



(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)



1-0037834

(51)⁷ C07D 487/00; A61K 31/395; A61P 1/16; (13) B
A61K 31/33; A61K 31/40

(21) 1-2019-05183

(22) 09/02/2018

(86) PCT/CN2018/075995 09/02/2018

(87) WO2018/153285 30/08/2018

(30) 201710100309.1 23/02/2017 CN; 201710648155.X 01/08/2017 CN;
201810008592.X 04/01/2018 CN

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/12/2019 381A

(73) FUJIAN AKEYLINK BIOTECHNOLOGY CO., LTD. (CN)

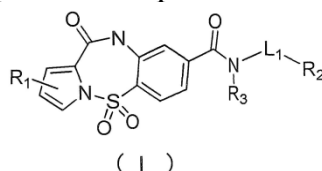
2F, Comprehensive Office Building, Building 1-7, Fuyuan Industrial Zone, Zherong
County Ningde, Fujian 355300, China

(72) HE, Haiying (CN); WANG, Jing (CN); JIANG, Zhigan (CN); YANG, Yaxun (CN);
SHAO, Peng (CN); ZHANG, Chen (CN); LI, Jian (US); CHEN, Shuhui (US).

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

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

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), chất hồ biến của nó hoặc muối được
dùng của nó. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

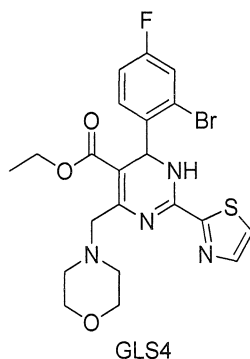
Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), chất hỗ biến của nó hoặc muối được dụng của nó, và mô tả việc sử dụng hợp chất này để sản xuất thuốc điều trị các bệnh liên quan đến HBV. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm gan B là phản ứng viêm gây ra do sự xâm nhập của virus viêm gan B, có thể dẫn đến hàng loạt các rối loạn như đau gan, chứng to gan lách, xơ hóa gan, xơ gan nghiêm trọng và thậm chí ung thư gan. Theo thống kê, thế giới có từ 350 đến 400 triệu người mang virus viêm gan B, và một phần ba trong số này là ở Trung Quốc. Tại Trung Quốc, số ca tử vong gây ra do viêm gan B đạt đến 500000 mỗi năm.

Hiện tại trên thế giới, không có thuốc hiệu quả để chữa trị bệnh viêm gan B. Các thuốc ban đầu để điều trị viêm gan B ở Trung Quốc chủ yếu là các thuốc nucleosit, interferon và thuốc cổ truyền Trung Quốc, đi kèm với các vấn đề như giá thành cao và sự dễ tái phát bệnh. Do đó, cần thiết phải phát triển loại thuốc chống viêm gan B mới.

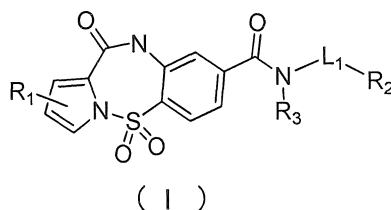
WO2008154817A1 đề xuất cấu trúc của GLS4 như sau:



Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), chất đồng phân của nó hoặc muối

được dùng của nó,



L_1 là liên kết đơn hoặc $-C_{1-6}$ alkyl-;

R_1 là H, Cl, F, Br I hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} heteroalkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 8 cạnh, heteroaryl 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl không no một phần 4 đến 8 cạnh, phenyl, C_{1-3} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxycloalkyl-O- 4 đến 8 cạnh và heteroaryl-O- 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R_3 là H hoặc C_{1-3} alkyl;

mỗi R độc lập là H, Cl, F, Br, I, NH_2 , OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, phenyl, phenyl-O-C(=O)- và heteroaryl 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R';

mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, Br, I, NH_2 , CH_3 , CN và $N(CH_3)_2$;

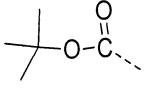
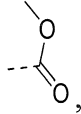
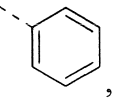
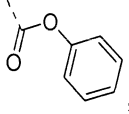
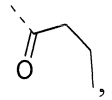
mỗi "hetero" trong C_{1-3} heteroalkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 8 cạnh, heteroaryl 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} heteroalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl không no một phần 4 đến 8 cạnh độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -O-, -NH-, N, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -NH-C(=O)- và -NH-C(=O)-O-;

trong trường hợp bất kỳ trong các trường hợp trên đây, số lượng của nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4.

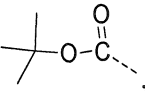
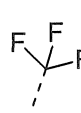
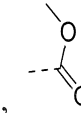
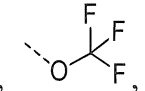
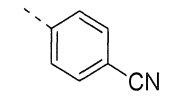
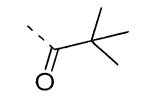
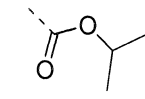
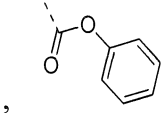
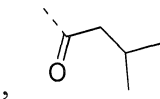
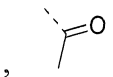
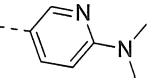
Theo một số phương án của sáng chế, R là H, Cl, F, Br, I, NH_2 , OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} alkyl-C(=O)-,

C_{1-3} alkyl-S(=O)₂-, C_{1-3} alkyl-S(=O)-, C_{1-3} alkylamino, phenyl, phenyl-O-C(=O)- và pyridyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R', và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, R là H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH hoặc CN,

hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, , , , , , , , , ,  và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, R được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F,

Br, I, NH₂, OH, CH₃, CN, , , , , , , , , , , , , ,  và , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

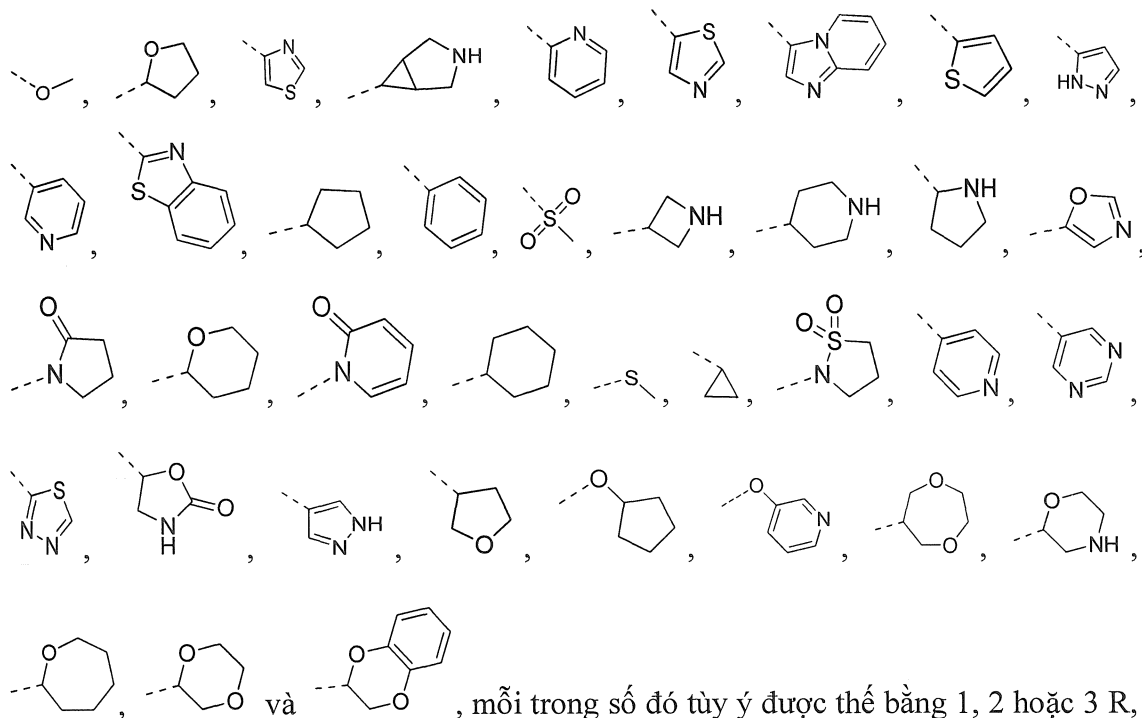
Theo một số phương án của sáng chế, R₁ được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F,

Br, I, Me, Et,  và , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkoxy, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, pyridyl, benzimidazolyl, thienyl, pyrazolyl, benzothiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridyl, metyl, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkyl-S(=O)₂-, cyclopentyl, phenyl, azetidiny, piperidiny, pyrrolidiny, oxazolyl, 2-oxo-pyrrolidiny, 2(1*H*)-oxo-pyridiny, cyclohexyl, cyclopropyl, 1,1-dioxo-isothiazolidiny, pyrimidiny, 1,3,4-thiadiazolyl, 2-oxo-oxazolidiny, tetrahydropyranyl, cyclopentyl-O-, pyridyl-O-, oxepanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepanyl,

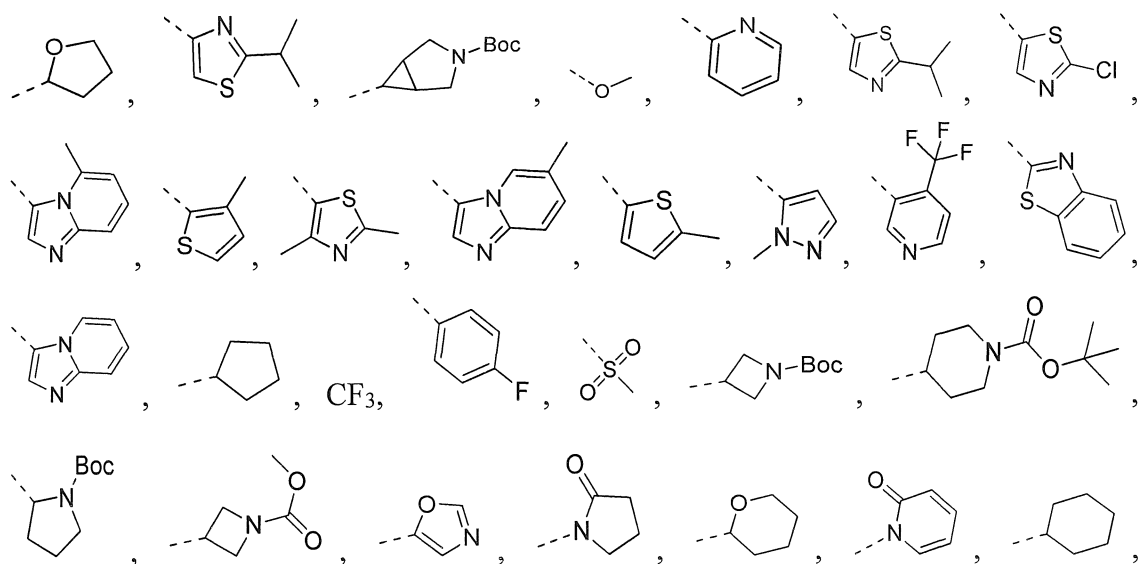
morpholinyl và 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxinyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

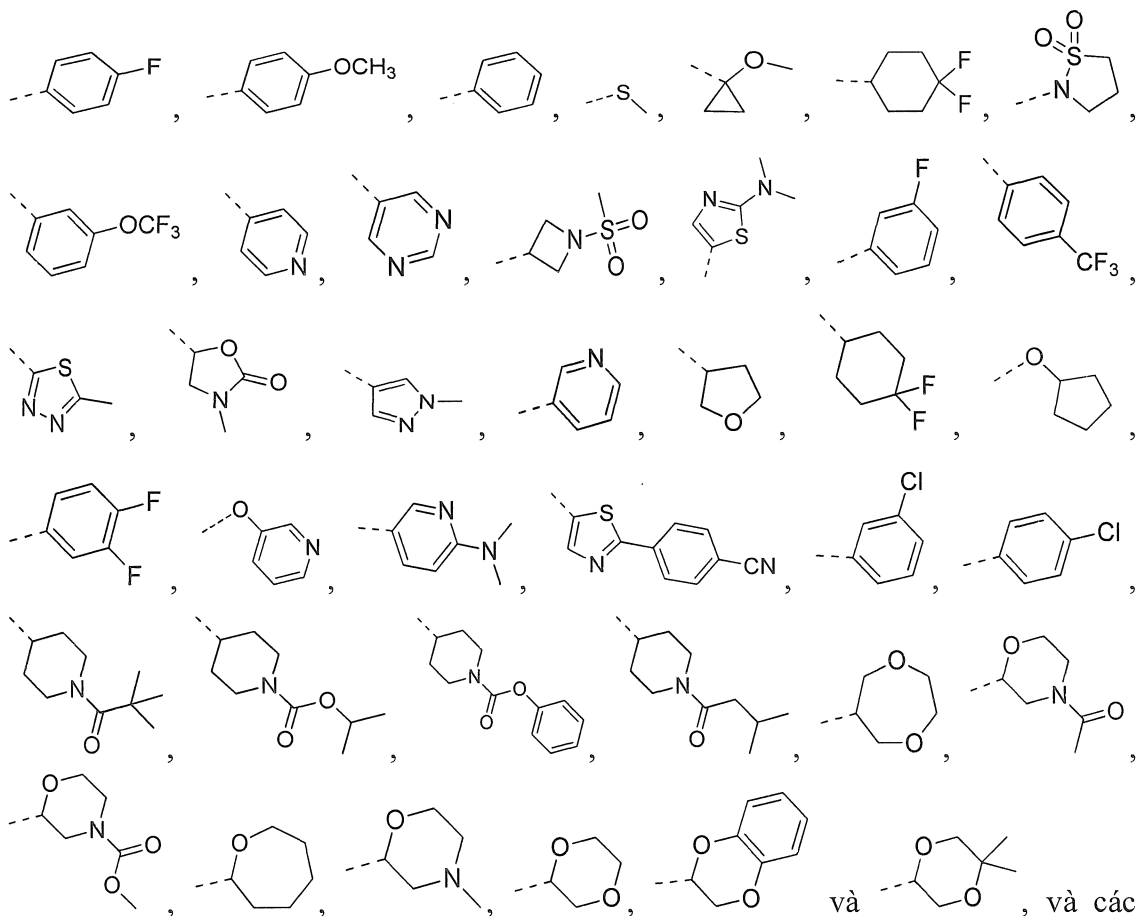
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm CH₃,



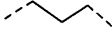
và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm

