bằng cách lọc, rửa bằng MeOH, và làm khô trong chân không để tạo ra 1-(4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (1H, d, J = 1,56 Hz), 6,84 (1H, dd, J = ^{1}0,47, 16,73 Hz), 6,17 (1H, dd, J = 2,35, 16,63 Hz), 5,66-5,82 (1H, m), 3,73-3,93 (4H, m), 3,55-3,67 (4H, m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –113,39 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 405,8 $(M+H)^+$.

Bước 2: 1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất trung gian E). Gia nhiệt hỗn hợp của 1-(4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất trung gian D, 79 mg, 0,20 mmol), axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (47,3 mg, 0,234 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (22,5 mg, 0,020 mmol) và natri cacbonat (83 mg, 0,78 mmol) trong nước (0,500 ml) và 1,4-đioxan (2,0 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó hấp thụ hỗn hợp phản ứng lên trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký (silicagel,

MeOH 0–3% trong DCM) để thu được 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl) piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: m/z (ESI, +ve) 482,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: 1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung bo tribromua (1,0M trong hexan, 0,664 ml, 0,664 mmol) vào dung dịch 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (64 mg, 0,13 mmol) trong 1,2-dicloetan (2,0 ml) đã được làm lạnh bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (2,0 ml) và chiết hỗn hợp thu được bằng DCM:MeOH (2:1) (10 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–3% trong DCM) tạo ra 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90-10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,41 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 1,96, 6,11, 8,17 Hz), 7,16-7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,35 Hz), 6,87 (1H, dd, J = ^{1}0,47, 16,73 Hz), 6,19 (1H, dd, J = 2,25, 16,73 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 2,25, 10,47 Hz), 3,88 (4H, br d, J = ^{1}9,56 Hz), 3,61-3,72 (4H, m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –123,78 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 468,0 $(M+H)^+$.

Phương pháp tổng hợp khác của Hợp chất trung gian E

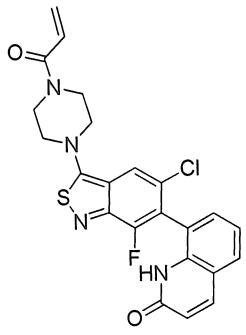
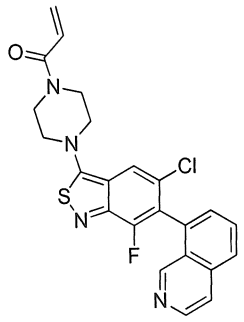
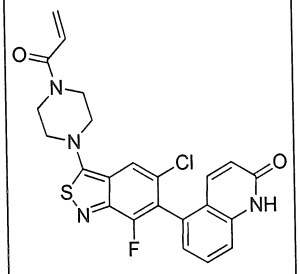


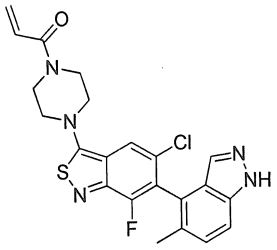
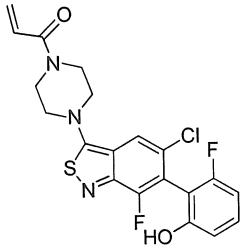
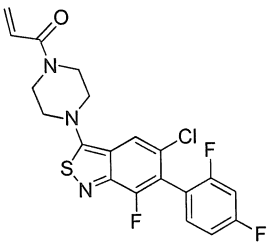
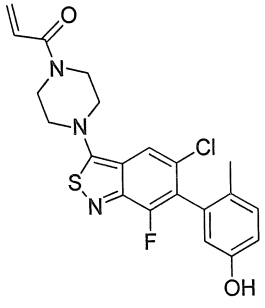
Ir Hợp Chất Trung Gian C Hợp Chất Trung Gian E

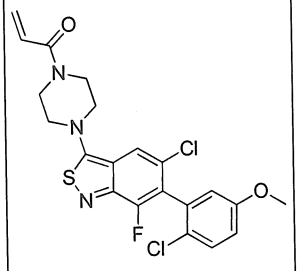
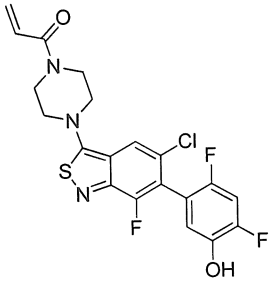
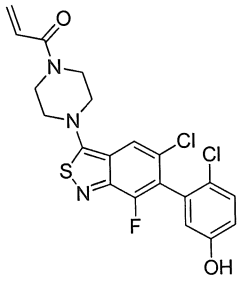
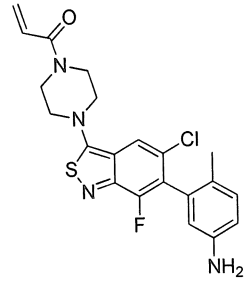
1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c] isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất trung gian E, phương pháp tổng hợp khác): Tuần tự bổ sung vào dung dịch của 6-bromo-3,5-diclo-7-flobenzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian C, 715 mg, 2,37 mmol) trong N,N-đimetylformamit (5,6 ml) dung dịch 1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on bis(2,2,2-trifloaxetat) (961 mg, 2,61 mmol, eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ) trong N,N-đimetylformamit (5,6 ml) và N,N-diisopropyletylamin (1,243 ml, 7,12 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1

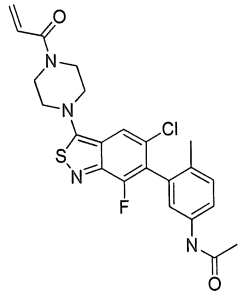
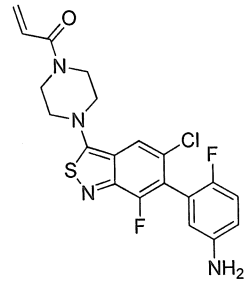
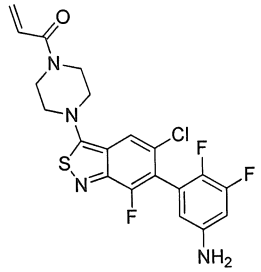
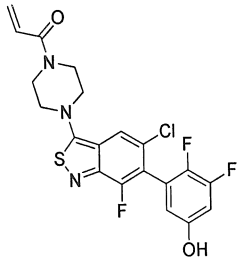
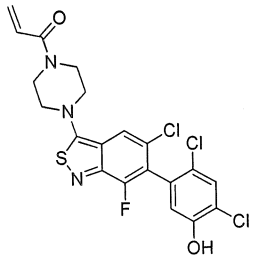
giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 22 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung hỗn hợp phản ứng vào nước đá (10 ml), và thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc và rửa bằng nước. Hấp thụ chất rắn đã thu gom lên trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, MeOH 0–3% trong DCM) để thu được 1-(4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on.

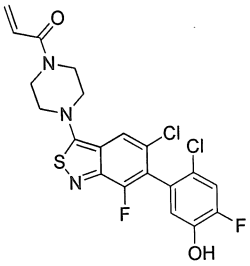
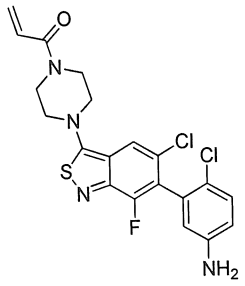
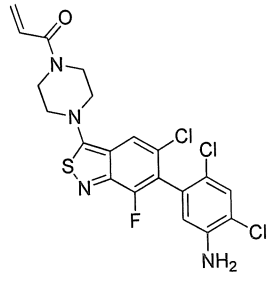
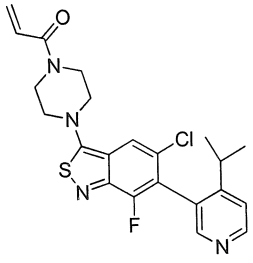
Bảng 3: Các hợp chất từ 3-2 đến 3-24 được điều chế theo quy trình được mô tả trong phương pháp 3, các bước 1-3, ở trên như sau:

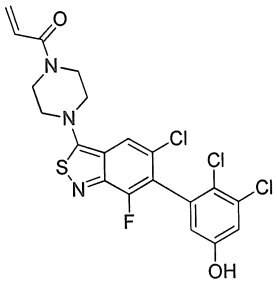
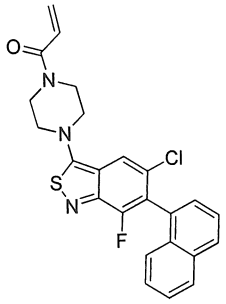
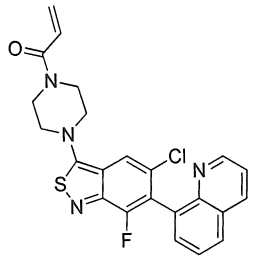
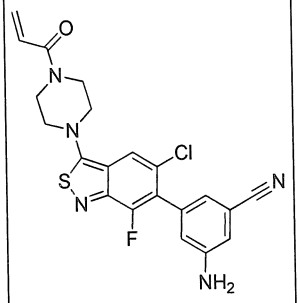
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
3-2		8-(5-clo-7-flo-3-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2,1-benzothiazol-6-yl)-2(1H)-quinolinon	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: 8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)quinolin-2(1H)-on (Chem Shuttle, Hayward, CA, Mỹ), S-Phos Pd G3, K_2CO_3 trong nước, 1,4-đioxan
3-3		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(8-isoquinolinyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: 8-boronoisoquinolin (Frontier Scientific, Inc. Logan, UT, Mỹ)
3-4		5-(5-clo-7-flo-3-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2,1-benzothiazol-6-yl)-2(1H)-quinolinon	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)quinolin-2(1H)-on

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
				(Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ)
3-5		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: 4-borono-5-metyl-1h-indazol (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ)
3-6		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: axit 2-flo-6-metoxy-phenylboronic (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, Mỹ)
3-7		1-(4-(5-clo-6-(2,4-điflophenyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: axit (2,4-điflophenyl)boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-8		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-hydroxy-2-metylphenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: axit (5-hydroxy-2-metylphenylboronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
3-9		1-(4-(5-clo-6-(2-clo-5-metoxyphenyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: axit 2-clo-5-metoxyphenyl boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-10		1-(4-(5-clo-6-(2,4-điflo-5-hydroxyphenyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: 1-axit boronic-2,4-điflo-5-metoxy-benzen (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-11		1-(4-(5-clo-6-(2-clo-5-hydroxyphenyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: axit 2-clo-5-metoxyphenyl boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-12		1-(4-(6-(5-amino-2-metylphenyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
3-13		N-(3-(5-clo-7-flo-3-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2,1-benzothiazol-6-yl)-4-metylphenyl)axetamit	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: axit [5-(axetylamino)-2-metylphenyl]boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-14		1-(4-(6-(5-amino-2-flophenyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: axit 2-flo-5-aminophenyl boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-15		1-(4-(6-(5-amino-2,3-điflophenyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: 3-borono-4,5-đifloanilin (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-16		1-(4-(5-clo-6-(2,3-điflo-5-hydroxyphenyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: axit 2,3-điflo-5-metoxyphenylboronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-17		1-(4-(5-clo-6-(2,4-diclo-5-hydroxyphenyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-	-	Bước 2: axit (2,4-diclo-5-metoxyphenyl)boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)

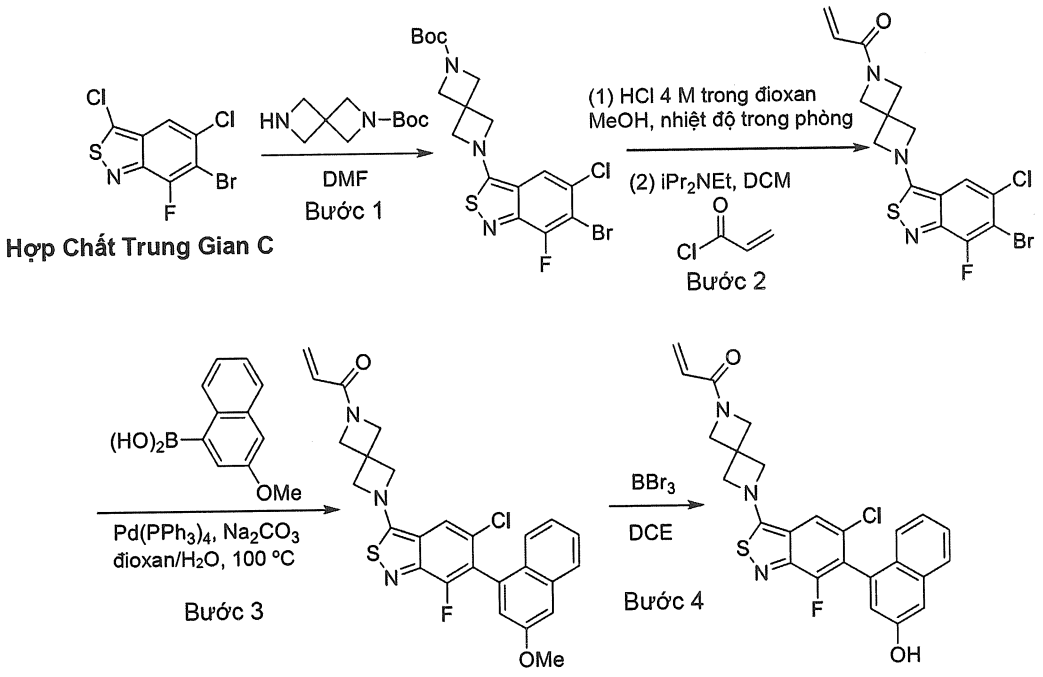
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
		3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on		
3-18		1-(4-(5-clo-6-(2-clo-4-flo-5-hydroxyphenyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: axit (2-clo-4-flo-5-metoxyphenyl)boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-19		1-(4-(6-(5-amino-2-clophenyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: axit (5-amino-2-clophenyl)boronic hydroclorua (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-20		1-(4-(6-(5-amino-2,4-diclophenyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: axit (5-amino-2,4-diclophenyl)boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
3-21		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(4-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 2: axit (4-isopropylpyriđin-3-yl)boronic (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, Mỹ)

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
3-22		1-(4-(5-clo-6-(2,3-diclo-5-hydroxyphenyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 2: 2-(2,3-diclo-5-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (Anisyn Inc., Kalamazoo, MI, Mỹ)
3-23		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(naphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 1-1: TFA/DCM Bước 2: axit (1-naphthalyl)boronic, Cs_2CO_3, 80°C
3-24		1-(4-(5-clo-7-flo-6-(quinolin-8-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Bỏ qua Bước 3	Bước 1-1: TFA/DCM Bước 2: axit 8-quinolin boronic (Frontier Scientific Inc., Logan UT, Mỹ), Cs_2CO_3, 80°C
3-25		3-amino-5-(5-clo-7-flo-3-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2,1-	Bỏ qua Bước 3	Bước 1-1: TFA/DCM Bước 2: axit (3-amino-5-xyanophenyl)boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ),

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
		benzothiazol-6-yl)benzonitril		S-Phos Pd G3, K_2CO_3, 100°C

Phương pháp 4

Ví dụ 4-1: 1-(6-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on.



Bước 1: tert-Butyl 6-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat. Khuấy hỗn hợp của 6-bromo-3,5-diclo-7-flobenzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian C, 169 mg, 0,562 mmol) và 2-Boc-2,6-diazaspiro[3.3]heptan (212 mg, 1,07 mmol, AstaTech, Inc., Bristol, PA, Mỹ) trong DMF (3,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Bổ sung nước đá (5 ml), và khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không để tạo ra tert-butyl 6-(6-bromo-5-clo-7-

flobenzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52-7,74 (1 H, m), 4,55 (4 H, s), 4,09 (4 H, s), 1,38 (9 H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –113,55 (1F, s). m/z (ESI, +ve) 464,0 (M+1).

Bước 2: 1-(6-(6-Bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3] heptan-2-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung dung dịch hydro clorua (4M trong 1,4-đioxan, 5,0 ml, 20 mmol) vào tert-butyl 6-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (249 mg, 0,538 mmol) trong metanol (10 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra 6-bromo-5-clo-7-flo-3-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)benzo[c]isothiazol: m/z (ESI, +ve) 363,8 $(M+1)^+$.

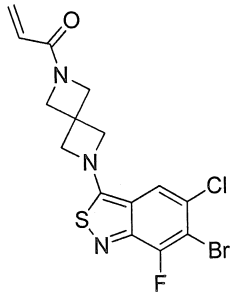
Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,281 ml, 1,61 mmol) trong diclometan (3,0 ml) vào nguyên liệu này, và làm lạnh hỗn hợp thu được xuống 0°C. Sau đó bổ sung acryloyl clorua (0,2 M trong DCM, 2,69 ml, 0,538 mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký (silicagel, EtOAc/EtOH (3:1) 0–10% trong DCM) để tạo ra 1-(6-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,25 - 6,36 (1 H, m), 6,10 (1 H, dd, J = 17,0, 2,3 Hz), 5,64 - 5,72 (1 H, m), 4,58 (4 H, s), 4,47 (2 H, s), 4,18 (2 H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –113,54 (1F, s). m/z (ESI, +ve) 418,0 $(M+H)^+$.

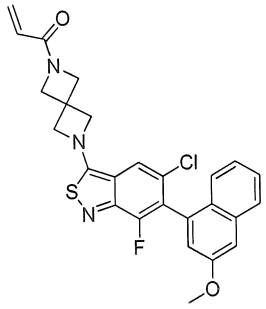
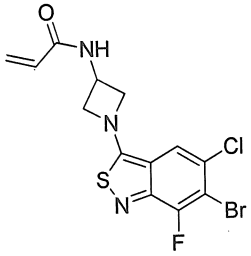
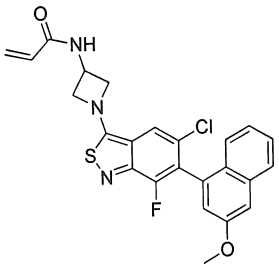
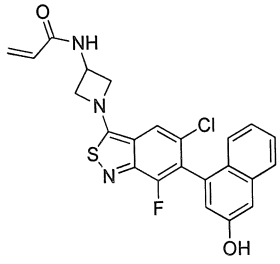
Bước 3: 1-(6-(5-Clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on. Gia nhiệt hỗn hợp của 1-(6-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on (102 mg, 0,245 mmol), axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (59,3 mg, 0,294 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (28,3 mg, 0,024 mmol), và natri cacbonat (104 mg, 0,979 mmol) trong nước (0,5 ml) và 1,4-đioxan (2,0 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó hấp thụ hỗn hợp phản ứng lên trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, MeOH 0–5% trong DCM). Nghiền siêu âm nguyên liệu đã tinh chế trong MeOH, và thu gom chất rắn lơ lửng bằng cách lọc, rửa bằng MeOH, và làm khô trong chân không để tạo ra 1-(6-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3] heptan-2-yl)prop-2-en-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1 H, s), 7,45 - 7,57 (2 H, m), 7,23 - 7,36 (2 H, m), 7,16 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 6,27

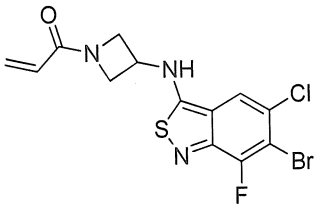
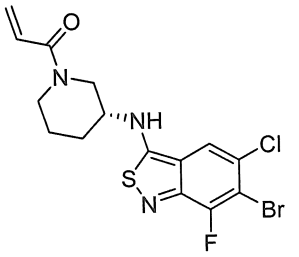
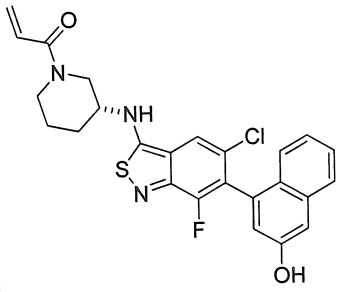
- 6,39 (1 H, m), 6,11 (1 H, dd, J = 17,0, 2,2 Hz), 5,65 - 5,76 (1 H, m), 4,58 - 4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s), 3,93 (3 H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –123,88 (1F, s). m/z (ESI, +ve) 494,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: 1-(6-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung bo tribromua (1,0 M trong hexan, 0,638 ml, 0,638 mmol) vào 1-(6-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on (63 mg, 0,128 mmol) trong 1,2-dicloetan (2,0 ml) đã được làm lạnh bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó bổ sung hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (2,0 ml), và chiết hỗn hợp thu được bằng DCM:MeOH (2:1) (10 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–2% (với amoniac 2M) trong DCM) tạo ra 1-(6-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro [3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,82-10,04 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1 H, s), 7,43 (1 H, dt, J = 8,3, 4,0 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 3,7 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,26–6,38 (1 H, m), 6,12 (1 H, dd, J = 16,8, 2,2 Hz), 5,66–5,72 (1 H, m), 4,58–4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –123,98 (1F, s). m/z (ESI, +ve) 480,0 $(M+H)^+$.

Bảng 4: Các hợp chất từ 4-2 đến 4-9 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 4, các Bước 1-4, ở trên như sau:

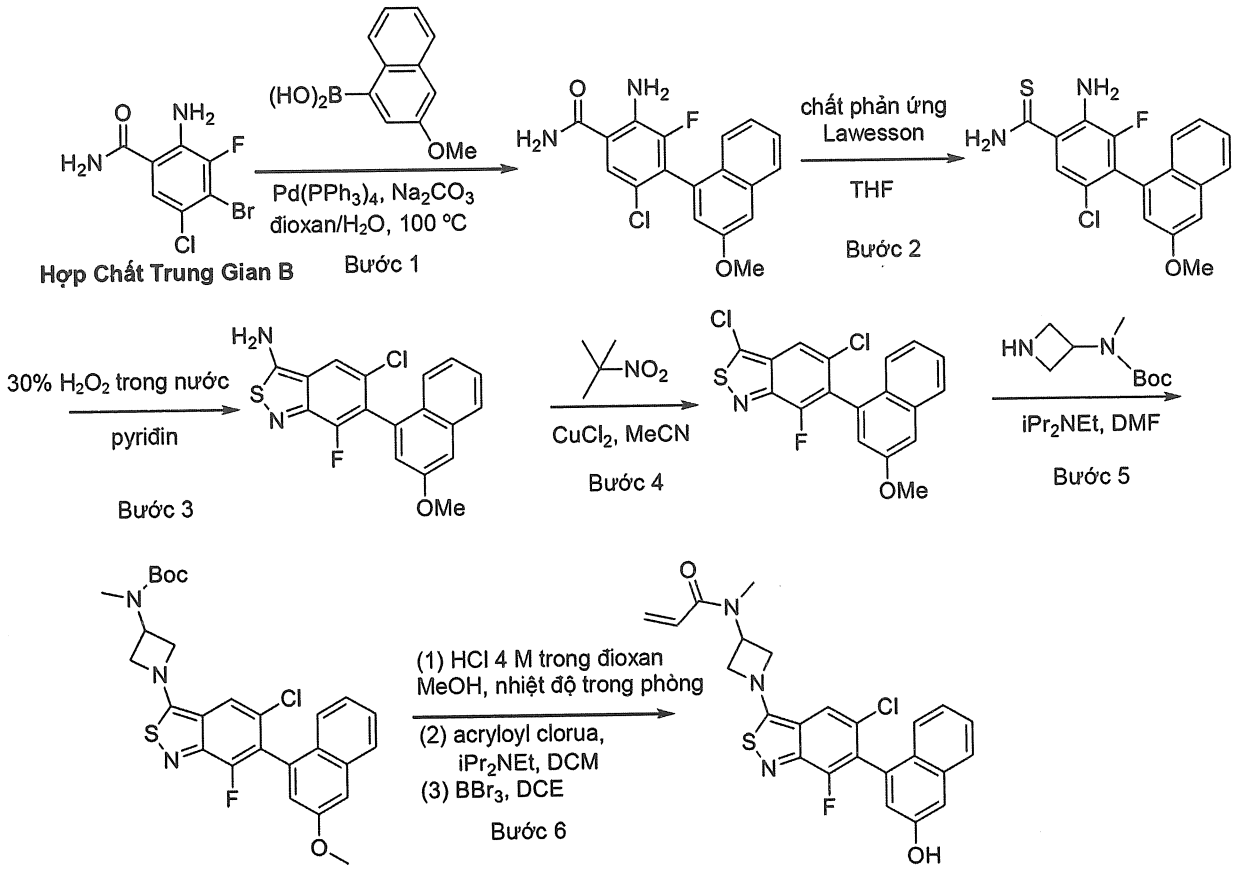
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
4-2		1-(6-(6-bromo-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-propen-1-on	Bỏ qua các bước 3 & 4	-

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
4-3		1-(6-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-2,6-diazaspiro[3.3] heptan-2-yl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 4	-
4-4		N-(1-(6-bromo-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-azetidinyl)-2-propenamit	Bỏ qua các bước 3 & 4	Bước 1: 3-N-boc-amino-azetiđin, muối HCl (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
4-5		N-(1-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-azetidinyl)-2-propenamit	Bỏ qua Bước 4	Bước 1: 3-N-boc-amino-azetiđin, muối HCl (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
4-6		N-(1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-azetidinyl)-2-propenamit	-	Bước 1: 3-N-boc-amino-azetiđin, muối HCl

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
				(Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
4-7		1-(3-((6-bromo-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)amino)-1-azetidinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua các bước 3 & 4	Bước 1: 1-boc-3-aminoazetiđin (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ)
4-8		1-((3R)-3-((6-bromo-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)amino)-1-piperidinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua các bước 3 & 4	Bước 1: (R)-tert-butyl 3-aminopiperiđin-1-carboxylat (AstaTech, Inc., Bristol, PA, Mỹ)
4-9		1-((3R)-3-((5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c] isothiazol-3-yl)amino)piperiđin-1-yl)prop-2-en-1-on	-	Bước 1: (R)-tert-butyl 3-aminopiperiđin-1-carboxylat (AstaTech, Inc., Bristol, PA, Mỹ)

Phương pháp 5

Ví dụ 5-1: N-(1-(5-Clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-azetidinyl)-N-metyl-2-propenamit



Bước 1: 2-Amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzamit. Gia nhiệt hỗn hợp của axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (2,04 g, 10,1 mmol), 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzamit (Hợp chất trung gian B (1,93 g, 7,20 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,832 g, 0,720 mmol), natri cacbonat (1,2 ml, 28,8 mmol) trong nước (9,6 ml), và 1,4-đioxan (38,4 ml) ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 ngày. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit, rửa bằng EtOAc. Pha loãng dịch lọc bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50 ml) và chiết bằng EtOAc (3 × 50 ml). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (30 ml) và làm khô trên Na_2SO_4. Sau đó lọc dung dịch và cô dịch lọc trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong MeOH (5 ml), và thu gom chất rắn lơ lửng bằng cách lọc, rửa bằng MeOH, và làm khô để thu được 2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzamit. Tinh chế bằng sắc ký đối với dịch lọc đã cô (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) từ 0% đến 100% trong heptan) tạo ra thêm 2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-

metoxynaphtalen-1-yl)benzamit. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 - 8,17 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 3H), 7,23 - 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). m/z (ESI, +ve) 345,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: 2-Amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzothioamit. Bổ sung chất phản ứng Lawesson (1,49 ml, 3,67 mmol) vào dung dịch của 2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzamit (2,11 g, 6,12 mmol) trong tetrahydrofuran (41 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (60 ml) và rửa tuần tự bằng HCl 2 M (60 ml), $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (60 ml), và nước muối (60 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Nghiền siêu âm phần cặn trong DCM (5 ml), và thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng DCM, và làm khô trong chân không tạo ra 2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzothioamit. Tinh chế bằng sắc ký đối với dịch lọc (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) từ 0% đến 100% trong heptan) tạo ra thêm 2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzothioamit: m/z (ESI, +ve) 361,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: 5-Clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-amin. Bổ sung từ từ dung dịch hydro peroxit (30% trong nước, 2,2 ml, 21,3 mmol) vào dung dịch 2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzothioamit (1,92 g, 5,33 mmol) trong pyriđin (18 ml) đã được làm lạnh bằng nước đá. Để cho hỗn hợp thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (60 ml), và thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa tuần tự bằng nước và MeOH, và làm khô trong chân không để thu được 5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-amin: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 2H), 7,99 - 8,03 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,71 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 359,0 $(M+H)^+$.

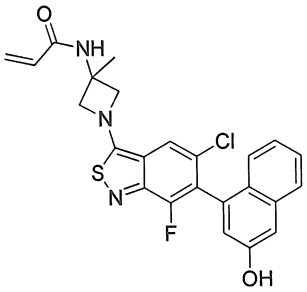
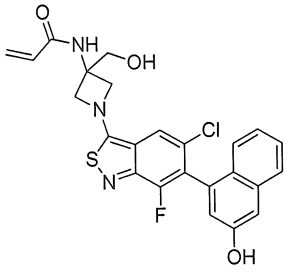
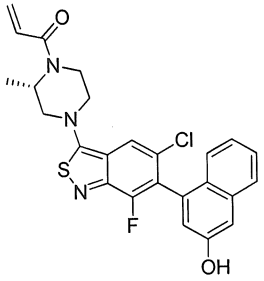
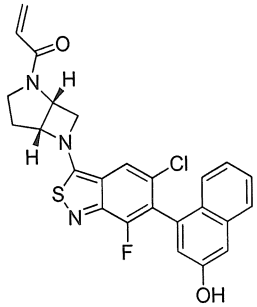
Bước 4: 3,5-diclo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol. Bổ sung từng phần 5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-amin (1,55 g, 4,31 mmol) trong 15 phút vào huyền phù của đồng (II) clorua (0,870 g, 6,47 mmol) và tert-butyl nitrit (0,77 ml, 6,47 mmol) trong axetonitril (43 ml) ở nhiệt độ 65°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 30 phút và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường

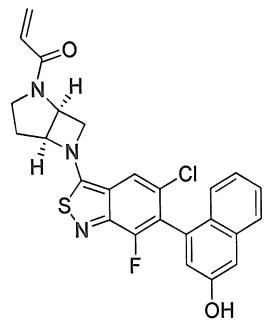
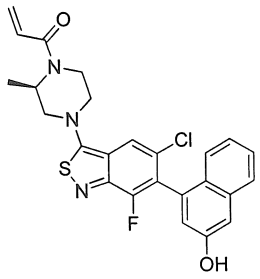
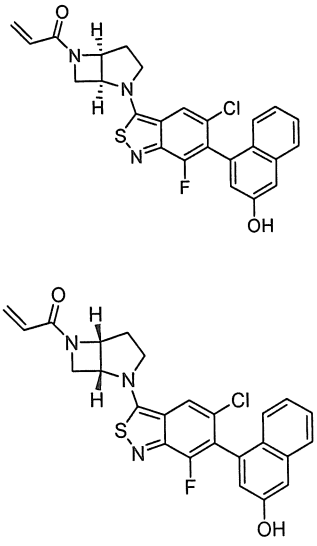
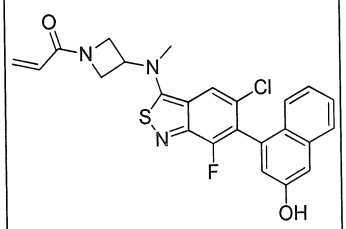
và pha loãng bằng nước đá (50 ml). Thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không. Nghiền siêu âm phần cặn trong DCM (10 ml), và thu gom chất rắn lơ lửng bằng cách lọc, rửa bằng DCM, và làm khô trong chân không để thu hồi 5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-amin chưa phản ứng. Cô dịch lọc trong chân không để thu được 3,5-diclo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 3,95 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –122,17 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 378,0 $(M+H)^+$.

Bước 5: tert-Butyl (1-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)azetiđin-3-yl)(metyl)carbamat. Khuấy hỗn hợp của 3,5-diclo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol (100 mg, 0,264 mmol), DIPEA (0,14 ml, 0,793 mmol), và 3-Boc-3-metylaminoazatiđin (0,098 ml, 0,529 mmol, Beta Pharma Scientific, Inc.) trong DMF (1,3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó bổ sung nước đá (3 ml), và khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút. Sau đó thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không để tạo ra tert-butyl (1-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)azetiđin-3-yl)(metyl)carbamat: m/z (ESI, +ve) 528,0 $(M+H)^+$.

Bước 6: N-(1-(5-Clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-azetidinyl)-N-metyl-2-propenamit. Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ tert-butyl (1-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)azetiđin-3-yl)(metyl)carbamat (131,1 mg, 0,248 mmol) trong ba bước theo quy trình được báo cáo trong Phương pháp 1, Bước 8: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 - 10,10 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,2, 5,1, 2,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,10 - 6,23 (m, 1H), 5,69 - 5,81 (m, 1H), 5,37 - 5,59 (m, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 3H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 3,14 - 3,23 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,10 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 468,0 $(M+H)^+$.

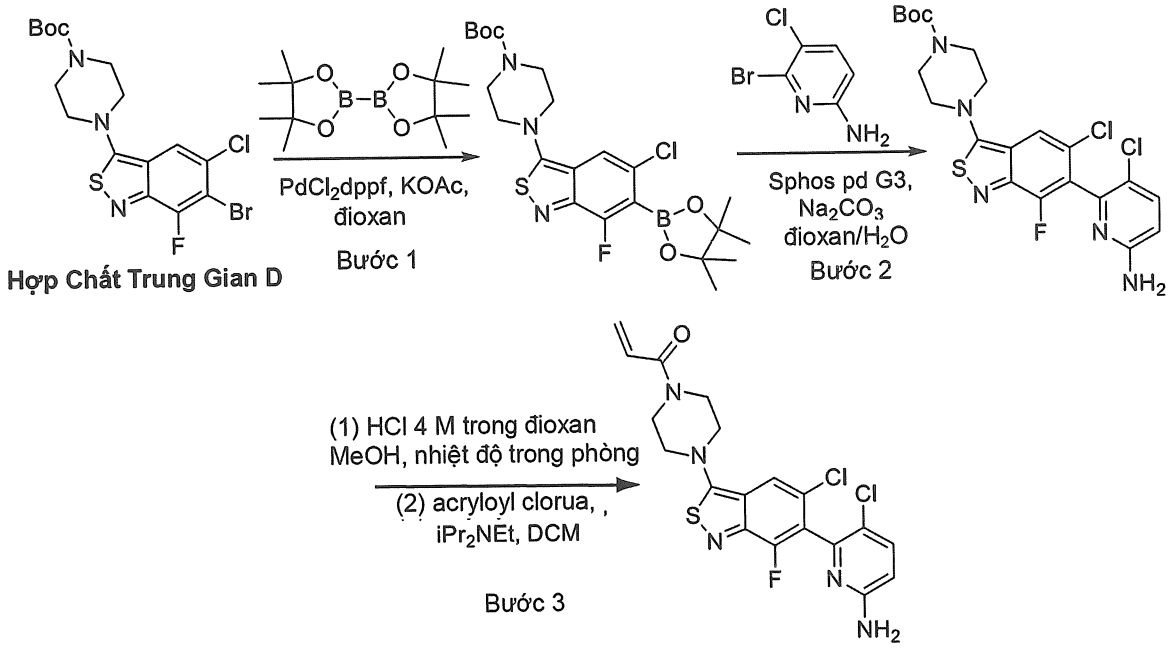
Bảng 5: Các hợp chất từ 5-2 đến 5-9 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 5, các Bước 1-6, ở trên như sau:

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Chất phản ứng
5-2		N-(1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-metyl-3-azetidinyl)-2-propenamit	Bước 5: 3-(Boc-amino)-3-metylazetiđin hydroclorua (Advanced ChemBlocks, Inc., Burlingame, CA, Mỹ)
5-3		N-(1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(hydroxymetyl)-3-azetidinyl)-2-propenamit	Bước 5: tert-butyl 3-(hydroxymetyl)azetiđin-3-ylcarbamat (Oakwood Products, Inc. Estill, SC, Mỹ)
5-4		1-((2S)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-2-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bước 5: (S)-1-N-boc-2-metylpiperazin (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
5-5		1-((1R,5R)-6-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-2,6-diazabixyclo[3.2.0]heptan-2-yl)-2-propen-1-on	Bước 5: tert-butyl 2,6-diazabixyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ)

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Chất phản ứng
5-6		1-((1S,5S)-6-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-2,6-diazabixyclo[3.2.0]heptan-2-yl)-2-propen-1-on	Bước 5: tert-butyl 2,6-diazabixyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ)
5-7		1-((2R)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-2-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bước 5: (R)-1-boc-2-metyl-piperazin (J&W Pharmlab, LLC, Levittown, PA, Mỹ)
5-8		1-(cis-2-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-2,6-diazabixyclo [3.2.0]heptan-6-yl)-2-propen-1-on	Bước 5: 1-(2,6-diazabixyclo[3.2.0]heptan-6-yl)prop-2-en-1-on (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ)
5-9		1-(3-((5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)(metyl)amino)azetiđin-1-yl)prop-2-en-1-on	Bước 5: axit 1-azetiđincarboxylic, este 3-(metylamino)-, 1,1-đimetyletyl

Phương pháp 6

Ví dụ 6-1: 1-(4-(6-(6-Amino-3-clo-2-pyridinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



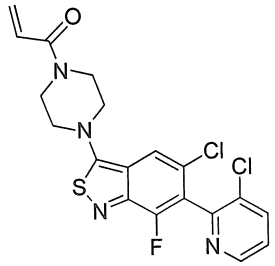
Bước 1: tert-Butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Gia nhiệt hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian D, 1,10 g, 2,45 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,86 g, 7,34 mmol), kali axetat (0,61 ml, 9,8 mmol), và Pd(dppf)Cl_2·DCM (0,537 g, 0,734 mmol) trong 1,4-đioxan (12 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 40 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) từ 0% đến 100% trong heptan) để tạo ra tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H), 3,59 (br d, J = 4,7 Hz, 4H), 3,44 - 3,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 5H), 1,15 (s, 7H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -125,11 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 498,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: tert-Butyl 4-(6-(6-amino-3-clopyriđin-2-yl)-5-clo-7-flobenzo[c] isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Gia nhiệt hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (99,5 mg, 0,200 mmol), SPhos Pd G3 (17,3 mg, 0,020 mmol), 6-bromo-5-clopyriđin-2-amin (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ, 124 mg, 0,6 mmol), natri

cacbonat (85 mg, 0,80 mmol) trong nước (0,25 ml), và 1,2-DCE (0,75 ml) ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) từ 0% đến 100% trong heptan) để thu được tert-butyl 4-(6-(6-amino-3-clopyriđin-2-yl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat: m/z (ESI, +ve) 498,0 $(M+H)^+$.

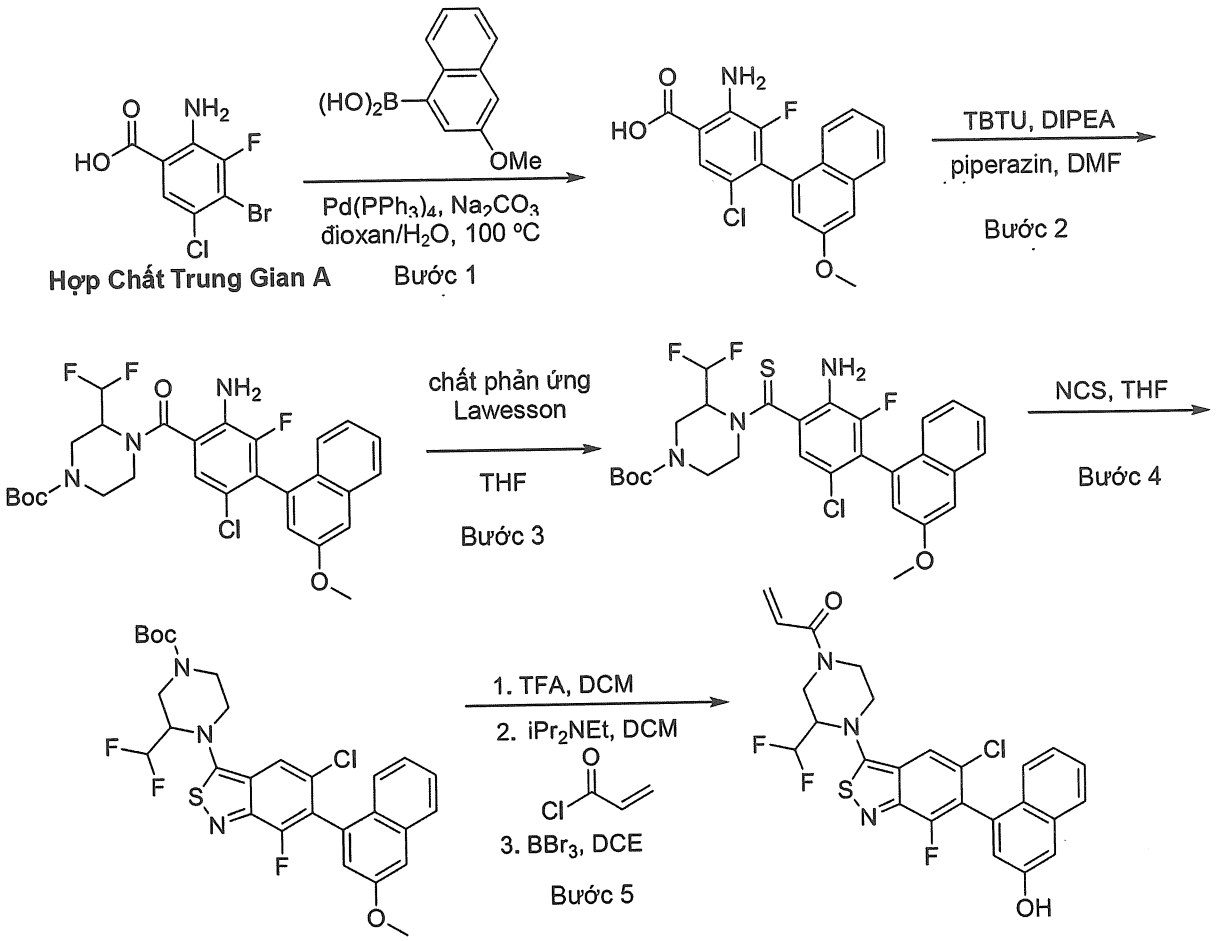
Bước 3: 1-(4-(6-(6-Amino-3-clo-2-pyridinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ tert-butyl 4-(6-(6-amino-3-clopyriđin-2-yl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (31,6 mg, 0,063 mmol) trong hai bước theo quy trình được báo cáo trong Phương pháp 1, Bước 8: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 - 8,10 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,19 (dd, J = 16,8, 2,3 Hz, 1H), 5,71 - 5,84 (m, 1H), 3,86 (br d, J = 19,9 Hz, 4H), 3,63 (br d, J = 1,0 Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -126,04 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 452,0 $(M+H)^+$.