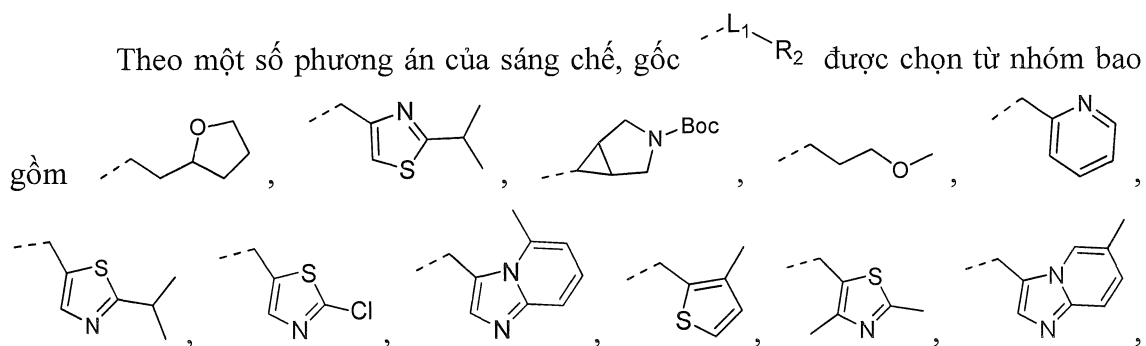


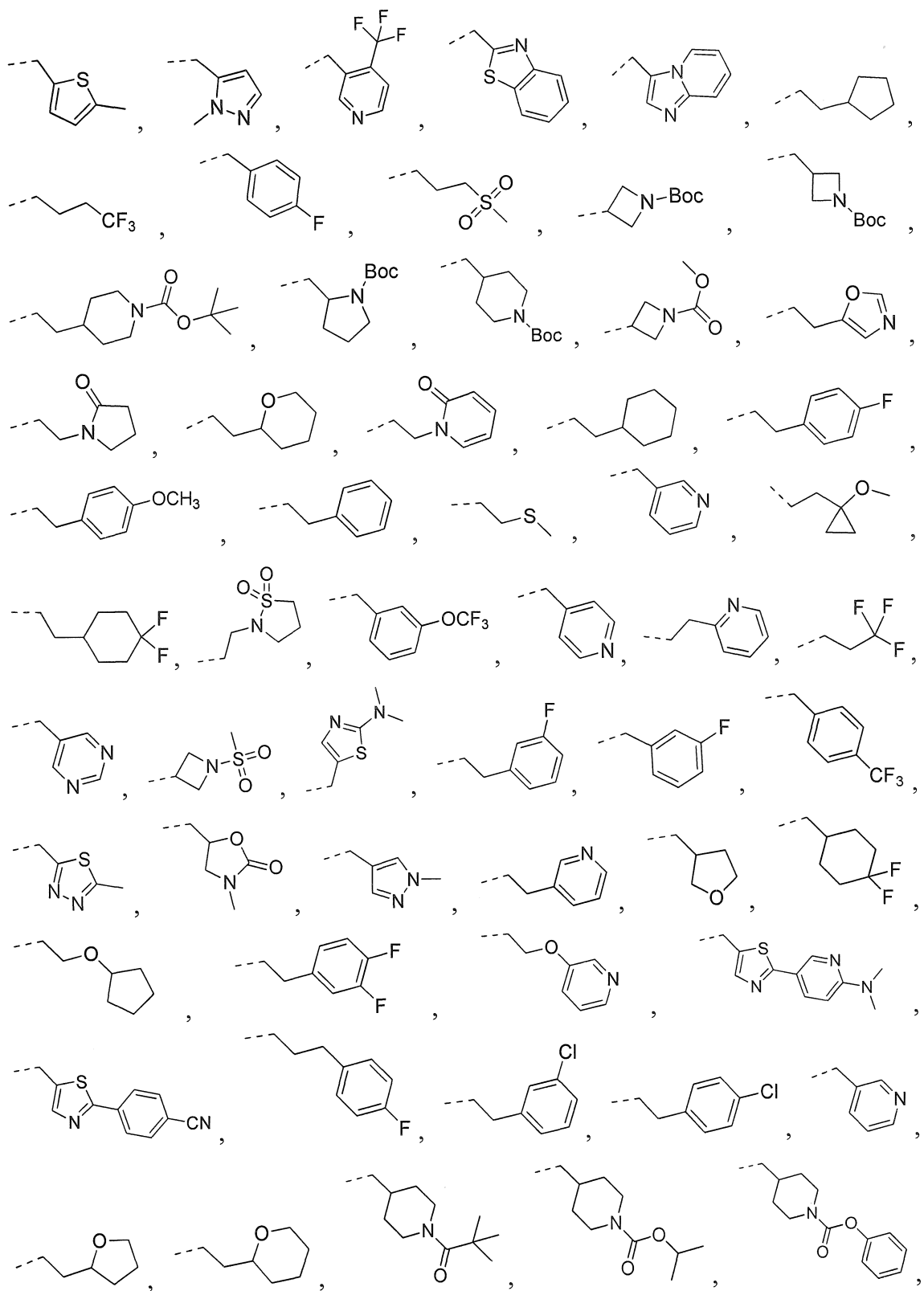


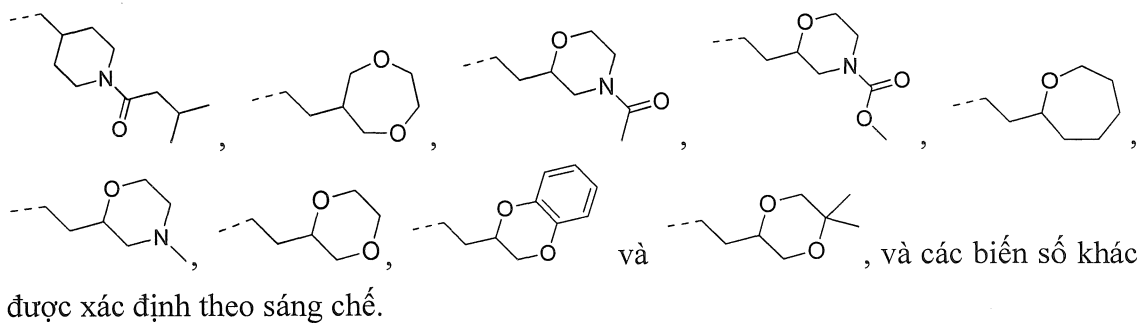
biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, L_1 là liên kết đơn, CH_2 ,  hoặc , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, R_3 là H, CH_3 hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

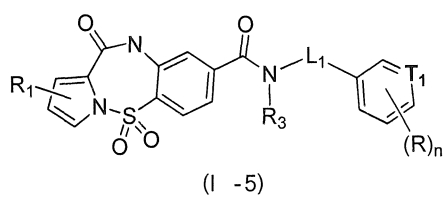
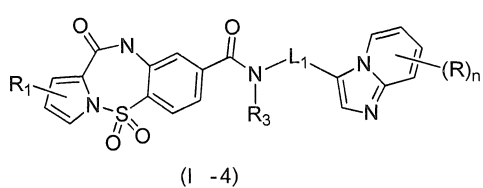
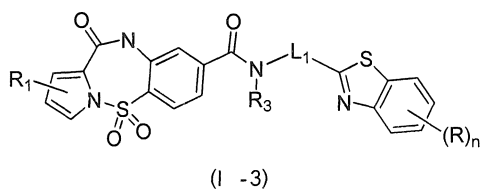
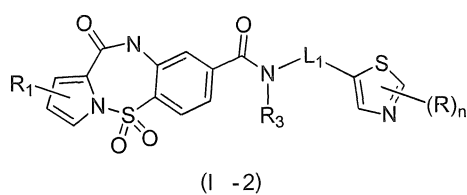
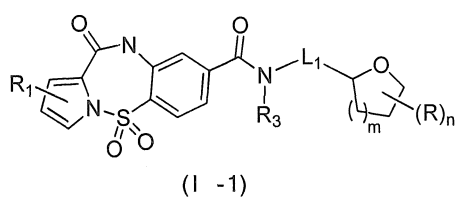




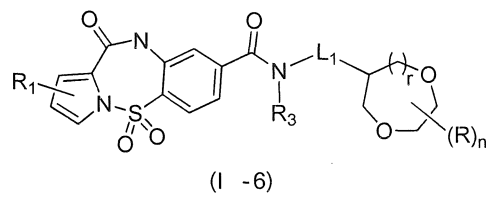


Các phương án khác của sáng chế có thể đạt được bằng cách kết hợp tùy ý các biến số trên đây.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dùng của nó được chọn từ nhóm bao gồm:



và



trong đó,

m là 1, 2 hoặc 3;

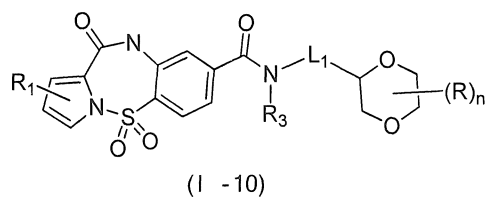
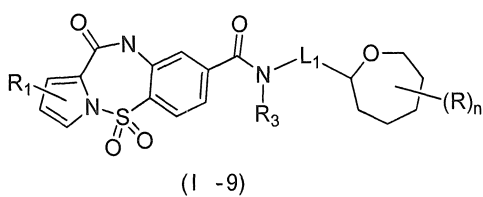
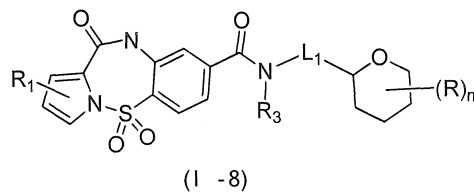
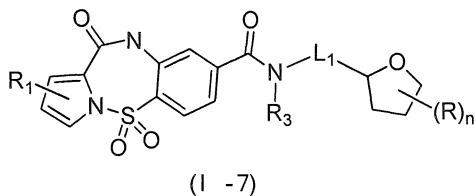
n là 1 hoặc 2;

r là 0 hoặc 1;

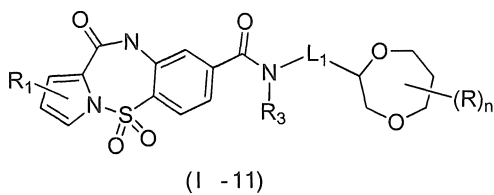
T₁ là N hoặc CH;

R, L₁, R₁ và R₃ được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm:



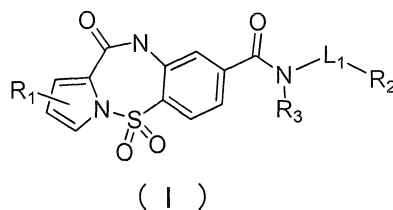
và



trong đó,

R, L₁, R₁, R₃ và n được xác định theo sáng chế.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó,



L₁ là liên kết đơn hoặc -C₁₋₆ alkyl-;

R₁ là H, Cl, F, Br, I, hoặc C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ heteroalkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 8

cạnh, heteroaryl 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl không no một phần 4 đến 8 cạnh, phenyl, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₈ xycloalkyl, heteroxycloalkyl-O- 4 đến 8 cạnh và heteroaryl-O- 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R₃ là H hoặc C₁₋₃ alkyl;

R là H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, phenyl, phenyl-O-C(=O)- và heteroaryl 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R';

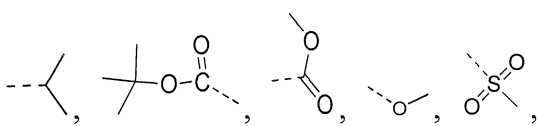
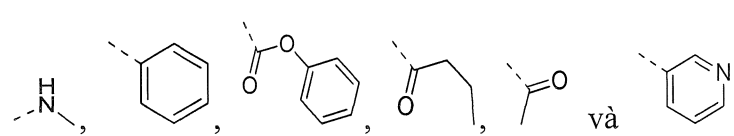
R' được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, Br, I, NH₂, CH₃, CN và N(CH₃)₂;

mỗi "hetero" trong C₁₋₃ heteroalkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 8 cạnh, heteroaryl 5 đến 10 cạnh, C₁₋₆ heteroalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl không no một phần 4 đến 8 cạnh độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -O-, -NH-, N, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -NH-C(=O)- và -NH-C(=O)-O-;

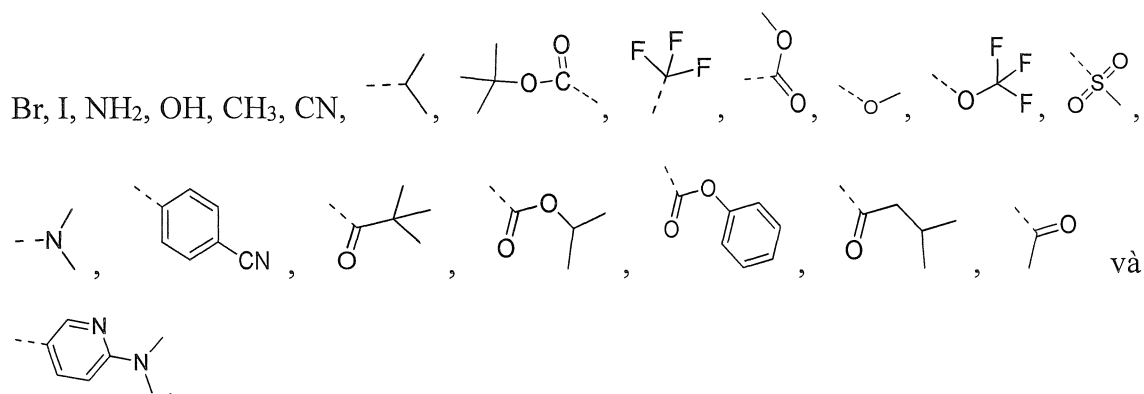
trong trường hợp bất kỳ trong các trường hợp trên đây, số lượng của nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một số phương án của sáng chế, R là H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆ alkyl-C(=O)-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)₂-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)-, C₁₋₃ alkylamino, phenyl, phenyl-O-C(=O)- và pyridyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R'.

Theo một số phương án của sáng chế, R là H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH hoặc CN,

hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, , , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R'.

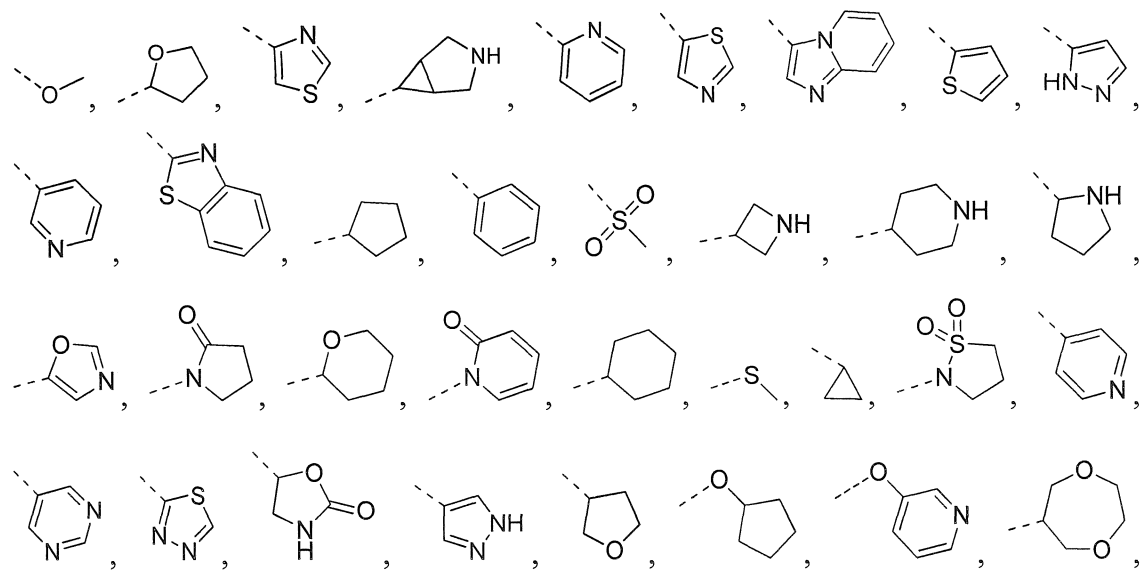
Theo một số phương án của sáng chế, R được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F,

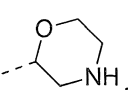
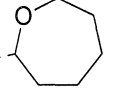
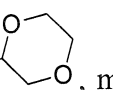


Theo một số phương án của sáng chế, R₁ được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, Br, I, Me, Et và F₃C-.

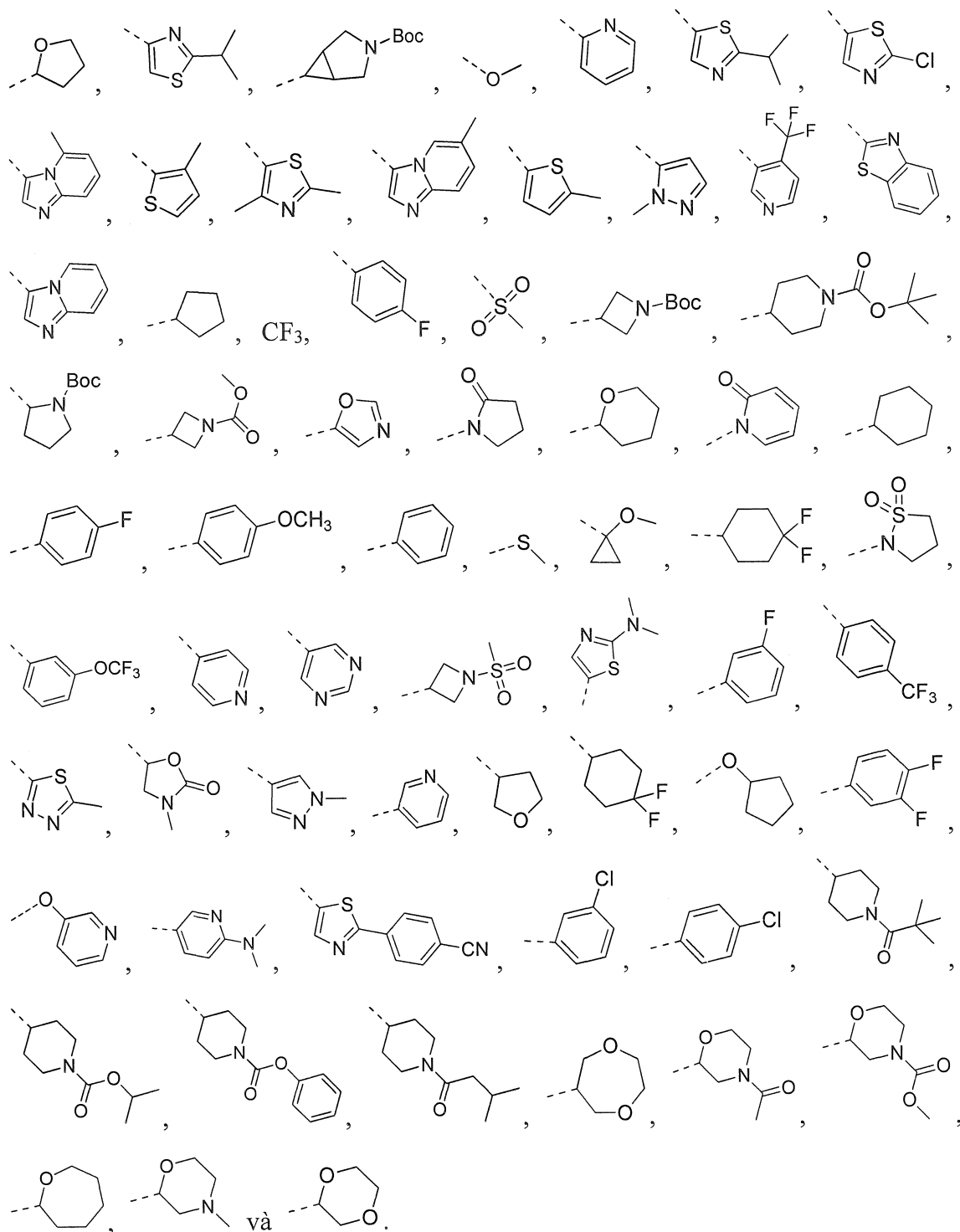
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkoxy, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, pyridyl, benzimidazolyl, thienyl, pyrazolyl, benzothiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridyl, metyl, C₁₋₃ alkylthio, C₁₋₃ alkyl-S(=O)₂-, xyclopentyl, phenyl, azetidyl, piperidyl, pyrrolidyl, oxazolyl, 2-oxo-pyrrolidyl, 2(1*H*)-oxo-pyridyl, xyclohexyl, xyclopropyl, 1,1-dioxo-isothiazolidyl, pyrimidyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 2-oxo-oxazolidyl, tetrahydropyranyl, xyclopentyl-O-, pyridyl-O-, oxepanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepanyl và morpholyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

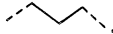
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm CH₃,



,  và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

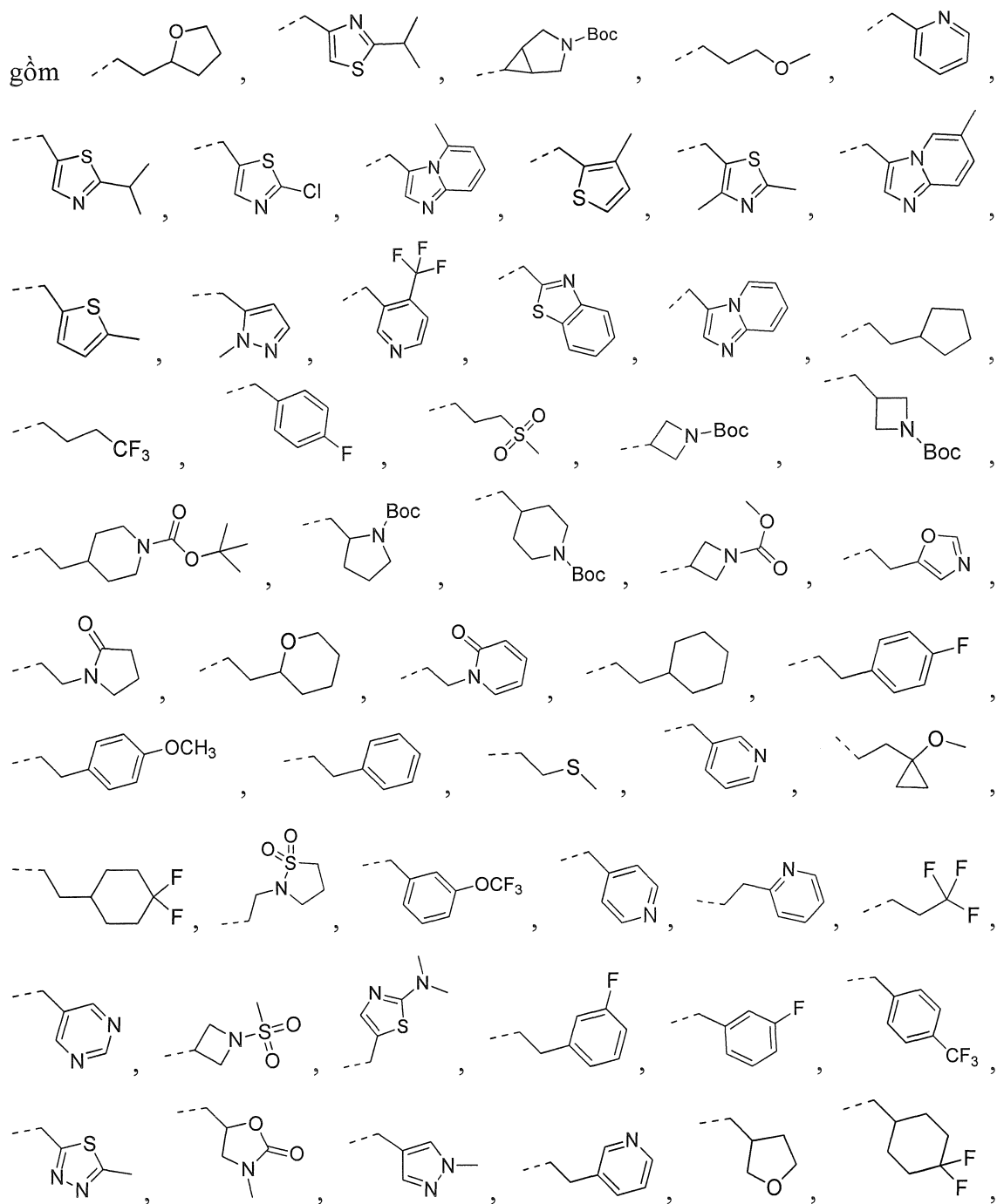
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm

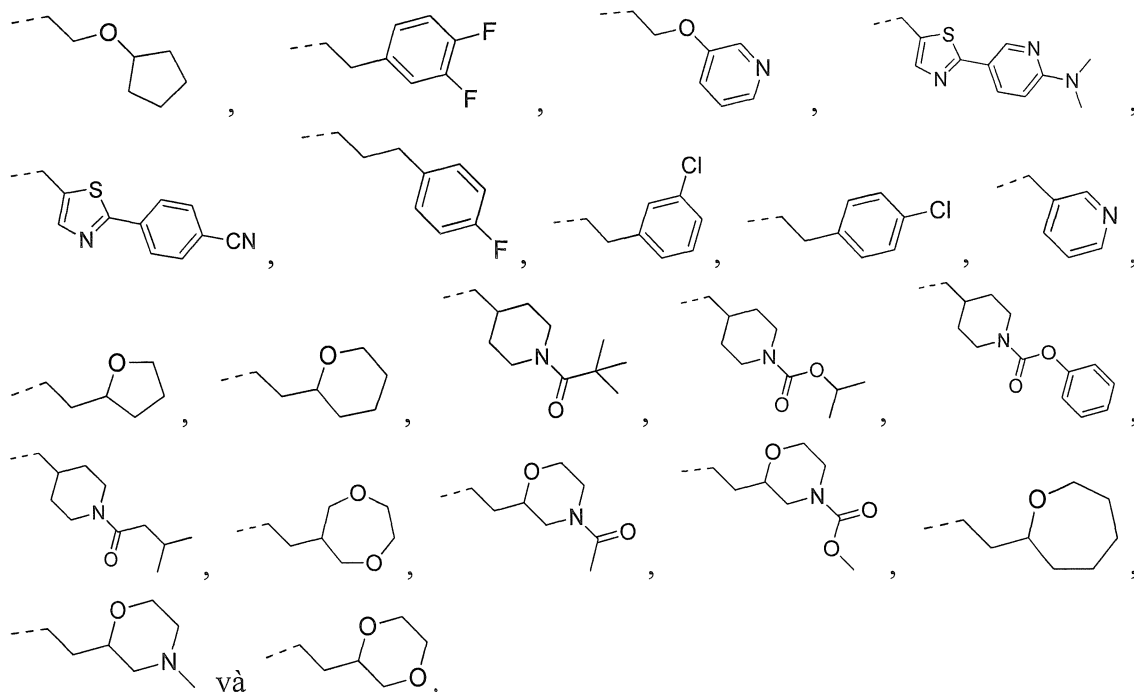


Theo một số phương án của sáng chế, L_1 là liên kết đơn, CH_2 ,  hoặc .

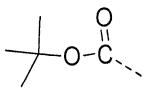
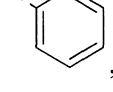
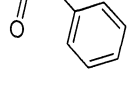
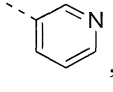
Theo một số phương án của sáng chế, R_3 là H, CH_3 hoặc $-CH_2CH_3$.

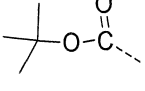
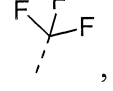
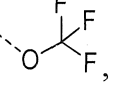
Theo một số phương án của sáng chế, gốc $-L_1-R_2$ được chọn từ nhóm bao

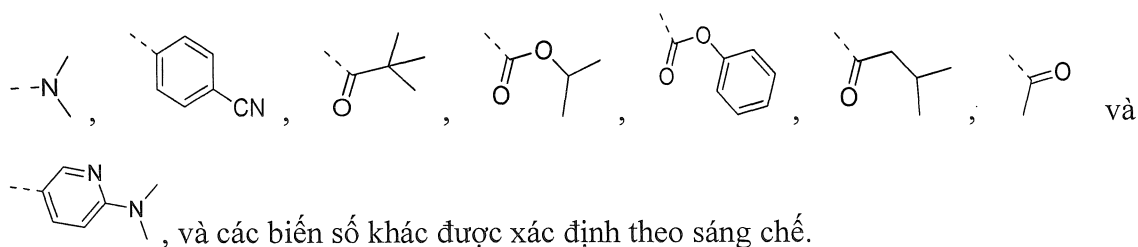




Theo một số phương án của sáng chế, R là H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆ alkyl-C(=O)-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)₂-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)-, C₁₋₃ alkylamino, phenyl, phenyl-O-C(=O)- và pyridyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R', và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, R là H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, , , , , , , , , ,  và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R', và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

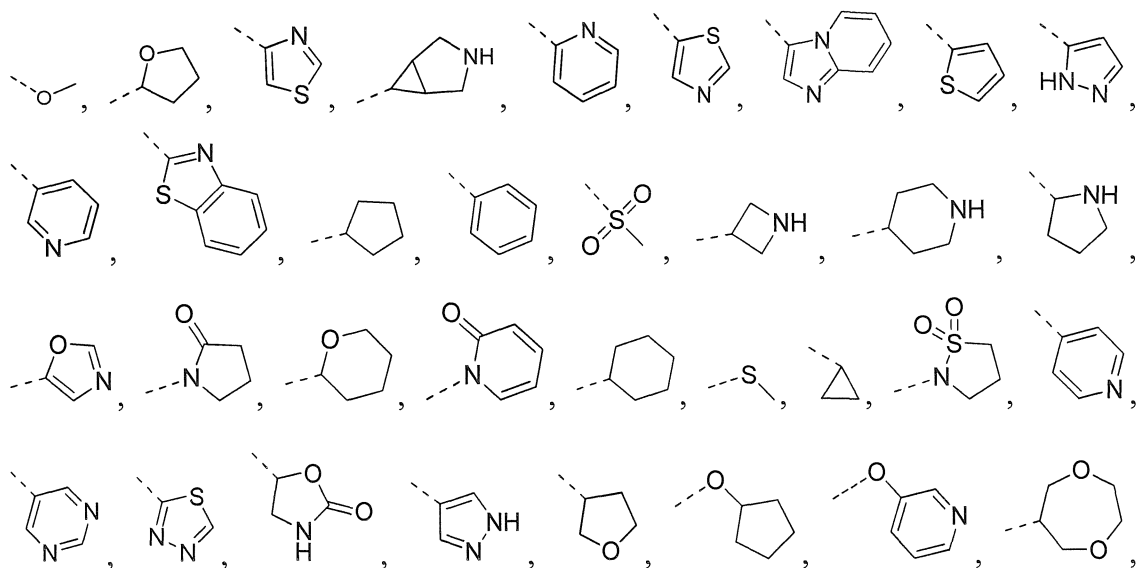
Theo một số phương án của sáng chế, R được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH, CH₃, CN, , , , , , , ,

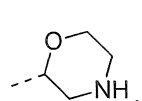
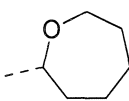
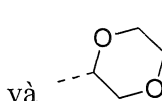


Theo một số phương án của sáng chế, R₁ được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, Br, I, Me, Et và F_3C ---, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

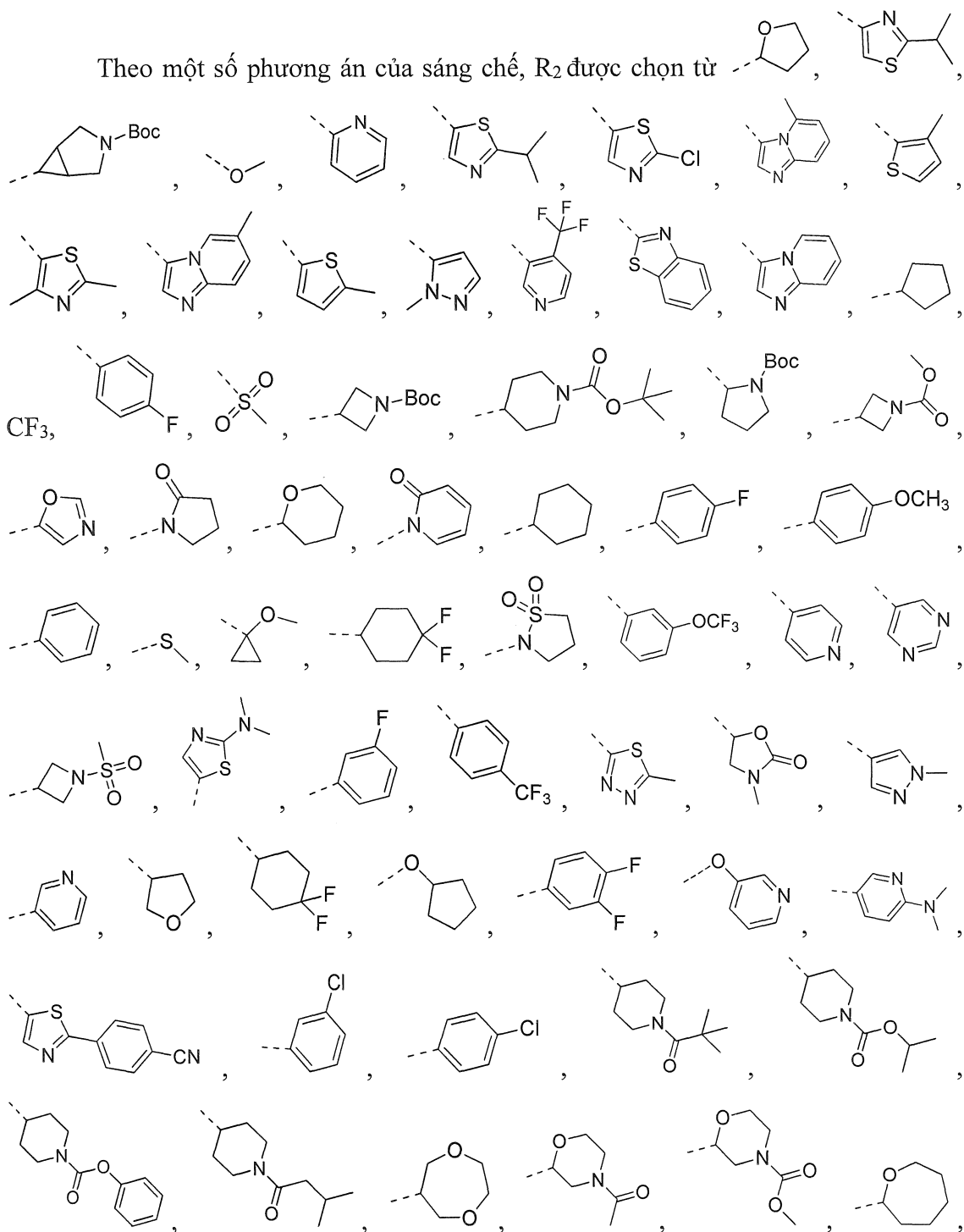
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkoxy, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, pyridyl, benzimidazolyl, thienyl, pyrazolyl, benzothiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridyl, metyl, C₁₋₃ alkylthio, C₁₋₃ alkyl-S(=O)₂-, xyclopentyl, phenyl, azetidyl, piperidyl, pyrrolidyl, oxazolyl, 2-oxo-pyrrolidyl, 2(1*H*)-oxo-pyridyl, xyclohexyl, xyclopropyl, 1,1-dioxo-isothiazolidyl, pyrimidyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 2-oxo-oxazolidyl, tetrahydropyranyl, xyclopentyl-O-, pyridyl-O-, oxepanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepanyl và morpholyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