Bảng 6: Hợp chất 6-2 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 6, các Bước 1-3, ở trên như sau:

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Chất phản ứng
6-2		1-(4-(5-clo-6-(3-clo-2-pyridinyl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bước 2: 2-bromo-3-clopyriđin

Phương pháp 7

Ví dụ 7-1: 1-((3R)-4-(5-Clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(điflometyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on|1-((3S)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(điflometyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Bước 1: Axit 2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzoic. Được điều chế từ Hợp chất trung gian A bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Phương pháp 1, Bước 7: m/z (ESI, +ve) 346,0 $(M+H)^+$.

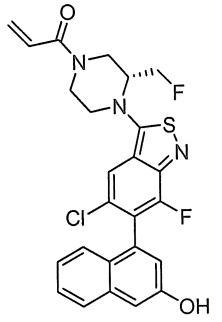
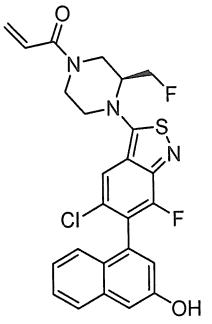
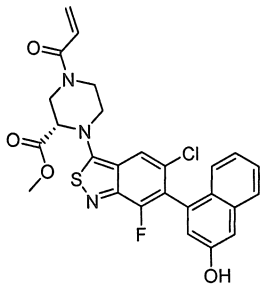
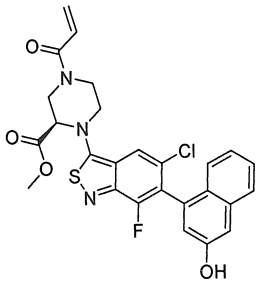
Bước 2: tert-Butyl 4-(2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzoyl)-3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat. Khuấy hỗn hợp của axit 2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzoic (0,150 g, 0,434 mmol), TBTU (0,188 g, 0,586 mmol), tert-butyl 3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat (0,123 g, 0,521 mmol), và DIPEA (0,23 ml, 1,302 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ. Sau đó rửa hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và chiết nước rửa bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc/heptan 0–40%) tạo ra tert-butyl 4-(2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzoyl)-3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat: m/z (ESI, +ve) 586 $(M+Na)^+$.

Bước 3: tert-Butyl 4-(2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)phenylcarbonothioyl)-3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung chất phản ứng Lawesson (0,041 ml, 0,10 mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-(2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzoyl)-3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat (0,095 g, 0,168 mmol) trong THF (4 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, EtOAc/heptan 0–30%) để thu được tert-butyl 4-(2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)phenylcarbonothioyl)-3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat: m/z (ESI, +ve) 602,2 $(M+Na)^+$.

Bước 4: tert-Butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)-3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung NBS (0,022 g, 0,17 mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-(2-amino-5-clo-3-flo-4-(3-metoxynaphtalen-1-yl)phenylcarbonothioyl)-3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat trong THF (7 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và rửa bằng natri thiosulfat 10%. Chiết nước rửa bằng EtOAc, và sau đó cô các lớp hữu cơ kết hợp trong chân không để thu được tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)-3-(điflometyl)piperazin-1-carboxylat: m/z (ESI, +ve) 578,2 $(M+H)^+$.

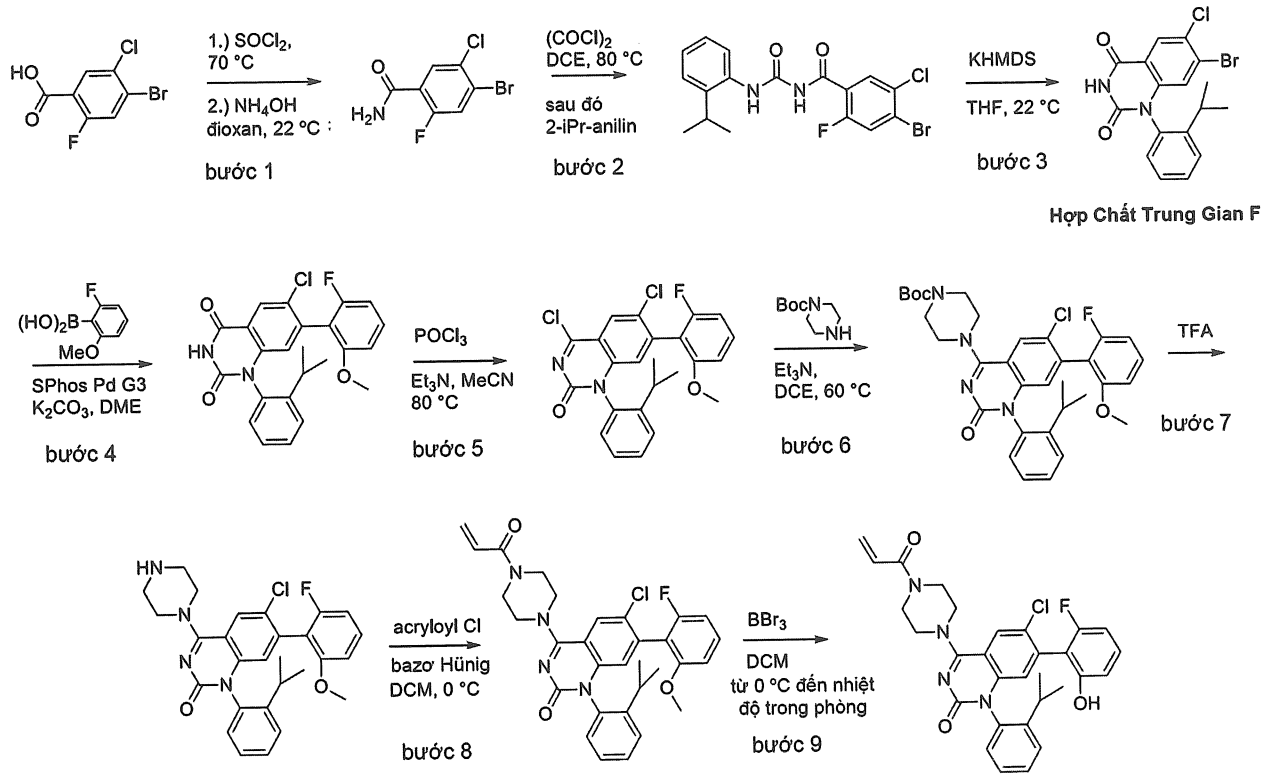
Bước 5: 1-((3R)-4-(5-Clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(điflometyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on|1-((3S)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(điflometyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Phương pháp 1, Bước 8: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (br. s., 1 H) 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,43 (br t, J = 7,0 Hz, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 3 H) 7,08 (dd, J=5,8, 2,2 Hz, 1 H) 6,78 - 6,91 (m, 1 H) 6,27 - 6,70 (m, 1 H) 6,20 (dd, J = 16,6, 2,0 Hz, 1 H) 5,76 - 5,84 (m, 1 H) 4,73 - 4,87 (m, 1 H) 4,19 - 4,72 (m, 2 H) 3,55 - 3,90 (m, 3 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H). m/z (ESI, +ve) 518,0 $(M+H)^+$.

Bảng 7: Các hợp chất 7-2 và 7-3 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 7, các Bước 1-5, ở trên như sau:

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Chất phản ứng
7-2	 	1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-(flometyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bước 2: tert-butyl este của axit 3-flometyl-piperazin-1-carboxylic (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ)
7-3	 	metyl 1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-4-(2-propenoyl)-2-piperazincarboxylat	Bước 2: metyl este của axit 4-boc-piperazin-2-carboxylic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)

Phương pháp 8

Ví dụ 8-1: 6-Clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon



Bước 1: 4-Bromo-5-clo-2-flobenzamit. Khuấy hỗn hợp của axit 4-bromo-5-clo-2-flobenzoic (23,3 g, 92 mmol) trong thionyl clorua (67 ml, 0,92 mol) ở nhiệt độ 70°C trong bình ngưng hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và hấp thụ phần cặn trong 1,4-đioxan (200 ml), xử lý bằng amoni hydroxit (30% trong nước, 82 ml, 0,64 mol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để thu được 4-bromo-5-clo-2-flobenzamit: m/z (ESI, +ve) 251,8 $(M+H)^+$.

Bước 2: 4-Bromo-5-clo-2-flo-N-((2-isopropylphenyl)carbamoyl)benzamit. Khuấy hỗn hợp của 4-bromo-5-clo-2-flobenzamit (5,90 g, 23,4 mmol) và oxalyl clorua (1 M trong DCM; 12,9 ml, 25,7 mmol) trong DCE (100 ml) trong bình ngưng hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung 2-isopropylanilin (6,62 ml, 46,7 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó làm lạnh xuống 0°C. Loại bỏ chất rắn kết tủa bằng cách lọc, và cô dịch lọc đã được thu gom trong chân không để thu được 4-bromo-5-clo-2-flo-N-((2-isopropylphenyl)carbamoyl)benzamit: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (br. s., 1H) 10,31 (s, 1H) 7,97 - 8,05 (m, 2H) 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,32 - 7,38 (m, 1H)

7,14 - 7,25 (m, 2H) 3,11 (spt, J = 6,8 Hz, 1H) 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –113,6 (s, 1 F). m/z (ESI, +ve) 412,7 và 414,6 $(M+H)^+$.

Bước 3: 7-Bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Hợp chất trung gian F). Bổ sung KHMDS (1 M trong THF, 8,30 ml, 8,30 mmol) vào hỗn hợp của 4-bromo-5-clo-2-flo-N-((2-isopropylphenyl)carbamoyl)benzamit (1,56 g, 3,77 mmol) trong THF (19 ml) ở nhiệt độ –20°C, và để cho hỗn hợp thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (150 ml) và rửa bằng amoni clorua bão hòa trong nước (2 × 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM (5 ml), nghiền siêu âm, thu gom bằng cách lọc, và làm khô trong chân không để thu được 7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,43 (br. s., 1H) 8,29 (s, 1H) 7,55 - 7,59 (m, 2H) 7,39 - 7,44 (m, 1H) 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 6,75 (s, 1H) 2,59 - 2,77 (m, 1H) 1,17 - 1,24 (m, 3H) 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H). m/z (ESI, +ve) 392,9 và 395,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: 6-Clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion. Khuấy hỗn hợp của 7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Hợp chất trung gian F, 1,17 g, 2,96 mmol), axit (2-flo-6-metoxyphenyl)boronic (2,02 g, 11,9 mmol), SPhos Pd G3 (0,128 g, 0,148 mmol), và kali cacbonat (2 M trong nước, 4,45 ml, 8,90 mmol) trong DME (30 ml) ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (150 ml) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3 × 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc 0–50% trong heptan) tạo ra 6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 8,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,48 (tt, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H) 7,38 - 7,44 (m, 1H) 7,32 - 7,37 (m, 2H) 6,93 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H) 6,86 (t, J = 8,7 Hz, 1H) 6,15 (s, 1H) 3,66 (d, J = 30 Hz, 3H) 2,73 (dq, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H) 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,03 (dd, J = 12,7, 6,8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –113,8 (s, 1F) –115,2 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 439,1 $(M+H)^+$.

Bước 5: 4,6-diclo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on. Bổ sung photpho oxyclorua (0,503 ml, 5,40 mmol) vào dung dịch của 6-clo-7-

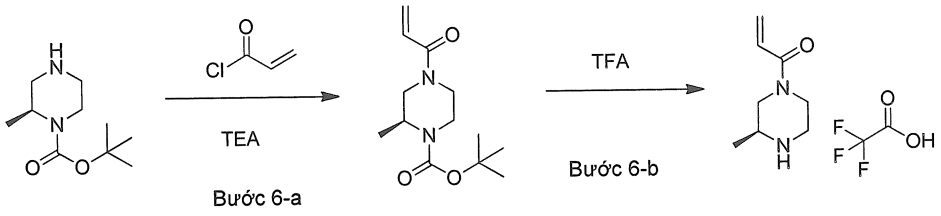
(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,395 g, 0,900 mmol) và Et_3N (0,753 ml, 5,40 mmol) trong axetonitril (9 ml), và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để thu được 4,6-diclo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on: m/z (ESI, +ve) 457,1 $(M+H)^+$.

Quy trình thay thế đối với Bước 5 (được sử dụng như chú thích trong bảng dưới đây): Bổ sung photpho oxyclorua (6,0 đương lượng) vào hỗn hợp có khuấy của sản phẩm từ Bước 4 (1,0 đương lượng), trietylamin (18,0 đương lượng), và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (12 đương lượng) trong axetonitril (0,07 M), và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 3,5 giờ. Sau đó rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào nước được khuấy nhanh (100 ml) ở nhiệt độ 10°C. Khuấy huyền phù trong nước trong 15 phút trước khi chiết bằng EtOAc (100 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (100 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian cộng benzotriazol mà được sử dụng trực tiếp trong Bước 6.

Bước 6: tert-Butyl 4-(6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat. Khuấy dung dịch 4,6-diclo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on (thu được từ Phương pháp 8, Bước 5), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,335 g, 1,80 mmol), và Et_3N (0,753 ml, 5,40 mmol) trong DCE (9 ml) ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100 ml) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3 × 75 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) 0–60% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat: m/z (ESI, +ve) 607,3 $(M+H)^+$.

Lưu ý: Khi (S)-1-(3-metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on 2,2,2-trifloaxetat được sử dụng, nó được tổng hợp như sau:

(S)-1-(3-Metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on 2,2,2-trifloaxetat



Bước 6-a: (S)-tert-Butyl 4-acryloyl-2-metylpiperazin-1-carboxylat. Bổ sung acryloyl clorua (1,34 ml, 16,5 mmol) vào dung dịch (S)-1-boc-2-metyl-piperazin (3,00 g, 15,0 mmol, Boc Sciences, Shirley, NY) trong THF (30,0 ml) ở nhiệt độ –10°C, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ –10°C trong thời gian 5 phút. Sau đó bổ sung từ từ trietylamin (6,26 ml, 44,9 mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ –10°C trong thời gian 15 phút, sau đó để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần), và sau đó kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc 0–100% trong heptan) tạo ra (S)-tert-butyl 4-acryloyl-2-metylpiperazin-1-carboxylat: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,72 – 6,85 (m, 1H) 6,10 – 6,18 (m, 1H) 5,68 – 5,76 (m, 1H) 4,08 – 4,32 (m, 2H) 3,68 – 4,03 (m, 2H) 2,86 – 3,14 (m, 2H) 2,66 – 2,80 (m, 1H) 1,38 – 1,43 (s, 9H) 0,96 – 1,04 (m, 3H). m/z (ESI, +ve) 277,3 $(M+Na)^+$.

Bước 6-b: (S)-1-(3-Metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on 2,2,2-trifloaxetat. Khuấy hỗn hợp của (S)-tert-butyl 4-acryloyl-2-metylpiperazin-1-carboxylat (3,21 g, 12,62 mmol) và TFA (4,7 ml, 63,1 mmol) trong DCM (16 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để thu được (S)-1-(3-metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on 2,2,2-trifloaxetat: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 – 8,99 (m, 1H) 6,74 – 6,91 (m, 1H) 6,12 – 6,26 (m, 1H) 5,70 – 5,84 (m, 1H) 4,25 – 4,44 (m, 1H) 4,07 – 4,25 (m, 1H) 3,49 – 3,53 (m, 1H) 3,22 – 3,32 (m, 2H) 2,92 – 3,08 (m, 2H) 1,14 – 1,29 (m, 3H). m/z (ESI, +ve) 155,1 $(M+H)^+$.

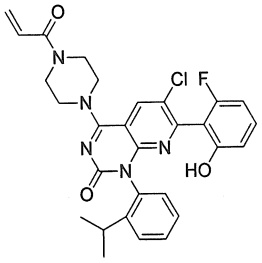
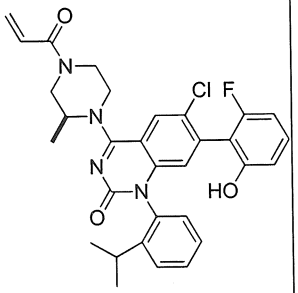
Bước 7: 6-Clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)-4-(piperazin-1-yl)quinazolin-2(1H)-on. Khuấy dung dịch tert-butyl 4-(6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (0,594 g, 0,978 mmol) trong TFA (4 ml) ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để thu được 6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)-4-(piperazin-1-yl)quinazolin-2(1H)-on: m/z (ESI, +ve) 507,2 $(M+H)^+$.

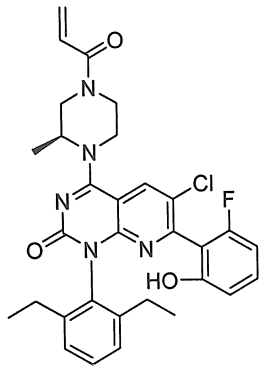
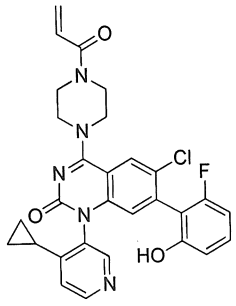
Bước 8: 4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on. Bổ sung acryloyl clorua (0,079 ml, 0,98 mmol) vào dung dịch 6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)-4-(piperazin-1-yl)quinazolin-2(1H)-on và DIPEA (0,85 ml, 4,9 mmol) trong DCM (10 ml) đã được làm lạnh bằng nước đá ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100 ml) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3 × 75 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, gạn, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) 0–100% trong heptan) tạo ra 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,41 - 7,54 (m, 2H) 7,29 - 7,37 (m, 2H) 7,14 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H) 6,70 - 6,79 (m, 2H) 6,58 - 6,68 (m, 1H) 6,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H) 6,39 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H) 5,75 - 5,84 (m, 1H) 3,79 - 4,06 (m, 8H) 3,75 (s, 2H) 3,66 (s, 1H) 2,69 (tt, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H) 1,20 - 1,24 (m, 3H) 1,07 (dd, J = 6,8, 3,9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ –113,05 (s, 1F) –113,55 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 561,2 $(M+H)^+$.

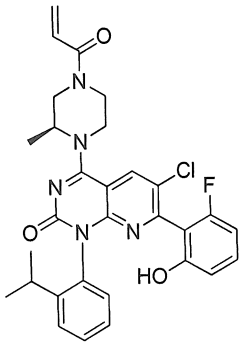
Bước 9: 6-Clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon. Bổ sung BBr_3 (1 M trong DCE, 3,3 ml, 3,3 mmol) vào dung dịch 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on (0,372 g, 0,663 mmol) trong DCE (1,7 ml) đã được làm lạnh bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 20 phút, sau đó để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó là EtOAc (150 ml). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3 × 100 ml). Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) 0–100% trong heptan) tạo ra 6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (br. d., J = 15,1 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,51 – 7,56 (m, 1H) 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,33 (tdd, J = 7,5, 7,5, 3,8, 1,4 Hz, 1H) 7,14 – 7,25 (m, 2H) 6,84 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H) 6,62 – 6,74 (m, 2H) 6,14 – 6,26 (m, 2H) 5,71 – 5,78 (m, 1H) 3,71 – 3,99 (m, 8H) 2,52 – 2,59 (m, 1H) 1,02 – 1,12 (m,

6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ –113,6 (s, 1F) –114,8 (s, 1F). m/z (ESI, +ve) 547,1 $(M+H)^+$.

Bảng 8: Các hợp chất từ 8-2 đến 8-6 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 8, các Bước 1-9, ở trên như sau:

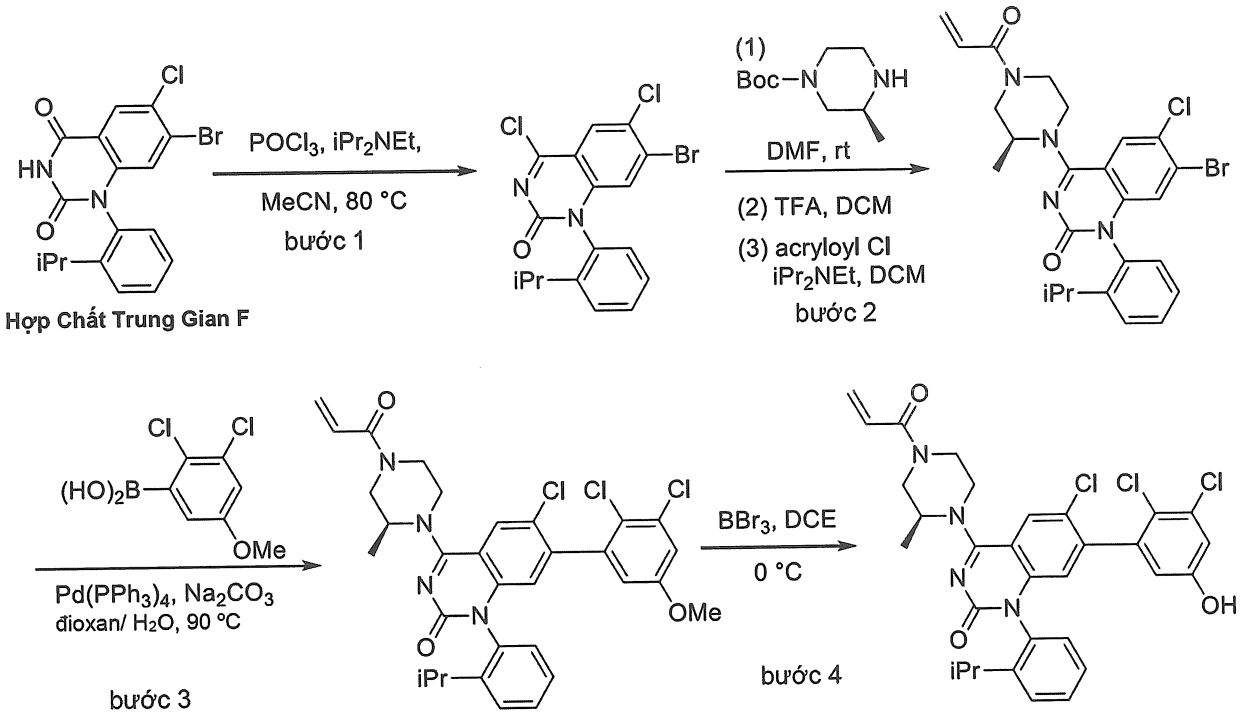
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
8-2		6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on	Bỏ qua các bước 7 và 8	axit 2,5,6-triclonicotinic	Bước 4: natri cacbonat Bước 6: 1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ)
8-3		6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon	-	axit 4-bromo-5-clo-2-flobenzoic	Bước 6: (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA)

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
8-4		6-clo-1-(2,6-đietylphenyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on	Bỏ qua các bước 7 và 8	axit 2,5,6-triclonicotinic	Bước 2: 2,6-đietylanilin, Bước 5: benzotriazol, Bước 6: (S)-1-(3-metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on 2,2,2-trifloaxetat (xem Bước 6 lưu ý về việc tổng hợp)
8-5		6-clo-1-(4-xyclopropyl-3-pyridinyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon	-	axit 4-bromo-5-clo-2-flobenzoic	Bước 2: 4-xyclopropylpyriđin-3-amin (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, Mỹ), 1,4-đioxan/nước, 100 °C

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
8-6		6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl) pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on	Bỏ qua các bước 7 và 8	axit 2,5,6-triclonicotinic	Bước 4: natri cacbonat Bước 6: (S)-1-(3-metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on 2,2,2-trifloaxetat (xem Bước 6 lưu ý về việc tổng hợp)

Phương pháp 9

Ví dụ 9-1: 6-Clo-7-(2,3-diclo-5-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon



Bước 1: 7-Bromo-4,6-diclo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on. Bổ sung photpho oxyclorua (0,915 ml, 5,97 mmol) vào hỗn hợp của 7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Hợp chất trung gian F, 470 mg, 1,194 mmol) và DIPEA (0,623 ml, 3,58 mmol) trong axetonitril (11,4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường và cô trong chân không để thu được 7-bromo-4,6-diclo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on: m/z (ESI, +ve) 413,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: (S)-4-(4-Acryloyl-2-metylpiperazin-1-yl)-7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on. Khuấy hỗn hợp của 7-bromo-4,6-diclo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on (492 mg, 1,19 mmol), (S)-4-N-boc-2-metyl piperazin (478 mg, 2,39 mmol), và DIPEA (0,623 ml, 3,58 mmol) trong DMF (2,3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó bổ sung nước đá (10 ml), và khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút. Thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không để thu được (S)-tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat: m/z (ESI, +ve) 577,1 $(M+H)^+$.

Bổ sung TFA (2,0 ml, 26,8 mmol) vào dung dịch (S)-tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat

(297 mg, 0,516 mmol) trong DCM (2,0 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Cô hỗn hợp thu được trong chân không tạo ra (S)-7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-4-(2-metylpiperazin-1-yl)quinazolin-2(1H)-on: m/z (ESI, +ve) 477,0 $(M+H)^+$.

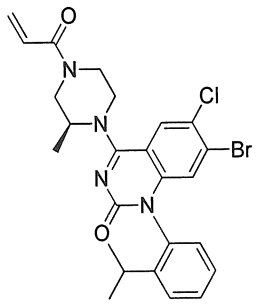
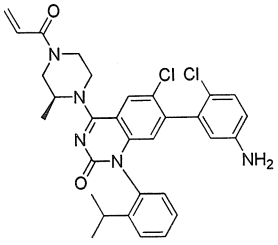
Bổ sung acryloyl clorua (0,258 M trong DCM, 4,0 ml, 1,031 mmol) vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng nước đá của (S)-7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-4-(2-metylpiperazin-1-yl)quinazolin-2(1H)-on và DIPEA (0,269 ml, 1,547 mmol) trong DCM (2,0 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút. Cô trong chân không sau đó là Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) 0–100% trong heptan) tạo ra (S)-4-(4-acryloyl-2-metylpiperazin-1-yl)-7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 - 8,08 (m, 1H), 7,49 - 7,67 (m, 2H), 7,41 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 6,76 - 6,98 (m, 1H), 6,52 - 6,67 (m, 1H), 6,09 - 6,29 (m, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,61 - 4,96 (m, 1H), 4,23 - 4,48 (m, 1H), 3,93 - 4,21 (m, 2H), 3,50 - 3,77 (m, 1H), 3,33 - 3,49 (m, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 1H), 2,94 - 3,24 (m, 1H), 1,27 (br d, J = 9,3 Hz, 6H), 1,09 (br s, 3H). m/z (ESI, +ve) 531,1 $(M+H)^+$.

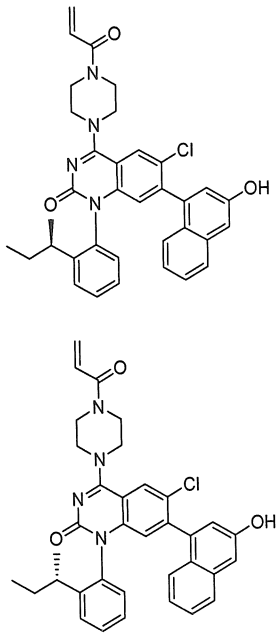
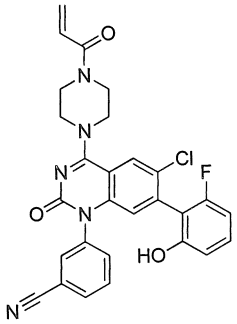
Bước 3: (S)-4-(4-Acryloyl-2-metylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2,3-diclo-5-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on. Gia nhiệt hỗn hợp của (S)-4-(4-acryloyl-2-metylpiperazin-1-yl)-7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on (120 mg, 0,226 mmol), 2-(2,3-diclo-5-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (82 mg, 0,272 mmol), Na_2CO_3 (96 mg, 0,906 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (26,2 mg, 0,023 mmol) trong 1,4-đioxan (1,6 ml) và nước (0,4 ml) ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 17 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, EtOAc-EtOH (3:1) 0–100% trong heptan) để tạo ra (S)-4-(4-acryloyl-2-metylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2,3-diclo-5-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on: m/z (ESI, +ve) 627,0 $(M+H)^+$.

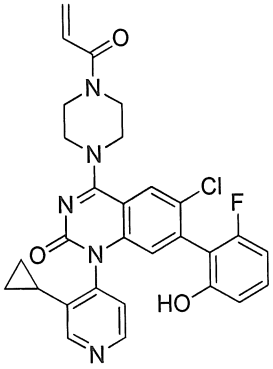
Bước 4: 6-Clo-7-(2,3-diclo-5-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon. Bổ sung BBr_3 (1 M trong hexan, 0,32 ml, 0,320 mmol) vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng nước đá của (S)-4-(4-acryloyl-2-metylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2,3-diclo-5-metoxyphenyl)-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on (40 mg, 0,064 mmol) và DCE (1,0 ml), và khuấy

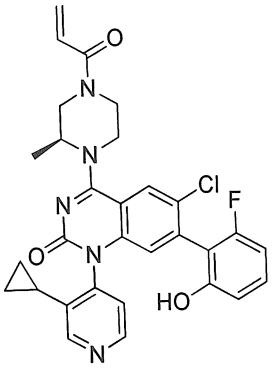
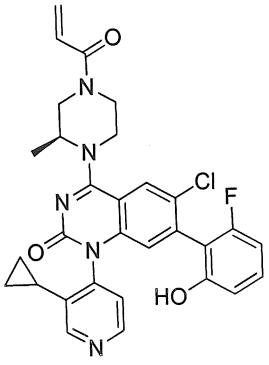
hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2,0 ml), và chiết hỗn hợp thu được bằng DCM/MeOH (2:1) (5 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, MeOH 0–10% trong DCM) tạo ra 6-clo-7-(2,3-diclo-5-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,42 (br d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,86 - 8,11 (m, 1H), 7,50 - 7,63 (m, 1H), 7,47 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,78 - 6,96 (m, 1H), 6,44 - 6,58 (m, 1H), 6,11 - 6,29 (m, 2H), 5,71 - 5,82 (m, 1H), 4,68 - 4,98 (m, 1H), 3,96 - 4,52 (m, 3H), 3,52 - 3,85 (m, 2H), 3,34 - 3,51 (m, 1H), 2,95 - 3,26 (m, 1H), 1,27 - 1,41 (m, 3H), 0,95 - 1,13 (m, 6H). m/z (ESI, +ve) 611,0 $(M+H)^+$.

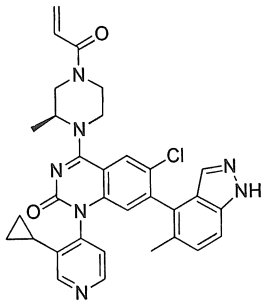
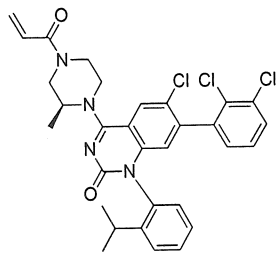
Bảng 9: Các hợp chất từ 9-2 đến 9-14 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 9, các Bước 1-4, ở trên như sau:

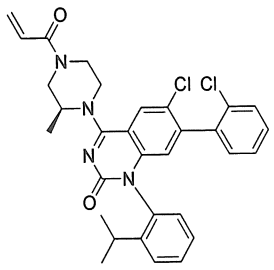
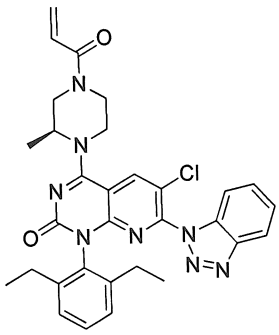
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
9-2		7-bromo-6-clo-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon	Bỏ qua các Bước 3 và 4	7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	-
9-3		7-(5-amino-2-clophenyl)-6-clo-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-	Bỏ qua Bước 4	7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Bước 3: axit (5-amino-2-clophenyl)boronic hydroclorua

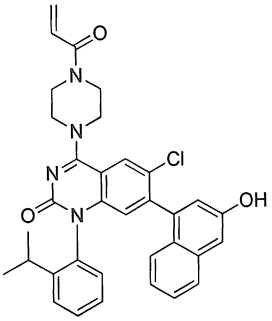
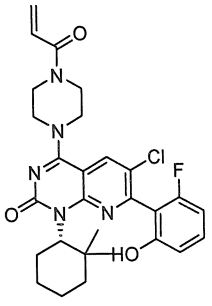
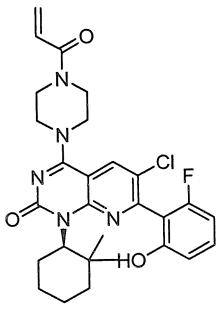
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
		propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon			(Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
9-4		1-(2-(2-butanyl)phenyl)-6-clo-7-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon	SM được điều chế theo Phương pháp 8, các bước 1-3	7-bromo-1-(2-(sec-butyl)phenyl)-6-cloquinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Phương pháp 8, Bước 2: (2-sec-butylphenyl)amin (Key Organics Inc., Bedford, MA, Mỹ), Bước 2: 1-boc-piperazin, Bước 3: axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-đioxan/nước, 100°C
9-5		3-(6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2-oxo-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1(2H)-	SM được điều chế theo Phương pháp 8, các bước 1-3	3-(7-bromo-6-clo-2,4-đioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl) benzonitril	Phương pháp 8, Bước 2: 3-aminobenzonitril (Frontier Scientific Services, Inc., Newark, DE, Mỹ), Bước 2: 1-boc-

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
		quinazolinyl) benzonitril			piperazin, Bước 3: axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-đioxan/nước, 100°C
9-6		6-clo-1-(3-xyclopropyl-4-pyridinyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon	SM được điều chế theo Phương pháp 8, các bước 1-3	7-bromo-6-clo-1-(3-xyclopropylpyriđin-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Phương pháp 8, Bước 2: 3-xyclopropylpyriđin-4-amin (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, Mỹ), Bước 2: 1-boc-piperazin, Bước 3: axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-đioxan/nước, 100°C

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
9-7-2		6-clo-1-(3-xyclopropyl-4-pyridinyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon [chất đồng phân rửa giải thứ 2]	SM được điều chế theo Phương pháp 8, các bước 1-3	7-bromo-6-clo-1-(3-xyclopropylpyriđin-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Phương pháp 8, Bước 2: 3-xyclopropylpyriđin-4-amin (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, Mỹ), Bước 3: axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-đioxan/nước, 100°C
9-7-1		6-clo-1-(3-xyclopropyl-4-pyridinyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon	SM được điều chế theo Phương pháp 8, các bước 1-3	7-bromo-6-clo-1-(3-xyclopropylpyriđin-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Phương pháp 8, Bước 2: 3-xyclopropylpyriđin-4-amin (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, Mỹ), Bước 3: axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (Combi-blocks

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
		[chất đồng phân rửa giải thứ 1]			Inc., San Diego, CA, Mỹ), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-đioxan/nước, 100°C
9-9		6-clo-1-(3-xyclopropyl-4-pyridinyl)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon	SM được điều chế theo Phương pháp 8, các bước 1-3, Bỏ qua bước 4	7-bromo-6-clo-1-(3-xyclopropylpyriđin-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Phương pháp 8, Bước 2: 3-xyclopropylpyriđin-4-amin, (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, Mỹ), Bước 3: 4-borono-5-metyl-1h-indazol (Ark-Pharm Inc.), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-đioxan/nước, 100°C
9-10		6-clo-7-(2,3-diclophenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon	Bỏ qua Bước 4	7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Bước 3: axit 2,3-diclobenzenboronic (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ)

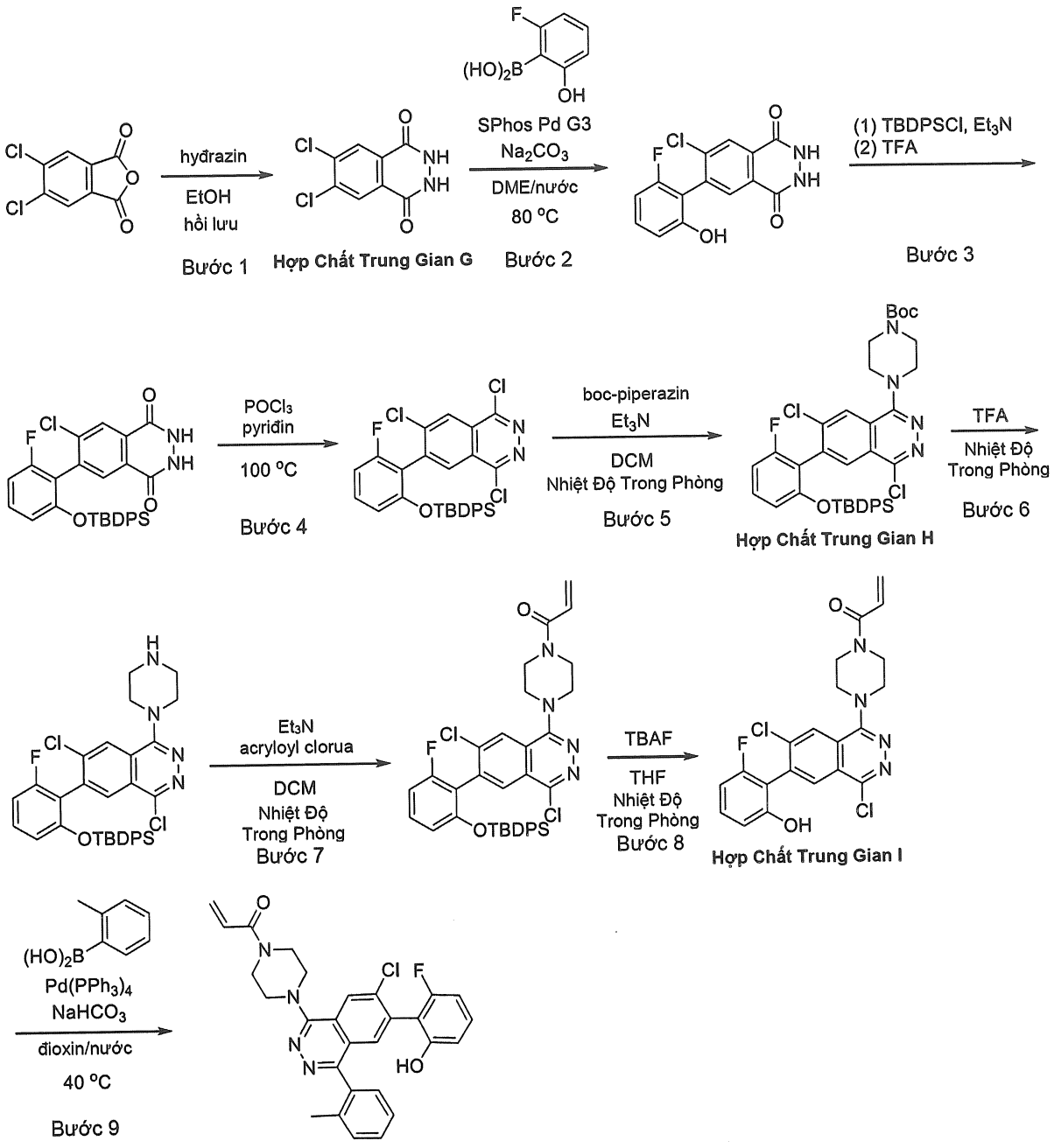
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
9-11		6-clo-7-(2-clophenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon	Bỏ qua Bước 4	7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Bước 3: axit 2-clobenzenboronic (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ)
9-12		7-(1H-benzotriazol-1-yl)-6-clo-1-(2,6-đietylphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on	SM được điều chế theo Phương pháp 8, các Bước 1-3. Bỏ qua các bước 2-2 và 2-3; hợp chất được phân lập trong Bước 2-1	axit 2,5,6-triclonicotinic	Phương pháp 8 Bước 2: 2,6-đietylanilin. Bước 1: benzotriazol (xem Phương pháp 8, bước 5 các điều kiện thay thế), Bước 2-1: (S)-1-(3-metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on 2,2,2-trifloaxetat (xem Phương pháp 8 Bước 6 lưu ý về việc tổng hợp)

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
9-13		6-clo-7-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-1-(2-(2-propanyl) phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon	-	7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion	Bước 1: benzotriazol (xem Phương pháp 8, Bước 5 các điều kiện thay thế), Bước 2-1: tert-butyl piperazin-1-carboxylat Bước 2-3: NEt_3 Bước 3: SPhos Pd G3, axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic, DME
9-14	 	6-clo-1-((1R)-2,2-đimetylxyclohexyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on|6-clo-1-((1S)-2,2-	SM được điều chế theo Phương pháp 8, các bước 1-3 Bỏ qua các bước 2-2, 2-3, và 4	axit 2,5,6-triclonicotinic	Phương pháp 8 Bước 2: 2,2-đimetylxyclohexan-1-amin Bước 2(1): 1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (eNovation Chemicals LLC,

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Nguyên liệu bắt đầu	Chất phản ứng
		đimetylxyclohexyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on			Bridgewater, NJ, Mỹ) Bước 3: SPhos Pd G3, axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), DME

Phương pháp 10

Ví dụ 10-1: 1-(4-(7-Clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(2-metylphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on.