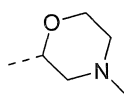
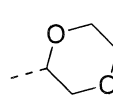
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm CH₃,



,  và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ

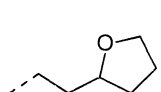
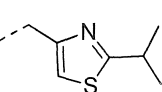
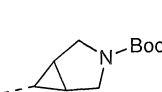
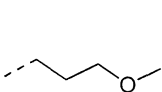
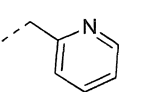


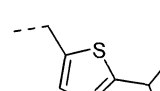
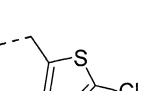
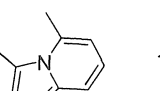
 và , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

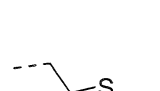
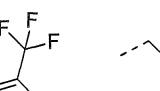
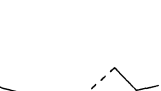
Theo một số phương án của sáng chế, L_1 hoặc là liên kết đơn, CH_2 , , hoặc , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

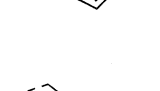
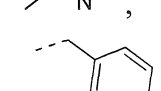
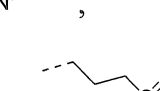
Theo một số phương án của sáng chế, R_3 là H, CH_3 hoặc $-CH_2CH_3$, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

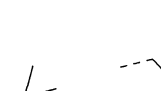
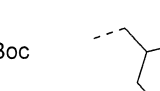
Theo một số phương án của sáng chế, gốc $-L_1-R_2$ được chọn từ nhóm bao gồm

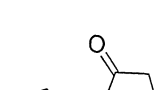
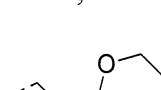
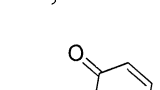
, , , , ,

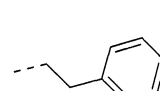
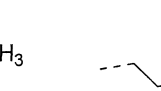
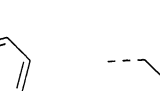
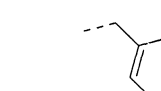
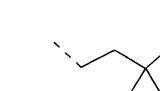
, , , , ,

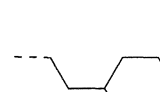
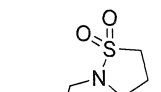
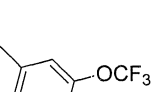
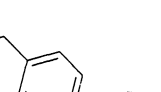
, , , , ,

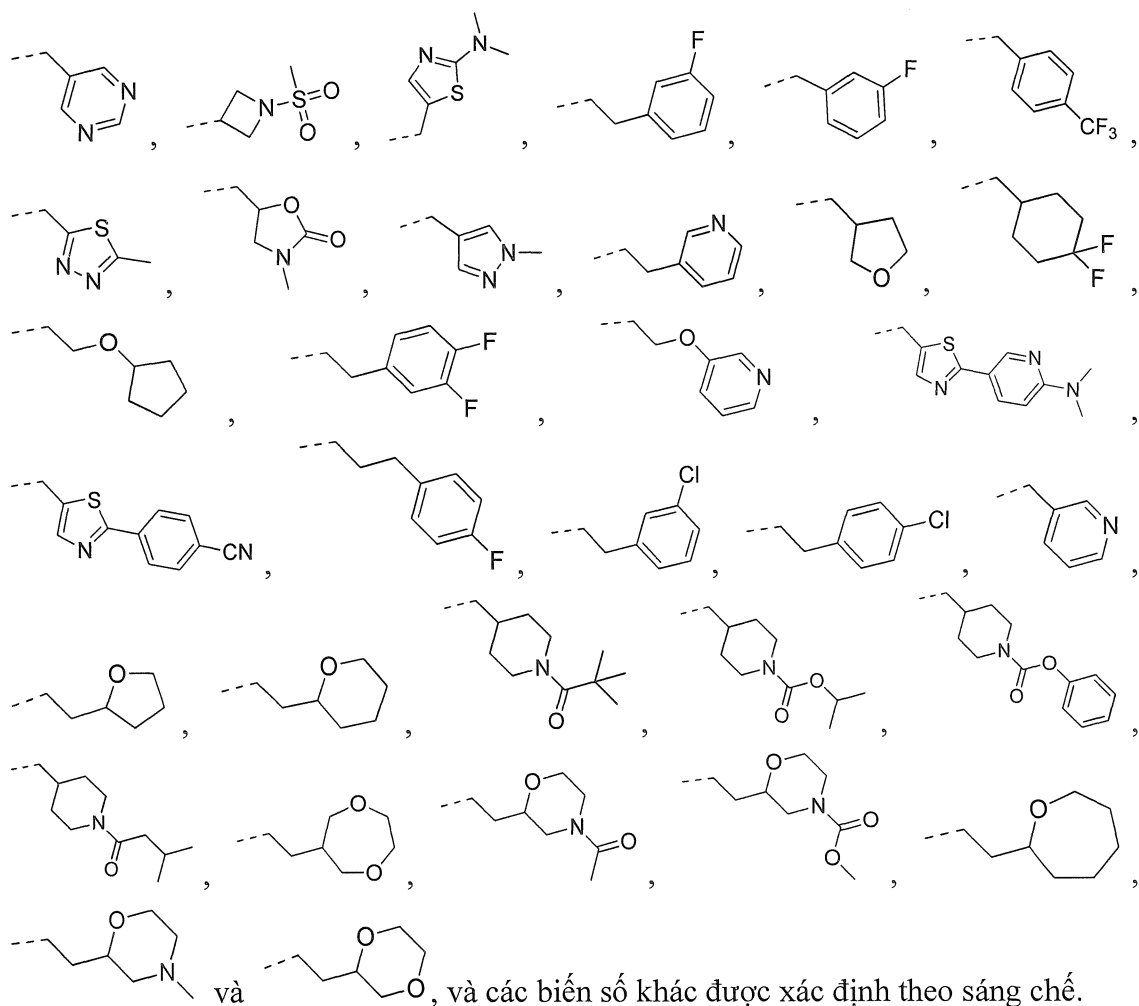
, , , , ,

, , , , ,

, , , , ,

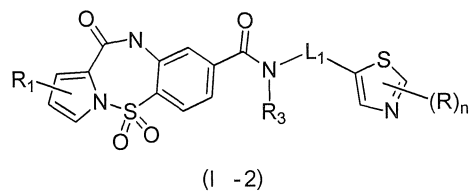
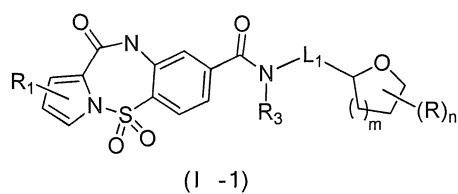
, , , , ,

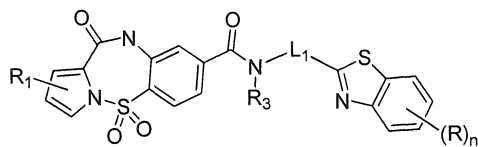
, , , , ,



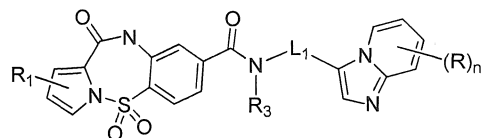
Các phương án khác có thể đạt được bằng cách kết hợp tùy ý các biến số trên đây theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất trên đây, chất đồng phân của nó hoặc muối được dung của nó được chọn từ nhóm bao gồm:

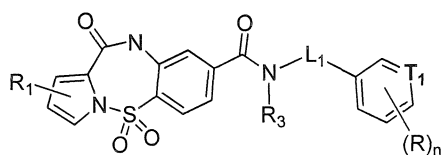




(I -3)

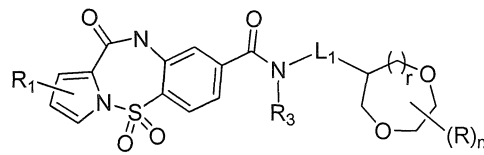


(I -4)



(I -5)

và



(I -6)

trong đó,

m là 1, 2 hoặc 3;

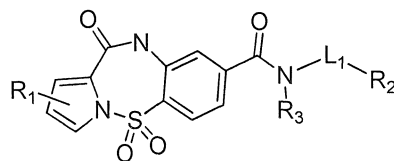
n là 1 hoặc 2;

r là 0 hoặc 1;

T₁ là N hoặc CH;

R, L₁, R₁ và R₃ được xác định theo sáng chế.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó,



(I)

L₁ là liên kết đơn hoặc -C₁₋₆ alkyl-;

R₁ là H, Cl, F, Br hoặc C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ heteroalkyl, heterocycloalkyl 4 đến 8 cạnh và heteroaryl 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

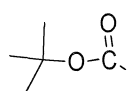
R₃ là H hoặc C₁₋₃ alkyl;

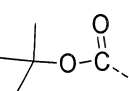
R là H, Cl, F, Br, NH₂ hoặc OH, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkyl và C₁₋₆ alkyl-O-C(=O)-, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R';

R' được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, Br và NH₂;

mỗi "hetero" trong heteroxycloalkyl 4 đến 8 cạnh và heteroaryl 5 đến 10 cạnh độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -O-, -NH- và N;

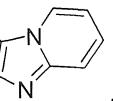
trong trường hợp bất kỳ trong các trường hợp trên đây, số lượng của nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập là 1, 2 hoặc 3.

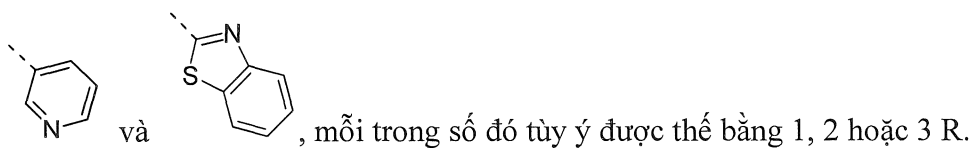
Theo một số phương án của sáng chế, R là H, Cl, F, Br, NH₂ hoặc OH, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH₃,  và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R'.

Theo một số phương án của sáng chế, R được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, Br, NH₂, OH, CH₃, CN, ,  và .

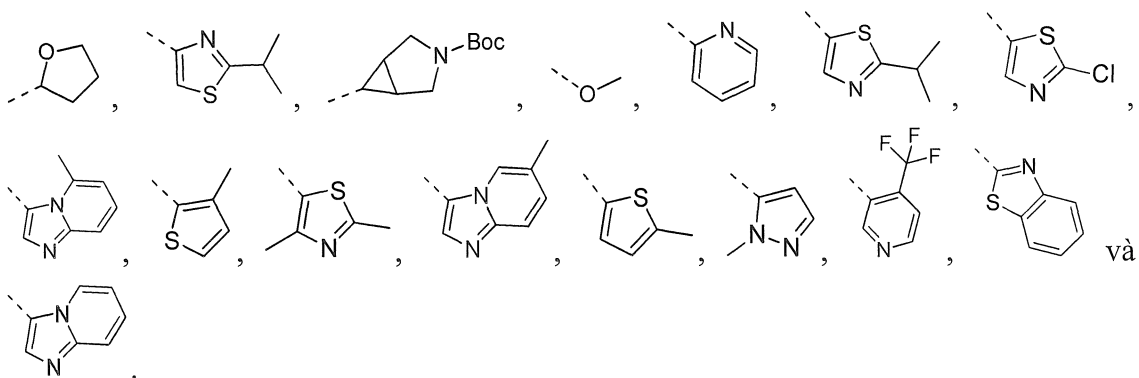
Theo một số phương án của sáng chế, R₁ được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, Br, Me và Et.

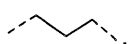
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkoxy, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, pyridyl, benzimidazolyl, thienyl, pyrazolyl, benzothiazolyl và imidazo[1,2-a]pyridyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm , , , , , , , , , and .

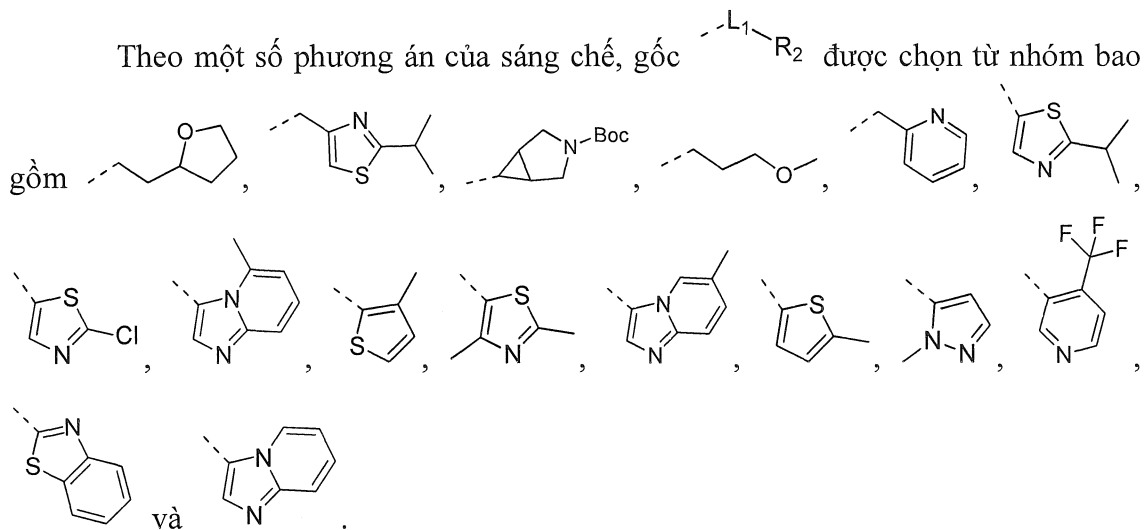


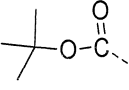
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm



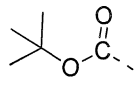
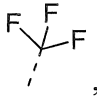
Theo một số phương án của sáng chế, L₁ là liên kết đơn, CH₂,  hoặc .

Theo một số phương án của sáng chế, R₃ là H, CH₃ hoặc -CH₂CH₃.



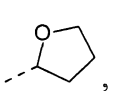
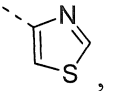
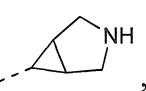
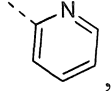
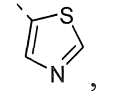
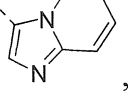
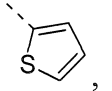
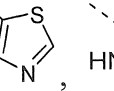
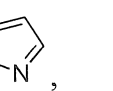
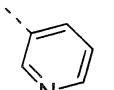
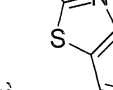
Theo một số phương án của sáng chế, R là H, Cl, F, Br, NH₂ hoặc OH, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH₃,  và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R', và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

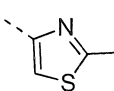
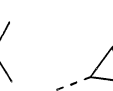
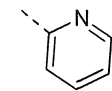
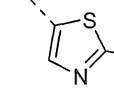
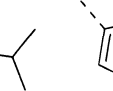
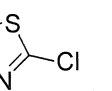
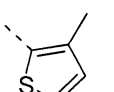
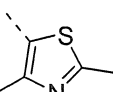
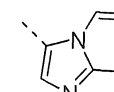
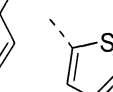
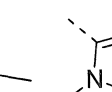
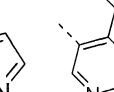
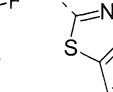
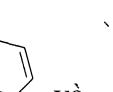
Theo một số phương án của sáng chế, R được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F,

Br, NH₂, OH, CH₃, ,  và , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

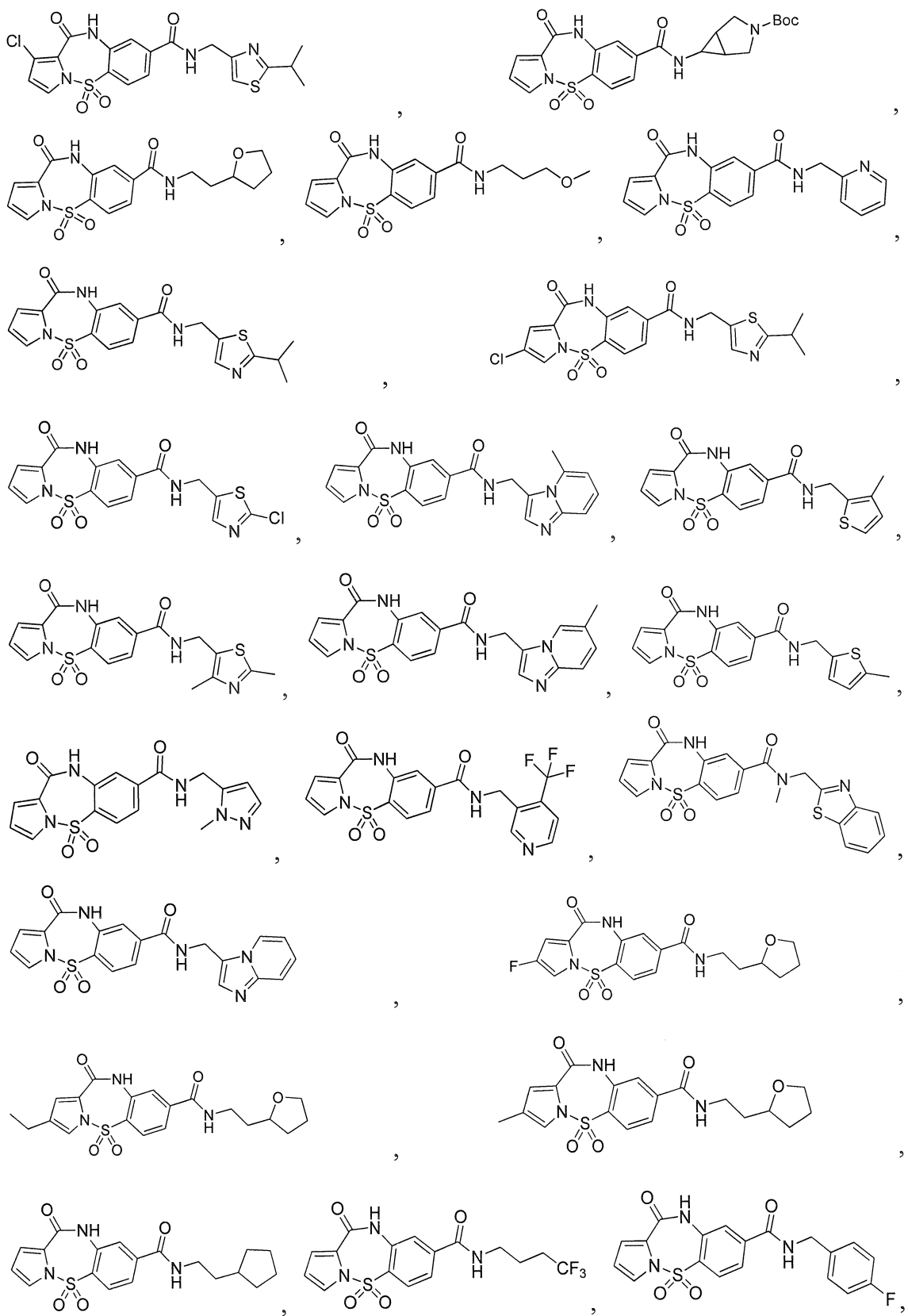
Theo một số phương án của sáng chế, R₁ được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, Br, Me và Et, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

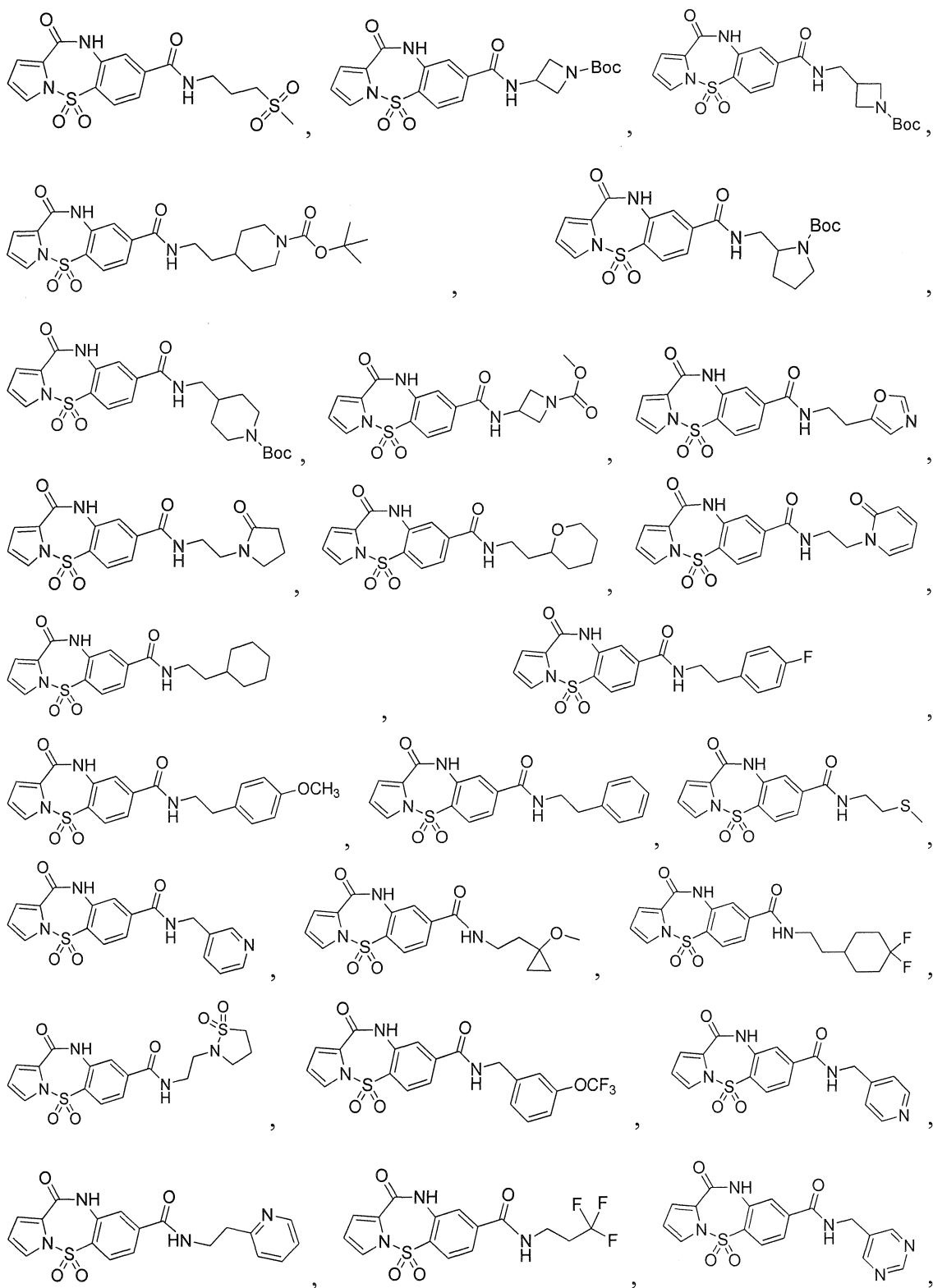
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkoxy, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, pyridyl, benzimidazolyl, thienyl, pyrazolyl, benzothiazolyl và imidazo[1,2-a]pyridyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

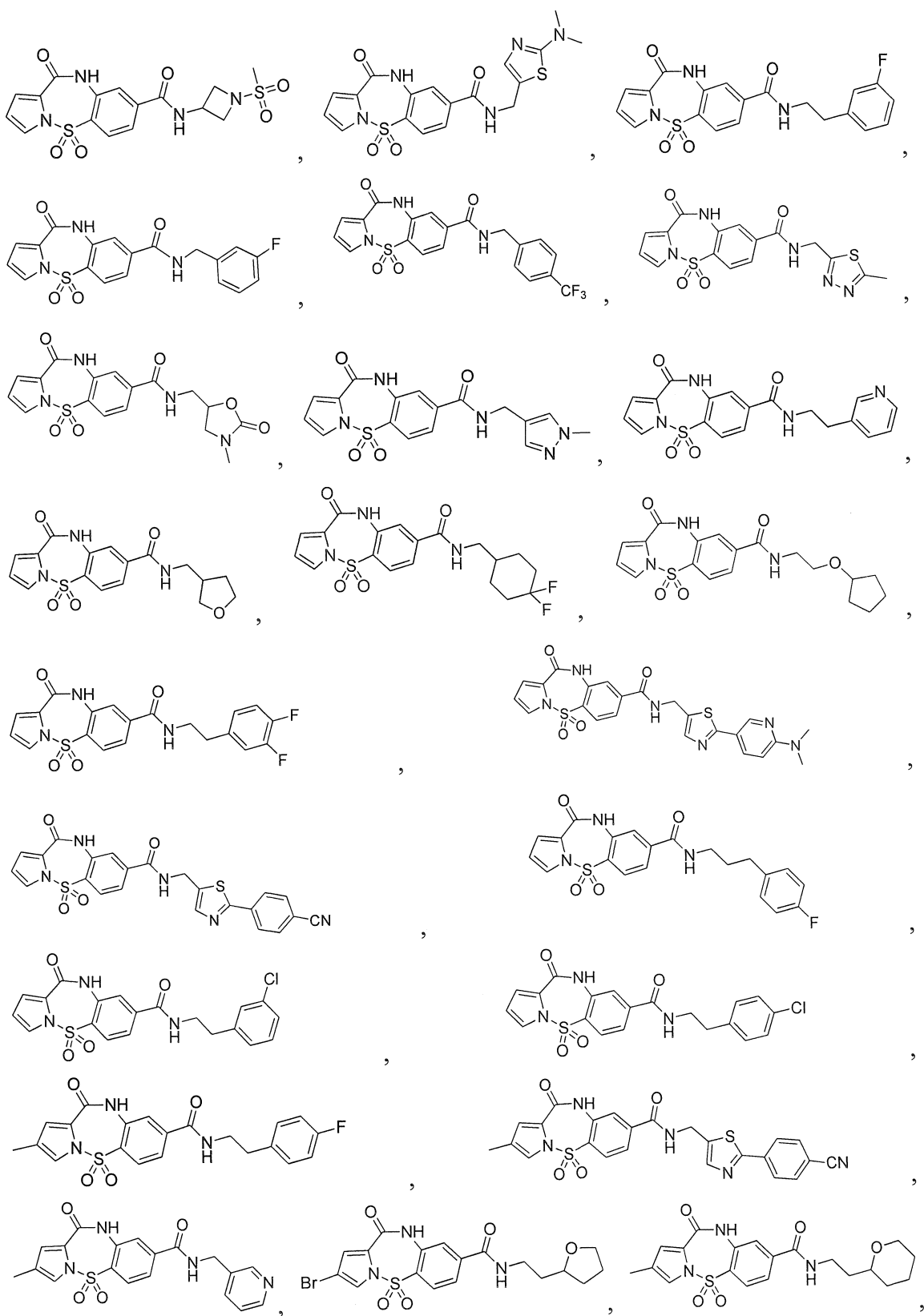
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm , , , , , , , , , ,  và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R, và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

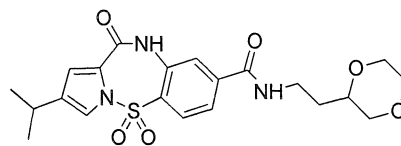
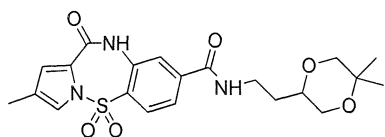
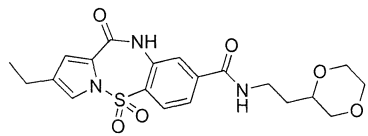
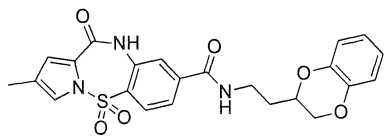
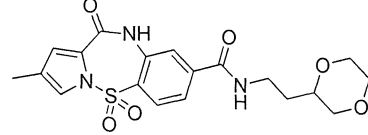
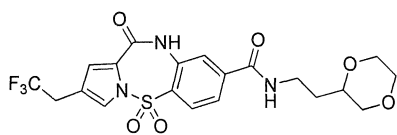
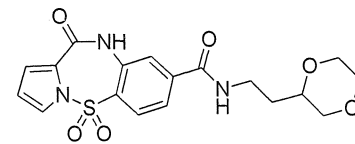
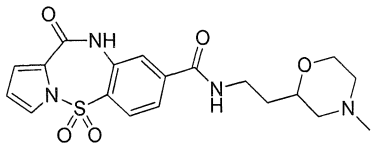
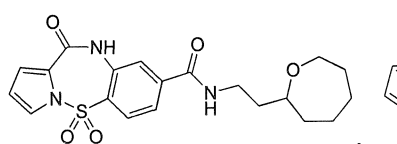
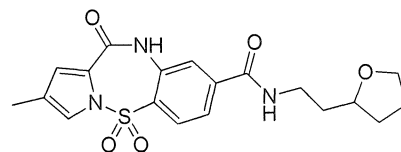
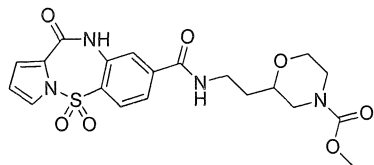
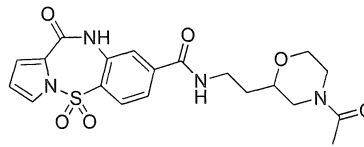
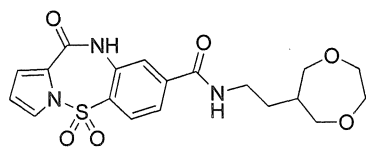
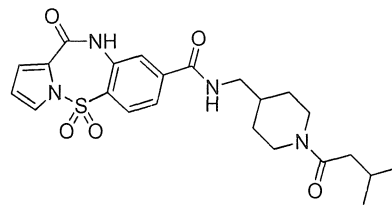
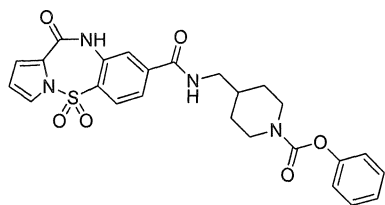
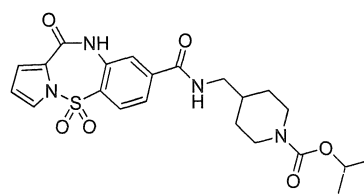
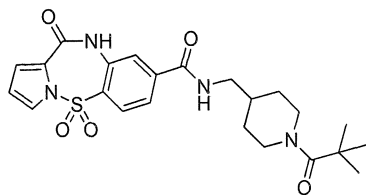
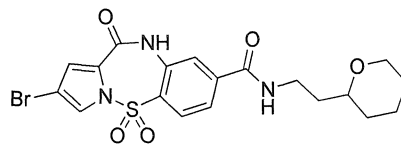
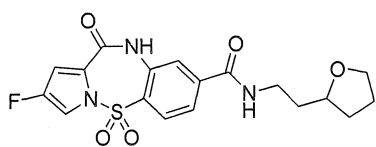
Theo một số phương án của sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm , , , , , , , , , , , , , ,  và , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, L₁ là liên kết đơn, CH₂,  hoặc , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.