Bước 1: 6,7-diclo-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion (Hợp chất trung gian G). Bổ sung hydrazin (0,232 ml, 10,1 mmol) vào hỗn hợp của 5,6-dicloisobenzofuran-1,3-dion (2,00 g, 9,22 mmol, TCI America, Portland, OR, Mỹ) và etanol (30 ml), và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở dòng hồi lưu trong thời gian 2 giờ trước khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc và rửa bằng nước để thu được 6,7-diclo-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion: m/z (ESI, +ve) 231,1 $(M+H)^+$.

Bước 2: 6-Clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion. Khuấy hỗn hợp của 6,7-diclo-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion (Hợp chất trung gian G, 3,80 g,

16,45 mmol), axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (10,26 g, 65,8 mmol, Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), SPhos Pd G3 (1,423 g, 1,645 mmol), và Na_2CO_3 2M trong nước (32,9 ml, 65,8 mmol) trong DME (60 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (200 ml) và EtOAc (300 ml). Tách lớp nước, axit hóa bằng HCl 5 N, và chiết bằng EtOAc (300 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM (50 ml) và thu gom bằng cách lọc để thu được 6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion: m/z (ESI, +ve) 307,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: 6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion. Bổ sung tert-Butyl(clo)diphenylsilan (2,67 ml, 10,25 mmol) vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng nước đá của 6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion (2,62 g, 8,54 mmol) và TEA (4,75 ml, 34,2 mmol) trong axetonitril (40 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung thêm tert-butyl(clo)diphenylsilan (2,67 ml, 10,25 mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (300 ml), axit hóa bằng HCl 5 N, và chiết bằng EtOAc (300 ml). Tách lớp hữu cơ và rửa tuần tự bằng nước muối (250 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Hấp thụ phần cặn trong DCM (200 ml), bổ sung TFA (20 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (200 ml) và chiết bằng DCM (2 × 250 ml). Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion: m/z (ESI, +ve) 545,2 $(M+H)^+$.

Bước 4: 6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-1,4,7-triclophthalazin. Bổ sung pyriđin (1,45 ml, 17,1 mmol) vào hỗn hợp của 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion (4,66 g, 8,55 mmol) và photpho oxyclorua (6,39 ml, 68,4 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và rót từ từ vào nước có khuấy (300 ml) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong <10°C. Sau khi khuấy

trong thời gian 15 phút, chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (400 ml), và rửa dịch chiết hữu cơ tuần tự bằng nước muối (250 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc 0–25% trong heptan) tạo ra 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-1,4,7-triclophthalazin: m/z (ESI, +ve) 581,1 $(M+H)^+$.

Bước 5: tert-Butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian H). Bổ sung 1-boc-piperazin (5,00 g, 26,9 mmol) vào hỗn hợp của 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-1,4,7-triclophthalazin (5,21 g, 8,95 mmol) và trietylamin (3,77 ml, 26,9 mmol) trong DCM (35 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa DCM (300 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (200 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc 0–50% trong heptan) tạo ra hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat và tert-butyl 4-(7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,6-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Phân lập các chất đồng phân vị trí riêng lẻ bằng cách tinh chế SFC bất đối xứng (cột OJ-H (30 × 250 mm, 5 µm), 15% (20 mM NH_3 trong MeOH) trong CO_2 siêu tới hạn), thu được tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,56 - 7,61 (m, 4H) 7,40 - 7,46 (m, 2H) 7,31 - 7,37 (m, 4H) 6,99 - 7,07 (m, 1H) 6,77 (t, J = 8,61 Hz, 1H) 6,42 (d, J = 8,22 Hz, 1H) 3,72 - 3,77 (m, 4H) 3,53 - 3,59 (m, 4H) 1,51 (s, 9H) 0,66 (s, 9H). m/z (ESI, +ve) 731,2 $(M+H)^+$.

Bước 6: 6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclo-1-(piperazin-1-yl)phthalazin. Bổ sung axit trifloaxetic (2 ml, 26,8 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian H, 1,21 g, 1,654 mmol) trong DCM (10 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (75 ml) và chiết bằng DCM (2 × 100 ml). Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không

để thu được 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclo-1-(piperazin-1-yl)phthalazin: m/z (ESI, +ve) 631,3 $(M+H)^+$.

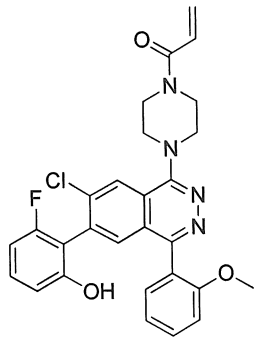
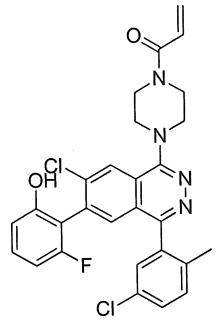
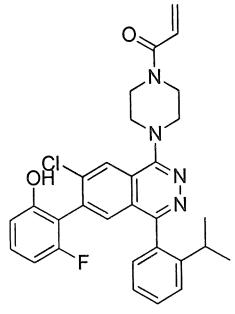
Bước 7: 1-(4-(6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung acryloyl clorua (0,148 ml, 1,81 mmol) vào hỗn hợp của 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclo-1-(piperazin-1-yl)phthalazin (1,04 g, 1,647 mmol) và trietylamin (0,694 ml, 4,94 mmol) trong DCM (10 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (75 ml), và chiết hỗn hợp thu được bằng DCM (3 × 100 ml). Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được 1-(4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: m/z (ESI, +ve) 685,1 $(M+H)^+$.

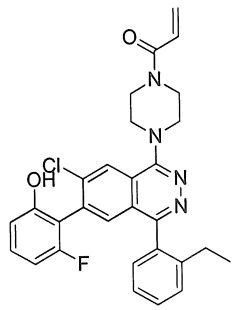
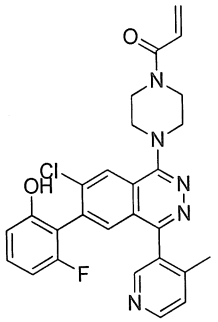
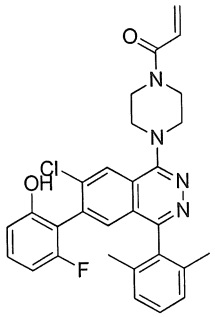
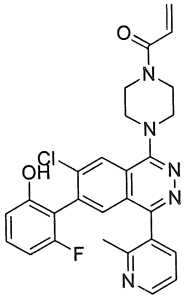
Bước 8: 1-(4-(4,7-diclo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất trung gian I). Bổ sung TBAF (1 M trong THF, 3,3 ml, 3,30 mmol) vào dung dịch 1-(4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (1,13 g, 1,648 mmol) trong THF (10 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silicagel, EtOAc 0–100% trong heptan) để thu được 1-(4-(4,7-diclo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (br s, 1H) 8,31 (s, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,31 - 7,40 (m, 1H) 6,78 - 6,92 (m, 3H) 6,17 (dd, J = 16,63, 2,35 Hz, 1H) 5,74 (dd, J = 10,37, 2,35 Hz, 1H) 3,79 - 3,92 (m, 4H) 3,46 - 3,55 (m, 4H). m/z (ESI, +ve) 447,0 $(M+H)^+$.

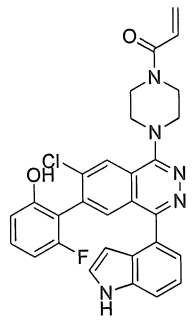
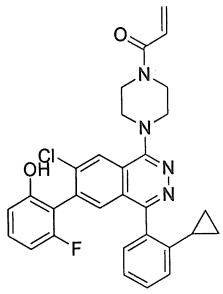
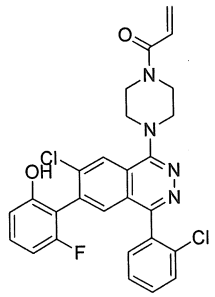
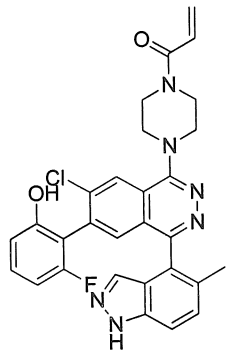
Bước 9: 1-(4-(7-Clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(o-tolyl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Khuấy hỗn hợp của 1-(4-(4,7-diclo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất trung gian I, 25 mg, 0,056 mmol), axit 2-tolylboronic (30,4 mg, 0,224 mmol, Frontier Scientific Inc., Logan UT, Mỹ), $Pd(PPh_3)_4$ (6,46 mg, 5,59 µmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, Mỹ), và Na_2CO_3 2M trong nước (0,084 ml, 0,168 mmol) trong 1,4-đioxan (0,3 ml) ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 18 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 ml) và rửa bằng nước (15 ml). Tách lớp hữu cơ và rửa tuần tự bằng nước muối (15 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn

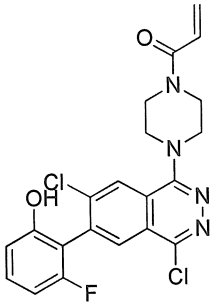
(silicagel, EtOAc 0–100% trong heptan) tạo ra 1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(o-tolyl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10,15 (br s, 1H) 8,33 (s, 1H) 7,36 - 7,45 (m, 2H) 7,24 - 7,36 (m, 4H) 6,90 (dd, J = ^{1}6,63, 10,37 Hz, 1H) 6,70 - 6,80 (m, 2H) 6,18 (dd, J = ^{1}6,73, 2,25 Hz, 1H) 5,75 (dd, J = ^{1}0,56, 2,15 Hz, 1H) 3,83 - 3,97 (m, 4H) 3,47 - 3,62 (m, 4H) 1,98 - 2,06 (m, 3H). m/z (ESI, +ve) 503,1 $(M+H)^+$.

Bảng 10: Các hợp chất từ 10-2 đến 10-13 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 10, các Bước 1-9, ở trên như sau:

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
10-2		1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(2-metoxyphenyl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	-	Bước 9: axit 2-metoxybenzenboronic
10-3		1-(4-(7-clo-4-(5-clo-2-metylphenyl)-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ)
10-4		1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(2-(2-propanyl)phenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: axit 2-isopropylphenylboronic (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ)

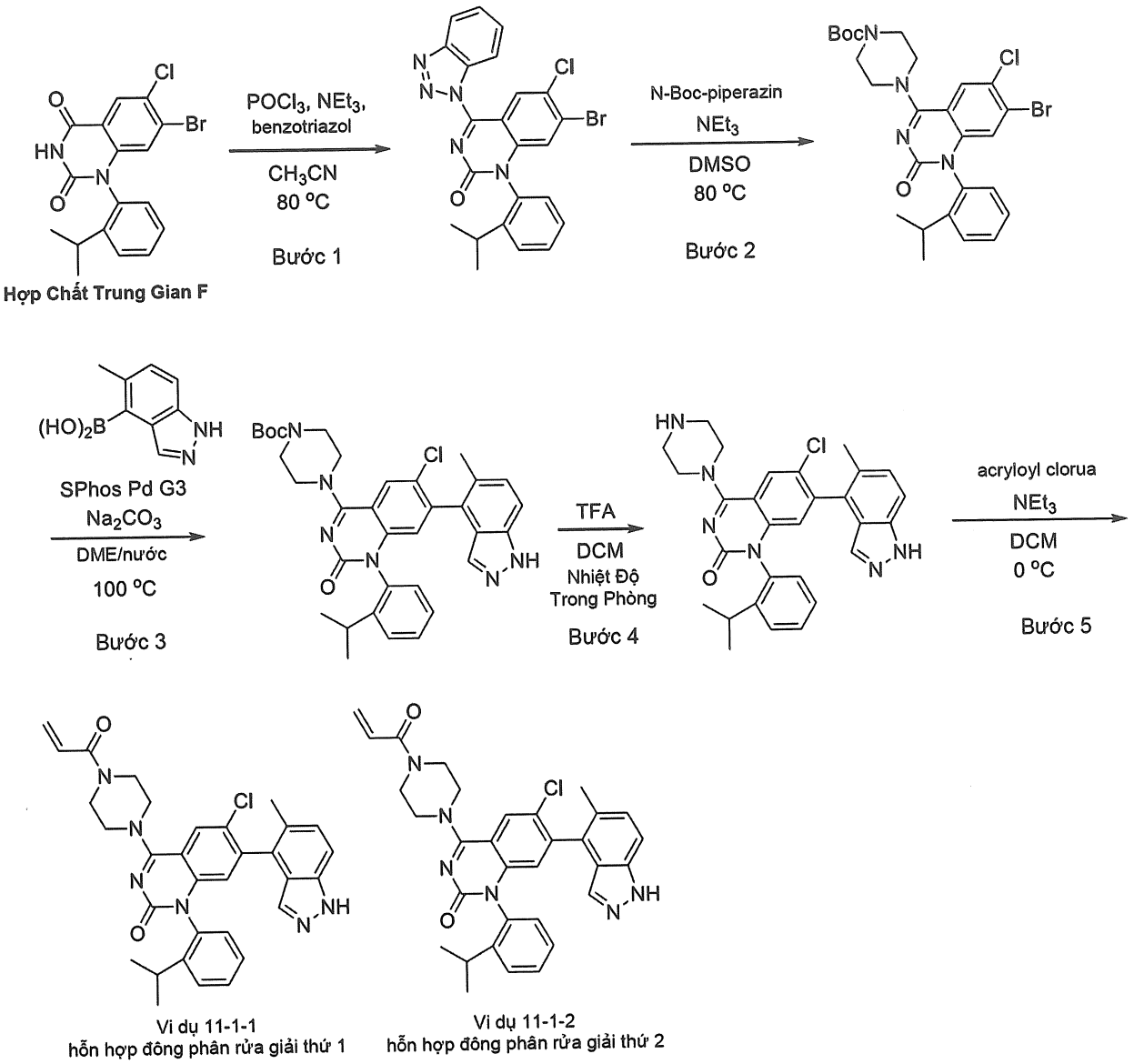
Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
10-5		1-(4-(7-clo-4-(2-etylphenyl)-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: axit 2-etylbenzenboronic (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ)
10-6		1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(4-metyl-3-pyridinyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: pinacol este của axit 4-metylpyriđin-3-boronic (chạy ở nhiệt độ 60°C)
10-7		1-(4-(7-clo-4-(2,6-đimetylphenyl)-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: axit 2,6-đimetylphenylboronic (chạy ở nhiệt độ 80°C)
10-8		1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(2-metyl-3-pyridinyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: pinacol este của axit 2-metylpyriđin-3-boronic (Frontier Scientific, Inc. Logan, UT, Mỹ)

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
10-9		1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(1H-inđol-4-yl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: axit 1H-inđol-4-yl-4-boronic
10-10		1-(4-(7-clo-4-(2-xyclopropylphenyl)-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: axit 2-xyclopropylbenzenboronic (Combi-Phos Catalysts, Inc., Trenton, NJ, Mỹ)
10-11		1-(4-(7-clo-4-(2-clophenyl)-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: axit 2-clophenylboronic (Matrix Scientific, Columbia, SC, Mỹ)
10-12		1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	-	Bước 9: axit (5-metyl-1H-indazol-4-yl)boronic (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA, Mỹ)

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Thay đổi phương pháp	Chất phản ứng
10-13		1-(4-(4,7-diclo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	Bỏ qua Bước 9	-

Phương pháp 11

Ví dụ 11-1: 6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon



Bước 1: 4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on. Bổ sung photpho oxyclorua (1,204 ml, 7,85 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Hợp chất trung gian F, 515 mg, 1,308 mmol), trietylamin (3,31 ml, 23,55 mmol), và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2,01 g, 16,87 mmol) trong axetonitril (15 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 80°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Sau đó rót từ từ dịch lọc vào nước được khuấy nhanh (150 ml) ở nhiệt độ ~10°C. Khuấy huyền phù trong nước trong 15 phút trước khi chiết hai lần bằng EtOAc (150 ml). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (150 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được 4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on thô. m/z (ESI) M+H: 494,0.

Bước 2: tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (268 mg, 1,438 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)quinazolin-2(1H)-on thô (647 mg, 1,308 mmol) và trietylamin (3,68 ml, 26,2 mmol) trong đimetyl sulfoxit (6 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100 ml) và rửa bằng nước (75 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (75 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,79 (1 H, s) 7,49 - 7,59 (2 H, m) 7,36 - 7,42 (1 H, m) 7,11 (1 H, d, J = 7,63 Hz) 6,80 (1 H, s) 3,79 - 3,92 (4 H, m) 3,62 - 3,73 (4 H, m) 2,60 (1 H, spt, J = 6,80 Hz) 1,49 - 1,54 (9 H, m) 1,22 (3 H, d, J = 6,85 Hz) 1,08 (3 H, d, J = 6,85 Hz). m/z (ESI) M+H: 561,0.

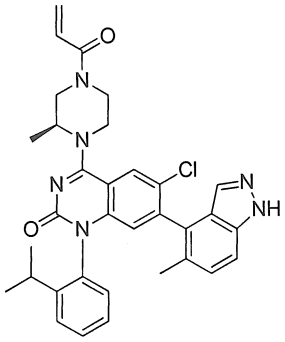
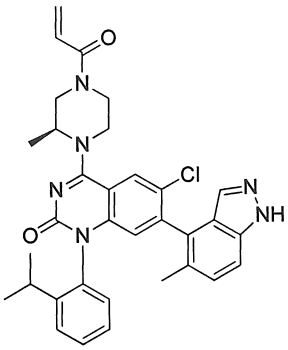
Bước 3: tert-butyl 4-(6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat. Trộn tert-Butyl 4-(7-bromo-6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (115 mg, 0,205 mmol), 4-borono-5-metyl-1h-indazol (0,144 ml, 0,819 mmol, Ark Pharm Inc., Arlington Heights, IL, Mỹ), Sphos Pd G3 (0,016 ml, 0,020 mmol), và natri cacbonat (2 M trong nước, 0,409 ml, 0,819 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (1 ml) dưới khí argon trong lọ kín. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (50 ml) và nước (40 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (40 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, (EtOAc/EtOH 3:1) từ 0 đến 50% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat. m/z (ESI) M+H: 613,2.

Bước 4: 6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)quinazolin-2(1H)-on. Bổ sung axit trifloaxetic (0,5 ml, 6,71 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của tert-butyl 4-(6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (78 mg, 0,127 mmol) trong diclometan (1 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp

phản ứng trong chân không để thu được 6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)quinazolin-2(1H)-on thô. m/z (ESI) M+H: 513,2.

Bước 5: 6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon. Bổ sung acryloyl clorua (10,33 µl, 0,127 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 6-clo-1-(2-isopropylphenyl)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)quinazolin-2(1H)-on (65 mg, 0,127 mmol) và trietylamin (0,178 ml, 1,267 mmol) trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút. Bổ sung thêm acryloyl clorua (5,17 µl, 0,064 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (25 ml) và dập tắt bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, (EtOAc/EtOH 3:1) từ 0 đến 80% trong heptan) tạo ra sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế sắc ký thêm của sản phẩm không tinh khiết (silicagel, axeton từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra các chất đồng phân không đối quang được tách riêng. 6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon (Ví dụ 11-1-1), là chất đồng phân không đối quang thứ nhất để rửa giải. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 10,28 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,35 - 7,49 (4 H, m) 7,25 - 7,31 (2 H, m) 7,11 (1 H, d, J = 7,67 Hz) 6,64 (1 H, dd, J = ^{1}6,79, 10,57 Hz) 6,54 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, J = ^{1}6,79, 1,87 Hz) 5,81 (1 H, dd, J = ^{1}0,57, 1,66 Hz) 3,83 - 4,07 (8 H, m) 2,74 (1 H, spt, J = 6,84 Hz) 2,13 (3 H, s) 1,23 (3 H, d, J = 6,84 Hz) 1,04 (3 H, d, J = 6,84 Hz). m/z (ESI) M+H: 567,2. Chất đồng phân không đối quang thứ hai để rửa giải được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (silicagel, (EtOAc/EtOH 3:1) từ 0 đến 80% trong heptan) để thu được 6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon (Ví dụ 11-1-2). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 10,37 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,34 - 7,50 (4 H, m) 7,21 - 7,31 (2 H, m) 7,13 (1 H, d, J = 7,67 Hz) 6,64 (1 H, dd, J = ^{1}6,90, 10,68 Hz) 6,55 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, J = ^{1}6,79, 1,66 Hz) 5,81 (1 H, dd, J = ^{1}0,47, 1,55 Hz) 3,83 - 4,08 (8 H, m) 2,70 (1 H, spt, J = 6,84 Hz) 2,13 (3 H, s) 1,22 (3 H, d, J = 6,84 Hz) 1,03 (3 H, d, J = 6,84 Hz). m/z (ESI) M+H: 567,2.

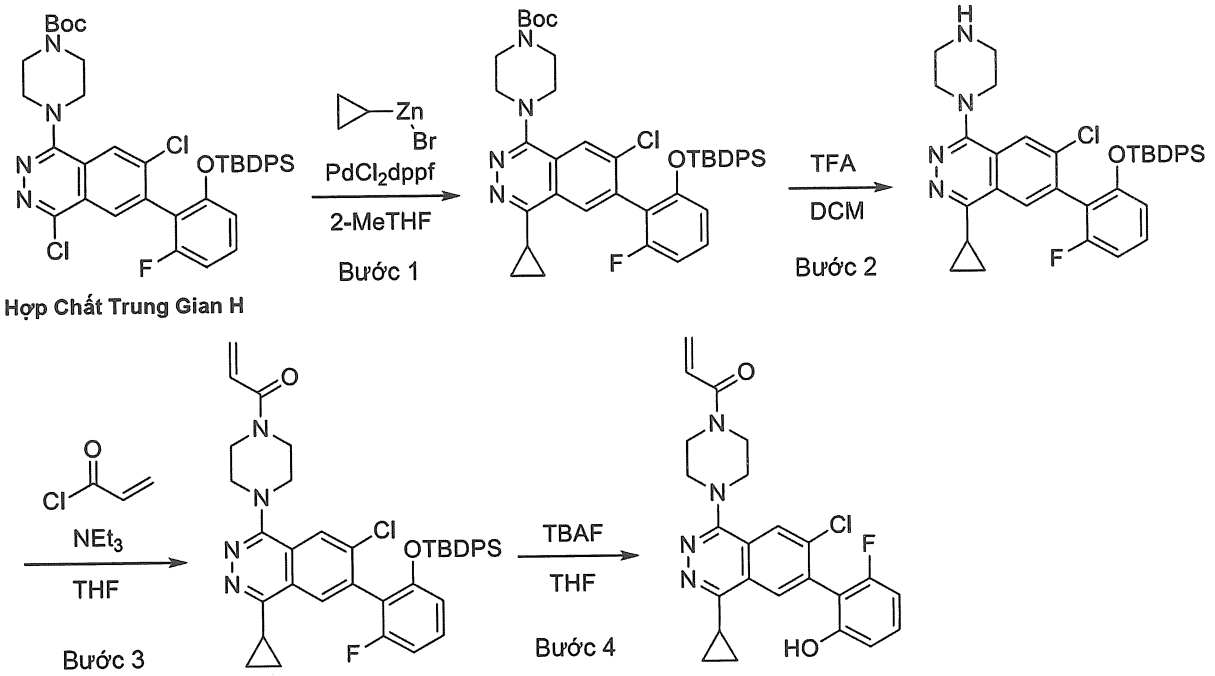
Bảng 11: Các hợp chất 11-3 và 11-4 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Phương pháp 11, các Bước 1-5, ở trên như sau:

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Chất phản ứng	Chất đồng phân
11-2-1		6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon	Bước 2: (S)-4-n-boc-2-metyl piperazin (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, Mỹ), chạy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.	hỗn hợp chất đồng phân rửa giải thứ 1
11-2-2		6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon	Bước 2: (S)-4-n-boc-2-metyl piperazin (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, Mỹ), chạy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.	rửa giải thứ 2 hỗn hợp đồng phân

Phần 2—Các Ví Dụ Cụ Thể

Ví dụ 12

1-(4-(7-Clo-4-xyclopropyl-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Bước 1: tert-Butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan (0,033 g, 0,041 mmol) và 2-metyltetrahydrofuran (2,0 ml) vào lọ 20 ml đã nạp với tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian H, 0,060 g, 0,082 mmol). Đậy nắp hỗn hợp thu được và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung xyclopropyl kẽm bromua (0,5 M trong THF, 0,820 ml, 0,410 mmol; Rieke Metals, Lincoln, NE, Mỹ) qua bơm tiêm. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ trước khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc (30 ml) và nước (10 ml). Chiết lớp nước một lần nữa bằng EtOAc (20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (24 g silicagel, axeton từ 0 đến 30% trong heptan) để thu được tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. ^1H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,31-8,38 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 6,99-7,09 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 1H), 6,36-6,47 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 4H), 3,37-3,51 (m, 4H), 2,37-2,48 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 9H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,00-1,15 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 737,4.

Bước 2: 6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropyl-1-(piperazin-1-yl)phthalazin. Bổ sung axit trifloaxetic (0,316 ml, 4,10 mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat trong DCM (0,7 ml). Đậy nắp hỗn hợp thu được và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (10 ml) và bazơ hóa bằng cách sử dụng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (5 ml). Chiết lớp nước một lần nữa bằng DCM (10 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropyl-1-(piperazin-1-yl)phthalazin. ^1H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,30-8,36 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,33 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 6,97-7,09 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,36-6,46 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,16-3,26 (m, 4H), 2,35-2,49 (m, 1H), 1,37-1,46 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 637,2.

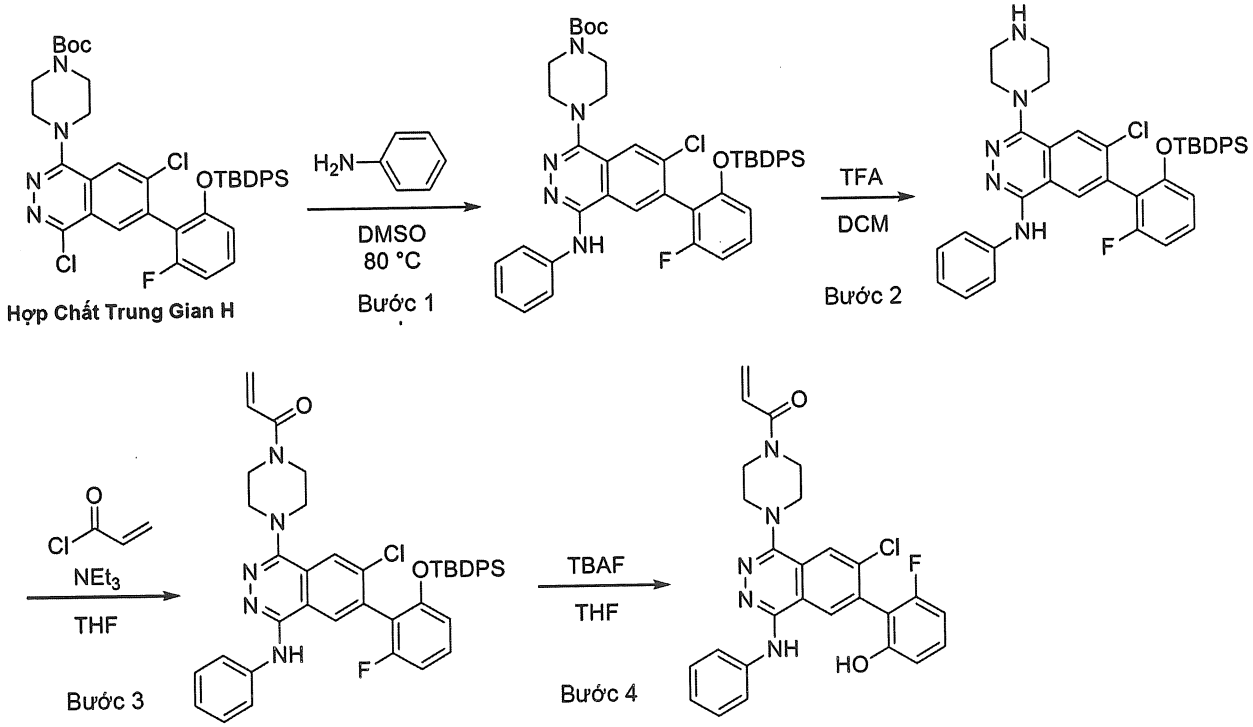
Bước 3: 1-(4-(6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung trietylamin (16 µl, 0,114 mmol) và diclometan (1,0 ml) vào lọ 20 ml đã nạp 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropyl-1-(piperazin-1-yl)phthalazin (0,023 g, 0,036 mmol). Đậy nắp hỗn hợp thu được và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung acryloyl clorua (4,0 µl, 0,049 mmol) qua bơm tiêm. Đậy nắp hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3 ml) và pha loãng bằng DCM (10 ml). Chiết lớp nước một lần nữa bằng DCM (5 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được 1-(4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. ^1H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,32-8,38 (m, 1H), 8,16-8,24 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 6,98-7,10 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,41-6,47 (m, 1H), 6,31-6,40 (m, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H), 3,79-4,08 (m, 4H), 3,44-3,62 (m, 4H), 2,38-2,49 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 1H), 1,33-1,37 (m, 1H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,62-0,68 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 691,2.

Bước 4: 1-(4-(7-Clo-4-xyclopropyl-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Bổ sung tetrahydrofuran (2,0 ml) sau đó là tetrabutylamoni

florua (dung dịch 1,0 M trong THF, 0,070 ml, 0,070 mmol) vào lọ 20 ml đã nạp 1-(4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopropylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (0,022 g, 0,032 mmol). Đậy nắp lọ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (24 g silic oxit, MeOH từ 0 đến 5% trong DCM) để thu được 1-(4-(7-clo-4-xyclopropyl-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,30-8,37 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,72 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 3,73-4,05 (m, 4H), 3,35-3,62 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,03-1,14 (m, 2H). m/z (ESI) M+H: 453,2.

Ví dụ 13

1-(4-(4-Anilino-7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Bước 1: tert-Butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-(phenylamino)phthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung đimetyl sulfoxit (2,0 ml) sau đó là anilin (0,075 ml, 0,820 mmol) vào lọ 20 ml đã nạp tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat

(0,060 g, 0,082 mmol). Đậy nắp lọ và làm hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc (30 ml) và nước (10 ml). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước (2 × 10 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (40 g silic oxit, EtOAc từ 0 đến 30% trong heptan) để thu được tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-(phenylamino)phthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,17-8,25 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 5H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,76-6,83 (m, 1H), 6,57-6,66 (m, 1H), 6,39-6,50 (m, 1H), 3,66-3,81 (m, 4H), 3,32-3,43 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 9H), 0,69-0,75 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 788,2.

Bước 2: 7-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-N-phenyl-4-(piperazin-1-yl)phthalazin-1-amin. Tương tự với Ví dụ 12, bước 2, phản ứng của tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-(phenylamino)phthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat tạo ra 7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-N-phenyl-4-(piperazin-1-yl)phthalazin-1-amin. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,19-8,26 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 5H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 5H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 1H), 6,43-6,53 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 4H), 3,16-3,27 (m, 4H), 0,70-0,76 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 688,2.

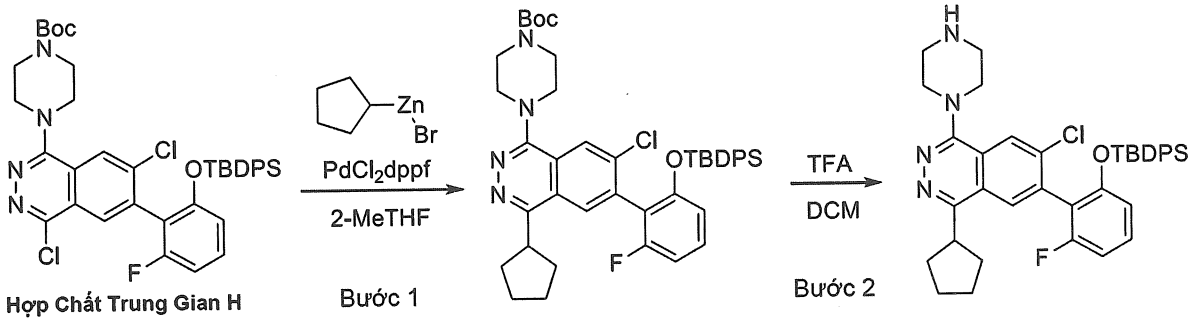
Bước 3: 1-(4-(6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-(phenylamino)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tương tự với Ví dụ 12, bước 3, phản ứng của 7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-N-phenyl-4-(piperazin-1-yl)phthalazin-1-amin tạo ra 1-(4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-(phenylamino)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,16-8,24 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 4H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 6H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,30-6,39 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,86-4,05 (m, 4H), 3,37-3,53 (m, 4H), 0,69-0,75 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 742,3.

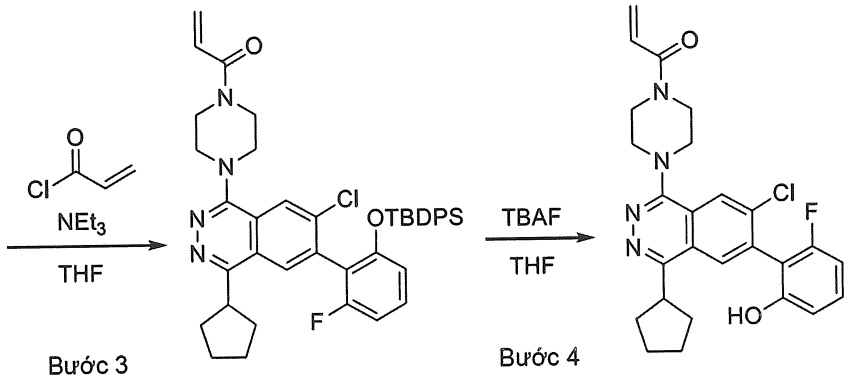
Bước 4: 1-(4-(4-Anilino-7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Tương tự với Ví dụ 12, bước 4, phản ứng của 1-(4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-(phenylamino)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on tạo ra 1-(4-(4-anilino-7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-

1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,96-8,09 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H). m/z (ESI) M+H: 504,2.

Ví dụ 14

1-(4-(7-Clo-4-xyclopentyl-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on





Bước 1: tert-Butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Tương tự với Ví dụ 12, bước 1, phản ứng của tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian H) và xyclopentyl kẽm bromua (0,5 M trong THF, Rieke Metals, Lincoln, NE,) tạo ra tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,18-8,22 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,09 (br d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,37-6,44 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,44-

3,51 (m, 4H), 2,03-2,23 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 3H), 1,51-1,54 (m, 9H), 0,62-0,67 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 765,2.

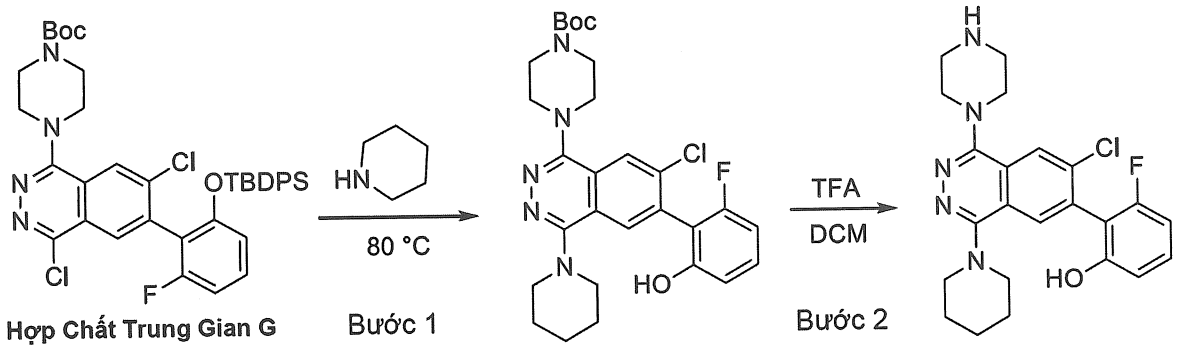
Bước 2: 6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentyl-1-(piperazin-1-yl)phthalazin. Tương tự với Ví dụ 12, bước 2, phản ứng của tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat tạo ra 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentyl-1-(piperazin-1-yl)phthalazin. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,17-8,21 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,37-6,45 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 4H), 3,27-3,36 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 3H), 1,69-1,77 (m, 3H), 0,59-0,67 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 665,2.

Bước 3: 1-(4-(6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tương tự với Ví dụ 12, bước 3, phản ứng của 6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentyl-1-(piperazin-1-yl)phthalazin tạo ra 1-(4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,18-8,25 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 4H), 6,99-7,10 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 1H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,33-6,43 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,84-4,07 (m, 4H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,49-3,65 (m, 4H), 1,80-1,96 (m, 4H), 1,67-1,77 (m, 4H), 0,62-0,67 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 719,2.

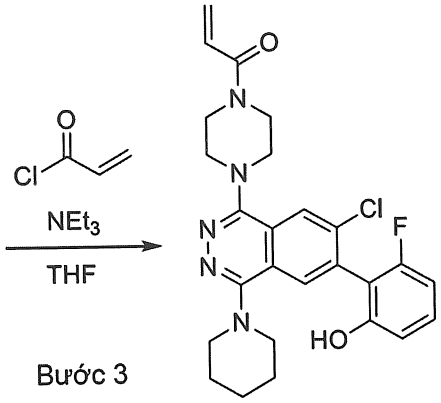
Bước 4: 1-(4-(7-Clo-4-xyclopentyl-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Tương tự với Ví dụ 12, bước 4, phản ứng của 1-(4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-7-clo-4-xyclopentylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on tạo ra 1-(4-(7-clo-4-xyclopentyl-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H). m/z (ESI) M+H: 481,2.

Ví dụ 15

1-(4-(7-Clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(1-piperidinyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Hợp Chất Trung Gian G — Bước 1 — Bước 2



Bước 3

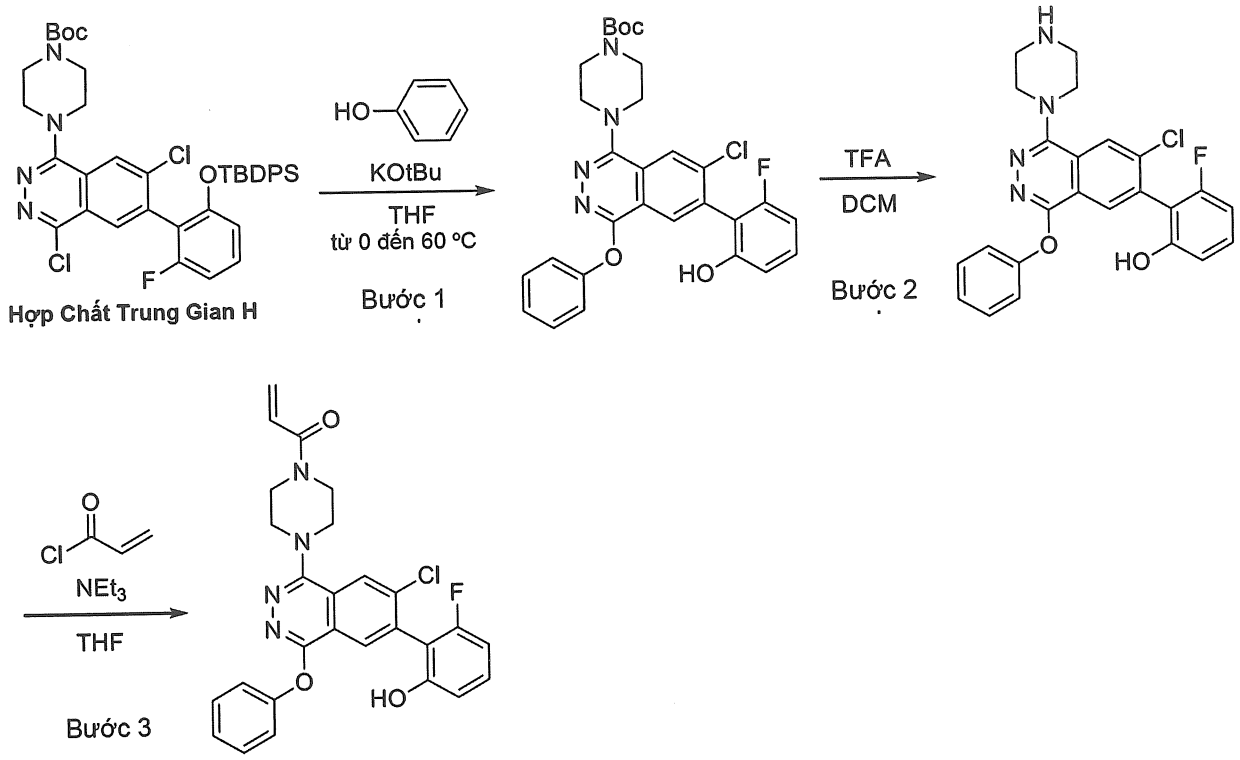
Bước 1: tert-Butyl 4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(piperiđin-1-yl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung piperiđin (1,0 ml, 10,10 mmol) vào lọ 20 ml đã nạp với tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian H, 0,060 g, 0,082 mmol). Đậy nắp lọ và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc (30 ml) và nước (10 ml). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước (2 x 10 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được tert-butyl 4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(piperiđin-1-yl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. ^1H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,09-8,14 (m, 1H), 7,97-8,03 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 4H), 3,30-3,44 (m, 8H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,61-1,71 (m, 3H), 1,48-1,53 (m, 9H). m/z (ESI) M+H: 542,2.

Bước 2: 2-(7-Clo-1-(piperazin-1-yl)-4-(piperiđin-1-yl)phthalazin-6-yl)-3-flophenol. Tương tự với Ví dụ 12, bước 2, phản ứng của tert-butyl 4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(piperiđin-1-yl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat tạo ra 2-(7-clo-1-(piperazin-1-yl)-4-(piperiđin-1-yl)phthalazin-6-yl)-3-flophenol. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,09-8,13 (m, 1H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 4H), 3,31-3,38 (m, 4H), 3,12-3,21 (m, 4H), 1,75-1,80 (m, 4H), 1,64-1,69 (m, 2H). m/z (ESI) M+H: 442,2.

Bước 3: 1-(4-(7-Clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(1-piperidinyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Tương tự với Ví dụ 12, bước 3, phản ứng của 2-(7-clo-1-(piperazin-1-yl)-4-(piperiđin-1-yl)phthalazin-6-yl)-3-flophenol tạo ra 1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(1-piperidinyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,77-4,05 (m, 4H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H). m/z (ESI) M+H: 496,2.

Ví dụ 16

1-(4-(7-Clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-phenoxy-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Bước 1: tert-Butyl 4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-phenoxyphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Nạp vào bình thót cổ đáy tròn 50 ml khô với phenol (0,130 g, 1,381 mmol) và tetrahydrofuran (3,0 ml). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trước khi bổ sung kali t-butoxit (0,153 g, 1,367 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút trước khi làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Bổ sung tert-butyl 4-(6-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-4,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian H, 0,100 g, 0,137 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng nước. Hỗn hợp thu được được phân chia giữa EtOAc (30 ml) và nước (15 ml). Chiết lớp nước một lần nữa bằng EtOAc (20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (40 g silic oxit, axeton từ 10 đến 50%) để thu được tert-butyl 4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-phenoxyphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat: m/z (ESI) M+H: 551,2.

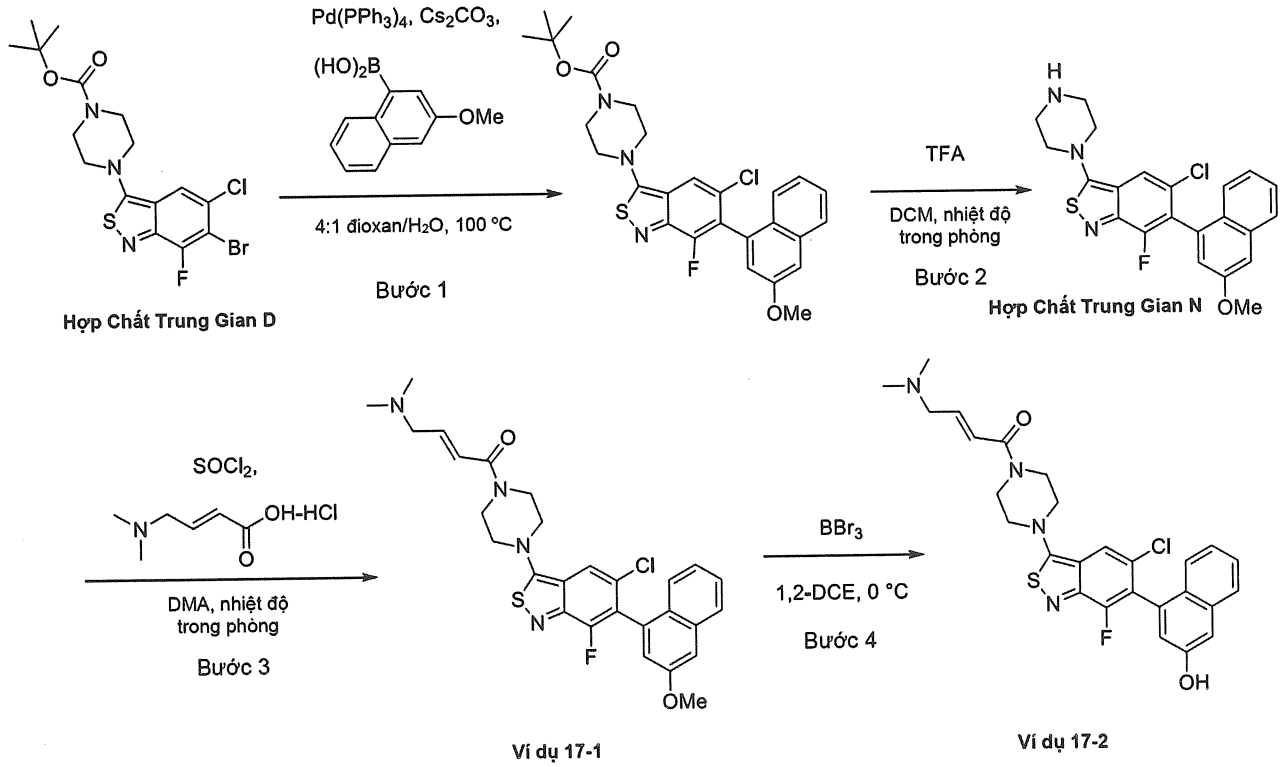
Bước 2: 2-(7-clo-4-phenoxy-1-(piperazin-1-yl)phthalazin-6-yl)-3-flophenol. Tương tự với Ví dụ 12, bước 2, phản ứng của 4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-phenoxyphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat tạo ra 2-(7-clo-4-phenoxy-1-(piperazin-1-yl)phthalazin-6-yl)-3-flophenol. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,37-8,42 (m, 1H), 8,14-

8,19 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,76-6,87 (m, 4H), 3,36-3,45 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 4H). m/z (ESI) M+H: 451,2.

Bước 3: 1-(4-(7-Clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-phenoxy-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Tương tự với Ví dụ 12, bước 3, phản ứng của 2-(7-clo-4-phenoxy-1-(piperazin-1-yl)phthalazin-6-yl)-3-flophenol tạo ra 1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-phenoxy-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,41-8,45 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,31-6,41 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 4H). m/z (ESI) M+H: 505,2.

Các Ví dụ 17-1 và 17-2

(2E)-1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-(dimetylamino)-2-buten-1-on (Ví dụ 17-1) và (2E)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-(dimetylamino)-2-buten-1-on (Ví dụ 17-2)



Bước 1: tert-Butyl 4-(5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Khử khí bột nhão của tert-butyl 4-(6-bromo-5-clo-7-

flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian D, 459 mg, 1,02 mmol), axit (3-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (823 mg, 4,07 mmol) và xesi cacbonat (1,33 g, 4,07 mmol) trong hỗn hợp của 1,4-đioxan (8 ml) và nước (2 ml) bằng luồng argon. Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (118 mg, 0,10 mmol), và khử khí hỗn hợp lại bằng luồng argon. Bịt kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 23 giờ. Để cho phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước muối (60 ml), và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: MeOH 0-2% trong DCM) để tạo ra tert-butyl 4-(5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. m/z (ESI) M+H: 528,0.

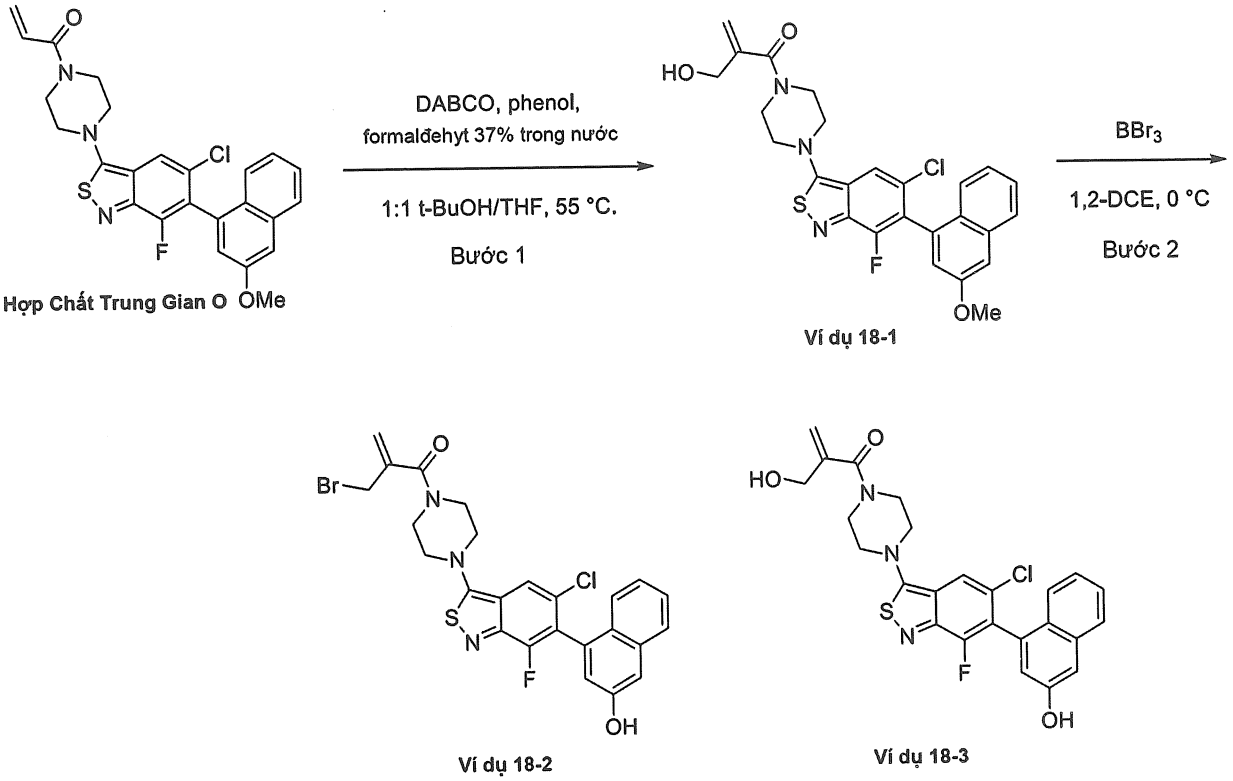
Bước 2: 5-Clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol. Bổ sung axit trifloaxetic (1,04 ml, 13,9 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-(5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (327 mg, 0,56 mmol) trong DCM (6 ml) qua bơm tiêm. Khuấy dung dịch màu vàng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: MeOH 0-25% trong DCM) để tạo ra muối mono-TFA của 5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol. m/z (ESI) M+H: 428,0.

Bước 3: (2E)-1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-(dimetylamino)-2-buten-1-on. Bổ sung thionyl clorua (41 µl, 0,69 mmol) vào dung dịch của 5-clo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol (74 mg của muối mono-TFA, 0,14 mmol) và axit trans-4-dimetylaminocrotonoic hydroclorua (38 mg, 0,23 mmol) trong DMA (2 ml) qua bơm tiêm. Khuấy dung dịch màu nâu thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 ml) và chiết bằng DCM/MeOH 8:1. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: MeOH 0-15% trong DCM) để tạo ra (2E)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-(dimetylamino)-2-buten-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,07 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). m/z (ESI) M+H: 539,2.

Bước 4: (2E)-1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-(dimetylamino)-2-buten-1-on. Bổ sung bo tribromua (1,0 M trong hexan, 218 µl, 0,22 mmol) từng giọt vào dung dịch của (2E)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-(dimetylamino)-2-buten-1-on (23,5 mg, 0,044 mmol) trong 1,2-dicloetan (4 ml) ở nhiệt độ 0°C qua bơm tiêm. Khuấy bột nhão màu vàng thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2,75 giờ và sau đó dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (4 ml). Chiết hỗn hợp hai lần bằng hỗn hợp 4:1 của DCM/MeOH. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: MeOH 0-18% trong DCM) để tạo ra (2E)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-(dimetylamino)-2-buten-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). m/z (ESI) M+H: 525,0.

Các Ví dụ từ 18-1 đến 18-3

1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-(hydroxymetyl)-2-propen-1-on (Ví dụ 18-1) và 2-(bromometyl)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on (Ví dụ 18-2) và 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-(hydroxymetyl)-2-propen-1-on (Ví dụ 18-3)



Bước 1: 1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-(hydroxymetyl)-2-propen-1-on. Nạp vào lọ dung dịch 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất trung gian O, 29 mg, 0,06 mmol) trong tert-butanol (0,4 ml) và nước (0,4 ml). Bổ sung tuần tự phenol (5,7 mg, 0,06 mmol), DABCO (20,3 mg, 0,18 mmol) và formaldehyt (dung dịch 37% trong nước, 24 µl, 0,24 mmol). Bịt kín dung dịch thu được và gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 29 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa nước (6 ml) và DCM/MeOH 10:1. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước hai lần nữa bằng DCM/MeOH 10:1. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: MeOH 0-3,5% trong DCM) để tạo ra 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-(hydroxymetyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,14 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 4H). m/z (ESI) M+H: 512,0.

Bước 2: 2-(Bromometyl)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on và 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-

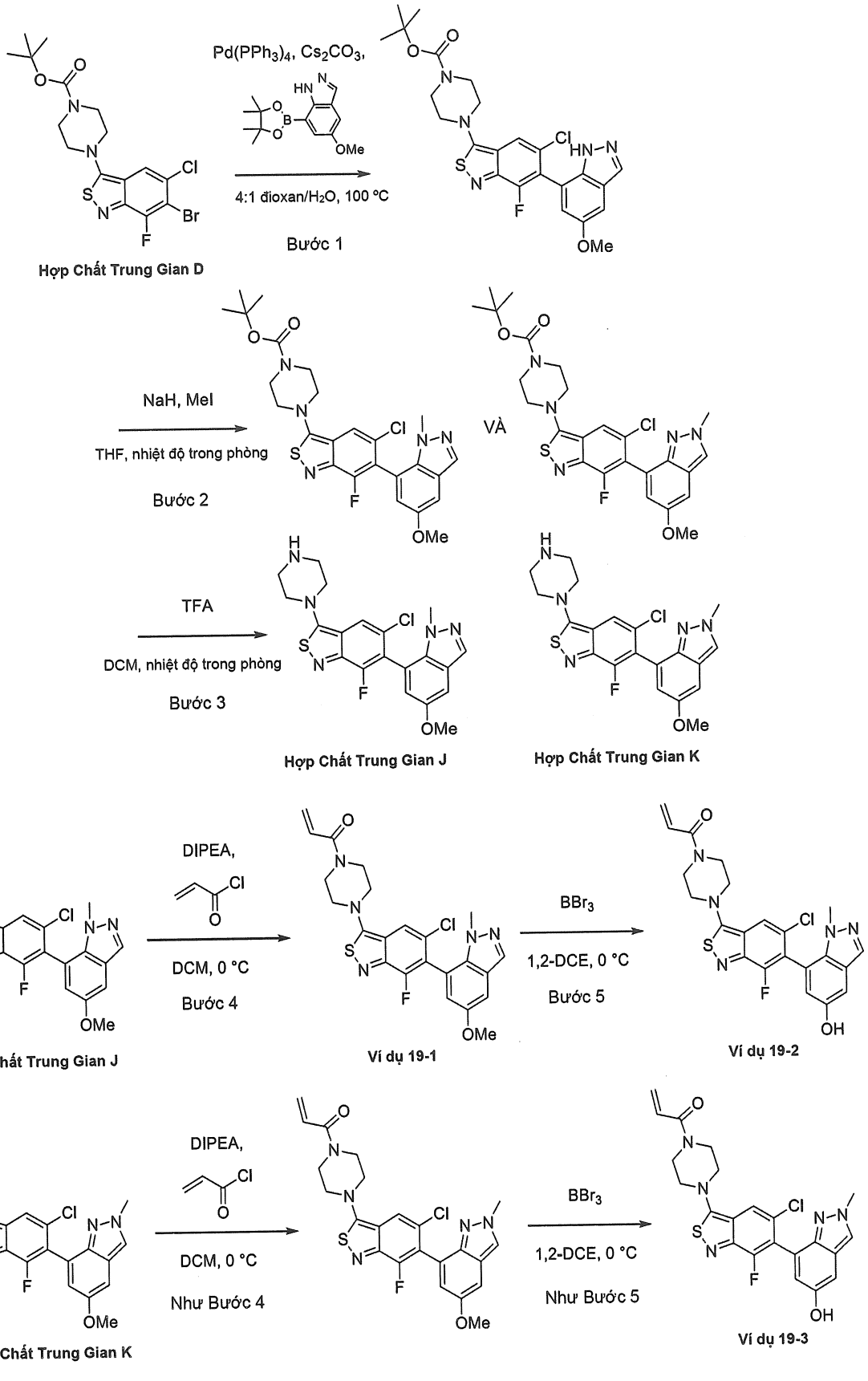
naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-(hydroxymetyl)-2-propen-1-on. Bổ sung dung dịch bo tribromua (1,0 M trong hexan, 167 µl, 0,17 mmol) từng giọt vào dung dịch của 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-(hydroxymetyl)-2-propen-1-on (17,1 mg, 0,033 mmol) trong 1,2-dicloetan (4 ml) ở nhiệt độ 0°C qua bơm tiêm. Khuấy bột nhão thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 40 phút trước khi dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (5 ml). Chiết hỗn hợp hai lần bằng hỗn hợp 4:1 của DCM/MeOH. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: MeOH 0-7% trong DCM) để thu được hai sản phẩm.

Đỉnh rửa giải thứ nhất: 2-(bromometyl)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H). m/z (ESI) M+H: 560,0

Đỉnh rửa giải thứ hai: 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)-2-(hydroxymetyl)prop-2-en-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 4H). m/z (ESI) M+H: 498,0

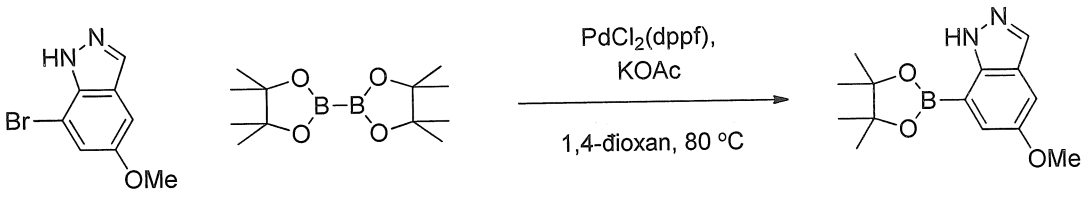
Các Ví dụ từ 19-1 đến 19-3

1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on (Ví dụ 19-1) và 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-hydroxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on (Ví dụ 19-2) và 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-hydroxy-2-metyl-2H-indazol-7-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on (Ví dụ 19-3)



Bước 1: tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Khử khí bột nhão của Hợp chất trung

gian D (232 mg, 0,51 mmol), 5-metoxy-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol (535 mg, 1,95 mmol, xem phương pháp tổng hợp dưới đây) và xesi cacbonat (636 mg, 1,95 mmol) trong hỗn hợp của 1,4-đioxan (8 ml) và nước (2 ml) bằng luồng argon. Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (59 mg, 0,05 mmol) và khử khí hỗn hợp lại bằng luồng argon. Bịt kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Để cho phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa nước muối (40 ml) và EtOAc. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: DCM/MeOH 0-4,5%) để tạo ra tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. LCMS-ESI (POS.) m/z: 518,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br. s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 4H), 3,54-3,60 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).



5-metoxy-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol. Khử khí huyền phù của 7-bromo-5-metoxy-1H-indazol (1,00 g, 4,40 mmol, Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ), kali axetat (1,30 g, 13,2 mmol) và bis(pinocolato)dibo (1,23 g, 4,84 mmol) trong 1,4-đioxan (18 ml) bằng luồng argon. Bổ sung phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(ii) với diclometan (108 mg, 0,13 mmol) và khử khí lại bằng luồng argon. Bịt kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 ngày. Để cho phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa nước (50 ml) và EtOAc. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: EtOAc/heptan 2-65%) để tạo ra 5-metoxy-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol. LCMS-ESI (POS.) m/z: 275,1 $(M+H)^+$.

Bước 2: tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat và tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-2-metyl-2H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ

sung natri hydrua (dịch phân tán 60% trong dầu khoáng, 44,5 mg, 1,1 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (115 mg, 0,22 mmol) trong THF (5 ml). Sau 10 phút, bổ sung iođometan (69 µl, 1,1 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút nữa trước khi được phân chia giữa amoni clorua bão hòa trong nước (10 ml) và DCM. Chiết lớp nước hai lần bằng DCM và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô để thu được hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat và tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-2-metyl-2H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Sử dụng hỗn hợp thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS-ESI (POS.) m/z: 532,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: 5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian J) và 5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-2-metyl-2H-indazol-7-yl)-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian K). Bổ sung axit trifloaxetic (484 µl, 6,5 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp thô của hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat và tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-2-metyl-2H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (143 mg) trong DCM (6 ml) qua bơm tiêm. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 phút và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: DCM/MeOH 0-25%).

Đỉnh rửa giải thứ nhất: Muối mono-TFA của 5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian J). LCMS-ESI (POS.) m/z: 432,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 4H).

Đỉnh rửa giải thứ hai: Muối mono-TFA của 5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-2-metyl-2H-indazol-7-yl)-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian K). LCMS-ESI (POS.) m/z: 432,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Bổ sung DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) sau

đó là acryloyl clorua (24 µl, 0,30 mmol) từng giọt vào bột nhão đã được làm lạnh bằng nước đá của muối mono-TFA của Hợp chất trung gian J (108 mg, 0,20 mmol) trong DCM (5 ml) qua bơm tiêm. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ và sau đó dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (15 ml) và chiết hai lần bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: DCM/MeOH 0-7%) để tạo ra 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. LCMS-ESI (POS.) m/z: 486,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = ^{1}6,6, 10,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = ^{1}6,7, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = ^{1}0,5, 2,3 Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).

Bước 5: 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-hydroxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Bổ sung dung dịch bo tribromua (1,0 M trong hexan, 746 µl, 0,75 mmol) từng giọt vào dung dịch 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (72,5 mg, 0,15 mmol) trong 1,2-dicloetan (5 ml) đã được làm lạnh bằng nước đá qua bơm tiêm. Khuấy bột nhão thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3,75 giờ và sau đó dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (5 ml) và chiết hai lần bằng hỗn hợp của DCM/MeOH theo tỷ lệ 4:1. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: DCM/MeOH 0-6%) để tạo ra 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-hydroxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. LCMS-ESI (POS.) m/z: 472,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 6,18 (dd, J = ^{1}6,7, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = ^{1}0,4, 2,4 Hz, 1H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).

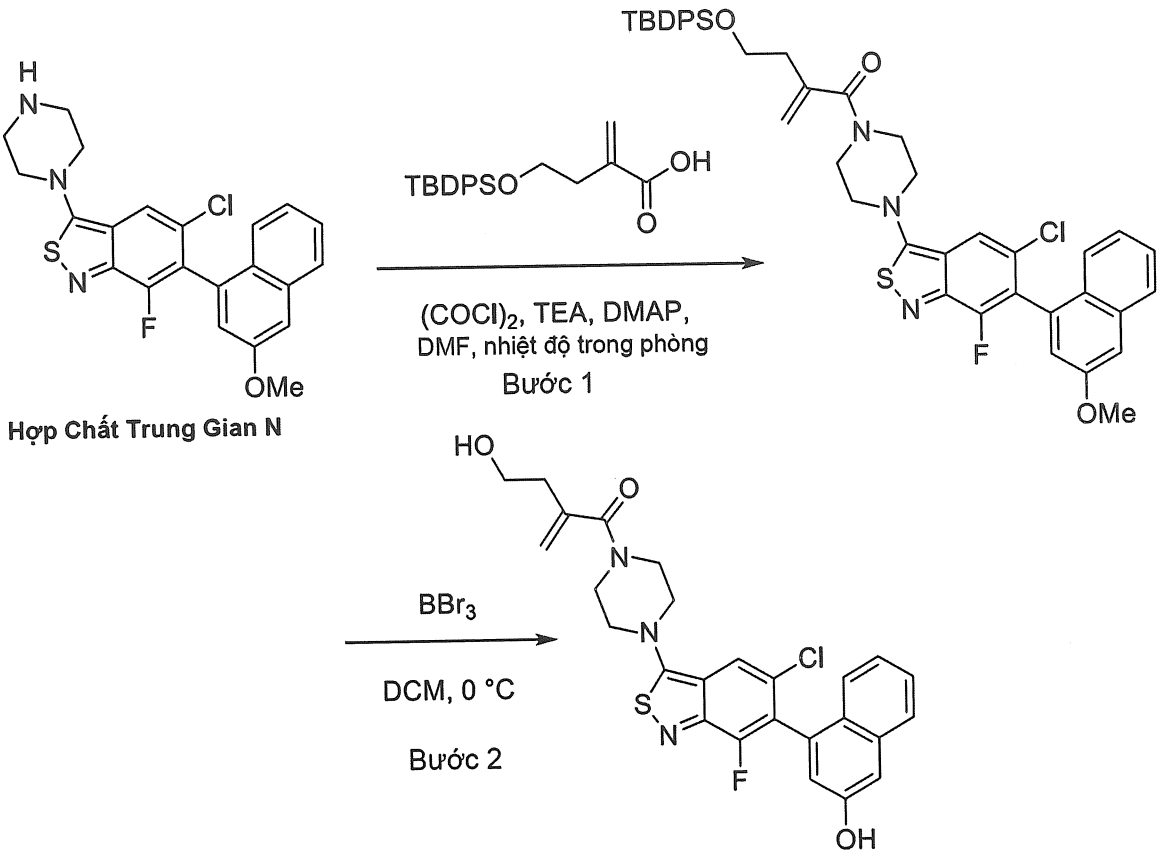
Để tổng hợp 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-hydroxy-2-metyl-2H-indazol-7-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on.

Sử dụng Hợp chất trung gian K từ Bước 3, các Bước 4 và 5 được thực hiện như trên để tạo ra 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(5-hydroxy-2-metyl-2H-indazol-7-yl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. LCMS-ESI (POS.) m/z: 472,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77-

6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, J = ^{1}6,7, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = ^{1}0,4, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 4H).

Ví dụ 20

1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-hydroxy-2-metyliđen-1-butanon



Hợp Chất Trung Gian N

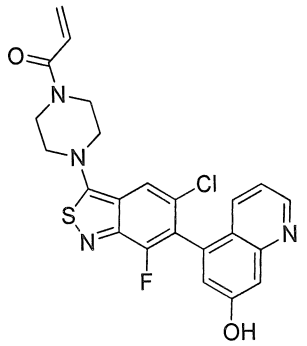
Bước 1: 4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)-2-metylenbutan-1-on. Bổ sung dung dịch oxalyl clorua 2M (0,21 ml, 0,43 mmol) ở nhiệt độ 0°C sau đó là lượng xúc tác của DMF (5 µl) vào dung dịch của axit 4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-metylenbutanoic (101 mg, 0,29 mmol, được điều chế theo Pihko, P.M., J. Org. Chem., 2006, 71, 2538-2541 và Greaney, M.F., Org. Lett., 2007, 9, 1931-1934) trong DCM (2 ml). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không sau đó pha loãng bằng DCM (1 ml) và bổ sung vào dung dịch của 5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol (Hợp chất trung gian N, 122 mg, 0,29 mmol), trietylamin (0,20 ml, 1,43 mmol), và DCM (2 ml). Để cho hỗn hợp

phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung DMAP (2 mg, 0,016 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ sau đó cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: EtOAc:heptan 0-50%) để thu được 4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c] isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)-2-metylenbutan-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 4H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 6H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 6H), 3,53 (br s, 2H), 3,31 (s, 4H), 1,01 (s, 9H). m/z (ESI) M+H: 764.

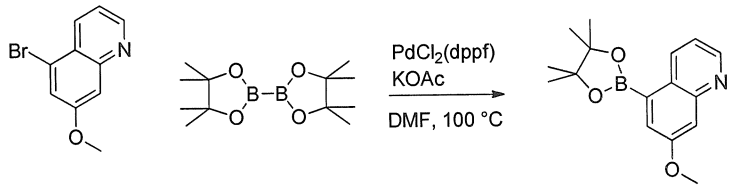
Bước 2: 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-hydroxy-2-metyliđen-1-butanon. Bổ sung dung dịch BBr_3 2M (0,28 ml, 0,56 mmol) trong DCM ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của 4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-metoxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)-2-metylenbutan-1-on (85 mg, 0,11 mmol) và DCM (2 ml). Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng heptan/EtOAc:EtOH 3:1 0-50%) để thu được 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-4-hydroxy-2-metyliđen-1-butanon. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H). ^{19}FNMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -123,8 (s, 1F). m/z (ESI) M+H: 512.

Ví dụ 21

1-(4-(5-clo-7-flo-6-(7-hydroxy-5-quinolinyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



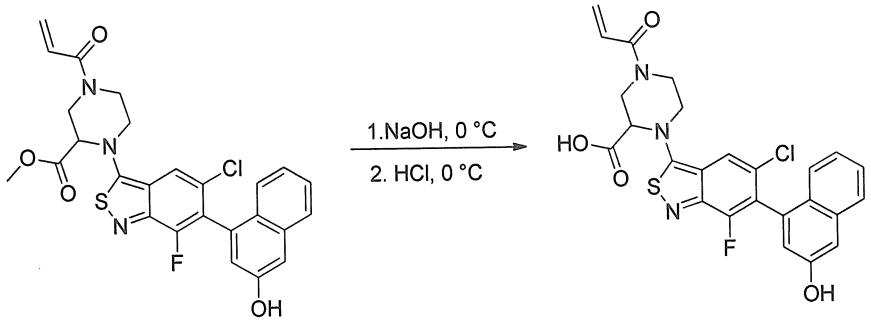
1-(4-(5-clo-7-flo-6-(7-hydroxy-5-quinolinyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on được tạo ra từ Hợp chất trung gian D bằng Phương pháp 1 bằng cách sử dụng 7-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)quinolin (phương pháp tổng hợp dưới đây) với các thay đổi sau đây: trong Bước 7, S-Phos Pd G3, kali cacbonat trong nước, và DME được sử dụng; trong Bước 8-1, TFA/DCM được sử dụng; trong Bước 8-2, DCE được sử dụng làm dung môi; và trong Bước 8-3, dung dịch bo tribromua (1,0 M trong DCE) được sử dụng để thu được 1-(4-(5-clo-7-flo-6-(7-hydroxy-5-quinolinyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (dd, J = 4,2, 1,3 Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1 H) 6,56 - 6,66 (m, 1 H) 6,40 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1 H) 5,78 - 5,87 (m, 1 H) 4,01 (br. s., 2 H) 3,89 (br. s., 2 H) 3,50 - 3,60 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ –121,33 (s, 1 F). MS (ESI, +ve) m/z: 469,1 $(M + 1)^+$.



7-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)quinolin. Khuấy dung dịch 5-bromo-7-metoxyquinolin (0,407 g, 1,71 mmol, OxChem, Wood Dale, IL, Mỹ), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (0,912 g, 3,59 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,051 g, 0,070 mmol), và kali axetat (0,503 g, 5,13 mmol) trong DMF (9 ml) ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ sau đó ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 45 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100 ml), và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (2 × 75 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong chân không. Hấp thụ sản phẩm thô lên trên silic oxit và tinh chế thông qua sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc 0–80%) để thu được 7-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)quinolin. MS (ESI, +ve) m/z: 286,1 $(M + 1)^+$.

Ví dụ 22

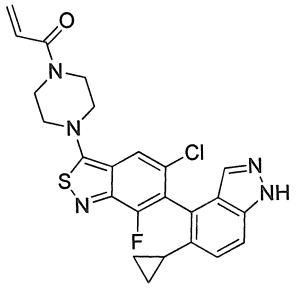
axit 1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-4-(2-propenoyl)-2-piperazincarboxylic



Bổ sung NaOH (5 N trong nước; 1,0 ml, 5,0 mmol) vào dung dịch của metyl 4-acryloyl-1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-2-carboxylat (Ví dụ 7-3, 0,022 g, 0,042 mmol) trong THF/EtOH (1:1; 6 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 phút. Axit hóa phản ứng bằng HCl 5 N ở nhiệt độ 0°C, chiết bằng EtOAc, và tinh chế bằng HPLC để thu được axit 1-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-4-(2-propenoyl)-2-piperazincarboxylic. m/z (ESI, +ve) 512,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14 - 3,28 (m, 1 H) 3,52 - 3,87 (m, 3 H) 4,15 - 5,03 (m, 2 H) 5,15 - 5,23 (m, 1 H) 5,77 - 5,83 (m, 1 H) 6,13 - 6,24 (m, 1 H) 6,86 (br. s., 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 3 H) 7,38 - 7,49 (m, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 8,07 - 8,13 (m, 1 H) 9,98 (br. s., 1 H) 13,42 (br. s., 1 H).

Ví dụ 23

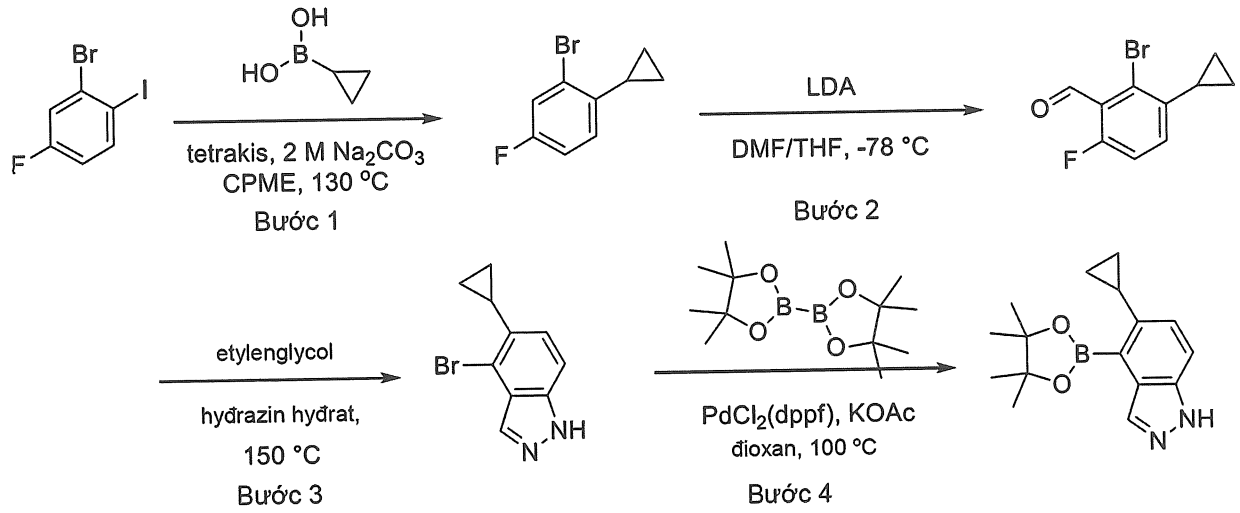
1-(4-(5-clo-6-(5-xyclopropyl-1H-indazol-4-yl)-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Ví dụ 23 được tạo ra như được mô tả trong Phương pháp 1 bằng cách sử dụng axit (5-xyclopropyl-1H-indazol-4-yl)boronic (xem phương pháp tổng hợp dưới đây) trong Bước 7, và bỏ qua Bước 8-3. m/z (ESI, +ve) 482,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 - 13,19 (1 H, m), 8,02 - 8,21 (1 H, m), 7,47 - 7,60 (2 H, m), 7,02 - 7,09 (1 H,

m), 6,80 - 6,93 (1 H, m), 6,15 - 6,25 (1 H, m), 5,71 - 5,82 (1 H, m), 3,80 - 3,96 (4 H, m), 3,60 - 3,72 (4 H, m), 1,55 - 1,74 (1 H, m), 0,72 - 0,79 (2 H, m), 0,58 - 0,71 (2 H, m).

Axit (5-xyclopropyl-1H-indazol-4-yl)boronic



Bước 1: 2-bromo-1-xyclopropyl-4-flobenzen. Bổ sung 2-bromo-4-flo-1-iođobenzen (22 g, 73,1 mmol) và axit xyclopropylboronic (12,6 g, 146 mmol) trong xyclopentyl metyl ete (1,1 l) vào bình thót cổ đáy tròn 2 l ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung Na_2CO_3 (2 M trong nước; 183 ml), và khử khí phản ứng bằng khí N_2 trong thời gian 20 phút. Bổ sung tetrakis (8,45 g, 7,31 mmol), và khử khí phản ứng lại bằng khí N_2 trong thời gian 20 phút. Sau đó chuyển hỗn hợp phản ứng sang nồi hấp 5 l dưới khí N_2 và gia nhiệt lên 130°C trong thời gian 40 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ môi trường, lọc qua miếng Xelit, và rửa bằng đietyl ete (200 ml). Bổ sung nước (500 ml) vào dịch lọc, và lớp hữu cơ được tách riêng. Chiết lớp nước bằng đietyl ete (2 × 300 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hấp thụ nguyên liệu thô lên trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, ete dầu mỏ 100%) để tạo ra 2-bromo-1-xyclopropyl-4-flobenzen. GC-MS m/z: 214/216 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,23 (m, 1H), 6,95 (dt, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 2,09 (ddd, J = 13,8, 8,5, 5,4 Hz, 1H), 1,12 – 0,88 (m, 2H), 0,76 – 0,50 (m, 2H).

Bước 2: 2-bromo-3-xyclopropyl-6-flobenzaldehyt. Bổ sung 2-bromo-1-xycloproyl-4-flobenzen (6,5 g, 30,2 mmol) trong tetrahydrofuran (130 ml) dưới khí N_2 vào bình thót cổ đáy tròn 500 ml. Bổ sung từng giọt LDA (18,1 ml, 36,3 mmol, 2 M trong THF, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ –78°C (nhiệt độ bên trong được duy trì trong khoảng từ –65°C

đến –70°C), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt DMF (6 ml) vào hỗn hợp phản ứng (nhiệt độ bên trong được duy trì trong khoảng từ –65°C đến –70°C), và khuấy phản ứng trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ –78°C. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (100 ml) và làm ấm từ từ lên nhiệt độ môi trường. Pha loãng hỗn hợp bằng đietyl ete (200 ml), và lớp hữu cơ tách ra và rửa bằng dung dịch nước muối (2 × 50 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hấp thụ nguyên liệu thô lên trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, EtOAc/hexan 0–2%) để tạo ra 2-bromo-3-xyclopropyl-6-flobenzaldehyt. GC-MS m/z: 242 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 1H), 7,06 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,15 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,17 – 0,94 (m, 2H), 0,78 – 0,52 (m, 2H).