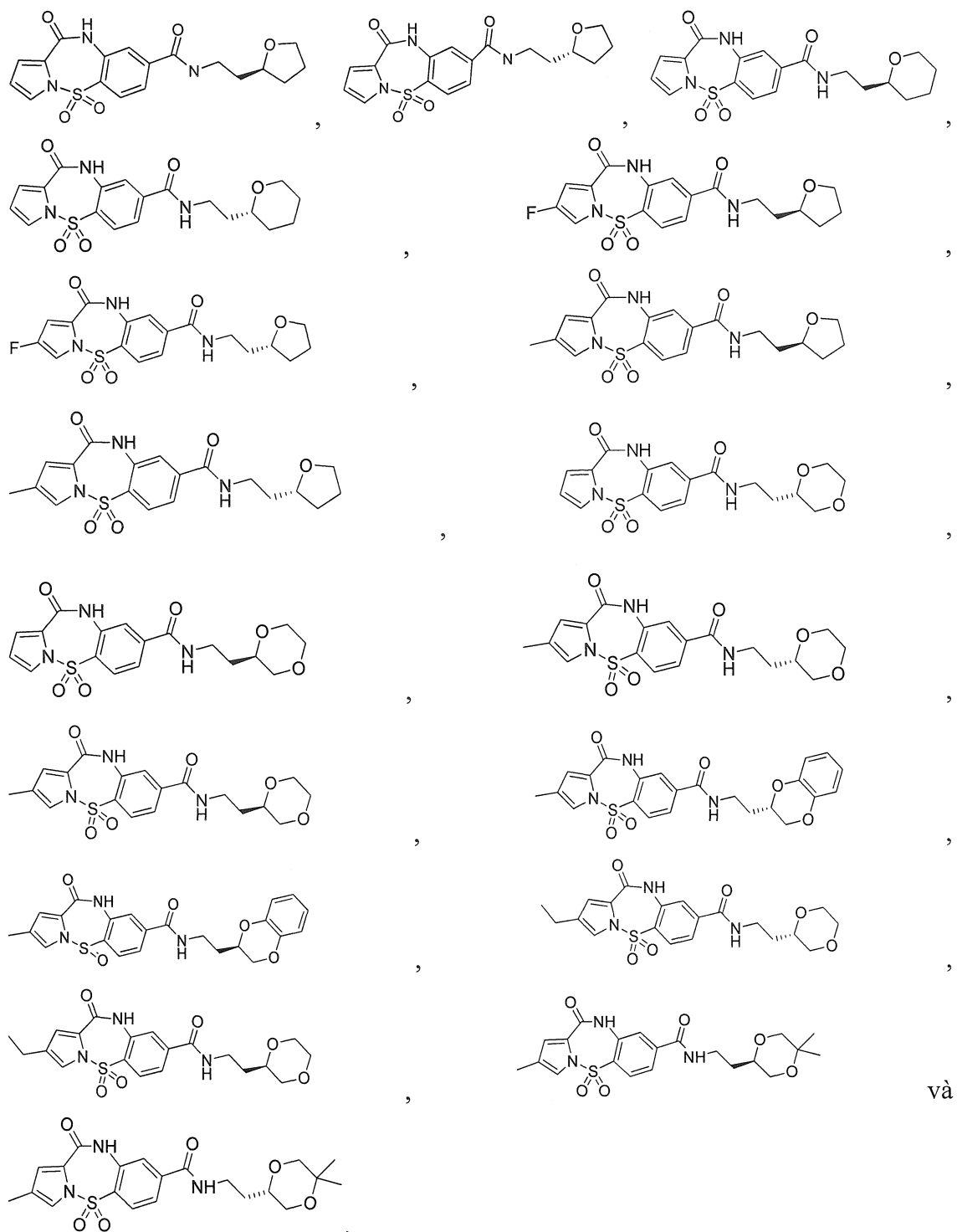






hoặc

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất này, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm:



và

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất này, chất đồng phân của nó hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất này, chất đồng phân của nó hoặc

muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc điều trị bệnh liên quan đến HBV.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng được phẩm nêu trên trong sản xuất thuốc điều trị bệnh liên quan đến HBV.

Hiệu quả đạt được

Giống như một loại thuốc chống viêm gan B mới, hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế đáng kể đối với HBV, đặc tính dược động học tốt trong thông số đơn hoặc thông số một phần trên chó, và tác dụng *in vivo* tốt, và thể hiện tác dụng phụ thuộc liều.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Mức ADN virus viêm gan B trong huyết tương; đường gãy khúc 1 đề cập đến dung dịch 10% Solutol chứa nước làm đối chứng trắng được sử dụng 1 lần một ngày (QD) bằng ống dẫn thức ăn vào trong dạ dày (PO); đường gãy khúc 2 đề cập đến hợp chất thử nghiệm WX325 được sử dụng 2 lần một ngày (BID) với khoảng thời gian giữa các lần là 8 giờ bằng ống dẫn thức ăn vào trong dạ dày (PO) với liều lượng 15 mg/kg; đường gãy khúc 3 đề cập đến hợp chất thử nghiệm WX325 được sử dụng 2 lần một ngày (BID) với khoảng thời gian giữa các lần là 8 giờ bằng ống dẫn thức ăn vào trong dạ dày (PO) với liều lượng 50 mg/kg; đường gãy khúc 5 đề cập đến hợp chất thử nghiệm WX325 được sử dụng 2 lần một ngày (BID) với khoảng thời gian giữa các lần là 8 giờ bằng ống dẫn thức ăn vào trong dạ dày (PO) với liều lượng 150 mg/kg; đường gãy khúc 6 đề cập đến Tenofovir (TDF) làm hợp chất đối chứng dương được sử dụng 2 lần một ngày (BID) với khoảng thời gian giữa các lần là 8 giờ bằng ống dẫn thức ăn vào trong dạ dày (PO) với liều lượng 15 mg/kg; LLOQ đề cập đến giới hạn dưới phát hiện; ngày sau liều đầu tiên đề cập đến số ngày sử dụng.

Fig. 2: Mức ADN virus viêm gan B trong gan tại ngày thứ 28; Lưu ý là: QD đề cập đến 1 lần một ngày; BID đề cập đến 2 lần một ngày; MPK đề cập đến mg/kg; Chất dẫn đề cập đến đối chứng trắng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ khi được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế có những ý nghĩa như sau. Thuật ngữ hoặc mệnh đề cụ thể không nên hiểu là mập mờ hoặc không rõ ràng khi không có định nghĩa cụ thể, mà nên được hiểu theo nghĩa thông thường. Khi tên một thương hiệu xuất hiện ở đây, mục đích của nó là đề cập đến thương phẩm tương ứng của nó hoặc thành phần hoạt tính của nó. Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều, mà thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô của người và động vật trong phạm vi đánh giá y học tin cậy mà không gây ra độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến muối của hợp chất theo sáng chế mà được điều chế bằng cách cho hợp chất có nhóm thể cụ thể theo sáng chế phản ứng với axit hoặc bazơ tương đối không độc. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức axit tương đối, muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ của bazơ trong dung dịch tinh khiết hoặc dung môi trơ thích hợp. Muối cộng bazơ được dụng bao gồm muối của natri, kali, canxi, amoni, amin hữu cơ hoặc magie hoặc các muối tương tự. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức bazơ tương đối, muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ của axit trong dung dịch tinh khiết hoặc dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ của muối cộng axit được dụng bao gồm muối axit vô cơ, trong đó axit vô cơ bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit carbonic, bicarbonat, axit phosphoric, monohydro phosphat, dihydro phosphat, axit sulfuric, hydro sulfat, axit hydroiodic, axit phosphorơ, và các axit tương tự; và muối axit hữu cơ, trong đó axit hữu cơ bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit isobutyric, axit maleic, axit malonic, axit benzoic, axit suxinic, axit suberic, axit fumaric, axit lactic, axit mandelic, axit phthalic, axit benzensulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit xitric, axit tartaric, và axit metansulfonic, và các axit tương tự; và muối của axit amin (như arginin và axit amin tương tự), và muối của axit hữu cơ như axit glucuronic và các muối tương tự. Một số hợp chất cụ thể theo sáng chế mà

chứa nhóm chức axit và nhóm chức bazơ có thể được chuyển hóa thành muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ bất kỳ.

Muối được dùng theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc gốc bazơ bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, muối này có thể được điều chế bằng cách tạo phản ứng giữa dạng bazơ hoặc axit tự do của hợp chất với lượng tỷ lệ của axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài dạng muối, hợp chất được đề xuất bởi sáng chế còn tồn tại ở dạng tiền dược chất. Tiền dược chất của hợp chất được mô tả ở đây là hợp chất mà dễ dàng trải qua thay đổi hóa học trong điều kiện sinh lý để chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, tiền dược chất có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp hóa học hoặc sinh hóa học trong môi trường *in vivo*.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa hoặc dạng solvat hóa, bao gồm dạng hydrat hóa. Thông thường, dạng solvat hóa là tương đương với dạng không solvat hóa, và cả hai dạng này được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể có dạng đồng phân hình học hoặc dạng đồng phân lập thể cụ thể. Sáng chế đề xuất toàn bộ các hợp chất này, bao gồm đồng phân *cis* và *trans*, đồng phân đối quang (-)- và (+)-, đồng phân đối quang (*R*)- và (*S*)-, đồng phân không đối quang, đồng phân (*D*), đồng phân (*L*), và hỗn hợp racemat và các hỗn hợp khác, ví dụ, hỗn hợp được làm giàu đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang, toàn bộ đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Nhóm thế như alkyl có thể có thêm nguyên tử cacbon không đối. Toàn bộ các đồng phân này và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “đồng phân đối quang” hoặc “đồng phân quang học” đề cập đến các đồng phân lập thể là ảnh qua gương của nhau.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “đồng phân *cis-trans*” hoặc “đồng phân

hình học” được tạo ra bởi sự mất khả năng quay tự do của liên kết đôi hoặc liên kết đơn của các nguyên tử cacbon trên vòng.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “đồng phân không đối quang” đề cập đến các đồng phân lập thể trong đó các phân tử có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và không phải là ảnh qua gương của nhau.

Trừ khi có quy định khác, “(D)” hoặc “(+)” đề cập đến sự quay phải, “(L)” hoặc “(-)” đề cập đến sự quay trái, “(DL)” hoặc “(±)” đề cập đến sự racemic hóa.

Trừ phi được xác định theo cách khác, cấu hình tuyệt đối của tâm đồng phân lập thể được thể hiện bằng liên kết liên tục hình nón cụt () và liên kết nét đứt hình nón cụt (), và cấu hình tương đối của tâm đồng phân lập thể được thể hiện bằng liên kết liên tục hình đường thẳng () và liên kết nét đứt hình đường thẳng (). Đường lượn sóng () thể hiện cho liên kết liên tục hình nón cụt () hoặc liên kết nét đứt hình nón cụt (), hoặc thể hiện liên kết liên tục hình đường thẳng () hoặc liên kết nét đứt hình đường thẳng ().

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể thể hiện cụ thể. Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ “chất hỗn biến” hoặc “dạng hỗn biến” đề cập đến thực tế các đồng phân chức khác nhau trong trạng thái cân bằng động học tại nhiệt độ trong phòng và có thể nhanh chóng chuyển hóa lẫn nhau. Nếu có các chất hỗn biến (ví dụ, trong dung dịch), thì trạng thái cân bằng hóa học các chất hỗn biến này có thể đạt được. Ví dụ, các chất hỗn biến proton (còn được biết là chất hỗn biến di biến proton) bao gồm các chuyển hóa lẫn nhau do sự chuyển vị của proton, như sự đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin. Chất hỗn biến hóa trị bao gồm sự chuyển đổi lẫn nhau của một số electron liên kết. Ví dụ cụ thể của hiện tượng hỗn biến keto-enol là sự chuyển đổi qua lại giữa hai chất hỗn biến của pentan-2,4-dion và 4-hydroxypent-3-en-2-on.

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ “được làm giàu trong một đồng phân”, “làm giàu đồng phân”, “được làm giàu trong một đồng phân đối quang” hoặc “làm giàu đồng phân đối quang” đề cập đến hàm lượng của một đồng phân trong các đồng

phân hoặc trong các đồng phân đối quang ít hơn 100%, và hàm lượng của đồng phân hoặc đồng phân đối quang này là 60% hoặc hơn, hoặc 70% hoặc hơn, hoặc 80% hoặc hơn, hoặc 90% hoặc hơn, hoặc 95% hoặc hơn, hoặc 96% hoặc hơn, hoặc 97% hoặc hơn, hoặc 98% hoặc hơn, hoặc 99% hoặc hơn, hoặc 99,5% hoặc hơn, hoặc 99,6% hoặc hơn, hoặc 99,7% hoặc hơn, hoặc 99,8% hoặc hơn, hoặc 99,9% hoặc hơn.

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ “sự vượt quá của đồng phân” hoặc “sự vượt quá của đồng phân đối quang” đề cập đến sự khác nhau giữa tỷ lệ phần trăm của hai đồng phân hoặc của hai đồng phân đối quang. Ví dụ, trong đó, hàm lượng của một đồng phân trong các đồng phân hoặc trong các đồng phân đối quang là 90%, và đồng phân còn lại là 10%, do đó sự vượt quá của đồng phân hoặc của đồng phân đối quang (giá trị ee - ee value) là 80%.

Đồng phân (*R*) và (*S*) hoạt quang, hoặc đồng phân *D* và *L* có thể được điều chế bằng cách sử dụng tổng hợp không đối xứng (chiral synthesis) hoặc các chất phản ứng không đối xứng hoặc các kỹ thuật thông thường khác. Để thu được một loại đồng phân đối quang của hợp chất cụ thể theo sáng chế, thì đồng phân đối quang mong muốn tinh khiết này có thể thu được bằng cách tổng hợp không đối xứng hoặc hoạt động dẫn xuất của nhóm phụ trợ không đối xứng sau đó phân tách hỗn hợp không đối quang thu được và cắt đi nhóm phụ trợ này. Theo cách khác, khi phân tử chứa nhóm chức bazơ (như amino) hoặc nhóm chức axit (như carboxyl), thì hợp chất này phản ứng với axit hoặc bazơ hoạt quang thích hợp để tạo thành muối của đồng phân không đối quang mà sau đó được đưa vào phân tích không đối quang bằng phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra đồng phân đối quang tinh khiết. Ngoài ra, chất đồng phân đối quang và đồng phân không đối quang thường được phân lập bằng sắc ký mà sử dụng pha ổn định không đối xứng và tùy ý kết hợp bằng phương pháp dẫn xuất hóa học (như carbamat được tạo ra từ amin). Hợp chất theo sáng chế có thể chứa tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều hơn một nguyên tử tạo thành hợp chất này. Ví dụ, hợp chất này có thể được đánh dấu phóng xạ bằng đồng vị phóng xạ, như triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc C-14 (^{14}C). Một ví dụ nữa là, hydro có thể được thay thế bằng hydro nặng để tạo thành thuốc được đơteri hóa, và liên kết tạo

bởi bari và cacbon thì mạnh hơn hydro và cacbon thông thường. So với thuốc không được đơteri hóa, thuốc được đơteri hóa có các tác dụng phụ giảm và sự ổn định thuốc tăng, tác dụng tăng cường và chu kỳ bán rã sinh học của thuốc được kéo dài. Toàn bộ các thay đổi khác nhau về đồng vị của hợp chất theo sáng chế, dù có tính phóng xạ hay không, thì đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

“Tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” nghĩa là sự kiện hoặc tình trạng thay thế có thể có thể xảy ra nhưng không cần thiết phải xảy ra, nghĩa là thuật ngữ này bao gồm trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình trạng xảy ra và trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình trạng không xảy ra.

Thuật ngữ “được thế” nghĩa là một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro trên nguyên tử cụ thể được thay thế bởi phần tử thế, bao gồm đơteri và các biến thể hydro, miễn là hóa trị của nguyên tử cụ thể trên là bình thường và hợp chất được thế ổn định. Khi phần tử thế là oxy (như là, =O), nó có nghĩa là hai nguyên tử hydro được thế. Các vị trí trên vòng thơm không thể được thế bằng keton. Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là nguyên tử có thể được thế bằng phần tử thế hoặc không, trừ phi được xác định theo cách khác, loại và số phần tử thế có thể là bất kỳ miễn là có thể đạt được về mặt hóa học.

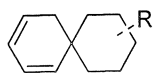
Khi biến số bất kỳ (như R) xảy ra nhiều hơn 1 lần trong kết cấu hoặc cấu trúc của hợp chất, thì định nghĩa về biến đổi đó ở mỗi lần xảy ra là độc lập. Do đó, ví dụ, nếu một nhóm được thế bởi từ 0 R đến 2 R, thì nhóm này có thể tùy ý được thế bằng đến hai R, trong đó định nghĩa về R ở mỗi lần xảy ra là độc lập. Ngoài ra, việc kết hợp của nhóm thế và/hoặc biến thể của nó được diễn ra chỉ khi kết hợp này tạo nên hợp chất ổn định.