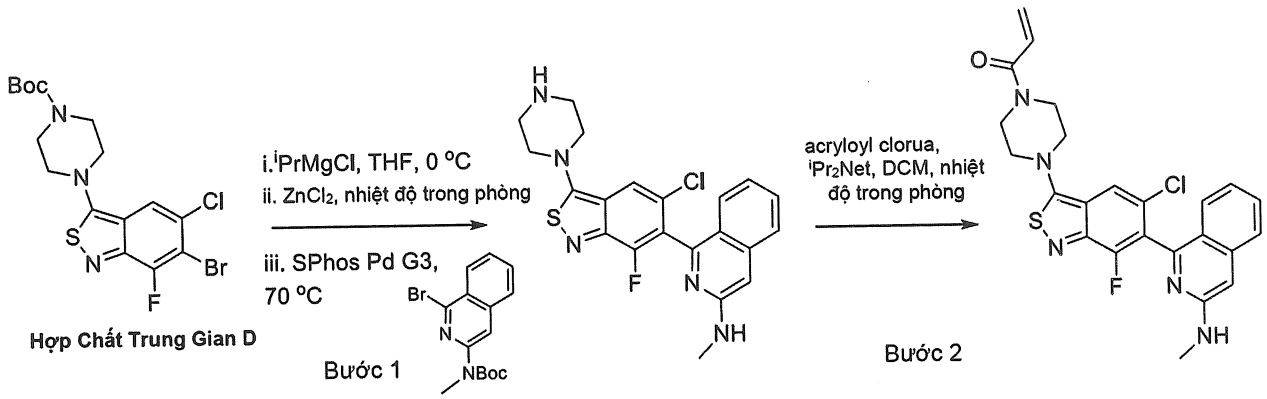
Bước 3: 4-bromo-5-xyclopropyl-1H-indazol. Bổ sung 2-bromo-3-xyclopropyl-6-flobenzaldehyt (4 g, 16,5 mmol) và hydrazin hydrat (4,0 ml, 82 mmol) trong etylen glycol (40 ml) vào ống kín 100 ml. Khuấy phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ 90°C và sau đó gia nhiệt lên 150°C trong thời gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ môi trường, và bổ sung nước đá lạnh (40 ml) và EtOAc (50 ml). Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 × 40 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (2 × 40 ml) và dung dịch nước muối (40 ml), làm khô trên natri sulfat trong nước khan, và cô trong chân không. Hấp thụ nguyên liệu thô lên trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, EtOAc/hexan 0–20%) để tạo ra 4-bromo-5-xyclopropyl-1H-indazol. Tinh chế hợp chất bằng sắc ký lỏng điều chế pha đảo (YMC: C_{18}, 150 × 20 mm, 5 µm; pha động: TFA 0,1% trong nước và axetonitril; tốc độ dòng chảy: 15 ml/phút) để thu được hợp chất tinh khiết. MS (ESI ion dương) m/z: 237/239,0 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,21 (tt, J = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 1,24 – 0,87 (m, 2H), 0,93 – 0,33 (m, 2H).

Bước 4: axit 5-xyclopropyl-1H-indazol-4-yl)boronic. Bổ sung 4-bromo-5-xyclopropyl-1H-indazol (0,62 g, 2,6 mmol) và bis(pinacolato)dibo (0,996 g, 3,92 mmol) trong 1,4-đioxan (25 ml) vào bình thót cổ đáy tròn 100 ml; bổ sung kali axetat (0,77 g, 7,84 mmol), và khử khí hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 trong thời gian 10 phút. Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).DCM (0,213 g, 0,261 mmol) vào hỗn hợp phản ứng; khử khí hỗn hợp phản ứng lại bằng khí N_2 trong thời gian 10 phút sau đó gia nhiệt lên 100 °C trong thời

gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ môi trường, lọc qua miếng Xelit, và rửa bằng EtOAc (50 ml). Cô dịch lọc trong chân không, và hấp thụ nguyên liệu thô lên trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, EtOAc/hexan 0–50%). Tinh chế hợp chất thêm bằng sắc ký lỏng điều chế pha đảo (cột Grace; MeCN/nước 0–70%) để tạo ra axit 5-xyclopropyl-1H-indazol-4-yl)boronic. MS (ESI ion dương) m/z: 285,2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,13 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 2,78 – 2,60 (m, 1H), 1,38 (d, J = 1,4 Hz, 12H), 1,07 – 0,85 (m, 2H), 0,75 – 0,48 (m, 2H).

Ví dụ 24

1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-(metylamino)-1-isoquinolinyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Bước 1: 1-(5-Clo-7-flo-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol-6-yl)-N-metylisoquinolin-3-amin. Bổ sung dung dịch isopropylmagie clorua (dung dịch 2,0 M trong tetrahyrdofuran, 0,050 ml, 0,100 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian D, 30 mg, 0,067 mmol) trong tetrahydrofuran (0,6 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 5 phút trước khi bổ sung kẽm clorua (dung dịch 1,9 M trong 2-metyltetrahydrofuran, 0,053 ml, 0,100 mmol), và làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 40 phút. Sau đó chuyển hỗn hợp phản ứng sang lọ chứa Sphos Pd G3 (5,76 mg, 6,66 µmol) và tert-butyl (1-bromoisoquinolin-3-yl)(metyl)carbamat (24,7 mg, 0,073 mmol, xem phương pháp tổng hợp dưới đây) và gia nhiệt lên 70°C qua đêm. Pha loãng phản ứng thô bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (50 ml) và EtOAc (50 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng MeOH 6-20% trong

DCM thu được 1-(5-clo-7-flo-3-(piperazin-1-yl)benzo[c]isothiazol-6-yl)-N-metylisoquinolin-3-amin. m/z (ESI, +ve) 428,1 $(M+H)^+$.

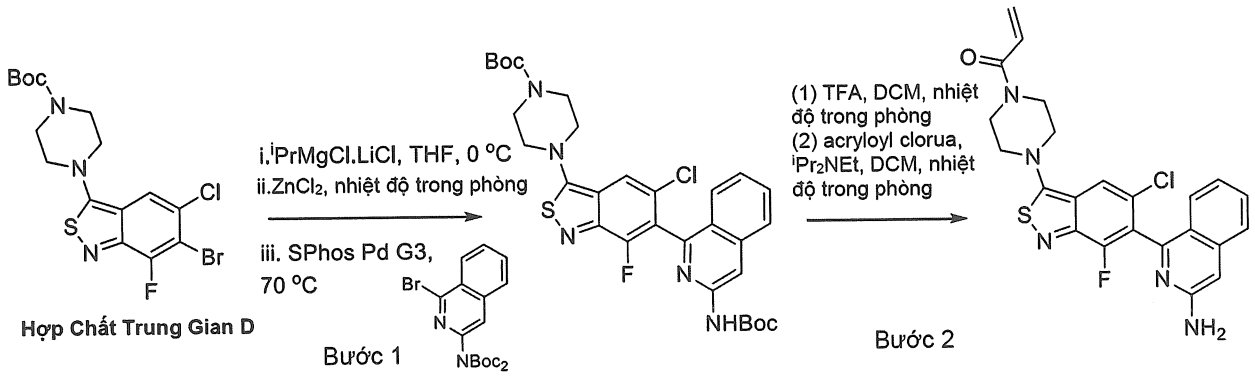
Tổng hợp tert-butyl (1-bromoisoquinolin-3-yl)(metyl)carbamat: Bổ sung natri bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong tetrahydrofuran, 1,79 ml, 1,79 mmol) vào dung dịch của 1-bromoisoquinolin-3-amin (200 mg, 0,897 mmol, Maybridge Chemical Co., Altrincham, Anh) trong tetrahydrofuran (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung dung dịch Boc-anhydrua (0,208 ml, 0,897 mmol) trong THF (1 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút trước khi pha loãng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (50 ml) và EtOAc (50 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong heptan thu được tert-butyl (1-bromoisoquinolin-3-yl)carbamat. m/z (ESI, +ve) 345,0 $(M+Na)^+$.

Bổ sung natri hydrua (dịch phân tán 60% trong dầu khoáng, 22,52 mg, 0,563 mmol) vào dung dịch của tert-butyl (1-bromoisoquinolin-3-yl)carbamat (140 mg, 0,433 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 15 phút trước khi bổ sung metyl iođua (0,033 ml, 0,520 mmol). Sau khi khuấy qua đêm phản ứng pha loãng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (50 ml) và EtOAc (50 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong heptan thu được tert-butyl (1-bromoisoquinolin-3-yl)(metyl)carbamat. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,25 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,79 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). m/z (ESI, +ve) 359,1 $(M+H)^+$.

Bước 2: 1-(4-(5-Clo-7-flo-6-(3-(metylamino)-1-isoquinolinyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Quy trình tương tự với Phương pháp 1, Bước 8-2. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0-14% trong DCM trong thời gian 15 phút. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H). m/z (ESI, +ve) 482,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 25

1-(4-(6-(3-Amino-1-isoquinolinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Bước 1: tert-Butyl 4-(6-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)isoquinolin-1-yl)-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Quy trình tương tự với Ví dụ 25, Bước 1, bằng cách sử dụng dung dịch isopropylmagie lithi clorua 1,3 M trong THF thay cho dung dịch isopropylmagie clorua và bis(2-metyl-2-propanyl) (1-bromo-3-isoquinolinyl)-2-imiđođicacbonat (phương pháp tổng hợp dưới đây) thay cho tert-butyl (1-bromoisoquinolin-3-yl)(metyl)carbamat. m/z (ESI, +ve) 614,2 $(M+H)^+$.

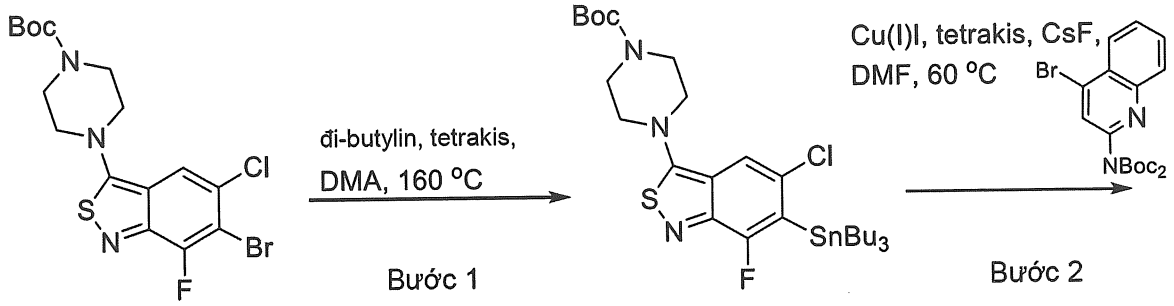
Tổng hợp bis(2-metyl-2-propanyl) (1-bromo-3-isoquinolinyl)-2-imiđođicacbonat: Bổ sung Boc-anhydrua (3,12 ml, 13,45 mmol) và DMAP (0,055 g, 0,448 mmol) vào dung dịch của 1-bromoisoquinolin-3-amin (1,0 g, 4,48 mmol, Maybridge Chemical Co., Altrincham, Anh) trong DCM (50 ml) ở nhiệt độ 0°C. Làm ấm phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (100 ml) và DCM (50 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong heptan trong 15 phút thu được bis(2-metyl-2-propanyl) (1-bromo-3-isoquinolinyl)-2-imiđođicacbonat. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77-7,92 (m, 3H), 1,44 (s, 18H). m/z (ESI, +ve) 267,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: 1-(4-(6-(3-Amino-1-isoquinolinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Quy trình tương tự với Phương pháp 1, các Bước 8-1 và 8-2 với việc sử dụng TFA trong DCM thay cho HCl 4M trong đioxan/MeOH trong Bước 8-1. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0-12% trong DCM. Sau đó đưa

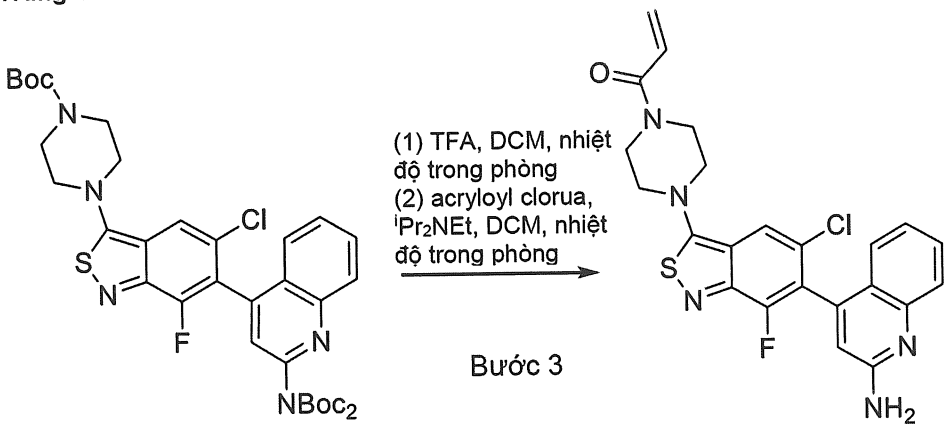
nguyên liệu này đi tinh chế SFC: cột điol (21,2 x 250 mm, 5 µm) bằng cách sử dụng (20 mM NH_3 trong MeOH) 17% trong CO_2 siêu tới hạn (tổng tốc độ dòng chảy là 7 g/phút) để thu được 1-(4-(6-(3-amino-1-isoquinolinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, J = ^{1}0,8, 16,8 Hz, 1H), 6,2 (dd, J = 1,5, 16,8 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 1,5, 10,8 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,50-3,66 (m, 4H). m/z (ESI, +ve) 468,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 26

1-(4-(6-(2-Amino-4-quinolinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Hợp Chất Trung Gian D



Bước 1: tert-Butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(tributylstannyl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. Gia nhiệt dung dịch tert-butyl 4-(6-bromo-5-clo-7-flobenzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian D, 320 mg, 0,710 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutyldistannan (824 mg, 1,420 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (82 mg, 0,071 mmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, Mỹ) trong N,N-dimetylaxetamit (5 ml) trong lọ kín trong vi sóng ở

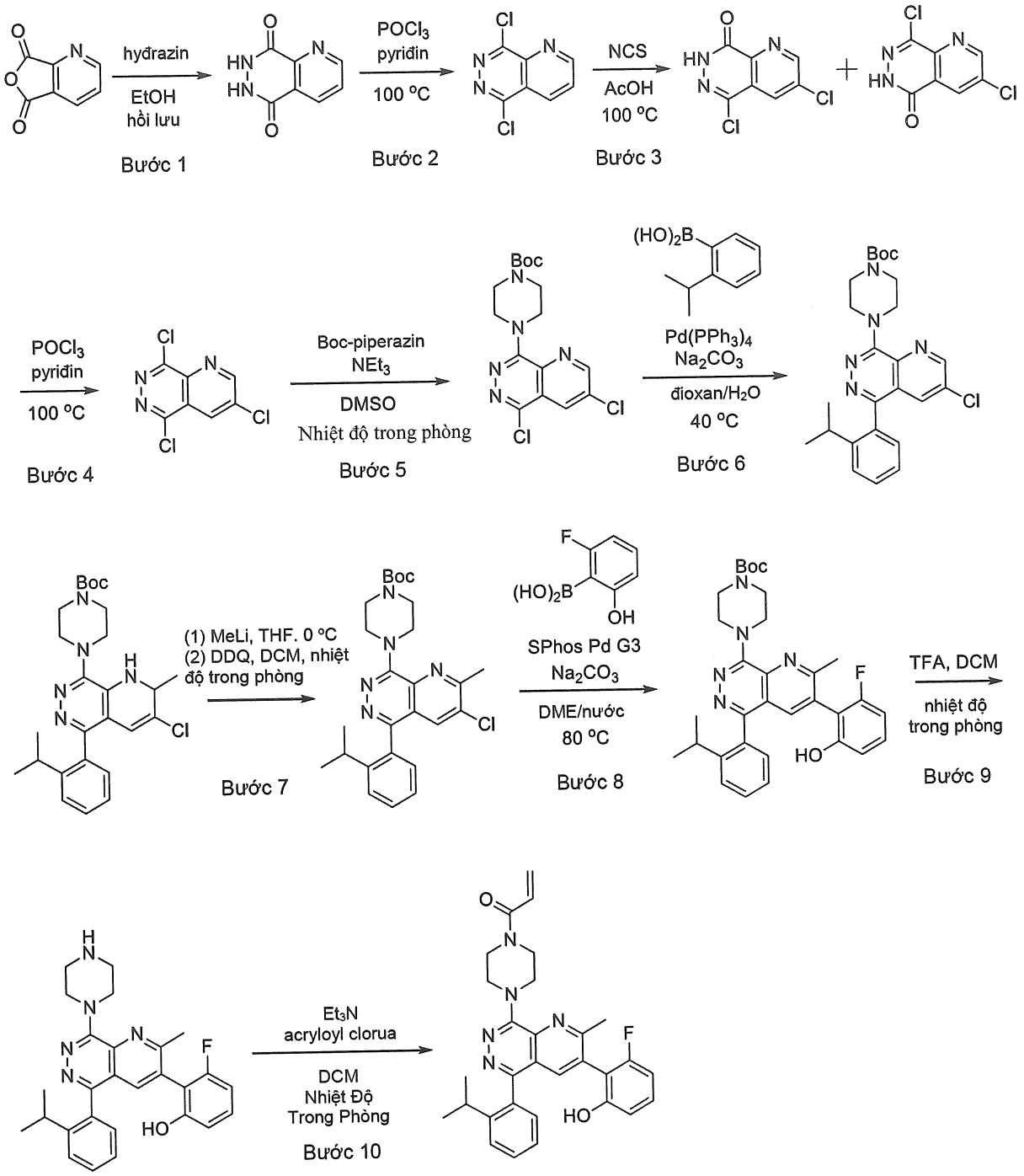
nhiệt độ 160 °C trong thời gian 40 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50 ml), nước muối (50 ml) và EtOAc (100 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0-30% trong heptan thu được tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(tributylstannyl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat. m/z (ESI, +ve) 662,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: 2-Metyl-2-propanyl 4-(6-(2-(bis(((2-metyl-2-propanyl)oxy)carbonyl) amino)-4-quinolinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazincarboxylat. Gia nhiệt dung dịch đi-tert-butyl (4-bromoquinolin-2-yl)-2-imiđođicacbonat (19,2 mg, 0,045 mmol, được điều chế theo cách tương tự với bis(2-metyl-2-propanyl) (1-bromo-3-isoquinolinyl)-2-imiđođicacbonat trong Ví dụ 26 bằng cách sử dụng 4-bromoquinolin-2-amin (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, Mỹ) làm nguyên liệu bắt đầu, tert-butyl 4-(5-clo-7-flo-6-(tributylstannyl)benzo[c]isothiazol-3-yl)piperazin-1-carboxylat (20 mg, 0,030 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6,99 mg, 6,05 µmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, Mỹ), đồng(I) iođua (1,153 mg, 6,05 µmol) và xesi florua (13,79 mg, 0,091 mmol) trong DMF (0,5 ml) trong lọ kín ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng phản ứng thô bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50 ml) và EtOAc (100 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0-50% trong heptan thu được 2-metyl-2-propanyl 4-(6-(2-(bis(((2-metyl-2-propanyl)oxy)carbonyl)amino)-4-quinolinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazincarboxylat. m/z (ESI, +ve) 714,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: 1-(4-(6-(2-amino-4-quinolinyl)-5-clo-7-flo-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. Quy trình tương tự với Phương pháp 1, các Bước 8-1 và 8-2 với việc sử dụng TFA trong DCM thay cho HCl 4 M trong đioxan/MeOH trong Bước 8-1. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, J = 1,8, 16,6 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 4H). m/z (ESI, +ve) 468,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 27

1-(4-(3-(2-Flo-6-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(2-(2-propanyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on



Bước 1: 6,7-Dihydropyrido[2,3-d]pyriđazin-5,8-dion. Bổ sung hydrazin (1,26 ml, 40,2 mmol) vào dung dịch có khuấy của anhydrit 2,3-pyriđinđicarboxylic (4,00 g, 26,8 mmol) trong etanol (100 ml). Làm hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ trước khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không để thu được 6,7-dihydropyrido[2,3-d]pyriđazin-5,8-dion thô mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. m/z (ESI) M+H: 164,1.

Bước 2: 5,8-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin. Bổ sung pyriđin (4,57 ml, 53,7 mmol) vào hỗn hợp của 6,7-dihydropyrido[2,3-d]pyriđazin-5,8-dion thô (4,38 g, 26,8 mmol) trong photpho(v) oxyclorua (20,1 ml, 215 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và rót từ từ vào nước được khuấy nhanh (250 ml) ở nhiệt độ ~10°C. Khuấy huyền phù trong nước trong 15 phút trước khi chiết bằng EtOAc (250 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (200 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra 5,8-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 9,41 (1 H, dd, J = 4,30, 1,56 Hz) 8,65 (1 H, dd, J = 8,41, 1,56 Hz) 8,02 (1 H, dd, J = 8,41, 4,30 Hz). m/z (ESI) M+H: 200,0.

Bước 3: 3,5-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-8(7H)-on và 3,8-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-5(6H)-on. Bổ sung N-closucxinimit (1268 mg, 9,50 mmol, TCI America, Portland, OR, Mỹ) vào dung dịch có khuấy của 5,8-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin (950 mg, 4,75 mmol) trong axit axetic (20 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 100°C trong thời gian 16 giờ. Bổ sung thêm N-closucxinimit (1268 mg, 9,50 mmol, TCI America, Portland, OR, Mỹ), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ nữa. Bổ sung thêm N-closucxinimit (634 mg, 4,75 mmol, TCI America, Portland, OR, Mỹ), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ nữa. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (75 ml) và chiết ba lần bằng EtOAc (100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (150 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 75% trong heptan) tạo ra hỗn hợp đồng phân vị trí của hợp chất 3,5-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-8(7H)-on và 3,8-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-5(6H)-on. m/z (ESI) M+H: 215,9.

Bước 4: 3,5,8-Triclopyrido[2,3-d]pyriđazin. Bổ sung pyriđin (2,024 ml, 23,79 mmol) vào hỗn hợp đồng phân vị trí của 3,5-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-8(7H)-on và 3,8-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-5(6H)-on (2,57 g, 11,90 mmol) trong photpho oxyclorua (8,90 ml, 95 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và rót từ từ vào nước được khuấy nhanh (150 ml) ở nhiệt độ ~10°C. Khuấy huyền phù trong nước trong 15 phút trước khi chiết bằng EtOAc (200 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (150 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan)

tạo ra 3,5,8-triclopyrido[2,3-d]pyriđazin. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 9,27 (1 H, d, J = 2,35 Hz) 8,58 (1 H, d, J = 2,35 Hz). m/z (ESI) M+H: 233,9.

Bước 5: tert-Butyl 4-(3,5-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung 1-boc-piperazin (278 mg, 1,494 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 3,5,8-triclopyrido[2,3-d]pyriđazin (292 mg, 1,245 mmol) và trietylamin (0,350 ml, 2,491 mmol) trong đimetyl sulfoxit (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ trước khi pha loãng bằng EtOAc (75 ml), và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (75 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, axeton từ 0 đến 25% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(3,5-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat, chất đồng phân vị trí thứ nhất trong số hai chất đồng phân vị trí để rửa giải. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 9,01 (1 H, d, J = 2,54 Hz) 8,43 (1 H, d, J = 2,54 Hz) 4,04 - 4,15 (4 H, m) 3,64 - 3,70 (4 H, m) 1,50 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 384,0.

Bước 6: tert-Butyl 4-(3-clo-5-(2-isopropylphenyl)pyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat. Trộn tert-Butyl 4-(3,5-diclopyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat (199 mg, 0,518 mmol), axit 2-isopropylphenylboronic (93 mg, 0,570 mmol, Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (59,8 mg, 0,052 mmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, Mỹ), và natri cacbonat (2 M trong nước, 1,036 ml, 2,072 mmol) trong 1,4-đioxan (4 ml) dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (50 ml), và rửa bằng nước (40 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan) tạo ra hỗn hợp của nguyên liệu bắt đầu và sản phẩm mong muốn. Lại đưa hỗn hợp vào điều kiện phản ứng ban đầu bằng cách sử dụng ít axit 2-isopropylphenylboronic hơn (56 mg, 0,342 mmol, Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 16 giờ. Bổ sung thêm axit 2-isopropylphenylboronic (28 mg, 0,171 mmol, Alfa Aesar, Haver Hill, MA, Mỹ), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ nữa. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (50 ml), và rửa bằng nước (40 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân

không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(3-clo-5-(2-isopropylphenyl)pyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,95 (1 H, d, J = 2,35 Hz) 7,72 (1 H, d, J = 2,54 Hz) 7,45 - 7,53 (2 H, m) 7,26 - 7,33 (1 H, m) 7,16 - 7,21 (1 H, m) 4,04 - 4,23 (4 H, m) 3,66 - 3,73 (4 H, m) 2,67 (1 H, spt, J = 6,75 Hz) 1,48 (9 H, s) 1,16 (3 H, d, J = 6,85 Hz) 1,03 (3 H, d, J = 6,85 Hz). m/z (ESI) M+H: 468,2.

Bước 7: tert-Butyl 4-(3-clo-5-(2-isopropylphenyl)-2-metylpyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung metyllithi (dung dịch 1,6 M trong đietyl ete, 0,137 ml, 0,219 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-(3-clo-5-(2-isopropylphenyl)pyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat (93 mg, 0,199 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 phút trước khi để cho ấm lên 0°C và khuấy trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống lại -78°C và bổ sung thêm metyllithi (dung dịch 1,6 M trong đietyl ete, 0,068 ml, 0,109 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 phút trước khi để cho ấm lên 0°C và khuấy trong 15 phút nữa. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (20 ml) và chiết bằng EtOAc (30 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được tert-butyl 4-(3-clo-5-(2-isopropylphenyl)-2-metyl-1,2-dihydropyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat thô. m/z (ESI) M+H: 484,3.

Bổ sung 4,5-diclo-3,6-đioxo-1,4-xyclohexađien-1,2-đicarbonitril (45,0 mg, 0,198 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của tert-butyl 4-(3-clo-5-(2-isopropylphenyl)-2-metyl-1,2-dihydropyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat thô (96 mg, 0,198 mmol) trong diclometan (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (30 ml) và rửa bằng nước (20 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(3-clo-5-(2-isopropylphenyl)-2-metylpyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,72 (1 H, s) 7,51 - 7,55 (2 H, m) 7,32 - 7,37 (1 H, m) 7,22 - 7,27 (1 H, m) 4,08 - 4,25 (4 H, m) 3,71 - 3,79 (4 H, m) 2,87 (3 H, s) 2,73 (1 H, spt, J = 6,68 Hz) 1,54 (9 H, s) 1,21 (3 H, d, J = 6,85 Hz) 1,07 (3 H, d, J = 6,85 Hz). m/z (ESI) M+H: 482,1.

Bước 8: tert-Butyl 4-(3-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-5-(2-isopropylphenyl)-2-metylpyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat. Trộn tert-butyl 4-(3-clo-5-(2-isopropylphenyl)-2-metylpyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat (78 mg, 0,162 mmol), axit (2-flo-6-hydroxyphenyl)boronic (101 mg, 0,647 mmol, Combi-Blocks), Sphos Pd G3 (14,00 mg, 0,016 mmol) và natri cacbonat (2 M trong nước, 0,324 ml, 0,647 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (1 ml) dưới khí argon và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng EtOAc (30 ml), và rửa bằng nước (25 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (25 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(3-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-5-(2-isopropylphenyl)-2-metylpyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat (66 mg, 0,118 mmol, hiệu suất 73,1%). m/z (ESI) M+H: 558,2.

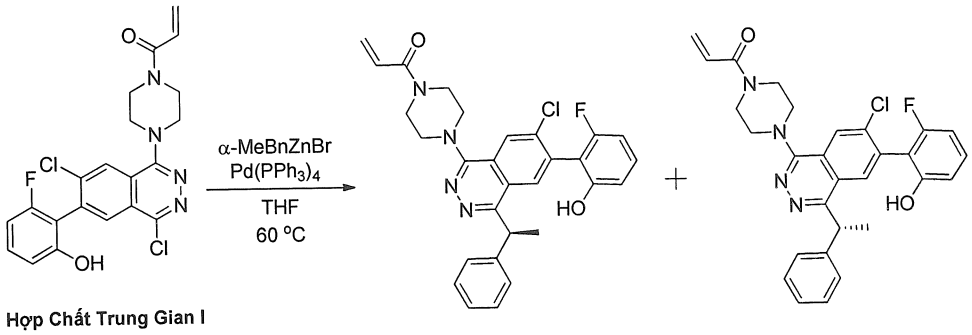
Bước 9: 3-Flo-2-(5-(2-isopropylphenyl)-2-metyl-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyriđazin-3-yl)phenol. Bổ sung axit trifloaxetic (0,2 ml, 2,68 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-(3-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-5-(2-isopropylphenyl)-2-metylpyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-carboxylat (64 mg, 0,115 mmol) trong diclometan (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (30 ml) và dập tắt bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được 3-flo-2-(5-(2-isopropylphenyl)-2-metyl-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyriđazin-3-yl)phenol thô. m/z (ESI) M+H: 458,1.

Bước 10: 1-(4-(3-(2-Flo-6-hydroxyphenyl)-5-(2-isopropylphenyl)-2-metylpyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung acryloyl clorua (9,45 µl, 0,116 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 3-flo-2-(5-(2-isopropylphenyl)-2-metyl-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-d]pyriđazin-3-yl)phenol (53 mg, 0,116 mmol) và trietylamin (0,049 ml, 0,348 mmol) trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (25 ml) và dập tắt bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra 1-(4-(3-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(2-(2-propanyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyriđazin-8-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^1H NMR

(400 MHz, CLOROFORM-d) δ 9,51 (0,6 H, br s) 8,98 (0,4 H, br s) 7,63 (0,4 H, s) 7,58 (0,6 H, s) 7,35 - 7,43 (2 H, m) 7,10 - 7,26 (3 H, m) 6,78 (1 H, dd, J = 16,63, 8,22 Hz) 6,59 - 6,71 (2 H, m) 6,36 (1 H, dd, J = 16,82, 1,57 Hz) 5,78 (1 H, dd, J = 10,56, 1,37 Hz) 4,10 - 4,38 (4 H, m) 3,80 - 4,03 (4 H, m) 2,60 - 2,72 (1 H, m) 2,61 (1,2 H, s) 2,59 (1,8 H, s) 0,91 - 1,08 (6 H, m). m/z (ESI) M+H: 512,3.

Ví dụ 28

1-(4-(7-Clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((1R)-1-phenyletyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on và 1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((1S)-1-phenyletyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on

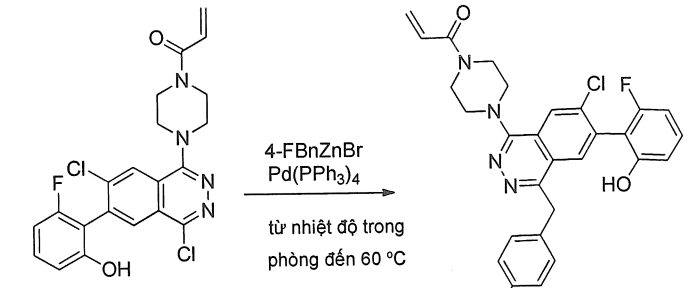


Hợp Chất Trung Gian I

Khuấy hỗn hợp của α-metylbenzyl kẽm bromua (0,5 M trong THF, 492 µl, 0,246 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (5,68 mg, 4,92 µmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, Mỹ), và 1-(4-(4,7-diclo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất trung gian I, 22 mg, 0,049 mmol) ở nhiệt độ 60°C trong lọ kín trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra hỗn hợp của 1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((1R)-1-phenyletyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on và 1-(4-(7-clo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((1S)-1-phenyletyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,27 (1 H, s) 8,15 (0,33 H, s) 8,10 (0,67 H, s) 7,19 - 7,31 (5 H, m) 7,10 - 7,16 (1 H, m) 6,86 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,62 - 6,78 (2 H, m) 6,27 (1 H, dd, J = 16,82, 1,96 Hz) 5,80 (1 H, dd, J = 10,66, 1,86 Hz) 4,94 - 5,01 (1 H, m) 3,93 - 4,03 (4 H, m) 3,49 - 3,60 (4 H, m) 1,81 (3 H, d, J = 7,04 Hz). m/z (ESI) M+H: 517,1.

Ví dụ 29

1-(4-(7-Clo-4-(4-flobenzyl)-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on

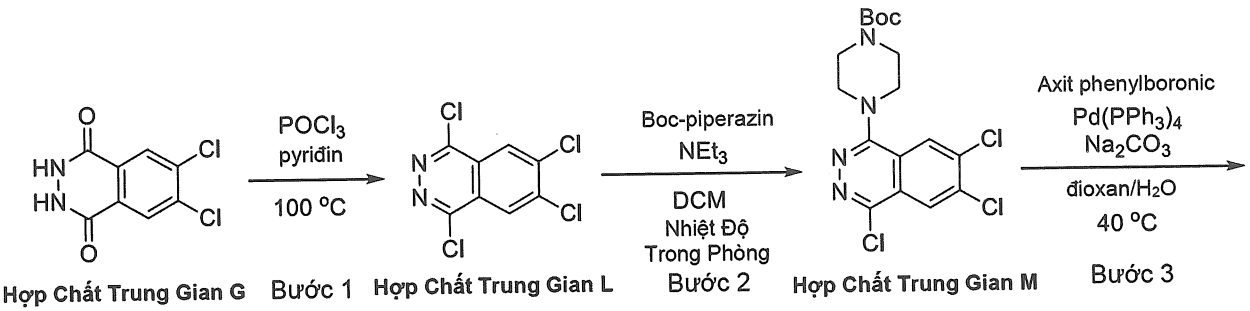


Hợp Chất Trung Gian I

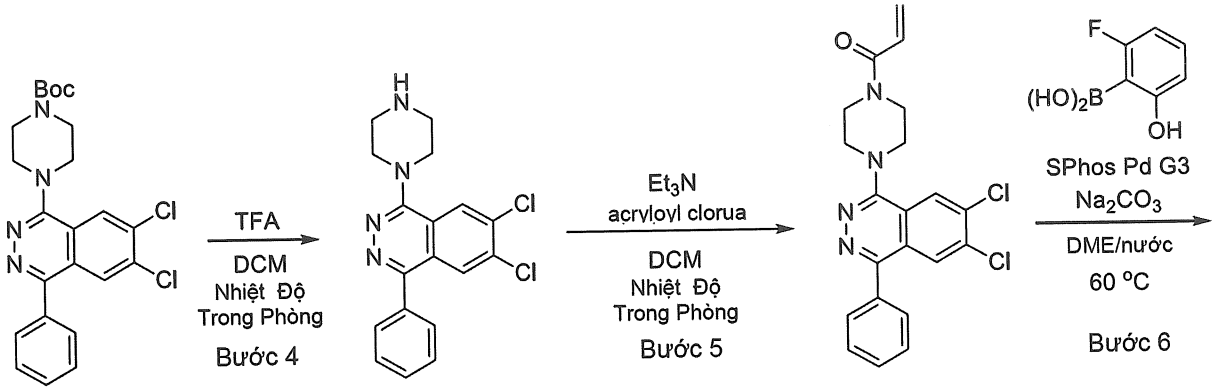
Bổ sung 4-flobenzyl kẽm clorua (0,5 M trong THF, 0,089 ml, 0,044 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 1-(4-(4,7-diclo-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)phthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất trung gian I, 18 mg, 0,040 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (4,65 mg, 4,02 µmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, Mỹ) trong tetrahydrofuran (0,1 ml) trong lọ kín dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trước khi gia nhiệt lên 40°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung thêm 4-flobenzyl kẽm clorua (0,089 ml, 0,044 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 16 giờ nữa. Bổ sung thêm 4-flobenzyl kẽm clorua (0,089 ml, 0,044 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 60°C và khuấy trong thời gian 6 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra 1-(4-(7-clo-4-(4-flobenzyl)-6-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-phthalazinyl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,32 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,26 - 7,34 (3 H, m) 6,98 (2 H, t, J = 8,71 Hz) 6,69 - 6,91 (3 H, m) 6,28 (1 H, dd, J = ^{1}6,92, 1,86 Hz) 5,82 (1 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,76 Hz) 4,54 - 4,65 (2 H, m) 3,99 (4 H, m) 3,58 (4 H, m). m/z (ESI) M+H: 521,2.

Các ví dụ 30 và 31

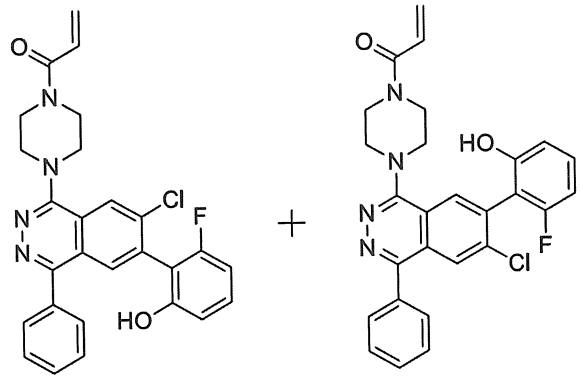
2-(1-(4-Acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-4-phenyl-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 30) và 2-(4-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-1-phenyl-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 31)



Hợp Chất Trung Gian G Bước 1 Hợp Chất Trung Gian L Bước 2 Hợp Chất Trung Gian M Bước 3



Bước 4 Bước 5 Bước 6



Ví dụ 30 Ví dụ 31

Bước 1: 1,4,6,7-Tetraclophthalazin (Hợp chất trung gian L). Bổ sung pyriđin (431 µl, 5,28 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 6,7-diclo-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion (Hợp chất trung gian G, 610 mg, 2,64 mmol) trong photpho oxyclorua (2,4 ml, 26,4 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 100°C trong thời gian 2 giờ sau đó làm nguội và rót từ từ vào nước được khuấy nhanh (75 ml) ở nhiệt độ ~10°C. Lọc huyền phù thu được, và rửa chất rắn bằng nước để thu được 1,4,6,7-tetraclophthalazin. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,43 (2 H, s). m/z (ESI) M+H: 266,9.

Bước 2: tert-Butyl 4-(4,6,7-triclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian M). Bổ sung 1-boc-piperazin (340 mg, 1,824 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 1,4,6,7-tetraclophthalazin (Hợp chất trung gian L, 543 mg, 2,027 mmol) và trietylamin

(0,846 ml, 6,08 mmol) trong diclometan (8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Bổ sung thêm 1-boc-piperazin (340 mg, 1,824 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 23 giờ nữa. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 ml) và chiết bằng DCM (30 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(4,6,7-triclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,35 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 3,68 - 3,75 (4 H, m) 3,45 - 3,52 (4 H, m) 1,51 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 417,0.

Bước 3: tert-Butyl 4-(6,7-diclo-4-phenylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Trộn tert-butyl 4-(4,6,7-triclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian M, 95 mg, 0,227 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (26,3 mg, 0,023 mmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, Mỹ), axit phenylboronic (27,7 mg, 0,227 mmol), và natri cacbonat (2 M trong nước, 0,341 ml, 0,682 mmol) trong 1,4-đioxan (1 ml) trong lọ kín dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 24 giờ. Bổ sung thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (26,3 mg, 0,023 mmol) và axit phenylboronic (13,5 mg, 0,113 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 24 giờ nữa. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 ml) và chiết bằng EtOAc (25 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(6,7-diclo-4-phenylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,13 (1 H, s) 8,07 (1 H, s) 7,62 - 7,67 (2 H, m) 7,50 - 7,55 (3 H, m) 3,65 - 3,74 (4 H, m) 3,44 - 3,53 (4 H, m) 1,47 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 459,1.

Bước 4: 6,7-diclo-1-phenyl-4-(piperazin-1-yl)phthalazin. Khuấy tert-butyl 4-(6,7-diclo-4-phenylphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (68 mg, 0,148 mmol) trong axit trifloaxetic (1 ml, 13,46 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 ml) và chiết hai lần bằng DCM (25 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được 6,7-diclo-1-phenyl-4-(piperazin-1-yl)phthalazin thô mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. m/z (ESI) M+H: 359,0.

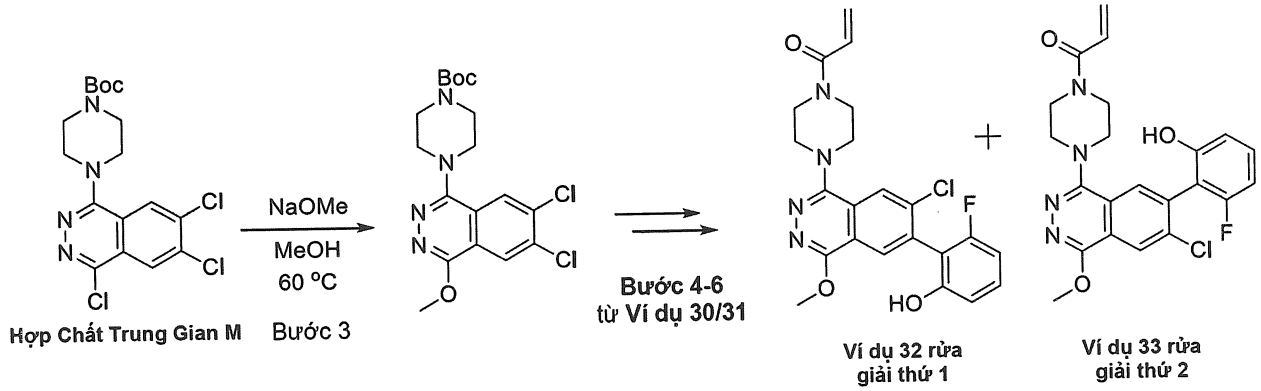
Bước 5: 1-(4-(6,7-diclo-4-phenylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung acryloyl clorua (0,013 ml, 0,162 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 6,7-diclo-1-phenyl-4-(piperazin-1-yl)phthalazin (53 mg, 0,148 mmol) và trietylamin (0,062 ml, 0,443 mmol) trong diclometan (1 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (15 ml) và chiết bằng DCM (20 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra 1-(4-(6,7-diclo-4-phenylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,20 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,66 - 7,75 (2 H, m) 7,54 - 7,62 (3 H, m) 6,66 (1 H, dd, J = ^{1}6,63, 10,37 Hz) 6,37 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 1,96 Hz) 5,78 (1 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,96 Hz) 3,85 - 4,04 (1 H, m) 3,53 - 3,72 (1 H, m). m/z (ESI) M+H: 431,2.

Bước 6: 2-(1-(4-Acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-4-phenyl-6-phthalazinyl)-3-flophenol và 2-(4-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-1-phenyl-6-phthalazinyl)-3-flophenol. Trộn 1-(4-(6,7-diclo-4-phenylphthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (43 mg, 0,104 mmol), axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (17,84 mg, 0,114 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), Sphos Pd G3 (9,00 mg, 10,40 µmol), và natri cacbonat (2 M trong nước, 0,156 ml, 0,312 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (0,5 ml) trong lọ kín trong môi trường khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung thêm axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (8,92 mg, 0,057 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ) và SPhos Pd G3 (9,00 mg, 10,40 µmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ nữa. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (15 ml) và chiết bằng EtOAc (20 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra hỗn hợp của hai sản phẩm đồng phân vị trí. Sắc ký điều chế pha đảo (XBridge Prep C18 5 µm OBD, 150 × 30 mm; từ 35 đến 55% (TFA 0,1% trong nước) trong (TFA 0,1% trong axetonitril); tốc độ dòng chảy = 30 ml/phút) tạo ra các sản phẩm đồng phân vị trí được tách riêng. Trung hòa các phân đoạn chứa các chất đồng phân vị trí riêng lẻ bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng DCM, và cô các dịch chiết hữu cơ trong chân không. Tinh chế riêng lẻ thêm các chất đồng phân vị trí đã tách riêng bằng sắc ký cột (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan). 2-(1-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-4-phenyl-6-phthalazinyl)-3-

flophenol (Ví dụ 30), là chất đồng phân vị trí thứ nhất để rửa giải từ sắc ký điều chế pha đảo. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,21 (1 H, s) 8,06 (1 H, s) 7,62 - 7,69 (2 H, m) 7,45 - 7,51 (3 H, m) 7,24 - 7,32 (1 H, m) 6,81 - 6,90 (1 H, m) 6,75 (1 H, t, J = 8,41 Hz) 6,65 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 10,56 Hz) 6,38 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 1,76 Hz) 5,79 (1 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,76 Hz) 3,86 - 4,02 (4 H, m) 3,57 - 3,76 (4 H, m). m/z (ESI) M+H: 489,0. 2-(4-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-1-phenyl-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 31), là chất đồng phân vị trí thứ hai để rửa giải từ cột pha đảo. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,15 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,68 - 7,73 (2 H, m) 7,53 - 7,58 (3 H, m) 7,30 (1 H, br td, J = 8,22, 6,65 Hz) 6,88 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,78 (1 H, t, J = 8,61 Hz) 6,57 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 10,56 Hz) 6,28 (1 H, dd, J = ^{1}6,73, 1,66 Hz) 5,71 (1 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,56 Hz) 3,78 - 3,89 (4 H, m) 3,51 - 3,73 (4 H, m). m/z (ESI) M+H: 489,1.

Các ví dụ 32 và 33

2-(1-(4-Acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-4-metoxy-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 32) và 2-(4-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-1-metoxy-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 33)



Các Ví dụ 32 và 33 được điều chế theo phương pháp tương tự với Các Ví dụ 30 và 31 ngoại trừ Bước 3, mà được thay đổi như sau:

Bước 3: tert-Butyl 4-(6,7-diclo-4-metoxyphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Trộn tert-Butyl 4-(4,6,7-triclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian M, 198 mg, 0,474 mmol) và natri metoxit (dung dịch 25% trong metanol, 2 ml, 8,75 mmol) trong lọ kín. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (25 ml) và chiết bằng EtOAc (25 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong

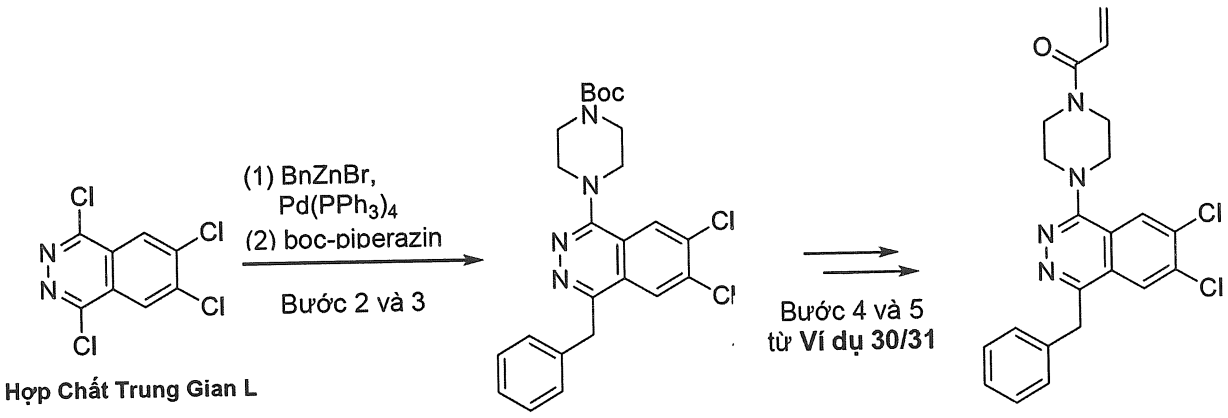
chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(6,7-diclo-4-metoxyphthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,29 (1 H, s) 8,08 (1 H, s) 4,22 (3 H, s) 3,68 - 3,73 (4 H, m) 3,33 - 3,38 (4 H, m) 1,51 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 413,1.

Từ Bước 6: Chất đồng phân vị trí rửa giải thứ nhất: 2-(1-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-4-metoxy-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 32) ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,23 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, J = 8,31, 6,46 Hz) 6,88 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,77 - 6,83 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 10,56 Hz) 6,37 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 1,76 Hz) 5,79 (1 H, dd, J = ^{1}0,47, 1,86 Hz) 4,18 (3 H, s) 3,79 - 4,05 (4 H, m) 3,34 - 3,54 (4 H, m). m/z (ESI) M+H: 443,1.

Chất đồng phân vị trí rửa giải thứ hai: 2-(4-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-7-clo-1-metoxy-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 33) ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,32 (1 H, s) 8,01 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, J = 8,27, 6,55 Hz) 6,89 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,77 - 6,83 (1 H, m) 6,60 (1 H, dd, J = ^{1}7,02, 10,56 Hz) 6,30 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 1,76 Hz) 5,75 (1 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,76 Hz) 4,22 (3 H, s) 3,67 - 3,98 (4 H, m) 3,25 - 3,55 (4 H, m). m/z (ESI) M+H: 443,1.

Ví dụ 34:

1-(4-Acryloyl-1-piperazinyl)-4-benzyl-6,7-diclophthalazin



Hợp Chất Trung Gian L

Ví dụ 34 được điều chế theo phương pháp tương tự với Các Ví dụ 30 và 31 ngoại trừ Bước 6, mà được bỏ qua, và các Bước 2 và 3, mà được thay đổi như sau:

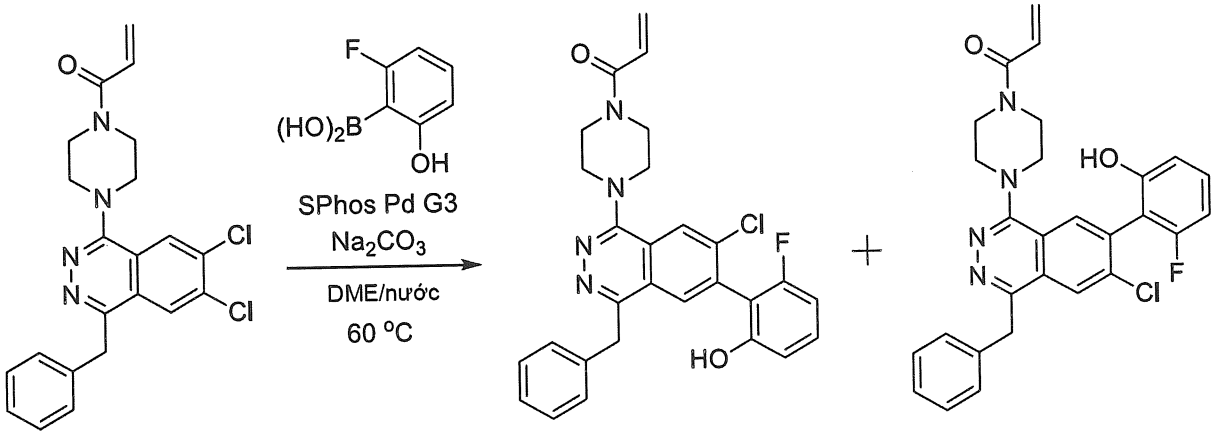
Các Bước 2 và 3: tert-Butyl 4-(4-benzyl-6,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. Bổ sung benzyl kẽm bromua (0,5 M trong THF, 1,926 ml, 0,963 mmol) vào lọ

kín chứa 1,4,6,7-tetraclophthalazin (Hợp chất trung gian L, 258 mg, 0,963 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (111 mg, 0,096 mmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, Mỹ) dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung 1-boc-piperazin (1,79 g, 9,63 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (40 ml) và chiết bằng EtOAc (50 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (40 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan) tạo ra tert-butyl 4-(4-benzyl-6,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,11 (1 H, s) 8,10 (1 H, s) 7,27 - 7,35 (4 H, m) 7,20 - 7,25 (1 H, m) 4,59 (2 H, s) 3,69 - 3,74 (4 H, m) 3,44 - 3,49 (4 H, m) 1,52 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 473,1. m/z (ESI) M+H: 473,1.

Từ bước 5: 1-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-4-benzyl-6,7-diclophthalazin. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,13 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,28 - 7,36 (4 H, m) 7,20 - 7,26 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, J=16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1 H, dd, J=16,82, 1,57 Hz) 5,78 (1 H, dd, J=10,56, 1,56 Hz) 4,61 (2 H, s) 3,83 - 4,01 (4 H, m) 3,48 - 3,62 (4 H, m). m/z (ESI) M+H: 427,1.

Ví dụ 35 và Ví dụ 36:

2-(1-(4-Acryloyl-1-piperazinyl)-4-benzyl-7-clo-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 35) và 2-(4-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-1-benzyl-7-clo-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 36)

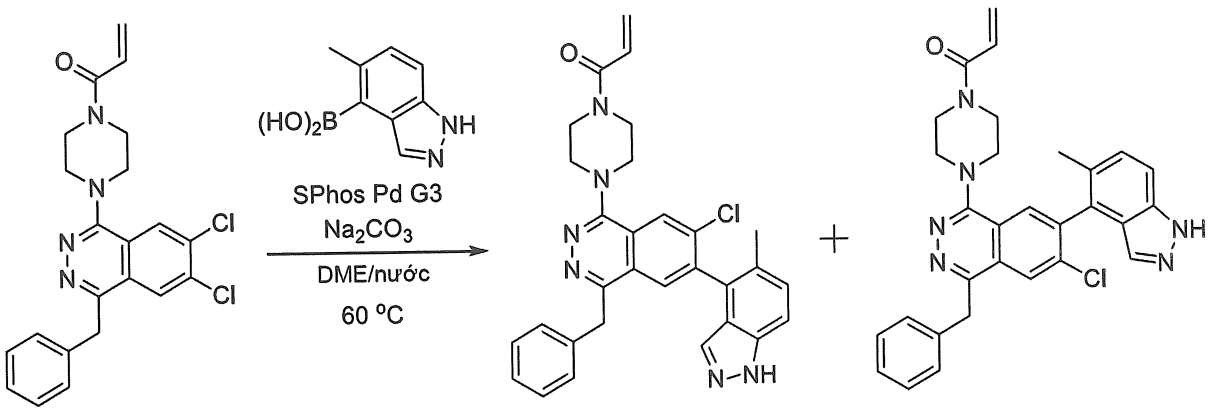


Ví dụ 34 Ví dụ 35 Ví dụ 36

Trộn 1-(4-(4-Benzyl-6,7-diclophthalazin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Ví dụ 34, 35 mg, 0,082 mmol), axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (12,77 mg, 0,082 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), SPhos Pd G3 (7,09 mg, 8,19 µmol), và natri cacbonat (2 M trong nước, 0,123 ml, 0,246 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (0,3 ml) trong lọ kín dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (15 ml) và chiết bằng EtOAc (20 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra hỗn hợp của hai sản phẩm đồng phân vị trí. Sắc ký điều chế pha đảo (XBridge Prep C18 5 µm OBD, 150 × 30 mm; từ 20 đến 90% (TFA 0,1% trong nước) trong (TFA 0,1% trong axetonitril); tốc độ dòng chảy = 30 ml/phút) tạo ra các sản phẩm đồng phân vị trí được tách riêng một phần. Trung hòa các phân đoạn chứa các chất đồng phân vị trí bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng DCM, và cô các dịch chiết hữu cơ trong chân không. 2-(1-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-4-benzyl-7-clo-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 35), là chất đồng phân vị trí thứ nhất để rửa giải trong quá trình sắc ký điều chế pha đảo, và chứa xấp xỉ 36% chất đồng phân vị trí thứ hai để rửa giải. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,13 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,12 - 7,37 (6 H, m) 6,91 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,77 (1 H, t, J = 8,61 Hz) 6,64 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 10,56 Hz) 6,37 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 1,76 Hz) 5,79 (1 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,96 Hz) 4,55 (2 H, s) 3,34 - 4,01 (8 H, m). m/z (ESI) M+H: 503,1. 2-(4-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-1-benzyl-7-clo-6-phthalazinyl)-3-flophenol (Ví dụ 36), là chất đồng phân vị trí thứ hai để rửa giải. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,12 (1 H, s) 8,05 (1 H, s) 7,26 - 7,36 (5 H, m) 7,19 - 7,24 (1 H, m) 6,93 (1 H, d, J = 8,41 Hz) 6,76 (1 H, t, J = 8,31 Hz) 6,58 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 10,76 Hz) 6,28 (1 H, dd, J = ^{1}6,82, 1,76 Hz) 5,75 (1 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,76 Hz) 4,54 (2 H, s) 3,32 - 3,93 (8 H, m). m/z (ESI) M+H: 503,1.

Ví dụ 37

1-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-4-benzyl-6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)phthalazin và 1-(4-acryloyl-1-piperazinyl)-4-benzyl-7-clo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)phthalazin

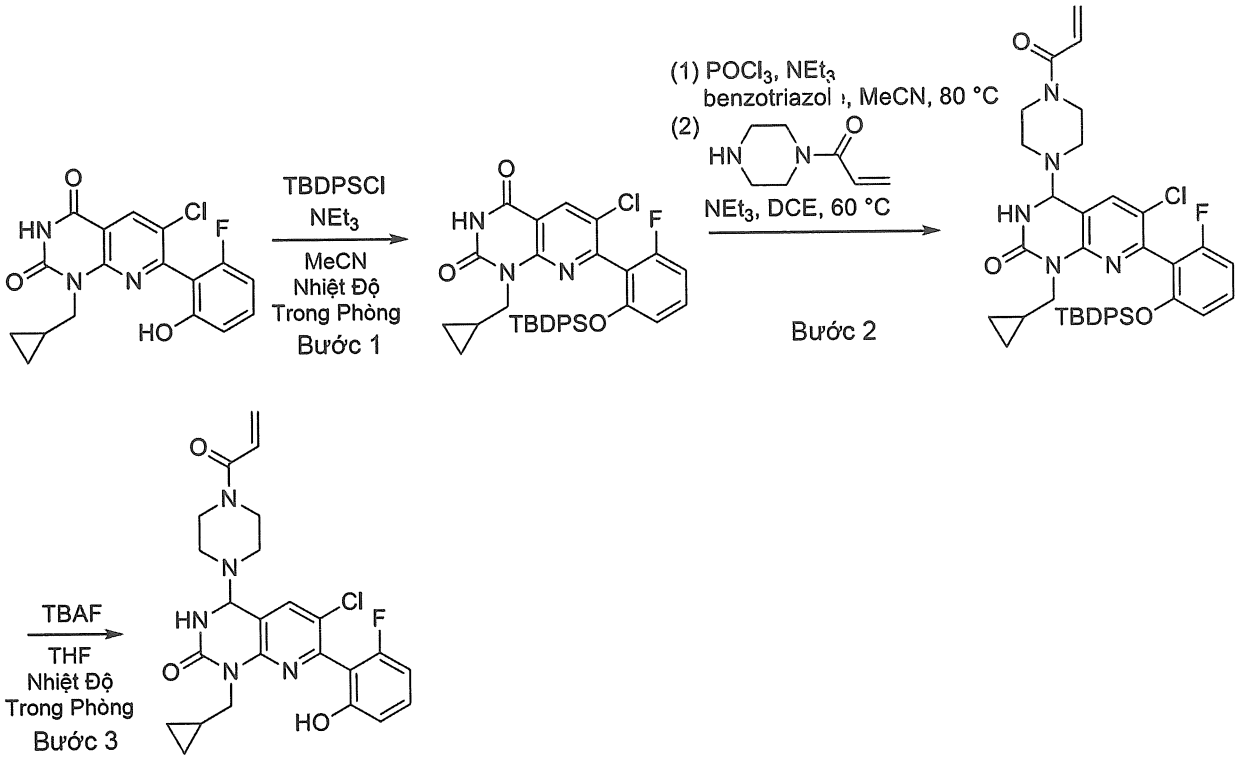


Ví dụ 34

Ví dụ 37 được điều chế theo phương pháp tương tự với Ví dụ 35 và Ví dụ 36 với axit 5-metyl-1h-indazol-4-yl boronic (Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ) thay cho axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic. Theo phương án này hai sản phẩm đồng phân vị trí không được tách ra. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,23 (0,6 H, s) 8,22 (0,4 H, s) 8,02 (0,4 H, s) 8,00 (0,6 H, s) 7,19 - 7,57 (8 H, m) 6,68 (0,4 H, dd, J = ^{1}6,82, 10,56 Hz) 6,60 (0,6 H, dd, J = ^{1}6,82, 10,56 Hz) 6,38 (0,4 H, dd, J = ^{1}6,63, 1,76 Hz) 6,32 (0,6 H, dd, J = ^{1}6,82, 1,76 Hz) 5,79 (0,4 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,76 Hz) 5,73 (0,6 H, dd, J = ^{1}0,56, 1,76 Hz) 4,67 (1,2 H, s) 4,60 (0,8 H, s) 3,74 - 4,06 (4 H, m) 3,46 - 3,70 (4 H, m) 2,21 (1,8 H, s) 2,06 (1,2 H, s). m/z (ESI) M+H: 523.

Ví dụ 38

6-clo-1-(xyclopropylmetyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on



Điều chế nguyên liệu bắt đầu cho Ví dụ 38 bằng cách sử dụng Phương pháp 8 các Bước 1-4 với các chất phản ứng axit 2,5,6-triclonicotinic (Bước 1), aminometylxyclopropan (Bước 2), axit 2-flo-6-hydroxyphenylboronic (Bước 4, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), và natri cacbonat (Bước 4).

Bước 1: 7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-1-(xyclopropylmetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion. Bổ sung tert-butylclodiphenylsilan (0,036 ml, 0,139 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 6-clo-1-(xyclopropylmetyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (42 mg, 0,116 mmol) và trietylamin (0,065 ml, 0,464 mmol) trong axetonitril (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (25 ml) và chiết bằng EtOAc (30 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (25 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không để thu được 7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-1-(xyclopropylmetyl) pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion thô, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. m/z (ESI) M+H: 599,8.

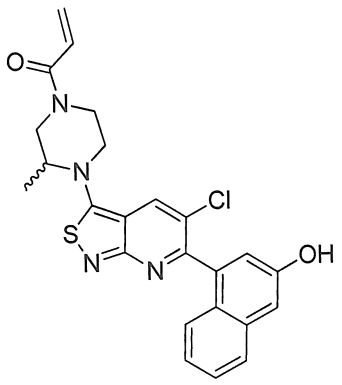
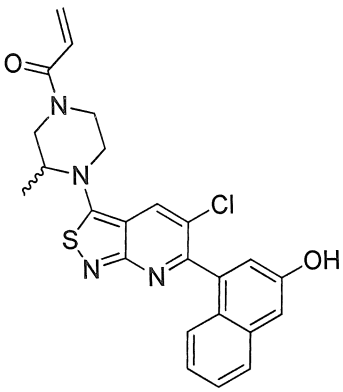
Bước 2: 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-1-(xyclopropylmetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on. Bổ sung

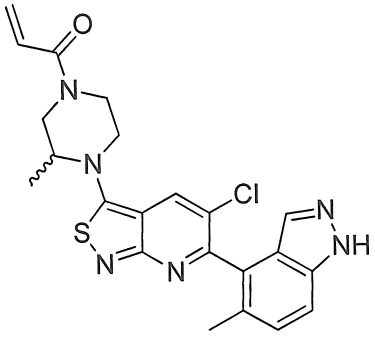
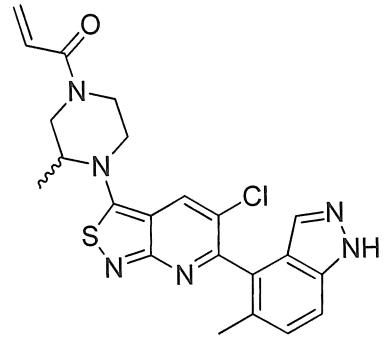
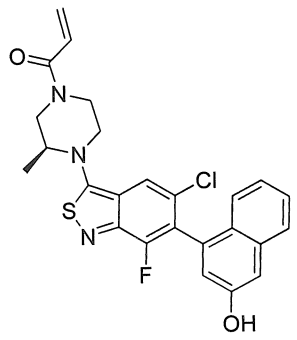
photpho oxyclorua (0,087 ml, 0,933 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-1-(xyclopropylmetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion thô (70 mg, 0,117 mmol), trietylamin (0,295 ml, 2,099 mmol), và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (167 mg, 1,400 mmol) trong axetonitril (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Hấp thụ phần cặn thu được trong 1,2-dicloetan (2 ml), và bổ sung trietylamin (0,295 ml, 2,099 mmol) và 1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (32,7 mg, 0,233 mmol, eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung thêm trietylamin (0,148 ml, 1,050 mmol) và 1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (32,7 mg, 0,233 mmol, eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ trước khi gia nhiệt lên 60°C và khuấy trong thời gian 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (40 ml) và chiết bằng DCM (50 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Lại hấp thụ phần cặn thu được trong 1,2-dicloetan (2 ml), và bổ sung trietylamin (0,295 ml, 2,099 mmol) và 1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (32,7 mg, 0,233 mmol, eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, Mỹ). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (40 ml) và chiết bằng DCM (50 ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, (EtOAc/EtOH 3:1) từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-1-(xyclopropylmetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on, hợp chất này được dùng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. m/z (ESI) M+H: 721,8.

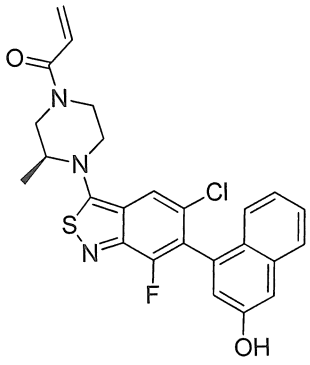
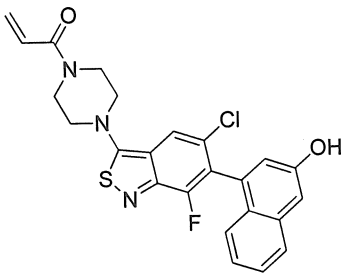
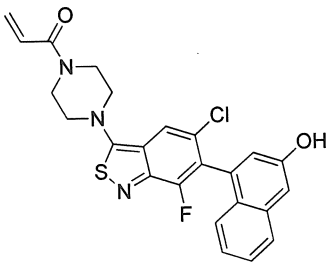
Bước 3: 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-1-(xyclopropylmetyl)-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on. Bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch 1,0 M trong tetrahydrofuran, 0,025 ml, 0,025 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-flophenyl)-6-clo-1-(xyclopropylmetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (6 mg, 8,31 µmol) trong tetrahydrofuran (0,2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút trước khi cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký đối với phần cặn (silicagel, (EtOAc/EtOH 3:1) từ 0 đến 100% trong heptan) tạo ra 6-clo-1-(xyclopropylmetyl)-7-(2-

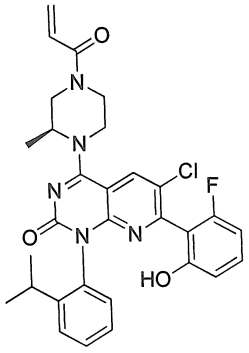
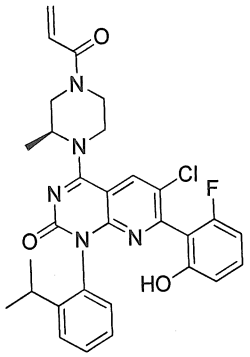
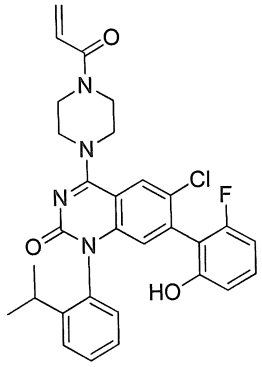
flo-6-hydroxyphenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,04 (1 H, s) 7,26 - 7,33 (1 H, m) 6,82 (1 H, d, J = 8,29 Hz) 6,71 (1 H, t, J = 8,91 Hz) 6,51 (1 H, dd, J = ^{1}6,79, 10,57 Hz) 6,30 (1 H, dd, J = ^{1}6,79, 1,45 Hz) 5,72 (1 H, dd, J = ^{1}0,47, 1,55 Hz) 4,15 (2 H, br d, J = 6,43 Hz) 3,69 - 3,90 (8 H, m) 1,14 - 1,27 (4 H, m) 0,73 - 0,88 (1 H, m). m/z (ESI) M+H: 483,8.

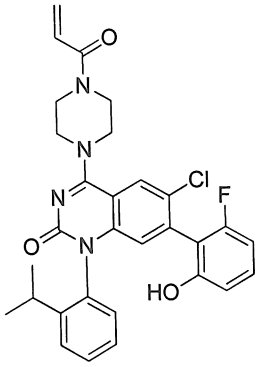
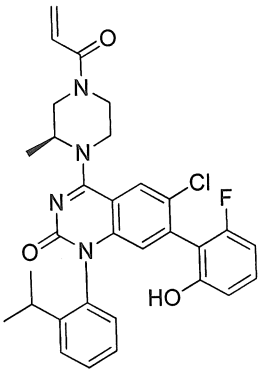
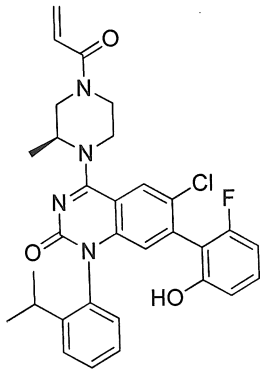
Các ví dụ hợp chất được tách ra

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Điều kiện SM triệt quang / tách
2-5-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	1-((3S)-4-(5-clo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on hoặc 1-((3R)-4-(5-clo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	2-5 / SFC (Chiralpak AD-H, 20x150 mm, 5 µm, MeOH/CO_2 55%, 80 ml/phút, 100 bar).
2-5-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	1-((3R)-4-(5-clo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on hoặc 1-((3S)-4-(5-clo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	2-5 / SFC (Chiralpak AD-H, 20x150 mm, 5 µm, MeOH/CO_2 55%, 80 ml/phút, 100 bar).

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Điều kiện SM triệt quang / tách
2-6-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	1-((3S)-4-(5-clo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on hoặc 1-((3R)-4-(5-clo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250x20 mm, 3 µm, MeOH/CO_2 50% chứa 20 mM NH_3, 60 g/phút, 102 bar)
2-6-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	1-((3R)-4-(5-clo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on hoặc 1-((3S)-4-(5-clo-6-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)[1,2]thiazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250x20 mm, 3 µm, MeOH/CO_2 50% chứa 20 mM NH_3, 60 g/phút, 102 bar)
1-19-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	1-((3S)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	1-19 / SFC (IC 250 x 30 mm, 5 µm, MeOH/CO_2 50% (w/ 20 mM NH_3), 100 g/phút, 100 bar).

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Điều kiện SM triệt quang / tách
1-19-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	1-((3S)-4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-3-metyl-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	1-19 / SFC (IC 250 x 30 mm, 5 µm, MeOH/CO_2 50% (w/ 20 mM NH_3), 100 g/phút, 100 bar).
3-1-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	3-1 / SFC (OD-H 250×21 mm, 5 µm MeOH/CO_2 40% (w/ 20 mM NH_3), 60 ml/phút, 100 bar).
3-1-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	1-(4-(5-clo-7-flo-6-(3-hydroxy-1-naphtalenyl)-2,1-benzothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)-2-propen-1-on	3-1 / SFC (OD-H 250×21 mm, 5 µm MeOH/CO_2 40% (w/ 20 mM NH_3), 60 ml/phút, 100 bar).

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Điều kiện SM triệt quang / tách
8-6-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 mm, 5 µm, MeOH/CO_2 30% (w/ 20 mM NH_3), 120 g/phút, 102 bar).
8-6-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 mm, 5 µm, MeOH/CO_2 30% (w/ 20 mM NH_3), 120 g/phút, 102 bar).
8-1-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon	8-1 / SFC (Chiralpak IC, 300×15 mm, 5 µm, MeOH/CO_2 40% (w/ 20 mM NH_3), 135 g/phút, 188 bar).

Ví dụ số	Cấu trúc hóa học	Tên hợp chất	Điều kiện SM triệt quang / tách
8-1-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinazolinon	8-1 / SFC (Chiralpak IC, 300×15 mm, 5 µm, MeOH/CO_2 40% (w/ 20 mM NH_3), 135 g/phút, 188 bar).
8-3-1	 chất đồng phân rửa giải thứ 1	6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon	8-3 / SFC (Whelk-01 (S,S), 250×21 mm, 5 µm, EtOH/CO_2 30% (w/ 20 mM NH_3), 70 g/phút, 187 bar).
8-3-2	 chất đồng phân rửa giải thứ 2	6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)phenyl)-2(1H)-quinazolinon	8-3 / SFC (Whelk-01 (S,S), 250×21 mm, 5 µm, EtOH/CO_2 30% (w/ 20 mM NH_3), 70 g/phút, 187 bar).

Bảng 12: Dữ liệu phân tích đối với quy trình chung

Ví dụ số	LRMS: (ESI, ion +ve) m/z	NMR
1-1	498,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (br s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,81 - 6,94 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 6,19 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,77 (dd, J = 10,5, 2,2 Hz, 1 H), 3,87 (br d, J = 19,5 Hz, 4 H), 3,63 (br t, J = 5,1 Hz, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,78 (s, 1 F).
1-2	441,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,93 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H).
1-3	450,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (br. s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H).
1-4	464,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 1,9, 16,8 Hz, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,56-3,63 (m, 4H).
1-5	432,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80-6,92 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,79-3,93 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,62 (m, 4H).

1-6	418,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (br s., 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 6,68-6,90 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,78-3,93 (m, 4H), 3,53-3,58 (m, 4H).
1-7	498	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 - 10,10 (1 H, m), 8,05 - 8,12 (1 H, m), 7,77 - 7,83 (1 H, m), 7,39 - 7,48 (1 H, m), 7,21 - 7,29 (3 H, m), 7,04 - 7,09 (1 H, m), 6,76 - 6,91 (1 H, m), 6,14 - 6,24 (1 H, m), 5,74 - 5,81 (1 H, m), 5,02 - 5,30 (1 H, m), 4,08 - 4,53 (3 H, m), 3,54 - 3,81 (6 H, m).
1-8	496	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 - 10,10 (1 H, m), 8,01 - 8,07 (1 H, m), 7,77 - 7,84 (1 H, m), 7,39 - 7,47 (1 H, m), 7,19 - 7,31 (3 H, m), 7,04 - 7,10 (1 H, m), 6,80 - 6,94 (1 H, m), 6,15 - 6,28 (1 H, m), 5,75 - 5,83 (1 H, m), 4,38 - 4,58 (1 H, m), 4,06 - 4,27 (2 H, m), 3,51 - 3,89 (3 H, m), 3,19 - 3,29 (1 H, m), 1,58 - 1,74 (2 H, m), 0,90 - 0,99 (3 H, m).
1-9	467,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 - 10,08 (1 H, m), 8,73 - 8,90 (1 H, m), 7,77 - 7,83 (1 H, m), 7,72 - 7,76 (1 H, m), 7,41 - 7,47 (1 H, m), 7,21 - 7,28 (3 H, m), 7,04 - 7,09 (1 H, m), 6,15 - 6,23 (2 H, m), 5,67 - 5,72 (1 H, m), 4,90 - 5,01 (1 H, m), 4,36 - 4,58 (2 H, m), 4,16 - 4,31 (1 H, m), 1,54 - 1,62 (3 H, m).
1-10	470	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 - 13,21 (1 H, m), 8,05 - 8,11 (1 H, m), 7,53 - 7,63 (2 H, m), 7,35 - 7,41 (1 H, m), 6,80 - 6,99 (1 H, m), 6,15 - 6,28 (1 H, m), 5,74 - 5,83 (1 H, m), 4,28 - 4,55 (2 H, m), 4,15 - 4,28 (1 H, m), 3,48 - 3,83 (4 H, m), 2,16 - 2,22 (3 H, m), 1,17 - 1,28 (3 H, m).
1-11	512	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 - 10,06 (1 H, m), 8,19 - 8,25 (1 H, m), 7,76 - 7,85 (1 H, m), 7,38 - 7,48 (1 H, m), 7,19 - 7,30 (3 H, m), 7,03 - 7,10 (1 H, m), 6,81 - 6,95 (1 H, m), 6,15 -

		6,27 (1 H, m), 5,74 - 5,81 (1 H, m), 4,73 - 4,88 (1 H, m), 4,36 - 4,59 (2 H, m), 4,13 - 4,26 (1 H, m), 4,07 - 4,14 (1 H, m), 3,49 - 3,80 (5 H, m), 1,72 - 1,89 (2 H, m).
1-12	511	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,34 (1 H, m), 8,00 - 8,09 (2 H, m), 7,70 - 7,77 (2 H, m), 7,53 - 7,61 (2 H, m), 7,41 - 7,49 (2 H, m), 7,32 - 7,41 (2 H, m), 7,18 - 7,25 (1 H, m), 5,15 - 5,27 (1 H, m), 4,31 - 4,56 (2 H, m), 3,63 - 3,91 (2 H, m), 3,42 - 3,60 (2 H, m).
1-13	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,82-3,94 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 4H).
1-14	468,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (br. s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,80-3,95 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 4H).
1-15	497,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 - 8,12 (1 H, m), 7,68 - 7,79 (1 H, m), 7,32 - 7,44 (1 H, m), 7,11 - 7,26 (3 H, m), 6,98 - 7,06 (1 H, m), 6,77 - 6,91 (1 H, m), 6,13 - 6,26 (1 H, m), 5,73 - 5,83 (1 H, m), 4,08 - 4,54 (3 H, m), 3,54 - 3,80 (7 H, m).
1-16	498,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 - 10,15 (1 H, m), 8,08 - 8,16 (1 H, m), 7,77 - 7,83 (1 H, m), 7,40 - 7,48 (1 H, m), 7,18 - 7,30 (3 H, m), 7,05 - 7,10 (1 H, m), 6,80 - 6,92 (1 H, m), 6,15 - 6,24 (1 H, m), 5,73 - 5,80 (1 H, m), 4,58 - 4,71 (1 H, m), 4,26 - 4,43 (1 H, m), 3,99 - 4,24 (2 H, m), 3,39 - 4,00 (6 H, m).
1-17	494,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81 - 10,05 (1 H, m), 8,06 - 8,12 (1 H, m), 7,77 - 7,84 (1 H, m), 7,40 - 7,47 (1 H, m), 7,19 -

		7,29 (3 H, m), 7,03 - 7,08 (1 H, m), 6,77 - 6,88 (1 H, m), 6,19 - 6,30 (1 H, m), 5,73 - 5,82 (1 H, m), 4,73 - 4,86 (2 H, m), 3,82 - 3,96 (2 H, m), 3,44 - 3,52 (2 H, m), 1,88 - 2,14 (4 H, m).
1-18	498,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 - 10,08 (1 H, m), 8,07 - 8,13 (1 H, m), 7,77 - 7,83 (1 H, m), 7,40 - 7,48 (1 H, m), 7,22 - 7,30 (3 H, m), 7,04 - 7,09 (1 H, m), 6,76 - 6,92 (1 H, m), 6,15 - 6,25 (1 H, m), 5,74 - 5,81 (1 H, m), 5,04 - 5,29 (1 H, m), 4,10 - 4,52 (3 H, m), 3,53 - 3,78 (5 H, m).
1-19	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,90 - 10,04 (1 H, m), 8,02 - 8,08 (1 H, m), 7,76 - 7,82 (1 H, m), 7,38 - 7,46 (1 H, m), 7,20 - 7,30 (3 H, m), 7,04 - 7,08 (1 H, m), 6,79 - 6,95 (1 H, m), 6,14 - 6,27 (1 H, m), 5,73 - 5,81 (1 H, m), 4,38 - 4,55 (3 H, m), 4,28 - 4,37 (1 H, m), 4,12 - 4,26 (1 H, m), 3,46 - 3,83 (2 H, m), 1,15 - 1,21 (3 H, m)
1-19-1	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,83 - 10,08 (1 H, m), 8,04 - 8,11 (1 H, m), 7,77 - 7,84 (1 H, m), 7,38 - 7,48 (1 H, m), 7,19 - 7,31 (3 H, m), 7,05 - 7,10 (1 H, m), 6,81 - 6,98 (1 H, m), 6,16 - 6,28 (1 H, m), 5,75 - 5,83 (1 H, m), 4,40 - 4,59 (1 H, m), 4,16 - 4,40 (1 H, m), 3,96 - 4,07 (1 H, m), 3,48 - 3,83 (3 H, m), 3,16 - 3,29 (1 H, m), 1,10 - 1,31 (3 H, m).
1-19-2	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,83 - 10,10 (1 H, m), 8,03 - 8,10 (1 H, m), 7,77 - 7,83 (1 H, m), 7,38 - 7,48 (1 H, m), 7,19 - 7,31 (3 H, m), 7,05 - 7,10 (1 H, m), 6,81 - 6,98 (1 H, m), 6,15 - 6,28 (1 H, m), 5,73 - 5,83 (1 H, m), 4,39 - 4,56 (2 H, m), 4,15 - 4,38 (1 H, m), 3,97 - 4,10 (1 H, m), 3,48 - 3,84 (3 H, m), 1,13 - 1,27 (3 H, m).
1-20	454,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 - 10,05 (1 H, m), 9,11 - 9,35 (1 H, m), 8,02 - 8,07 (1 H, m), 7,76 - 7,83 (1 H, m), 7,40 - 7,47 (1 H, m), 7,20 - 7,28 (3 H, m), 7,02 - 7,09 (1 H, m), 6,33 - 6,46 (1 H, m), 6,11 - 6,22 (1 H, m), 5,69 - 5,78 (1 H, m), 4,69 -

		4,80 (1 H, m), 4,40 - 4,49 (1 H, m), 4,31 - 4,41 (1 H, m), 4,21 - 4,30 (1 H, m), 3,99 - 4,09 (1 H, m).
1-21	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,85 - 10,10 (1 H, m), 8,04 - 8,09 (1 H, m), 7,77 - 7,83 (1 H, m), 7,40 - 7,47 (1 H, m), 7,19 - 7,30 (3 H, m), 7,05 - 7,09 (1 H, m), 6,74 - 6,99 (1 H, m), 6,09 - 6,36 (1 H, m), 5,66 - 5,88 (1 H, m), 4,39 - 4,57 (2 H, m), 4,17 - 4,39 (1 H, m), 3,96 - 4,07 (1 H, m), 3,48 - 3,83 (3 H, m), 1,10 - 1,29 (3 H, m).
1-22	468,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,87 - 10,03 (1 H, m), 8,45 - 8,66 (1 H, m), 7,94 - 8,01 (1 H, m), 7,76 - 7,83 (1 H, m), 7,39 - 7,47 (1 H, m), 7,21 - 7,29 (3 H, m), 7,01 - 7,10 (1 H, m), 6,10 - 6,25 (2 H, m), 5,59 - 5,70 (1 H, m), 4,56 - 4,68 (1 H, m), 3,99 - 4,13 (1 H, m), 3,75 - 3,87 (2 H, m), 3,55 - 3,66 (1 H, m), 2,35 - 2,48 (1 H, m), 2,06 - 2,21 (1 H, m).
1-23	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,85 - 10,06 (1 H, m), 8,27 - 8,35 (1 H, m), 7,95 - 8,00 (1 H, m), 7,76 - 7,84 (1 H, m), 7,39 - 7,48 (1 H, m), 7,20 - 7,29 (3 H, m), 7,01 - 7,10 (1 H, m), 6,23 - 6,37 (1 H, m), 6,10 – 6,20 (1 H, m), 5,58 - 5,68 (1 H, m), 4,00 - 4,11 (1 H, m), 3,89 - 3,99 (1 H, m), 3,67 - 3,77 (1 H, m), 3,35 - 3,49 (2 H, m), 1,94 - 2,07 (2 H, m), 1,77 - 1,90 (1 H, m), 1,62 - 1,72 (1 H, m).
2-7	496,2	^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,83-10,11 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 6,22-6,31 (m, 1H), 5,78-5,86 (m, 1H), 4,07-4,22 (m, 3H), 3,89-4,01 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 1H), 1,22-1,34 (m, 6H)
2-8	506,0	^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,04-13,25 (m, 1H), 8,09-8,15 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,76-6,94 (m, 1H), 6,36-6,62 (m, 1H), 6,16-6,24 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 4,59-

		4,86 (m, 1H), 4,19-4,58 (m, 1H), 3,52-3,92 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 3H)
2-9	486,0	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,08-10,30 (m, 1H), 7,98-8,07 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,72-6,91 (m, 3H), 6,23-6,63 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 4,58-4,82 (m, 1H), 4,42-4,57 (m, 1H), 4,17-4,38 (m, 1H), 3,52-3,89 (m, 4H)
2-10	510,0	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,83-10,06 (m, 1H), 7,93-8,06 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,00-7,15 (m, 1H), 6,76-6,96 (m, 1H), 6,12-6,30 (m, 1H), 5,68-5,86 (m, 1H), 4,59-4,71 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,06-4,28 (m, 1H), 3,60-4,06 (m, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 1H), 1,00-1,11 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 3H)
1-28	436,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,09 - 7,24 (m, 1 H) 6,72 - 6,95 (m, 3 H) 6,12 - 6,24 (m, 1 H) 5,74 – 5,77 (m, 1 H) 3,83 – 3,88 (d, 4 H) 3,52 - 3,72 (m, 4 H)
2-1	451,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H)
2-2	447,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,77 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 4,26-4,54 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 2H), 3,76 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,47-3,64 (m, 2H), 1,19 (s, 3H).
2-3	433,0	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,51 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 1H), 6,74-6,93 (m, 1H), 6,65-6,76 (m, 2H), 6,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,41-4,53 (m,

		2H), 4,03-4,15 (m, 1H), 3,54-3,88 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
2-4	479,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,81-6,95 (m, 1H), 6,15-6,22 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,84 (m, 2H), 3,48-3,64 (m, 2H), 1,22 (br. s, 3H).
2-5	465,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,80-6,94 (m, 1H), 6,14-6,27 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 10,6, 2,2 Hz, 1H), 3,97-4,57 (m, 3H), 3,48-3,83 (m, 4H), 1,22 (br. s, 3H).
2-6	453,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (br. s, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80-6,93 (m, 1H), 6,16-6,24 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,97-4,56 (m, 4H), 3,48-3,85 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,22 (br s., 3H).
3-1	468,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90-10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,41 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 1,96, 6,11, 8,17 Hz), 7,16-7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,35 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 10,47, 16,73 Hz), 6,19 (1H, dd, J = 2,25, 16,73 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 2,25, 10,47 Hz), 3,88 (4H, br d, J = 19,56 Hz), 3,61-3,72 (4H, m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,78 (s, 1F).
3-2	469	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,43 (br. s., 1 H) 8,12 (d, J = 15,1 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 9,6 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,03 (br d, J = 10,4 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 15,1 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 9,6 Hz, 1 H) 3,93 - 4,14 (m, 4 H) 3,52 - 3,59 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -123,91 (s, 1 F).