Khi số lượng của nhóm liên kết bằng 0, như $-(CRR)_0-$, nó có nghĩa là nhóm liên kết này là liên kết đơn.

Khi một trong các biến số này được chọn từ liên kết đơn, thì nó có nghĩa là hai nhóm liên kết bởi liên kết đơn này được kết nối trực tiếp. Ví dụ, khi L trong A-L-Z thế

hiện liên kết đơn, thì cấu trúc của A-L-Z thực tế là A-Z.

Khi một nhóm thế bị khuyết, nó có nghĩa là nhóm thế đó không tồn tại. Ví dụ, khi X bị khuyết trong A-X, thì cấu trúc của A-X thực tế là A. Khi liên kết của một nhóm thế có thể liên kết chéo với nhiều hơn một nguyên tử trên một vòng, thì nhóm thế này có thể liên kết với nguyên tử bất kỳ của vòng này. Ví dụ, đơn vị cấu trúc

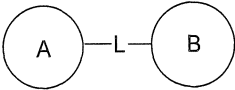


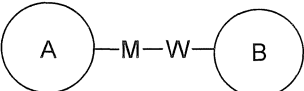
hoặc

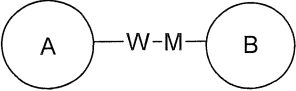


có nghĩa là nhóm thế R có thể nằm tại vị trí bất kỳ trên

xyclohexyl hoặc xyclohexadien. Khi phần tử thế có tính liệt kê không chỉ ra tại nguyên tử nào mà nó được gắn kết vào nhóm được thế, thì phần tử thế này có thể được liên kết tại nguyên tử bất kỳ của nó. Ví dụ, khi pyridyl là phần tử thế, nó có thể được liên kết vào nhóm được thế tại phân tử cacbon bất kỳ trên vòng pyridin. Khi nhóm liên kết có tính liệt kê không chỉ ra chiều liên kết, thì chiều liên kết là bất kỳ, ví dụ, nhóm liên kết

L được chứa trong  là -MW-, sau đó -MW- có thể liên kết vòng A

và vòng B để tạo thành  theo chiều giống với chiều đọc từ

trái sang phải, và tạo thành  theo chiều ngược với chiều đọc từ trái sang phải. Việc kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến thể của chúng được diễn ra chỉ khi việc kết hợp này có thể tạo nên hợp chất ổn định.

Trừ phi được xác định theo cách khác, thuật ngữ “hetero” thể hiện cho nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại (ví dụ, nhóm nguyên tử bao gồm nguyên tử khác loại), bao gồm nguyên tử ngoại trừ cacbon (C) và hydro (H) và nhóm nguyên tử bao gồm nguyên tử khác loại trên đây, ví dụ, bao gồm oxy (O), nitơ (N), lưu huỳnh (S), silicon (Si), germani (Ge), nhôm (Al), bo (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, và nhóm bao gồm -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- và -S(=O)N(H)-, mỗi trong số đó tùy ý được thế.

Trừ phi được xác định theo cách khác, thuật ngữ “vòng” đề cập đến xycloalkyl,

heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroxycloalkynyl, aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế. Vòng như vậy bao gồm vòng đơn, vòng đôi, vòng xoắn, vòng dung hợp hoặc vòng có cầu nối. Số lượng nguyên tử trên vòng thường được xác định như số cạnh của vòng, ví dụ, “vòng có 5 đến 6 cạnh” có nghĩa là có 5 đến 7 nguyên tử được sắp xếp trên vòng. Trừ phi được xác định theo cách khác, vòng này tùy ý chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Do đó, “vòng có 5 đến 6 cạnh” bao gồm, ví dụ, phenyl, pyridinyl và piperidinyl; mặt khác, thuật ngữ “vòng heteroxycloalkyl có 5 đến 7 cạnh” bao gồm pyridyl và piperidinyl, nhưng ngoại trừ phenyl. Thuật ngữ “vòng” còn bao gồm hệ vòng chứa ít nhất một vòng, trong đó mỗi vòng độc lập đáp ứng định nghĩa trên đây.

Trừ phi được xác định theo cách khác, thuật ngữ “dị vòng” hoặc “vòng khác loại” đề cập đến vòng dạng một vòng, dạng hai vòng hoặc dạng ba vòng ổn định chứa nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại, mà có thể là no, không no một phần hoặc không no (thơm) và có thể chứa các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng khác loại mà độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó chất dị vòng bất kỳ trên đây có thể được dung hợp thành vòng benzen để tạo thành vòng dạng hai vòng. Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hoá (như là, NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (như là, N hoặc NR, trong đó R là H hoặc các phần tử thế khác đã được xác định trong bản mô tả này). Chất dị vòng có thể được gắn kết vào nhóm bên của nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon để tạo thành cấu trúc ổn định. Nếu hợp chất thu được ổn định, thì chất dị vòng được mô tả trong bản mô tả này có thể có sự thay thế tại vị trí cacbon hoặc nitơ. Nguyên tử nitơ trên chất dị vòng này tùy ý được tạo cấu trúc bậc bốn. Trong một phương án được ưu tiên, khi tổng số nguyên tử S và O của chất dị vòng nhiều hơn 1, thì nguyên tử khác loại này không kề nhau. Trong một phương án được ưu tiên khác, tổng số nguyên tử S và O của chất dị vòng không nhiều hơn 1. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm” hoặc “heteroaryl” đề cập đến vòng thơm dị vòng dạng một vòng 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc dạng hai vòng hoặc dạng hai vòng 7, 8, 9 hoặc 10 cạnh mà chứa các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử

vòng khác loại độc lập được chọn từ N, O và S. Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (như là, N hoặc NR, trong đó R là H hoặc các nhóm thế khác đã được xác định trong bản mô tả này). Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (như là, NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Đáng chú ý là tổng số nguyên tử S và O của chất dị vòng thơm là không nhiều hơn một. Vòng có cầu nối cũng được bao gồm trong định nghĩa của chất dị vòng. Vòng có cầu nối được tạo thành khi một hoặc nhiều hơn một nguyên tử (ví dụ, C, O, N hoặc S) liên kết hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liền kề. Vòng có cầu nối được ưu tiên bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ và một nhóm cacbon-nitơ. Đáng chú ý là cầu nối luôn chuyển hóa vòng dạng vòng đơn thành vòng dạng vòng ba. Trong vòng có cầu nối, nhóm thế trên vòng có thể còn có mặt trên cầu nối.

Các ví dụ của hợp chất dị vòng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzomercaptofuranyl, benzomercaptophenyl, benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benzotetrazolyl, benzoisoxazolyl, benzoisothiazolyl, benzoimidazoliny, carbazolyl, 4*aH*-carbazolyl, carboliny, chromanyl, chromen, cinnoliny, decahydroquinoliny, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, 1*H*-indazolyl, indolenyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3*H*-indolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoindoliny, isoquinoliny, isothiazolyl, isoxazolyl, metylendioxyphenyl, morpholiny, naphthyridiny, octahydro-isoquinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, hydroxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridiny, phenanthroliny, phenazin, phenothiazin, benzoxanthiny, phenoloxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazoliny, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-imidazolyl, pyrido-thiazolyl, pyridiny, pyrolidinyl, pyroliny, 2*H*-pyrolyl, pyrolyl, quinazoliny, quinoliny, 4*H*-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, tetrahydrofuranyl,

tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, tetrazoly, 6*H*-1,2,5-thiadiaziny, 1,2,3-thiadiazoly, 1,2,4-thiadiazoly, 1,2,5-thiadiazoly, 1,3,4-thiadiazoly, thianthreny, thiazoly, isothiazolylthieny, thieno-oxazoly, thieno-thiazoly, thieno-imidazoly, thieny, triaziny, 2*H*-1,2,3-triazoly, 1*H*-1,2,4-triazoly, 4*H*-1,2,4-triazoly và xanthy. Cũng được bao gồm là các hợp chất vòng dung hợp và các hợp chất spiro.

Trừ phi được xác định theo cách khác, thuật ngữ “hydrocarbyl” hoặc thuật ngữ cấp dưới của nó (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, và aryl, v.v...), tự bản thân nó hoặc như một phần của nhóm thế khác, đề cập đến mạch nhánh, thẳng hoặc gốc hydrocarbon mạch vòng hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Chúng có thể no hoàn toàn (ví dụ, alkyl), không no đơn nguyên hoặc không no đa nguyên (ví dụ, alkenyl, alkynyl, và aryl), có thể được thế một lần, hai lần hoặc được thế nhiều lần, có thể có hóa trị một (ví dụ, metyl), hóa trị hai (ví dụ, metylen) hoặc đa hóa trị (ví dụ, metenyl), có thể còn bao gồm nhóm hóa trị hai hoặc nhóm đa hóa trị, có số lượng nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, C₁-C₁₂ chỉ thị cho 1 đến 12 nguyên tử cacbon, C₁₋₁₂ được chọn từ C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂; C₃₋₁₂ được chọn từ C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂). Thuật ngữ “hydrocarbyl” bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở hydrocarbyl béo và hydrocarbyl thơm. Hydrocarbyl béo bao gồm hydrocarbyl mạch thẳng và mạch vòng, cụ thể bao gồm nhưng không bị giới hạn ở alkyl, alkenyl, và alkynyl. Hydrocarbyl thơm bao gồm như không bị giới hạn ở hydrocarbyl thơm 6 đến 12 cạnh như phenyl, naphthyl và tương tự. Theo một số phương án, thuật ngữ “hydrocarbyl” đề cập đến nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc sự kết hợp của chúng mà có thể no hoàn toàn, không no đơn nguyên hoặc không no đa nguyên, và có thể bao gồm nhóm hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Các ví dụ của nhóm hydrocarbyl no bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, xyclohexyl, (xyclohexyl)metyl, xyclopropylmetyl, và thể tương đồng hoặc đồng phân của *n*-amyl, *n*-hexyl, *n*-heptyl, *n*-octyl và các nhóm nguyên tử khác. Hydrocarbyl không no có một hoặc nhiều hơn một liên kết đôi hoặc liên kết ba. Các ví dụ của alkyl không no bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, vinyl, 2-propenyl, butenyl, crotyl,

2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), etynyl, 1-propynyl và 3-propynyl, 3-butynyl, và nhiều thể tương đồng và đồng phân cao hơn.

Trừ phi được xác định theo cách khác, thuật ngữ “heterohydrocarbyl” hoặc thuật ngữ cấp dưới của nó (như heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, và heteroaryl, v.v...), tự bản thân nó hoặc như một phần của phân tử thể khác, đề cập đến nhóm hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng ổn định hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng, mà có số lượng nguyên tử cacbon xác định và ít nhất một nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, thuật ngữ “heteroalkyl” tự bản thân nó hoặc trong sự kết hợp với thuật ngữ khác đề cập đến gốc hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh ổn định hoặc sự kết hợp của chúng mà có số lượng nguyên tử cacbon xác định và ít nhất một nguyên tử khác loại. Trong một phương án cụ thể, nguyên tử khác loại được chọn từ B, O, N và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ tùy ý được tạo cấu trúc bậc bốn. Nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại có thể nằm tại vị trí bên trong bất kỳ của heterohydrocarbyl, bao gồm vị trí mà tại đó hydrocarbyl gắn kết với phần còn lại của phân tử. Nhưng các thuật ngữ “alkoxy”, “alkylamino” và “alkylthio” (hoặc thioalkyl) được sử dụng theo nghĩa thông thường và đề cập đến nhóm alkyl được kết nối với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy, nguyên tử amino hoặc nguyên tử lưu huỳnh tương ứng. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ và $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Đến hai nguyên tử khác loại kề nhau có thể có mặt, như, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “xyclohydrocarbyl”, “heteroxyclohydrocarbyl” hoặc thuật ngữ cấp dưới của nó (như aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroxycloalkynyl, v.v...) tự bản thân nó hoặc trong sự kết hợp với thuật ngữ khác đề cập đến “hydrocarbyl” hoặc “heterohydrocarbyl” mạch vòng. Ngoài ra, đối với heterohydrocarbyl hoặc heteroxyclohydrocarbyl (ví dụ, heteroalkyl, và

heteroxycloalkyl), một nguyên tử khác loại có thể chiếm vị trí mà tại đó chất dị vòng gắn kết với vị trí còn lại của phân tử. Các ví dụ của xycloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, 3-xyclohexenyl, xycloheptyl và tương tự. Các ví dụ không giới hạn của heteroxycloalkyl bao gồm 1-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl), 1-piperidiny, 2-piperidiny, 3-piperidiny, 4-morpholiny, 3-morpholiny, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydro-thiophen-2-yl, tetrahydro-thiophen-3-yl, 1-piperaziny và 2-piperaziny.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “heteroxycloalkyl”, tự bản thân nó hoặc trong sự kết hợp với các thuật ngữ khác, đề cập đến “heteroalkyl” mạch vòng tương ứng. Ngoài ra, trong trường hợp của “heteroxycloalkyl”, một nguyên tử khác loại có thể chiếm vị trí mà tại đó dị vòng gắn kết với vị trí còn lại của phân tử. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl này là heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh; trong các phương án khác, heteroxycloalkyl này là heteroxycloalkyl 5 đến 6 cạnh. Các ví dụ của heteroxycloalkyl này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, azetidiny, oxetany, thioheterobutyl, pyrrolidiny, pyrazolidiny, imidazolidiny, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany, piperidiny, piperaziny, morpholiny, dioxoalkyl, dithiaalkyl, isoxazolidiny, isothiazolidiny, 1,2-oxaziny, 1,2-thiaziny, hexahydropyridaziny, homopiperaziny, homopiperidiny hoặc oxetany.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkyl” đề cập đến nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có thể được thế một lần (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{F}$) hoặc được thế nhiều lần (ví dụ, $-\text{CF}_3$), có thể có hóa trị một (ví dụ, metyl), hóa trị hai (ví dụ, metylen) hoặc đa hóa trị (ví dụ, metenyl). Các ví dụ của alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), propyl (như *n*-propyl và isopropyl), butyl (như *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl), pentyl (như *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl) và tương tự.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkenyl” đề cập đến nhóm alkyl có một hoặc nhiều hơn một liên kết đôi cacbon-cacbon tại vị trí bất kỳ trên mạch, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Các ví dụ của alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl,

butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, và tương tự.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkynyl” đề cập đến nhóm alkyl có một hoặc nhiều hơn một liên kết ba cacbon-cacbon tại vị trí bất kỳ trên mạch, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Các ví dụ của alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, và tương tự.

Trừ khi có quy định khác, xycloalkyl bao gồm hydrocarbyl vòng hoặc đa vòng ổn định bất kỳ, và nguyên tử cacbon bất kỳ được bão hòa, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Các ví dụ của xycloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, norbornanyl, [2.2.2]bixyclooctan, [4.4.0]bixyclodecanyl và tương tự.

Trừ khi có quy định khác, xycloalkenyl bao gồm hydrocarbyl vòng hoặc đa vòng ổn định bất kỳ có một hoặc nhiều hơn một liên kết đơn cacbon-cacbon không no tại vị trí bất kỳ trên vòng, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Các ví dụ của xycloalkenyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopentenyl, xyclohexenyl và tương tự.

Trừ khi có quy định khác, xycloalkynyl bao gồm hydrocarbyl mạch vòng hoặc đa vòng ổn định bất kỳ có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon tại vị trí bất kỳ trên vòng, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” tự bản thân nó hoặc như một phần của nhóm thế khác đề cập đến nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot. Ngoài ra, thuật ngữ “haloalkyl” có nghĩa bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ “halo(C₁-C₄)alkyl” có nghĩa bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 4-clobutyl, 3-bromopropyl và tương tự. Các ví dụ của haloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở triflometyl, triclometyl, pentafloretyl và pentacloetyl.