3-3	453,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 - 8,88 (1 H, m), 8,52 - 8,63 (1 H, m), 8,09 - 8,22 (2 H, m), 7,89 - 8,02 (2 H, m), 7,67 - 7,74 (1 H, m), 6,80 - 6,96 (1 H, m), 6,13 - 6,25 (1 H, m), 5,72 - 5,84 (1 H, m), 3,77 - 4,03 (4 H, m), 3,56 - 3,74 (4 H, m).
3-4	469,0	H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 - 12,11 (1 H, m), 8,05 - 8,15 (1 H, m), 7,58 - 7,67 (1 H, m), 7,42 - 7,49 (1 H, m), 7,35 - 7,42 (1 H, m), 7,14 - 7,20 (1 H, m), 6,80 - 6,93 (1 H, m), 6,44 - 6,53 (1 H, m), 6,14 - 6,24 (1 H, m), 5,72 - 5,82 (1 H, m), 3,80 - 3,95 (4 H, m), 3,61 - 3,69 (4 H, m).
3-5	456,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 - 13,26 (1 H, m), 8,10 - 8,14 (1 H, m), 7,54 - 7,60 (2 H, m), 7,33 - 7,40 (1 H, m), 6,81 - 6,94 (1 H, m), 6,14 - 6,25 (1 H, m), 5,74 - 5,80 (1 H, m), 3,81 - 3,95 (4 H, m), 3,62 - 3,71 (4 H, m), 2,12 - 2,20 (3 H, m).
3-6	436,0	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,84 (d, J = 1,17 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 6,75, 8,27 Hz, 1H), 6,71-6,90 (m, 2H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,25 (dd, J = 1,96, 16,82 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 1,86, 10,66 Hz, 1H), 3,91-4,03 (m, 4H), 3,57-3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, METANOL-d_4) δ -116,77 (1 F, s), -125,66 (1 F, d, J = 2,6 Hz)
3-7	438,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (s, 1 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 7,47 (td, J = 9,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,28 (td, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,71 - 5,79 (m, 1 H), 3,86 (br d, J = 19,6 Hz, 4 H), 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 4 H)
3-8	432,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,6, 2,3 Hz, 1 H), 5,72 - 5,80 (m, 1 H), 3,77 - 3,93 (m, 4 H),

		3,62 (t, J = 5,1 Hz, 4 H), 1,94 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,66 (s, 1 F)
3-9	467,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1 H) 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1 H) 7,02 - 7,07 (m, 1 H) 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H) 6,18 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H) 5,72 - 5,79 (m, 1 H) 3,86 (br d, J = 19,4 Hz, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 3,62 (t, J = 5,1 Hz, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,83 (s, 1 F)
3-10	454,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,39 (dd, J = 11,0, 9,6 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 9,5, 7,1 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J = 16,6, 2,2 Hz, 1 H), 5,75 (dd, J = 10,5, 2,2 Hz, 1 H), 3,76 - 3,95 (m, 4 H), 3,62 (br t, J = 5,1 Hz, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -122,67 (br s, 1 F), -123,60 (d, J = 4,3 Hz, 1 F), -130,52 (d, J = 2,6 Hz, 1 F)
3-11	453,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 - 10,02 (1 H, m), 8,04 (1 H, s), 7,40 (1 H, br d, J = 8,6 Hz), 6,76 - 7,03 (3 H, m), 6,12 - 6,22 (1 H, m), 5,69 - 5,82 (1 H, m), 3,86 (4 H, br d, J = 18,6 Hz), 3,63 (4 H, br d, J = 4,7 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,09 (s, 1 F)
3-12	431,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,69 - 5,85 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,86 (br d, J = 19,6 Hz, 4 H), 3,56 - 3,70 (m, 4 H), 1,88 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,75 (1 F, s)
3-13	473,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,54 (br d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,5, 10,5 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,6, 2,0 Hz,

		1 H), 5,76 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1 H), 3,86 (br d, J = 19,8 Hz, 4 H), 3,63 (br t, J = 4,9 Hz, 4 H), 2,03 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,58 (s, 1 F)
3-14	435,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1 H), 7,01 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,62 - 6,71 (m, 1 H), 6,52 (dd, J = 6,1, 2,7 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,70 - 5,81 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,86 (br d, J = 19,6 Hz, 4 H), 3,52 - 3,69 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,91 (s, 1 F), -131,17 (s, 1 F)
3-15	453,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,63 (ddd, J = 13,0, 6,6, 2,5 Hz, 1 H), 6,33 (br d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,6, 2,3 Hz, 1 H), 5,71 - 5,82 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 3,76 - 3,96 (m, 4 H), 3,56 - 3,71 (m, 4 H)
3-16	453,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,92 (ddd, J = 12,3, 6,5, 2,9 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1 H), 6,58 - 6,65 (m, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,72 - 5,79 (m, 1 H), 3,78 - 3,92 (m, 4 H), 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 4 H)
3-17	486,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (br s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,6, 2,3 Hz, 1 H), 5,76 (dd, J = 10,5, 2,2 Hz, 1 H), 3,78 - 3,93 (m, 4 H), 3,56 - 3,68 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,87 (s, 1 F)
3-18	469,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 - 10,69 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,70 - 5,80 (m, 1 H), 3,86 (br d, J = 19,8 Hz, 4 H), 3,62 (br t, J = 5,1 Hz, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,82 (s, 1 F), -132,61 (br s, 1 F)

3-19	451,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,67 - 5,82 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,85 (br d, J = 19,4 Hz, 4 H), 3,54 - 3,73 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,25 (1 F, s)
3-20	485,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,18 (dd, J = 16,7, 1,9 Hz, 1 H), 5,76 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,86 (br d, J = 19,8 Hz, 4 H), 3,63 (br d, J = 4,9 Hz, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,05 (br s, 1 F)
3-21	445,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,10 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,62 - 5,75 (m, 1 H), 3,71 - 3,88 (m, 4 H), 3,56 (br t, J = 5,3 Hz, 4 H), 2,49 - 2,64 (m, 1 H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,04 (1 F, s)
3-22	486,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (br s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,78 - 6,93 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,70 - 5,82 (m, 1 H), 3,79 - 3,92 (m, 4 H), 3,63 (br t, J = 5,0 Hz, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,13 (s, 1 F)
3-23	452,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03-8,14 (m, 3 H) 7,41-7,69 (m, 5 H) 6,84 – 6,91 (m, 1 H) 6,17 – 6,22 (m, 1 H) 5,76 – 5,79 (m, 1 H) 3,86 - 3,91 (m, 4 H) 3,65 - 3,67 (m, 4 H)
3-24	453	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 - 8,87 (m, 1 H) 8,43 - 8,54 (m, 1 H) 8,04 – 8,40 (m, 2 H) 7,45 - 7,79 (m, 2 H) 7,53 - 7,65 (m, 1 H) 6,74 - 6,98 (m, 1 H) 6,09 - 6,26 (m, 1 H) 5,79 - 5,81 (m, 1 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 3,52 - 3,66 (m, 4 H)

3-25	442	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,03 (s, 1 H) 6,81-6,98 (m, 4 H) 6,15 – 6,20 (m, 1 H) 5,72 - 5,86 (m, 3 H) 3,83 – 3,88 (m, 4 H) 3,6 – 3,62 (m, 4 H)
4-1	480,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,82 - 10,04 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1 H, s), 7,43 (1 H, dt, J = 8,3, 4,0 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 3,7 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,26 - 6,38 (1 H, m), 6,12 (1 H, dd, J = 16,8, 2,2 Hz), 5,66 - 5,72 (1 H, m), 4,58 - 4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -123,98 (1 F, s)
4-2	418,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7,65 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,25 - 6,36 (1 H, m), 6,10 (1 H, dd, J = 17,0, 2,3 Hz), 5,64 - 5,72 (1 H, m), 4,58 (4 H, s), 4,47 (2 H, s), 4,18 (2 H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -113,54 (1 F, s)
4-3	494,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7,93 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1 H, s), 7,45 - 7,57 (2 H, m), 7,23 - 7,36 (2 H, m), 7,16 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 6,27 - 6,39 (1 H, m), 6,11 (1 H, dd, J = 17,0, 2,2 Hz), 5,65 - 5,76 (1 H, m), 4,58 - 4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s), 3,93 (3 H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -123,88 (1 F, s)
4-4	391,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,93 (1 H, br s), 7,63 - 7,77 (1 H, m), 6,04 - 6,33 (2 H, m), 5,60 - 5,77 (1 H, m), 4,89 (1 H, br d, J = 3,3 Hz), 4,72 (2 H, br dd, J = 8,1, 3,6 Hz), 4,28 (2 H, br dd, J = 8,0, 3,9 Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d$_6$) δ - 113,24 (1 F, s)
4-5	468,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,92 - 9,00 (1 H, m), 7,93 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (1 H, s), 7,45 - 7,60 (2 H, m), 7,25 - 7,36 (2 H, m), 7,17 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,08 - 6,36 (2 H, m), 5,69 (1 H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 4,87 - 5,01 (1 H, m), 4,69 - 4,84

		(2 H, m), 4,33 (2 H, br d, J = 3,3 Hz), 3,94 (3 H, s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,93 (1 F, s)
4-6	454,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (1 H, s), 8,97 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (1 H, s), 7,39 - 7,49 (1 H, m), 7,16 - 7,32 (3 H, m), 7,05 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,08 - 6,36 (2 H, m), 5,65 - 5,73 (1 H, m), 4,87 - 5,05 (1 H, m), 4,77 (2 H, td, J = 8,2, 2,6 Hz), 4,33 (2 H, br t, J = 6,2 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,03 (1 F, s)
4-7	391,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 - 9,42 (1 H, m), 8,04 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 6,37 (1 H, dd, J = 17,0, 10,2 Hz), 6,15 (1 H, dd, J = 17,0, 2,0 Hz), 5,65 - 5,86 (1 H, m), 4,70 (1 H, br t, J = 8,0 Hz), 4,35 - 4,48 (1 H, m), 4,25 - 4,33 (1 H, m), 4,22 (1 H, br dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 3,99 (1 H, br dd, J = 10,3, 4,4 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -113,81 (1 F, s)
4-8	420,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (1 H, br s), 8,15 (1 H, br d, J = 8,8 Hz), 6,58 - 6,97 (1 H, m), 5,97 - 6,27 (1 H, m), 5,58 - 5,74 (1 H, m), 4,50 (1 H, br d, J = 11,5 Hz), 3,91 (1 H, br d, J = 13,5 Hz), 3,14 - 3,28 (2 H, m), 2,85 - 2,97 (1 H, m), 2,08 - 2,23 (1 H, m), 1,79 - 1,91 (1 H, m), 1,64 - 1,78 (1 H, m), 1,45 - 1,60 (1 H, m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -114,17 (1 F, br s)
4-9	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 - 10,07 (1 H, m), 8,50 - 8,70 (1 H, m), 8,06 - 8,23 (1 H, m), 7,70 - 7,88 (1 H, m), 7,39 - 7,48 (1 H, m), 7,19 - 7,28 (3 H, m), 7,02 - 7,08 (1 H, m), 6,68 - 6,93 (1 H, m), 6,05 - 6,23 (1 H, m), 5,64 - 5,78 (1 H, m), 4,51 - 4,63 (1 H, m), 4,06 - 4,17 (1 H, m), 3,91 - 4,04 (1 H, m), 3,14 - 3,30 (1 H, m), 2,91 - 3,01 (1 H, m), 2,14 - 2,29 (1 H, m), 1,83 - 1,96 (1 H, m), 1,68 - 1,82 (1 H, m), 1,49 - 1,65 (1 H, m).

5-1	468,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,89 - 10,10 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,43 (ddd, J = 8,2, 5,1, 2,9 Hz, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 3 H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1 H), 6,10 - 6,23 (m, 1 H), 5,69 - 5,81 (m, 1 H), 5,37 - 5,59 (m, 1 H), 4,63 - 4,74 (m, 3 H), 4,53 - 4,61 (m, 1 H), 3,14 - 3,23 (m, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -124,10 (1 F, s)
5-2	468,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,89 - 10,09 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,16 - 7,31 (m, 3 H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,20 - 6,32 (m, 1 H), 6,08 - 6,18 (m, 1 H), 5,65 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1 H), 4,57 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 2 H), 4,40 (br d, J = 8,4 Hz, 2 H), 1,67 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -124,13 (1 F, s)
5-3	484,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,95 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,42 (br t, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 3 H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,23 - 6,41 (m, 1 H), 6,07 - 6,19 (m, 1 H), 5,66 (dd, J = 10,1, 1,7 Hz, 1 H), 5,36 (br t, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,49 (s, 4 H), 3,74 (br d, J = 5,5 Hz, 2 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -124,12 (1 F, s)
5-4	482,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,99 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,38 - 7,52 (m, 1 H), 7,16 - 7,34 (m, 3 H), 7,07 (s, 1 H), 6,75 - 6,96 (m, 1 H), 6,11 - 6,35 (m, 1 H), 5,66 - 5,90 (m, 1 H), 4,43 - 4,91 (m, 1 H), 4,07 - 4,39 (m, 1 H), 3,90 - 4,05 (m, 1 H), 3,71 - 3,87 (m, 1 H), 3,61 (br d, J = 9,7 Hz, 1 H), 3,33 - 3,51 (m, 2 H), 1,36 (br s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -124,10 (1 F, s)
5-5	480,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,97 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 3 H), 7,05 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,54 - 6,86 (m, 1 H),

		6,14 - 6,31 (m, 1 H), 5,74 - 5,80 (m, 1 H), 5,21 - 5,40 (m, 1 H), 4,96 - 5,17 (m, 1 H), 4,61 - 4,73 (m, 1 H), 4,15 - 4,42 (m, 2 H), 3,55 - 3,92 (m, 1 H), 2,25 - 2,47 (m, 1 H), 1,93 - 2,20 (m, 1 H)
5-6	480,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,97 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,43 (dt, J = 8,1, 4,1 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,55 - 6,83 (m, 1 H), 6,23 (ddd, J = 16,5, 7,5, 2,2 Hz, 1 H), 5,79 (br d, J = 2,1 Hz, 1 H), 5,22 - 5,40 (m, 1 H), 4,96 - 5,18 (m, 1 H), 4,61 - 4,72 (m, 1 H), 4,18 - 4,44 (m, 2 H), 3,57 - 3,94 (m, 1 H), 2,27 - 2,45 (m, 1 H), 1,92 - 2,24 (m, 1 H)
5-7	482,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,97 (1 H, br s), 8,02 (1 H, s), 7,80 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 - 7,53 (1 H, m), 7,17 - 7,33 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,84 (1 H, dd, J = 16,7, 10,5 Hz), 6,19 (1 H, dd, J = 16,8, 1,7 Hz), 5,68 - 5,83 (1 H, m), 4,43 - 4,93 (1 H, m), 4,08 - 4,39 (1 H, m), 3,93 - 4,05 (1 H, m), 3,79 (1 H, br d, J = 11,6 Hz), 3,54 - 3,66 (1 H, m), 3,37 - 3,50 (2 H, m), 1,35 (3 H, br s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -123,81 (1 F, d, J = 16,5 Hz)
5-8	480,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,98 (s, 1 H), 7,86 (br d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,37 - 7,53 (m, 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 3 H), 7,06 (br s, 1 H), 6,25 - 6,55 (m, 1 H), 6,11 - 6,24 (m, 1 H), 5,64 - 5,82 (m, 1 H), 5,14 - 5,44 (m, 1 H), 5,03 - 5,12 (m, 1 H), 4,24 - 4,59 (m, 1 H), 3,63 - 4,20 (m, 3 H), 2,22 - 2,48 (m, 2 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ -124,17 - -123,93 (m, 1 F)
5-9	468,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,98 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,38 - 7,52 (m, 1 H), 7,15 - 7,35 (m, 3 H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,39 (dd, J = 17,0, 10,4 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1 H), 5,66 - 5,81 (m, 1 H), 4,94 - 5,06 (m, 1 H), 4,67 (br t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,49 (br dd, J = 9,4,

		5,3 Hz, 1 H), 4,31 - 4,43 (m, 1 H), 4,21 (br dd, J = 10,6, 5,2 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124,00 (s, 1 F)
6-1	452,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 - 8,10 (m, 1 H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,38 (s, 2 H), 6,19 (dd, J = 16,8, 2,3 Hz, 1 H), 5,71 - 5,84 (m, 1 H), 3,86 (br d, J = 19,9 Hz, 4 H), 3,63 (br d, J = 1,0 Hz, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -126,04 (1 F, s)
6-2	437,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 - 8,79 (1 H, m), 8,18 (1 H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 8,10 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 4,7 Hz), 6,86 (1 H, dd, J = 16,6, 10,4 Hz), 6,19 (1 H, dd, J = 16,8, 2,3 Hz), 5,77 (1 H, dd, J = 10,4, 2,3 Hz), 3,79 - 3,97 (4 H, m), 3,58 - 3,73 (4 H, m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -125,75 (1 F, s)
7-1	518,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (br. s., 1 H) 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,43 (br t, J = 7,0 Hz, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 3 H) 7,08 (dd, J=5,8, 2,2 Hz, 1 H) 6,78 - 6,91 (m, 1 H) 6,27 - 6,70 (m, 1 H) 6,20 (dd, J = 16,6, 2,0 Hz, 1 H) 5,76 - 5,84 (m, 1 H) 4,73 - 4,87 (m, 1 H) 4,19 - 4,72 (m, 2 H) 3,55 - 3,90 (m, 3 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H)
7-2	500,0	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,73-10,17 (m, 1H), 8,04-8,12 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,77-6,93 (m, 1H), 6,15-6,24 (m, 1H), 5,74-5,83 (m, 1H), 4,57-4,92 (m, 3H), 4,14-4,54 (m, 2H), 3,55-3,87 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H)
7-3	526,0	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,76-10,22 (m, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,04-7,11 (m, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 6,14-6,22 (m, 1H), 5,77-5,83 (m, 1H), 3,68-5,36 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 3H)

8-1	547	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (br. d., J = 15,1 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 7,51 – 7,56 (m, 1 H) 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,33 (tdd, J = 7,5, 7,5, 3,8, 1,4 Hz, 1 H) 7,14 – 7,25 (m, 2 H) 6,84 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1 H) 6,62 – 6,74 (m, 2 H) 6,14 – 6,26 (m, 2 H) 5,71 – 5,78 (m, 1 H) 3,71 – 3,99 (m, 8 H) 2,52 – 2,59 (m, 1 H) 1,02 – 1,12 (m, 6 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ –113,6 (s, 1 F) –114,8 (s, 1 F).
8-2	548,2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (1 H, br s) 8,17 (1 H, s) 7,49 - 7,55 (2 H, m) 7,35 - 7,43 (1 H, m) 7,23 - 7,30 (1 H, m) 7,09 (1 H, d, J = 7,88 Hz) 6,58 - 6,72 (3 H, m) 6,41 (1 H, dd, J = 16,79, 1,66 Hz) 5,82 (1 H, dd, J = 10,47, 1,55 Hz) 3,80 - 4,15 (8 H, m) 2,71 (1 H, spt, J = 6,84 Hz) 1,23 (3 H, d, J = 6,84 Hz) 1,03 (4 H, d, J = 6,84 Hz)
8-3	561	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1 H) 7,35 - 7,49 (m, 2 H) 7,18 - 7,32 (m, 1 H) 7,01 - 7,17 (m, 2 H) 6,67 - 6,74 (m, 1 H) 6,48 - 6,65 (m, 3 H) 6,32 - 6,44 (m, 1 H) 5,77 - 5,83 (m, 1 H) 4,19 - 5,14 (m, 3 H) 3,75 - 3,98 (m, 1 H) 3,41 - 3,68 (m, 2 H) 2,85 – 3,28 (m, 1 H) 2,49 – 2,71 (m, 1 H) 1,34 - 1,54 (m, 3 H) 1,13 - 1,21 (m, 3 H) 1,00 - 1,07 (m, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ –113,43 – –113,3 (m, 1 F) –114,3 – –113,9 (m, 1 F).
8-3-1	561,2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1 H) 7,37 - 7,51 (m, 2 H) 7,21 - 7,34 (m, 1 H) 7,05 - 7,20 (m, 2 H) 6,70 (br d, J = 8,1 Hz, 1 H) 6,52 - 6,67 (m, 3 H) 6,39 (dd, J = 16,8, 1,7 Hz, 1 H) 5,80 (dd, J = 10,5, 1,6 Hz, 1 H) 4,26 – 5,00 (m, 3 H) 3,40 – 4,00 (m, 3 H) 3,06 - 3,24 (m, 1 H) 2,52 – 2,69 (m, 1 H) 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 6 H) 1,04 (br d, J = 6,4 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ –113,31 (br d, J = 63,3 Hz, 1 F) –113,99 (br d, J = 33,8 Hz, 1 F).

8-3-2	561,2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (br s, 1 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 2 H) 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 6,49 - 6,66 (m, 3 H) 6,36 (br d, J = 16,6 Hz, 1 H) 5,78 (dd, J = 10,4, 1,9 Hz, 1 H) 4,29 - 5,11 (m, 2 H) 3,46 - 4,02 (m, 3 H) 2,93 - 3,29 (m, 2 H) 2,49 - 2,68 (m, 1 H) 1,48 (dd, J=14,5, 2,1 Hz, 6 H) 1,03 (br d, J=6,0 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ –113,32 (br d, J=9,5 Hz, 1 F) –114,02 - –113,78 (m, 1 F).
8-4	576	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,41 – 7,50 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,22 – 7,30 (m, 1 H) 6,53 – 6,75 (m, 3 H) 6,42 (dd, J = 16,8, 1,7 Hz, 1 H) 5,77 – 5,86 (m, 1 H) 3,53 – 5,25 (m, 6 H) 2,98 – 3,34 (m, 1 H) 2,16 – 2,49 (m, 4 H) 1,52 (br d, J = 19,5 Hz, 3 H) 1,07 – 1,17 (m, 6 H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ –104,8 (br. s., 1 F) –104,9 (br. s., 1 F).
8-5	546,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 – 10,10 (m, 1 H) 8,47 – 8,48 (m, 1 H) 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 1H) 7,04 – 7,25 (m, 1 H) 6,82 – 6,90 (m, 1 H) 6,63 - 6,77 (m, 2 H) 6,30 – 6,31 (m, 1 H) 6,16 – 6,21 (m, 1 H) 5,72 - 5,79 (m, 1 H) 3,84 - 4,02 (m, 6 H) 3,76 – 3,81 (m, 2 H), 1,54 – 1,55 (m, 1 H) 1,23 (s, 2H) 0,74 - 0,85 (m, 1 H), 0,52 - 0,69 (m, 1 H)
8-6	562,1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (1 H, br s) 8,10 - 8,13 (1 H, m) 7,49 - 7,56 (2 H, m) 7,35 - 7,43 (1 H, m) 7,22 - 7,30 (1 H, m) 7,10 (1 H, br s) 6,54 - 6,73 (3 H, m) 6,38 - 6,45 (1 H, m) 5,82 (1 H, dd, J = 10,57, 1,45 Hz) 2,60 - 5,27 (8 H, m) 1,42 - 1,54 (3 H, m) 1,23 (3 H, d, J = 6,84 Hz) 1,03 (3 H, d, J = 6,84 Hz)

9-1	611,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (br d, J = 17,0 Hz, 1 H), 7,86 - 8,11 (m, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 1 H), 7,47 (br t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,78 - 6,96 (m, 1 H), 6,44 - 6,58 (m, 1 H), 6,11 - 6,29 (m, 2 H), 5,71 - 5,82 (m, 1 H), 4,68 - 4,98 (m, 1 H), 3,96 - 4,52 (m, 3 H), 3,52 - 3,85 (m, 2 H), 3,34 - 3,51 (m, 1 H), 2,95 - 3,26 (m, 1 H), 1,27 - 1,41 (m, 3 H), 0,95 - 1,13 (m, 6 H)
9-2	531,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 - 8,08 (m, 1 H), 7,49 - 7,67 (m, 2 H), 7,41 (br d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,21 (br s, 1 H), 6,76 - 6,98 (m, 1 H), 6,52 - 6,67 (m, 1 H), 6,09 - 6,29 (m, 1 H), 5,75 (br s, 1 H), 4,61 - 4,96 (m, 1 H), 4,23 - 4,48 (m, 1 H), 3,93 - 4,21 (m, 2 H), 3,50 - 3,77 (m, 1H), 3,33 - 3,49 (m, 1 H), 3,23 - 3,28 (m, 1 H), 2,94 - 3,24 (m, 1 H), 1,27 (br d, J = 9,3 Hz, 6 H), 1,09 (br s, 3 H)
9-3	576,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 - 8,01 (m, 1 H), 7,49 - 7,61 (m, 1 H), 7,46 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 1 H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,76 - 6,95 (m, 1 H), 6,57 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,17 - 6,32 (m, 2 H), 6,11 - 6,16 (m, 1 H), 5,72 - 5,81 (m, 1 H), 5,40 (br d, J = 10,8 Hz, 2 H), 4,66 - 4,99 (m, 1 H), 4,21 - 4,52 (m, 2 H), 3,94 - 4,20 (m, 2 H), 3,53 - 3,82 (m, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 1 H), 1,27 - 1,40 (m, 3 H), 0,95 - 1,12 (m, 6 H)
9-4	593,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (br. s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,11-7,27 (m, 4H), 6,68-6,93 (m, 2H), 6,14-6,36 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 3,72-4,12 (m, 8H), 2,23-2,40 (m, 1H), 1,32-1,65 (m, 2H), 0,95-1,16 (m, 3H), 0,36-0,75 (m, 3H).
9-5	530,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

		7,97 (s, 1 H) 7,85 - 7,90 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,10 – 7,18 (m, 1 H) 6,73 – 6,78 (m, 1 H) 6,57 - 6,67 (m, 2 H) 6,33 (s, 1 H) 6,10 – 6,14 (m, 1 H) 5,66 – 5,72 (m, 1 H) 3,85 – 3,96 (m, 4 H) 3,48 – 3,79 (m, 2 H) 3,68 – 3,75 (m, 2 H)
9-6	546,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 – 10,25 (m, 1 H) 8,44 – 8,82 (m, 1 H) 8,27 – 8,40 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,27- 7,28 (m, 1 H) 7,11 – 7,21 (m, 1 H) 6,72 – 6,91 (m, 1 H) 6,48 – 6,71 (m, 2 H) 6,03 – 6,31 (m, 2 H) 5,48 – 5,79 (m, 1 H) 3,57 4,16 (m, 8 H) 1,36 – 1,70 (m, 1 H) 0,21 – 0,92 (m, 4 H)
9-7	561,2	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,44 - 8,56 (m, 1 H) 8,41 - 8,44 (m, 1 H) 8,00 – 8,03 (m, 1 H) 7,35 – 7,37 (m, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 6,75 – 6,83 (m, 1 H), 6,56 - 6,66 (m, 2 H) 6,40 – 6,46 (m, 1 H) 6,25 – 6,31 (m, 1 H) 5,75 – 5,82 (m, 1 H) 4,42 – 4,67 (m, 2 H) 3,59 - 3,89 (m, 2 H) 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 1,45 – 1,52 (m, 3 H) 1,27 (s, 4H) 0,80 – 0,88 (m, 3 H)
9-8	561,2	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,43 – 8,50 (m, 1 H) 8,30 – 8,36 (m, 1 H) 7,91 – 7,97 (m, 1 H) 7,25 – 7,32 (m, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 6,70 – 6,78 (m, 1 H) 6,47 - 6,60 (m, 2 H) 6,33 – 6,41 (m, 1 H) 6,16 – 6,26 (m, 1 H) 5,68 – 5,77 (m, 1 H) 4,32 - 4,52 (m, 2 H) 3,50 - 3,81 (m, 2 H) 1,51 - 1,62 (m, 1 H) 1,36 -1,41 (m, 3 H) 1,19 (s, 4 H) 0,74 - 0,85 (m, 3 H)
9-9	581,2	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,48 – 8,57 (m, 1 H) 8,31 – 8,41 (m, 1 H) 8,13 – 8,18 (m, 1 H) 7,38 - 7,54 (m, 3 H) 7,28 – 7,40 (m, 1 H) 6,82 – 6,95 (m, 1 H) 6,45 -6,50 (m, 1 H) 6,28 – 6,38 (m, 1 H) 5,81 – 5,90 (m, 1 H) 4,47 - 4,63 (m, 2 H) 4,07 – 4,25 (m, 1 H) 3,63 - 3,94 (m, 2 H) 2,13 – 2,21 (m, 3 H) 1,62 - 1,75 (m, 1 H) 1,51 - 1,57 (m, 3 H) 1,27 - 1,37 (m, 3 H) 0,86 - 0,95 (m, 3 H)

9-10	597,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (br d, J = 18,0 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,09 - 7,27 (m, 2 H), 6,78 - 6,97 (m, 1 H), 6,14 - 6,29 (m, 2 H), 5,71 - 5,82 (m, 1 H), 4,70 - 4,98 (m, 1 H), 3,98 - 4,54 (m, 3 H), 3,39 - 3,85 (m, 2 H), 2,91 - 3,29 (m, 1 H), 1,27 - 1,41 (m, 3 H), 1,10 (br t, J = 6,2 Hz, 3 H), 0,94 - 1,07 (m, 3 H)
9-11	561,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (br d, J = 16,6 Hz, 1 H), 7,49 - 7,68 (m, 2 H), 7,29 - 7,48 (m, 4 H), 7,10 - 7,26 (m, 2 H), 6,76 - 6,96 (m, 1 H), 6,12 - 6,31 (m, 2 H), 5,71 - 5,82 (m, 1 H), 4,68 - 4,97 (m, 1 H), 3,95 - 4,51 (m, 3 H), 3,44 - 3,85 (m, 2 H), 2,92 - 3,26 (m, 2 H), 1,27 - 1,41 (m, 3 H), 1,06 - 1,17 (m, 3 H), 0,92 - 1,06 (m, 3 H)
9-12	583	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,51 – 7,59 (m, 1 H) 7,34 – 7,44 (m, 3 H) 7,21 (td, J = 7,7, 0,8 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 6,56 – 6,75 (m, 1 H) 6,45 (dd, J = 16,8, 1,7 Hz, 1 H) 5,81 – 5,90 (m, 1 H) 4,33 – 5,25 (m, 3 H) 3,82 – 4,01 (m, 1 H) 3,05 – 3,71 (m, 3 H) 2,40 – 2,58 (m, 2 H) 2,20 – 2,37 (m, 2 H) 1,57 (br d, J = 18,0 Hz, 3 H) 1,10 (td, J = 7,6, 0,8 Hz, 6 H).
9-13	579,2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (0,5 H, s) 7,92 (0,5 H, s) 7,69 - 7,74 (1 H, m) 7,18 - 7,51 (7 H, m) 7,11 - 7,16 (1 H, m) 6,88 (1 H, dd, J = 25,82, 2,54 Hz) 6,59 - 6,68 (2 H, m) 6,42 (1 H, dd, J = 16,82, 1,76 Hz) 5,82 (1 H, dd, J = 10,56, 1,56 Hz) 3,81 - 4,11 (8 H, m) 2,65 - 2,74 (1 H, m) 1,25 (1,5 H, d, J = 6,85 Hz) 1,22 (1,5 H, d, J = 6,85 Hz) 1,13 (1,5 H, d, J = 6,85 Hz) 0,98 (1,5 H, d, J = 6,85 Hz)
9-14	540,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (0,6 H, br s) 10,12 (0,4 H, br s) 8,29 - 8,35 (1 H, m) 7,28 - 7,38 (1 H, m) 6,73 - 6,85 (3 H, m) 6,17 (1 H, dd, J = 16,59, 2,28 Hz) 5,74 (1 H, dd, J =

		10,37, 2,28 Hz) 5,30 - 5,38 (0,6 H, m) 5,00 - 5,06 (0,4 H, m) 3,61 - 3,96 (8 H, m) 2,90 - 3,06 (1 H, m) 1,69 - 1,83 (1 H, m) 1,15 - 1,52 (6 H, m) 0,69 - 1,04 (6 H, m)
10-1	503,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (1 H, br s) 8,33 (1 H, s) 7,36 - 7,45 (2 H, m) 7,24 - 7,36 (4 H, m) 6,90 (1 H, dd, J = 16,63, 10,37 Hz) 6,70 - 6,80 (2 H, m) 6,18 (1 H, dd, J = 16,73, 2,25 Hz) 5,75 (1 H, dd, J = 10,56, 2,15 Hz) 3,83 - 3,97 (4 H, m) 3,47 - 3,62 (4 H, m) 1,98 - 2,06 (3 H, m)
10-2	519,2	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,16-8,24 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,70-6,82 (m, 2H), 6,57-6,69 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,81-4,03 (m, 4H), 3,49-3,71 (m, 7H), 2,52-2,66 (m, 1H).
10-3	537,0	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,35 (1 H, s) 7,38 - 7,42 (1 H, m) 7,37 (1 H, s) 7,31 - 7,36 (2 H, m) 7,21 (1 H, td, J = 8,31, 6,85 Hz) 6,83 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,69 (1 H, d, J = 8,41 Hz) 6,63 (1 H, br t, J = 8,80 Hz) 6,24 (1 H, dd, J = 16,82, 1,96 Hz) 5,77 (1 H, dd, J = 10,66, 1,86 Hz) 3,94 - 4,01 (4 H, m) 3,58 - 3,66 (4 H, m) 1,99 - 2,04 (3 H, m)
10-4	531,2	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,34 (1 H, s) 7,44 - 7,51 (2 H, m) 7,34 (1 H, d, J = 4,30 Hz) 7,27 - 7,32 (1 H, m) 7,15 - 7,25 (2 H, m) 6,83 (1 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,66 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,57 - 6,64 (1 H, m) 6,21 - 6,27 (1 H, m) 5,77 (1 H, dd, J = 10,66, 1,86 Hz) 3,93 - 4,02 (4 H, m) 3,56 - 3,65 (4 H, m) 2,46 - 2,56 (1 H, m) 0,98 - 1,13 (6 H, m)
10-5	517,1	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,44 (1 H, s) 7,46 - 7,57 (3 H, m) 7,26 - 7,44 (3 H, m) 6,94 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,77 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,68 - 6,75 (1 H, m) 6,35 (1 H, dd, J = 16,73, 1,86 Hz) 5,88 (1 H, dd, J = 10,76, 1,96 Hz) 4,04

		- 4,12 (4 H, m) 3,67 - 3,76 (4 H, m) 2,36 - 2,60 (2 H, m) 1,06 (3 H, q, J = 7,63 Hz)
10-6	504,1	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,56 (1 H, br d, J = 5,09 Hz) 8,51 (1 H, s) 8,42 (1 H, s) 7,49 (1 H, br d, J = 5,09 Hz) 7,43 (1 H, s) 7,22 - 7,29 (1 H, m) 6,87 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,72 (1 H, br d, J = 8,41 Hz) 6,67 (1 H, br t, J = 8,71 Hz) 6,28 (1 H, dd, J = 16,73, 1,27 Hz) 5,79 - 5,84 (1 H, m) 3,98 - 4,06 (4 H, m) 3,64 - 3,73 (4 H, m) 2,19 (3 H, s)
10-7	517,2	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,46 (1 H, s) 7,24 - 7,41 (5 H, m) 6,93 (1 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,76 (1 H, d, J = 8,41 Hz) 6,68 - 6,74 (1 H, m) 6,34 (1 H, dd, J = 16,82, 1,96 Hz) 5,87 (1 H, dd, J = 10,56, 1,96 Hz) 4,05 - 4,11 (4 H, m) 3,68 - 3,76 (4 H, m) 2,02 (3 H, s) 2,00 (3 H, s)
10-8	504,2	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,62 (1 H, dd, J = 4,89, 1,56 Hz) 8,43 (1 H, s) 7,87 (1 H, dd, J = 7,73, 1,47 Hz) 7,48 (1 H, dd, J = 7,63, 5,09 Hz) 7,43 (1 H, s) 7,27 (1 H, td, J = 8,31, 6,85 Hz) 6,89 (1 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,74 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,68 (1 H, t, J = 8,80 Hz) 6,30 (1 H, dd, J = 16,73, 1,86 Hz) 5,83 (1 H, dd, J = 10,66, 1,86 Hz) 3,99 - 4,07 (4 H, m) 3,65 - 3,74 (4 H, m) 2,34 (3 H, s)
10-9	528,2	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,33 (1 H, s) 7,75 (1 H, s) 7,52 - 7,56 (1 H, m) 7,12 - 7,28 (4 H, m) 6,82 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,64 (1 H, d, J = 8,41 Hz) 6,55 - 6,61 (1 H, m) 6,24 (1 H, dd, J = 16,82, 1,96 Hz) 6,14 (1 H, dd, J = 3,33, 0,78 Hz) 5,77 (1 H, dd, J = 10,56, 1,96 Hz) 3,91 - 4,01 (4 H, m) 3,55 - 3,63 (4 H, m)
10-10	529,1	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,52 (1 H, s) 7,55 - 7,63 (2 H, m) 7,44 - 7,51 (2 H, m) 7,35 - 7,43 (1 H, m) 7,24 (1 H, t, J = 7,04 Hz) 7,02 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,83 - 6,90 (1

		H, m) 6,76 - 6,83 (1 H, m) 6,43 (1 H, dd, J = 16,73, 1,66 Hz) 5,97 (1 H, dd, J = 10,66, 1,66 Hz) 4,13 - 4,19 (4 H, m) 3,76 - 3,82 (4 H, m) 1,56 - 1,70 (1 H, m) 0,70 - 0,92 (3 H, m) 0,55 - 0,68 (1 H, m)
10-11	523,1	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,40 (1 H, s) 7,50 - 7,70 (4 H, m) 7,42 (1 H, s) 7,22 - 7,30 (1 H, m) 6,89 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,63 - 6,76 (2 H, m) 6,30 (1 H, dd, J = 16,73, 1,86 Hz) 5,83 (1 H, dd, J = 10,56, 1,96 Hz) 3,98 - 4,10 (4 H, m) 3,62 - 3,76 (4 H, m)
10-12	543,1	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,45 (1 H, s) 7,63 - 7,67 (1 H, m) 7,51 - 7,54 (1 H, m) 7,44 - 7,48 (1 H, m) 7,34 - 7,37 (1 H, m) 7,21 (1 H, td, J = 8,22, 6,85 Hz) 6,90 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,58 - 6,72 (2 H, m) 6,31 (1 H, dd, J = 16,82, 1,96 Hz) 5,84 (1 H, dd, J = 10,56, 1,96 Hz) 4,03 - 4,08 (4 H, m) 3,69 - 3,75 (4 H, m) 2,22 (1,25 H, s) 2,20 (1,75 H, s)
10-13	447,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (1 H, br s) 8,31 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,31 - 7,40 (1 H, m) 6,78 - 6,92 (3 H, m) 6,17 (1 H, dd, J = 16,63, 2,35 Hz) 5,74 (1 H, dd, J = 10,37, 2,35 Hz) 3,79 - 3,92 (4 H, m) 3,46 - 3,55 (4 H, m)
11-1-1	567,2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,28 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,35 - 7,49 (4 H, m) 7,25 - 7,31 (2 H, m) 7,11 (1 H, d, J = 7,67 Hz) 6,64 (1 H, dd, J = 16,79, 10,57 Hz) 6,54 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, J = 16,79, 1,87 Hz) 5,81 (1 H, dd, J = 10,57, 1,66 Hz) 3,83 - 4,07 (8 H, m) 2,74 (1 H, spt, J = 6,84 Hz) 2,13 (3 H, s) 1,23 (3 H, d, J = 6,84 Hz) 1,04 (3 H, d, J = 6,84 Hz)
11-1-2	567,2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,37 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,34 - 7,50 (4 H, m) 7,21 - 7,31 (2 H, m) 7,13 (1 H, d, J = 7,67 Hz) 6,64 (1 H, dd, J = 16,90, 10,68 Hz) 6,55 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, J = 16,79, 1,66 Hz) 5,81 (1 H, dd, J = 10,47, 1,55 Hz) 3,83 - 4,08 (8 H, m) 2,70 (1 H, spt, J = 6,84 Hz) 2,13 (3 H, s) 1,22

		(3 H, d, J = 6,84 Hz) 1,03 (3 H, d, J = 6,84 Hz). MS (ESI, +ve) m/z: 567,2 $[M + H]^+$.
11-2-1	581,3	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,12-8,21 (m, 1H), 7,30-7,56 (m, 6H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80-6,97 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,30-6,41 (m, 1H), 5,79-5,94 (m, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 4,39-4,69 (m, 2H), 4,07-4,30 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,21-3,51 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,54 (br d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
11-2-2	581,2	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,15 (s, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81-6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,87 (dd, J = 1,35, 10,68 Hz, 1H), 5,02-5,12 (m, 1H), 4,42-4,69 (m, 2H), 4,05-4,29 (m, 1H), 3,65-3,93 (m, 2H), 3,21-3,47 (m, 1H), 2,64-2,79 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,53 (br d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (br d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Bảng 13: Dữ liệu phân tích đối với các ví dụ cụ thể

Ví dụ số	LRMS: (ESI, ion +ve) m/z	NMR
12	453,2	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,30-8,37 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,72 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 3,73-4,05 (m, 4H), 3,35-3,62 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,03-1,14 (m, 2H). m/z (ESI) M+H: 453,2.

13	504,2	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,96-8,09 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H).
14	481,2	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H).
15	496,2	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,77-4,05 (m, 4H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H)
16	505,2	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,41-8,45 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,31-6,41 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 4H).
17-1	539,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).
17-2	525,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93

		(m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).
18-1	512,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,14 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 4H).
18-2	560,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,96 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H).
18-3	498,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,98 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 4H).
19-1	486,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).
19-2	472,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).
19-3	472,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 4H).

20	512	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H). ^{19}FNMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -123,8 (s, 1F).
21	469	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (dd, J = 4,2, 1,3 Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1 H) 6,56 - 6,66 (m, 1 H) 6,40 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1 H) 5,78 - 5,87 (m, 1 H) 4,01 (br. s, 2 H) 3,89 (br. s, 2 H) 3,50 - 3,60 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121,33 (s, 1 F).
22	512,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14 - 3,28 (m, 1 H) 3,52 - 3,87 (m, 3 H) 4,15 - 5,03 (m, 2 H) 5,15 - 5,23 (m, 1 H) 5,77 - 5,83 (m, 1 H) 6,13 - 6,24 (m, 1 H) 6,86 (br. s, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 3 H) 7,38 - 7,49 (m, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 8,07 - 8,13 (m, 1 H) 9,98 (br. s, 1 H) 13,42 (br. s, 1 H).
23	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 - 13,19 (1 H, m), 8,02 - 8,21 (1 H, m), 7,47 - 7,60 (2 H, m), 7,02 - 7,09 (1 H, m), 6,80 - 6,93 (1 H, m), 6,15 - 6,25 (1 H, m), 5,71 - 5,82 (1 H, m), 3,80 - 3,96 (4 H, m), 3,60 - 3,72 (4 H, m), 1,55 - 1,74 (1 H, m), 0,72 - 0,79 (2 H, m), 0,58 - 0,71 (2 H, m).
24	482,0	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).
25	468,0	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz,

		1H), 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,2 (dd, J = 1,5, 16,8 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 1,5, 10,8 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,50-3,66 (m, 4H)
26	468,0	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, J = 1,8, 16,6 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 4H).
27	512,3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,51 (0,6 H, br s) 8,98 (0,4 H, br s) 7,63 (0,4 H, s) 7,58 (0,6 H, s) 7,35 - 7,43 (2 H, m) 7,10 - 7,26 (3 H, m) 6,78 (1 H, dd, J = 16,63, 8,22 Hz) 6,59 - 6,71 (2 H, m) 6,36 (1 H, dd, J = 16,82, 1,57 Hz) 5,78 (1 H, dd, J = 10,56, 1,37 Hz) 4,10 - 4,38 (4 H, m) 3,80 - 4,03 (4 H, m) 2,60 - 2,72 (1 H, m) 2,61 (1,2 H, s) 2,59 (1,8 H, s) 0,91 - 1,08 (6 H, m)
28	517,1	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,27 (1 H, s) 8,15 (0,33 H, s) 8,10 (0,67 H, s) 7,19 - 7,31 (5 H, m) 7,10 - 7,16 (1 H, m) 6,86 (1 H, dd, J = 16,73, 10,66 Hz) 6,62 - 6,78 (2 H, m) 6,27 (1 H, dd, J = 16,82, 1,96 Hz) 5,80 (1 H, dd, J = 10,66, 1,86 Hz) 4,94 - 5,01 (1 H, m) 3,93 - 4,03 (4 H, m) 3,49 - 3,60 (4 H, m) 1,81 (3 H, d, J = 7,04 Hz)
29	521,1	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,32 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,26 - 7,34 (3 H, m) 6,98 (2 H, t, J = 8,71 Hz) 6,69 - 6,91 (3 H, m) 6,28 (1 H, dd, J = 16,92, 1,86 Hz) 5,82 (1 H, dd, J = 10,56, 1,76 Hz) 4,54 - 4,65 (2 H, m) 3,99 (4 H, m) 3,58 (4 H, m)
30	489,0	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,21 (1 H, s) 8,06 (1 H, s) 7,62 - 7,69 (2 H, m) 7,45 - 7,51 (3 H, m) 7,24 - 7,32 (1 H, m) 6,81 - 6,90 (1 H, m) 6,75 (1 H, t, J = 8,41 Hz) 6,65 (1 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,38 (1 H, dd, J = 16,82, 1,76

		Hz) 5,79 (1 H, dd, J = 10,56, 1,76 Hz) 3,86 - 4,02 (4 H, m) 3,57 - 3,76 (4 H, m)
31	489,1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,68 - 7,73 (2 H, m) 7,53 - 7,58 (3 H, m) 7,30 (1 H, br td, J = 8,22, 6,65 Hz) 6,88 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,78 (1 H, t, J = 8,61 Hz) 6,57 (1 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,28 (1 H, dd, J = 16,73, 1,66 Hz) 5,71 (1 H, dd, J = 10,56, 1,56 Hz) 3,78 - 3,89 (4 H, m) 3,51 - 3,73 (4 H, m)
32	443,1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, J = 8,31, 6,46 Hz) 6,88 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,77 - 6,83 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1 H, dd, J = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (1 H, dd, J = 10,47, 1,86 Hz) 4,18 (3 H, s) 3,79 - 4,05 (4 H, m) 3,34 - 3,54 (4 H, m)
33	443,1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (1 H, s) 8,01 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, J = 8,27, 6,55 Hz) 6,89 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,77 - 6,83 (1 H, m) 6,60 (1 H, dd, J = 17,02, 10,56 Hz) 6,30 (1 H, dd, J = 16,82, 1,76 Hz) 5,75 (1 H, dd, J = 10,56, 1,76 Hz) 4,22 (3 H, s) 3,67 - 3,98 (4 H, m) 3,25 - 3,55 (4 H, m)
34	427,1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,13 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,28 - 7,36 (4 H, m) 7,20 - 7,26 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, J=16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1 H, dd, J=16,82, 1,57 Hz) 5,78 (1 H, dd, J=10,56, 1,56 Hz) 4,61 (2 H, s) 3,83 - 4,01 (4 H, m) 3,48 - 3,62 (4 H, m).
35	503,1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,12 - 7,37 (6 H, m) 6,91 (1 H, d, J = 8,22 Hz) 6,77 (1 H, t, J = 8,61 Hz) 6,64 (1 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1 H, dd, J = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (1 H, dd, J = 10,56, 1,96 Hz) 4,55 (2 H, s) 3,34 - 4,01 (8 H, m)

36	503,1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (1 H, s) 8,05 (1 H, s) 7,26 - 7,36 (5 H, m) 7,19 - 7,24 (1 H, m) 6,93 (1 H, d, J = 8,41 Hz) 6,76 (1 H, t, J = 8,31 Hz) 6,58 (1 H, dd, J = 16,82, 10,76 Hz) 6,28 (1 H, dd, J = 16,82, 1,76 Hz) 5,75 (1 H, dd, J = 10,56, 1,76 Hz) 4,54 (2 H, s) 3,32 - 3,93 (8 H, m)
37	523	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (0,6 H, s) 8,22 (0,4 H, s) 8,02 (0,4 H, s) 8,00 (0,6 H, s) 7,19 - 7,57 (8 H, m) 6,68 (0,4 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,60 (0,6 H, dd, J = 16,82, 10,56 Hz) 6,38 (0,4 H, dd, J = 16,63, 1,76 Hz) 6,32 (0,6 H, dd, J = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (0,4 H, dd, J = 10,56, 1,76 Hz) 5,73 (0,6 H, dd, J = 10,56, 1,76 Hz) 4,67 (1,2 H, s) 4,60 (0,8 H, s) 3,74 - 4,06 (4 H, m) 3,46 - 3,70 (4 H, m) 2,21 (1,8 H, s) 2,06 (1,2 H, s)
38	483,3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (1 H, s) 7,26 - 7,33 (1 H, m) 6,82 (1 H, d, J = 8,29 Hz) 6,71 (1 H, t, J = 8,91 Hz) 6,51 (1 H, dd, J = 16,79, 10,57 Hz) 6,30 (1 H, dd, J = 16,79, 1,45 Hz) 5,72 (1 H, dd, J = 10,47, 1,55 Hz) 4,15 (2 H, br d, J = 6,43 Hz) 3,69 - 3,90 (8 H, m) 1,14 - 1,27 (4 H, m) 0,73 - 0,88 (1 H, m)

Dữ liệu thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm trao đổi nucleotit được ghép nối: Protein KRAS được liên kết GDP đã được tinh chế (aa 1-169), chứa cả hai sự thế axit amin G12C và C118A và đuôi His ở đầu tận cùng N, được ủ sơ bộ với độ chuẩn đáp ứng liều lượng hợp chất trong thời gian 2 giờ trong chất đệm thử nghiệm (25 mM HEPES độ pH 7,4, 10 mM $MgCl_2$, và Triton X-100 0,01%). Sau khi ủ sơ bộ hợp chất, bổ sung protein SOS đã được tinh chế (aa 564-1049) và GTP (Roche 10106399001) vào các giếng thử nghiệm và ủ trong một giờ nữa. Để xác định mức độ ức chế của sự trao đổi nucleotit qua trung gian SOS, bổ sung cRAF gắn đuôi GST đã được tinh chế (aa 1-149), hạt nhận niken chelat AlphaLISA (PerkinElmer AL108R), và hạt cho AlphaScreen glutathion (PerkinElmer 6765302) vào các giếng thử

nghiệm và ủ trong thời gian 10 phút. Sau đó đọc các đĩa thử nghiệm trên máy đọc PerkinElmer EnVision Multilabel Reader, bằng cách sử dụng công nghệ AlphaScreen®, và phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng mô hình logistic 4 tham số để tính các giá trị IC_{50}.

Thử nghiệm Phospho-ERK1/2 MSD: Nuôi cấy tế bào MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) và A549 (ATCC® CCL-185™) trong môi trường RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093) chứa 10% huyết thanh thai bò (ThermoFisher Scientific 16000044) và 1x penixilin-streptomyxin-glutamin (ThermoFisher Scientific 10378016). Mười sáu giờ trước khi xử lý hợp chất, các tế bào MIA PaCa-2 hoặc A549 được gieo trong các đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng ở mật độ 25.000 tế bào/giếng và ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5%. Sự chuẩn độ hợp chất đáp ứng liều lượng trong môi trường sinh trưởng, bổ sung vào các giếng thích hợp của đĩa nuôi cấy tế bào, và sau đó ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5% trong thời gian 4 giờ. Sau khi xử lý hợp chất, kích thích tế bào bằng 10 ng/ml EGF (Roche 11376454001) trong thời gian 10 phút, rửa bằng nước muối đệm photphat Dulbecco đã được làm lạnh bằng nước đá, không có Ca^{2+} hoặc Mg^{2+}(ThermoFisher Scientific 14190144), và sau đó dung giải trong chất đệm RIPA (50 mM Tris-HCl độ pH 7,5, 1% Igepal, 0,5% natri đeoxycholat, 150 mM NaCl, và 0,5% natri đođexyl sulfat) chứa chất ức chế proteaza (Roche 4693132001) và chất ức chế phosphataza (Roche 4906837001). Lưu trữ dịch tan tế bào được kết đông ở nhiệt độ –80°C qua đêm. Sự phosphoryl hóa của ERK1/2 trong dịch tan đã được xử lý bằng hợp chất được phân tích bằng cách sử dụng bộ kit Phospho-ERK1/2 Whole Cell Lysate (Meso Scale Discovery K151DWD) theo quy trình của nhà sản xuất. Đọc các đĩa thử nghiệm trên Meso Scale Discovery Sector Imager 6000, và phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng mô hình logistic 4 tham số để tính giá trị IC_{50}.

Bảng 15: Hoạt tính hóa sinh và tế bào của hợp chất

Ví dụ số	IC_{50} trao đổi ghép nối (μM)	IC_{50} p-ERK (MIA PaCa-2, μM)	IC_{50} p-ERK (A549, μM)
1-1	0,355	2,55	>33,3
1-2	2,38	6,08	>100
1-3	0,610	3,84	>100
1-4	>10	>100	>100

Ví dụ số	IC_{50} trao đổi ghép nối (μM)	IC_{50} p-ERK (MIA PaCa-2, μM)	IC_{50} p-ERK (A549, μM)
1-5	6,66	-	-
1-6	2,88	36,2	>100
1-7	0,209	1,86	>100
1-8	0,894	6,07	>100
1-9	5,92	-	-
1-10	0,381	1,09	11,1
1-11	0,695	8,2	>100
1-12	11,8	-	-
1-13	>10	-	-
1-14	1,78	5,03	>100
1-15	0,562	4,7	>100
1-16	0,492	4,83	>100
1-17	63,5	-	-
1-18	0,370	0,559	>33,3
1-19	0,297	1,33	>100
1-19-1	0,115	0,368	>100
1-19-2	5,10	>100	>100
1-20	0,683	4,99	>100
1-21	1,30	4,89	>100
1-22	>250	-	-
1-23	>250	-	-
1-28	2,20	-	>100
2-1	0,341	1,89	3,7
2-2	12,7	-	-
2-3	4,05	6,53	>100
2-4	>250	-	--
2-5	0,684	5,46	3,7

Ví dụ số	IC_{50} trao đổi ghép nối (μM)	IC_{50} p-ERK (MIA PaCa-2, μM)	IC_{50} p-ERK (A549, μM)
2-5-1	0,308	1,14	>100
2-5-2	1,35	7,48	3,7
2-6	1,59	2,97	3,7
2-6-1	13,0	-	-
2-6-2	1,25	1,29	3,7
2-7	1,08	3,87	>33,3
2-8	0,361	0,258	>100
2-9	0,301	0,747	>100
2-10	1,73	3,07	>100
3-1	0,266	3,23	>100
3-1-1	3,00	>100	>100
3-1-2	0,302	2,35	>100
3-2	>250	-	-
3-3	11,3	-	-
3-4	>250	-	-
3-5	0,693	5,26	3,7
3-6	1,05	11,8	>100
3-7	6,98	-	
3-8	1,07	7,05	>100
3-9	3,37	9,25	>33,3
3-10	4,74	66,4	11,1
3-11	0,457	3,06	11,1
3-12	2,56	7,66	>100
3-13	6,49	-	-
3-14	5,64	-	-
3-15	4,03	20,1	>100
3-16	2,60	21,3	>100

Ví dụ số	IC_{50} trao đổi ghép nối (μM)	IC_{50} p-ERK (MIA PaCa-2, μM)	IC_{50} p-ERK (A549, μM)
3-17	5,48	-	-
3-18	2,60	>100	>100
3-19	0,954	2,03	>33,3
3-20	2,99	9,65	>100
3-21	32,0	-	-
3-22	0,249	1,12	>33,3
3-23	4,65	13,6	>100
3-24	9,07	23,7	>100
3-25	>250	-	-
4-1	0,529	2,34	>100
4-2	>250	-	-
4-3	>250	-	-
4-4	>250	-	-
4-5	>250	-	-
4-6	0,630	10,3	>100
4-7	125	-	-
4-8	177	-	-
4-9	>250	-	-
5-1	0,875	2,86	>100
5-2	14,2	-	-
5-3	14,2	-	-
5-4	0,610	3,25	>100
5-5	0,341	2,53	>100
5-6	0,883	5,9	>100
5-7	0,815	3,79	>100
5-8	0,433	1,2	>33,3
5-9	0,139	0,822	>100

Ví dụ số	IC_{50} trao đổi ghép nối (μM)	IC_{50} p-ERK (MIA PaCa-2, μM)	IC_{50} p-ERK (A549, μM)
6-1	0,537	1,3	3,7
6-2	5,31	-	-
7-1	0,299	0,43	>100
7-2	0,180	0,222	>100
7-3	1,73	5,83	>100
8-1	0,542	0,211	62,3
8-1-1	0,172	0,046	69,8
8-1-2	0,322	0,811	>100
8-2	0,152	0,050	>100
8-3	0,283	0,061	>100
8-3-1	0,282	0,408	>100
8-3-2	0,340	0,028	>100
8-4	0,095	0,017	>33,3
8-5	0,400	2,41	>100
8-6	0,100	0,012	69,9
8-6-2	0,185	0,128	>100
8-6-1	0,066	0,01	>33,3
9-1	0,155	0,052	57,4
9-2	0,289	1,11	74,4
9-3	0,113	0,035	66,1
9-4	0,198	0,023	13
9-5	1,33	3,92	>100
9-6	0,237	3,51	>100
9-7-2	-	0,232	62,0
9-7-1	-	0,023	14,9
9-9	0,147	0,136	65,6
9-10	0,101	0,117	66,5

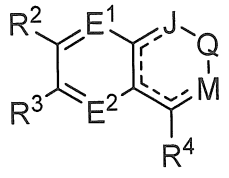
Ví dụ số	IC_{50} trao đổi ghép nối (μM)	IC_{50} p-ERK (MIA PaCa-2, μM)	IC_{50} p-ERK (A549, μM)
9-11	0,093	0,147	64
9-12	1,32	1,29	>100
9-13	0,306	0,078	12,8
9-14	0,129	0,344	>100
10-1	24,5	-	-
10-2	1,93	36,1	>100
10-3	1,10	9,33	>100
10-4	0,235	3,47	>100
10-5	0,297	3,41	>100
10-6	1,20	6,07	>100
10-7	0,533	9,2	>100
10-8	1,34	12,9	>100
10-9	1,68	33,6	>100
10-10	0,359	6,85	>100
10-11	0,516	14,7	>100
10-12	0,912	22,6	>100
10-13	15,1	-	-
11-1-1	0,231	0,247	42,9
11-1-2	0,151	0,016	21,7
11-2-1	0,219	0,054	10
11-2-2	0,256	0,006	26,4
12	3,34	25,9	>100
13	5,20	>100	>100
14	2,69	-	-
15	2,56	-	-
16	2,93	8,62	33,3
17-1	20,6	-	-

Ví dụ số	IC_{50} trao đổi ghép nối (μM)	IC_{50} p-ERK (MIA PaCa-2, μM)	IC_{50} p-ERK (A549, μM)
17-2	1,02	2,6	49,1
18-1	23,0	-	-
18-2	0,760	>100	>100
18-3	24,6	-	-
19-1	15,2	-	-
19-2	1,62	4,69	3,7
19-3	115	-	-
20	78,8	-	-
21	9,41	-	-
22	0,927	56,1	>100
23	3,29	3,21	>33,3
24	6,20	-	-
25	0,251	0,786	>100
26	3,90	30,3	>100
27	1,28	12,8	>33,3
28	8,17	-	-
29	3,76	>100	>100
30	7,51	58	>100
31	123	-	-
32	28,6	-	-
33	103	-	-
34	34,2	-	-
35	8,01	79,7	>100
36	39,8	-	-
37	9,07	14,7	>100
38	0,484	1,39	>33,3

Sáng chế được mô tả bằng các phương án được ưu tiên. Tuy nhiên, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án được bộc lộ. Cần hiểu rằng, với phần mô tả của các phương án theo sáng chế trong bản mô tả này, các cải biến khác nhau có thể được tạo ra bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các cải biến này được bao hàm bởi các yêu cầu bảo hộ dưới đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu trúc (II):



(II)

trong đó:

E^1 là N;

E^2 là CR^1

J là NR^{10};

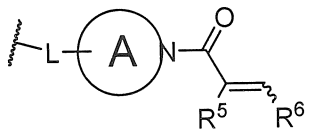
M là N;

--- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi khi cần để cho mọi nguyên tử có hóa trị bình thường của nó;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

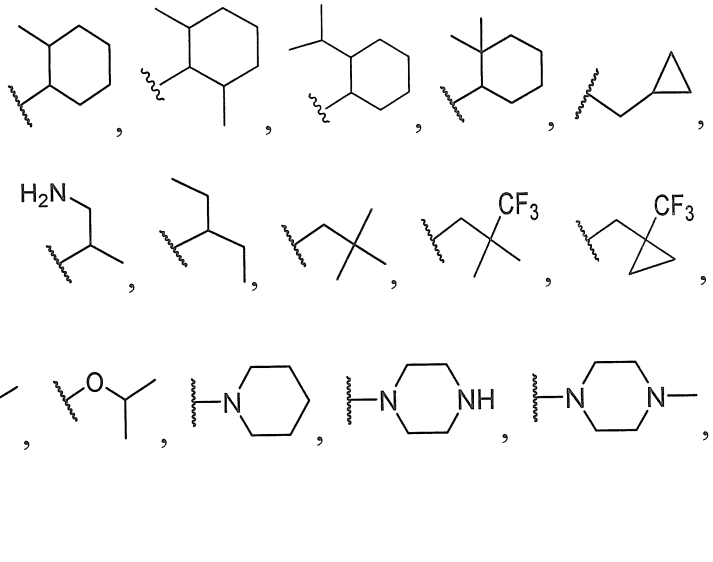
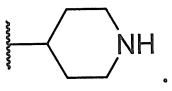
R^4 là  ;

vòng A là vòng có 4 đến 7 cạnh dạng một vòng hoặc vòng có 6 đến 11 cạnh dạng hai vòng, dạng có cầu nối, dạng được dung hợp, hoặc dạng spiro ;

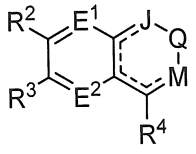
L là liên kết;

mỗi R^5 và R^6 là H;

Q là C=O;

R^{10} được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{0-6}alkylen-amin, i-Pr, t-Bu, benzyl, OCH_3, Cl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , hoặc  .

2. Hợp chất có công thức cấu trúc (II):

 (II)

trong đó:

E^1 là N;

E^2 là CR^1

J là NR^{10};

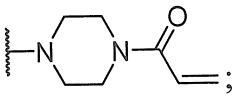
M là N;

--- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi khi cần để cho mỗi nguyên tử có hóa trị bình thường của nó;

R^1 độc lập là H, hydroxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, NH-C_{1-4}alkyl, N(C_{1-4}alkyl)$_2$, xyano, hoặc halo;

R^2 là halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, OR', $N(R')_2$, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, heteroaryl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, hoặc C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, và mỗi R' độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-14}xycloalkyl, C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl, hoặc hai phần tử thế R', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh;

R^3 là halo, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^4 là  ;

Q là C=O; và

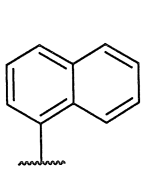
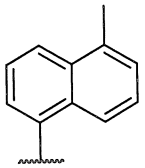
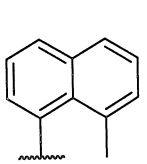
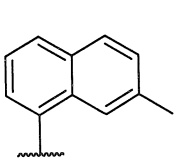
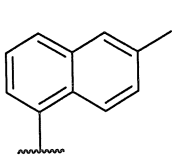
R^{10} là C_{1-8}alkyl, C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, C_{0-3} alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, O-C_{0-3} alkylen-C_{6-14}aryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}heteroaryl, O-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, O-C_{0-3} alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, NH-C_{1-8}alkyl, $N(C_{1-8}alkyl)_2$, NH-C_{0-3}alkylen-C_{6-14}aryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroaryl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl, NH-C_{0-3}alkylen-C_{2-14}heteroxycloalkyl, halo, xyano, hoặc C_{1-6}alkylen-amin.

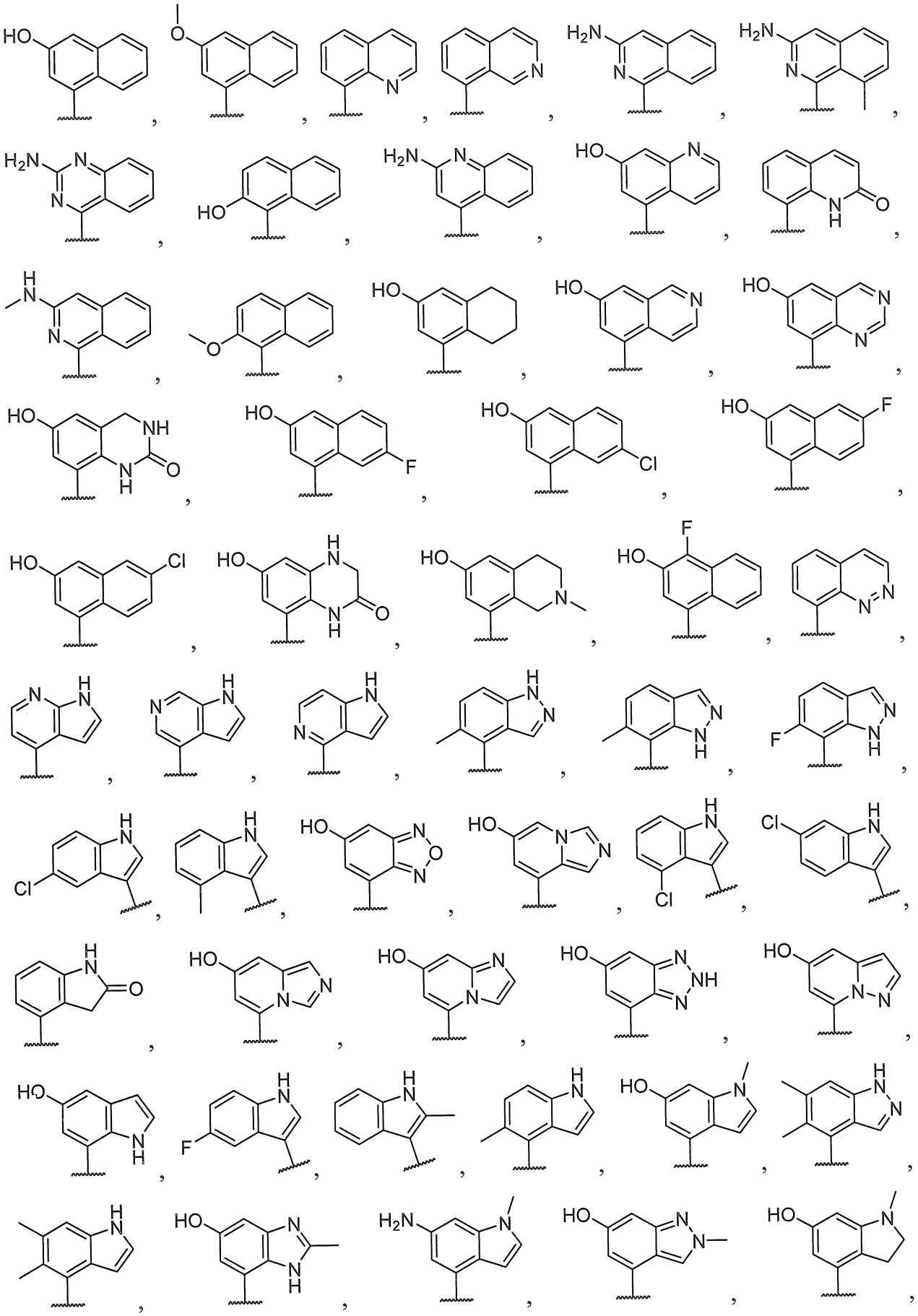
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R^{10} là C_{0-3}alkylen-C_{3-14}xycloalkyl.

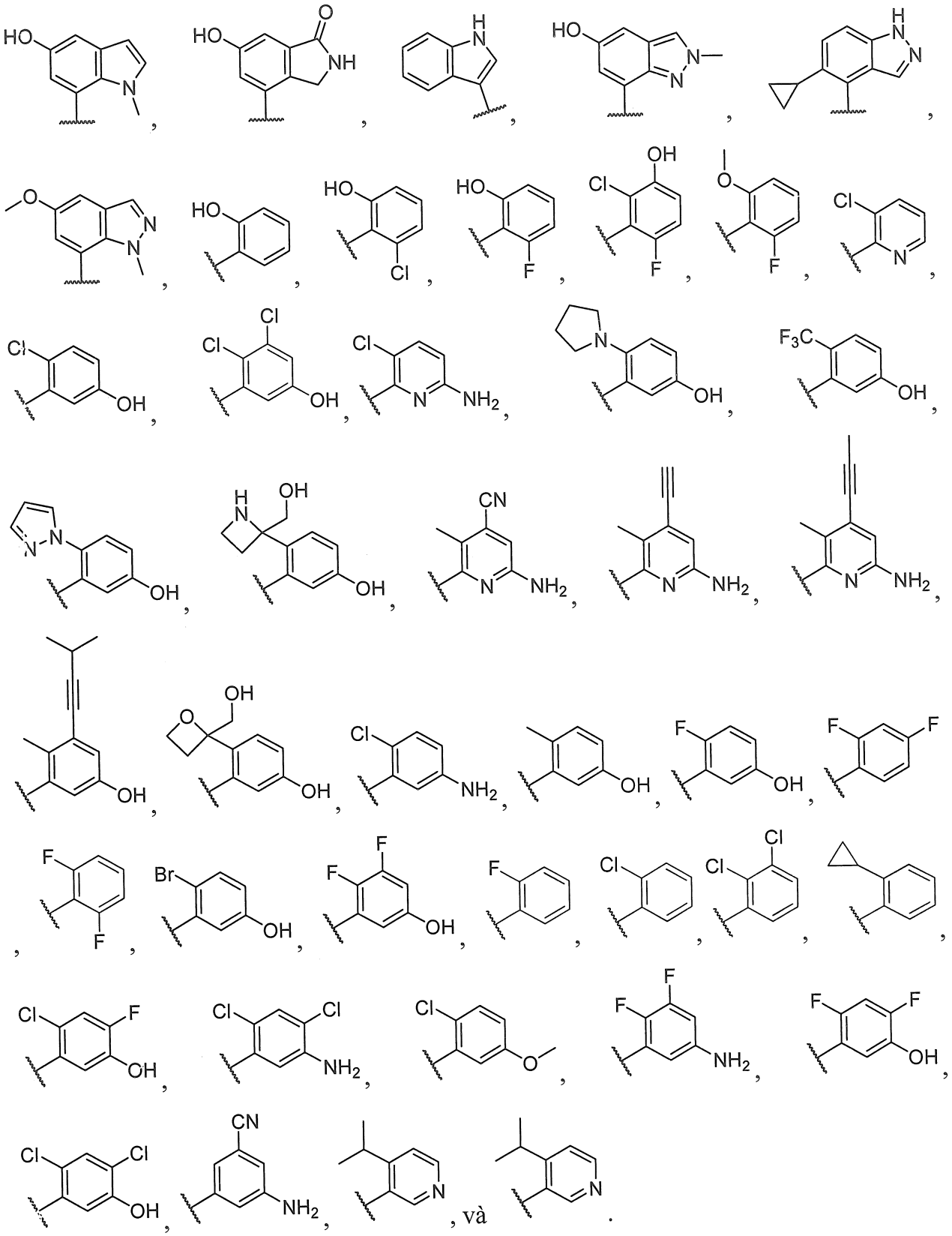
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R^1 là H.

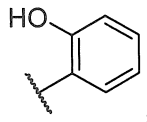
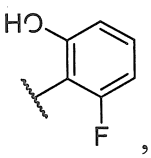
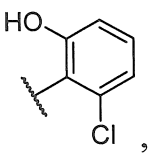
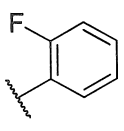
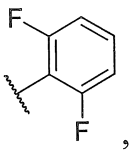
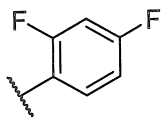
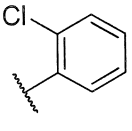
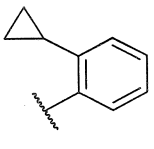
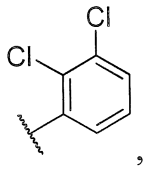
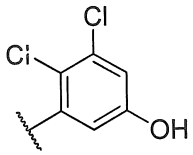
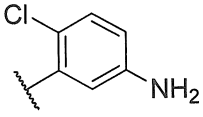
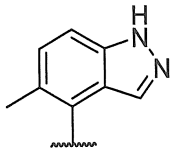
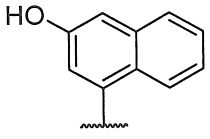
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là aryl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, piperidin, pyrolidin, azetidin, phenyl, naphtyl, pyridyl, indazolyl, indolyl, azaindolyl, indolinyl, benzotriazolyl, benzoxadiazolyl, imidazolyl, xinnolinyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinazolinonyl, indolinonyl, isoindolinonyl, tetrahydronaphtyl, tetrahydroquinolinyl, hoặc tetrahydroisoquinolinyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm Cl, Br, CF_3, OCH_3, OCH_2CH_3, phenyl,  ,  ,  ,  ,  ,

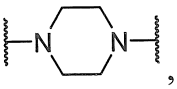
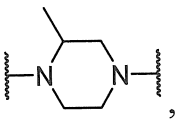
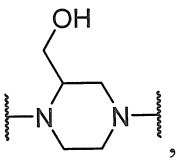
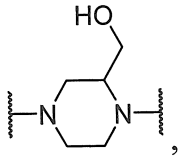
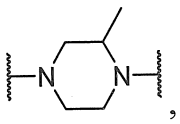
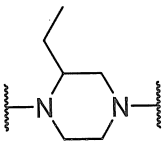
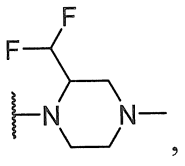
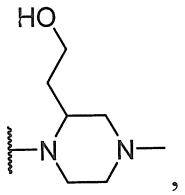
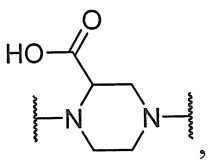
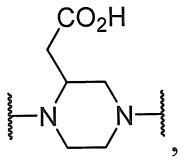
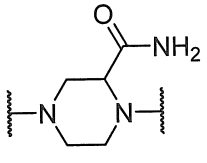
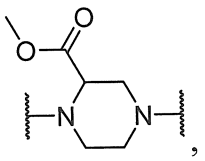
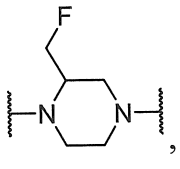
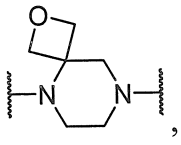
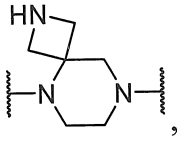
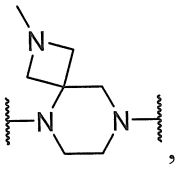
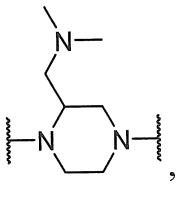
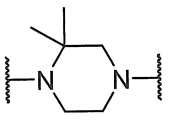
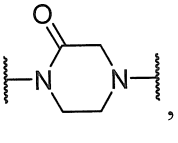
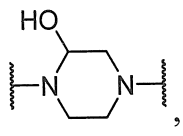
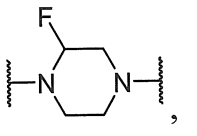
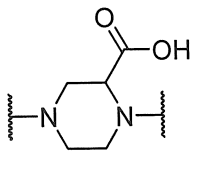
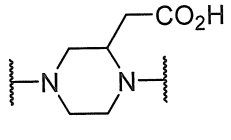
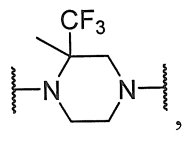
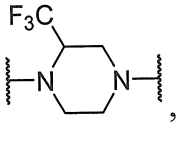
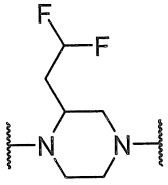
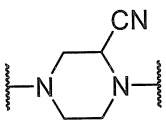
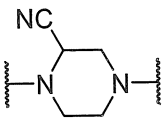




8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm brom,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R^3 là halo.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^3 là Cl.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng A được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó hợp chất này dưới dạng muối dược dụng.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2 và tá dược dược dụng.