Thuật ngữ “alkoxy” thể hiện alkyl bất kỳ được xác định trên đây có số lượng

nguyên tử cacbon xác định được gắn kết bằng cầu nối oxy. Trừ phi được xác định theo cách khác, C₁₋₆ alkoxy bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ và C₆ alkoxy. Các ví dụ của alkoxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, *n*-pentyloxy và S-pentyloxy.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “aryl” đề cập đến nhóm thế thơm không no đa nguyên, có thể được thế một lần, được thế hai lần hoặc được thế nhiều lần, có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị, có thể là vòng đơn hoặc vòng đa (ví dụ một đến ba vòng; trong đó ít nhất một vòng là thơm), mà được dung hợp với nhau hoặc được kết nối cộng hóa trị. Thuật ngữ “heteroaryl” đề cập đến aryl (hoặc vòng) bao gồm một đến bốn nguyên tử khác loại. Trong ví dụ mô tả, nguyên tử khác loại được chọn từ B, O, N và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ tùy ý được tạo cấu trúc bậc bốn. Heteroaryl có thể gắn kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử khác loại. Các ví dụ không giới hạn của aryl hoặc heteroaryl bao gồm phenyl, naphthyl, biphenyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, oxazolyl, phenyl-oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzothiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, indolyl, isoquinolyl, quinoxaliny, quinolyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 4-biphenyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 3-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, pyrazinyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-phenyl-4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-benzothiazolyl, purinyl, 2-benzimidazolyl, 5-indolyl, 1-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 2-quinoxaliny, 5-quinoxaliny, 3-quinolyl và 6-quinolyl. Phần tử thế của bất kỳ hệ vòng aryl và heteroaryl trên đây được chọn từ phần tử thế chấp nhận được được mô tả dưới đây.

Trừ khi có quy định khác, khi aryl kết hợp với các thuật ngữ khác (như aryloxy, arylthio, arylalkyl), aryl bao gồm vòng aryl và heteroaryl như được xác định trên đây. Do đó, thuật ngữ “aralkyl” có nghĩa bao gồm nhóm (ví dụ, benzyl, phenetyl, pyridylmetyl, v.v...) mà ở đó aryl được gắn kết với alkyl, bao gồm alkyl nơi mà nguyên tử cacbon (ví dụ, metylen) được thay thế bởi nguyên tử như oxy, ví dụ, phenoxymetyl,

2-pyridyloxy, 3-(1-naphthyloxy)propyl, và tương tự.

Thuật ngữ “nhóm dời chuyển” đề cập đến nhóm chức hoặc nguyên tử mà có thể được thay thế bởi nhóm chức khác hoặc nguyên tử bằng phản ứng thế (như phản ứng thế lực). Ví dụ, các nhóm dời chuyển điển hình bao gồm triflat; clo, brom và iot; nhóm sulfonat, như mesylat, tosylat, *p*-bromobenzenesulfonat, *p*-toluensulfonat và tương tự; acyloxy, như axetoxy, trifloaxetoxy và tương tự.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở “nhóm bảo vệ amino”, “nhóm bảo vệ hydroxy” hoặc “nhóm bảo vệ thio”. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amino” đề cập đến nhóm bảo vệ phù hợp để ngăn chặn phản ứng phụ trên nitơ của amino. Các nhóm bảo vệ amino điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: formyl; acyl, như alkanoyl (ví dụ, axetyl, tricloaxetyl hoặc trifloaxetyl); alkoxycarbonyl, như *tert*-butoxycarbonyl (Boc); arylmetoxycarbonyl như benzyloxycarbonyl (Cbz) và 9-fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc); arylmetyl như benzyl (Bn), trityl (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxyphenyl)metyl; silyl như trimetylsilyl (TMS) và *tert*-butyldimetylsilyl (TBS) và tương tự. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ hydroxy” đề cập đến nhóm bảo vệ phù hợp để ngăn chặn phản ứng phụ trên hydroxy. Các nhóm bảo vệ hydroxy điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: alkyl như metyl, etyl và *tert*-butyl; acyl như alkanoyl (ví dụ, axetyl); arylmetyl như benzyl (Bn), *p*-metoxybenzyl (PMB), 9-fluorenylmetyl (Fm), và diphenylmetyl (benzhydryl, DPM); silyl như trimetylsilyl (TMS) và *tert*-butyl dimetyl silyl (TBS) và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bởi các phương pháp tổng hợp khác nhau được biết đến rộng rãi đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm phương án có tính liệt kê sau đây, phương án được hình thành bởi phương án có tính liệt kê sau đây với sự kết hợp với các phương pháp tổng hợp hóa học khác và sự thay thế tương đương được biết đến rộng rãi đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương án được ưu tiên bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở phương án theo sáng chế.

Toàn bộ các dung môi được sử dụng theo sáng chế có bán trên thị trường.

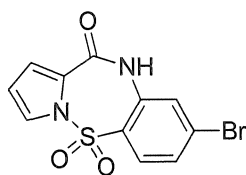
Sáng chế này chấp nhận các từ viết tắt như sau: “Aq” đề cập đến nước; “HATU” đề cập đến *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflorophosphat; “EDC” đề cập đến *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua; “*m*-CPBA” đề cập đến axit 3-cloperoxybenzoic; “eq” đề cập đến đương lượng; “CDI” đề cập đến carbonyldiimidazol; “DCM” đề cập đến diclometan; “PE” đề cập đến ete dầu mỏ; “DIAD” đề cập đến diisopropyl azodicarboxylat; “DMF” đề cập đến *N,N*-dimetylformamit; “DMSO” đề cập đến dimetyl sulfoxit; “EtOAc” đề cập đến etyl axetat; “EtOH” đề cập đến etanol; “MeOH” đề cập đến metanol; “CBz” đề cập đến benzyloxycarbonyl, là nhóm bảo vệ amin; “BOC” đề cập đến *tert*-butylcarbonyl, là nhóm bảo vệ amin; “HOAc” đề cập đến axit axetic; “NaCNBH₃” đề cập đến natri xyanoborohydrit; “r.t.” đề cập đến nhiệt độ trong phòng; “O/N” đề cập đến qua đêm; “THF” đề cập đến tetrahydrofuran; “Boc₂O” đề cập đến di-*tert*-butyldicarbonat; “TFA” đề cập đến axit trifloaxetic; “DIPEA” đề cập đến diisopropyletylamin; “SOCl₂” đề cập đến thionyl clorua; “CS₂” đề cập đến cacbon disulfit; “TsOH” đề cập đến axit *p*-toluensulfonic; “NFSI” đề cập đến *N*-flo-*N*-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit; “NCS” đề cập đến 1-clopyrolidin-2,5-dion; “*n*-Bu₄NF” đề cập đến tetrabutylamoni florua; “iPrOH” đề cập đến 2-propanol; “mp” đề cập đến điểm nóng chảy; “LDA” đề cập đến diisopropylamino lithi; “EDCI” đề cập đến carbodiimit; “HOBT” đề cập đến 1-hydroxybenzotriazol; “Pd(dppf)Cl₂” đề cập đến [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]palladi diclorua; “MgSO₄” đề cập đến magie sulfat; “DMAP” đề cập đến 4-dimetylaminopyridin; “EEDQ” đề cập đến 2-etoxy-1-etoxy-carbonyl-1,2-dihydroquinolin; “LAWESSON'S” đề cập đến 2,4-bis(*p*-metoxyphenyl)-1,3-dithio-diphosphetan-2,4 sulfit (chất phản ứng Lawson); “TEA” đề cập đến trietanolamin; “TosCl” đề cập đến *p*-toluensulfonyl clorua; “Et₃N” đề cập đến trietylamin; “BF₃·Et₂O” đề cập đến boron triflorua eterat; “Raney-Ni” đề cập đến niken Raney; “PPh₃” đề cập đến triphenylphosphin; “IPA” đề cập đến isopropanol; “DPBS” đề cập đến nước muối đậm phosphat dulbecco; “DIEA” đề cập đến *N,N*-diisopropyletylamin; “Pd(PPh₃)₄” đề cập đến tetrakis(triphenylphosphin)paladi; “*t*-BuOK” đề cập đến kali *tert*-butoxit.

Các hợp chất được đặt tên thủ công hoặc bằng phần mềm ChemDraw®, các hợp chất có bán trên thị trường sử dụng tên danh mục của nhà cung cấp.

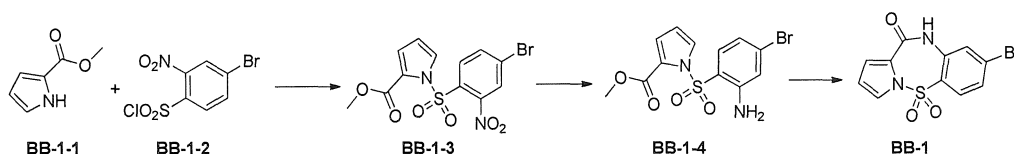
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa thêm cho sáng chế, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn với các ví dụ này. Sáng chế được mô tả chi tiết ở phần này, và các phương án cụ thể của sáng chế cũng được đề cập, đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, sự thay đổi và cải tiến các phương án của sáng chế rõ ràng vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

Phương án tham chiếu 1: Phân đoạn **BB-1**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **BB-1-3**

BB-1-1 (40 g, 319,68 mmol) được thêm vào bình ba cổ dung tích 3 L đã được làm khô sơ bộ trong khí quyển nitơ, và sau đó thêm tetrahydrofuran (500 mL). Dung dịch chứa kali *tert*-butoxit trong tetrahydrofuran (1 M, 479,52 mL) được thêm từng giọt ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc thêm từng giọt, dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Sau 15 phút, dung dịch chứa **BB-1-2** (115,28 g, 383,62 mmol) trong tetrahydrofuran (500 mL) được thêm chậm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trên ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc thêm từng giọt, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 4,5 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước (600 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (1 L x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng

natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dung môi được loại bỏ bằng bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô chứa **BB-1-3**. Sản phẩm thô này được làm nhão để tạo ra **BB-1-3**. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 8,29 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,65 (dd, J =2,0, 3,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J =1,9, 3,6 Hz, 1H), 6,36 (t, J =3,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H).

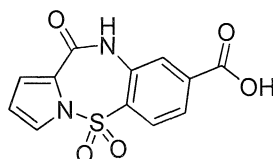
Bước 2: Tổng hợp hợp chất **BB-1-4**

Bột sắt (21,02 g, 376,45 mmol) được thêm vào dung dịch chứa **BB-1-3** (29,30 g, 75,29 mmol) trong axit axetic (200,00 mL) ở 18°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng lọc, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được thu lại và giá trị pH của dịch lọc được điều chỉnh đến 7-8 bằng natri bicarbonat bão hoà, sau đó được chiết và tách. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dung môi được loại bỏ bằng bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô chứa **BB-1-4**. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra **BB-1-4** (15 g). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 7,61 (dd, J =2,0, 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J =1,9, 3,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J =1,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J =1,8, 8,8 Hz, 1H), 6,23 (t, J =3,4 Hz, 1H), 5,15 (br s, 2H), 3,69 (s, 3H).

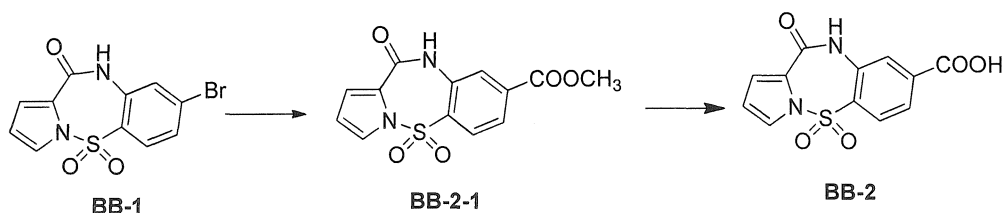
Bước 3: Tổng hợp hợp chất **BB-1**

BB-1-4 (57 g, 158,69 mmol) được hoà tan trong toluen (50 mL), và thêm dung dịch chứa trimethylaluminum (2 M, 79,34 mL) trong toluen. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 110°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào 4 L nước, và sau đó được chiết bằng lượng lớn etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dung môi được loại bỏ bằng bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra **BB-1** (48 g). ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,16 (s, 1H), 7,91 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 3H), 7,15 (dd, J =1,6, 3,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J =3,4 Hz, 1H).

Phương án tham chiếu 2: Phân đoạn **BB-2**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **BB-2-1**

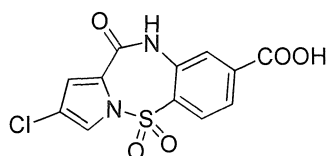
BB-1 (6 g, 18,34 mmol), triethylamin (1,86 g, 18,34 mmol, 2,54 mL), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,50 g, 1,83 mmol) và dung môi chứa metanol (360 mL), DMF (36,00 mL) được thêm vào bình hydro hoá đã được làm khô. Sau khi hoàn thành việc thêm, khí CO được dẫn vào hệ phản ứng, và khuấy ở 80°C trong 12 giờ dưới 50 psi. Sau khi hệ phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, metanol và DMF được loại bỏ bằng bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được hoà tan trong etyl axetat (800 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (300 mL x 2 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra **BB-2-1**. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,27 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,17 (dd, *J*=1,7, 3,4 Hz, 1H), 6,56 (t, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,97-3,82 (m, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **BB-2**

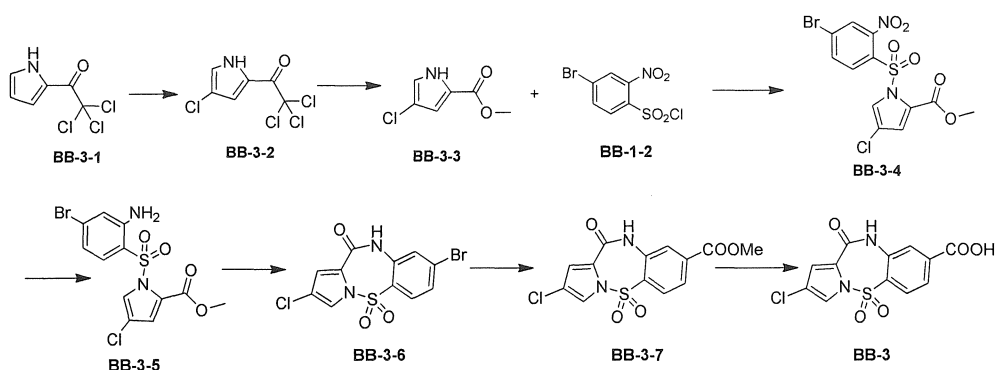
Vật liệu thô **BB-2-1** (1,5 g, 4,90 mmol), lithi hydroxit monohydrat (205 mg, 4,90 mmol), tetrahydrofuran (15 mL) và nước (3 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô. Sau đó dung dịch phản ứng trong bình được khuấy trong bể dầu ở 60°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ THF, sau đó thêm 20

mL nước. Giá trị pH được điều chỉnh đến khoảng 3 bằng 2 M axit clohydric loãng. Các chất rắn được kết tủa và được thu lại bằng cách lọc để tạo ra **BB-2**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,26 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=1,5, 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=1,8, 3,1$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=1,7, 3,6$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J=3,4$ Hz, 1H).

Phương án tham chiếu 3: Phân đoạn **BB-3**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **BB-3-2**

BB-3-1 (10,00 g, 47,07 mmol) và cloroform (50,00 mL) được thêm vào bình dung tích 250 mL đã được làm khô sơ bộ ở 0°C , và sau đó thêm từng giọt sulfuryl clorua (12,71 g, 94,14 mmol, 9,41 mL). Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá đã tan (100 mL), và pha nước được chiết bằng diclometan (100 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa đến trung tính bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **BB-3-2**, được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **BB-3-3**

BB-3-2 (10,00 g, 40,50 mmol) và metanol (100 mL) được thêm vào bình dung tích 250 mL đã được làm khô sơ bộ, và sau đó thêm natri metoxit (2,63 g, 48,60 mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ trong khí quyển nitơ. Sau khi loại bỏ metanol bằng bay hơi dưới áp suất giảm, hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (100 mL). Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (40 mL) và nước muối bão hòa (30 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra **BB-3-3**. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ = 9,17 (br s, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 6,82 (dd, $J=1,8, 2,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **BB-3-4**

Kali *tert*-butoxit (1 M, 62,68 mL) và tetrahydrofuran (30 mL) được thêm vào bình ba cổ dung tích 250 mL đã được làm khô sơ bộ trong khí quyển nitơ, và sau đó thêm chậm từng giọt dung dịch chứa **BB-3-3** (4,00 g, 25,07 mmol, 1,00 đương lượng) trong tetrahydrofuran (40 mL) ở 0°C. Sau khi hệ phản ứng được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 15 phút, thêm chậm từng giọt dung dịch chứa **BB-1-2** (15,07 g, 50,14 mmol) trong tetrahydrofuran (10,00 mL) ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 4,5 giờ trong khí quyển nitơ. Phản ứng được dừng bằng thêm nước (150 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ tetrahydrofuran, pha nước được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra **BB-3-4**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,53 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J=1,9, 8,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **BB-3-5**

BB-3-4 (300,00 mg, 708,18 μmol) và axit axetic (3,00 mL) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ, và sau đó thêm bột sắt (197,76 mg, 3,54 mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 40 phút trong khí quyển

nitơ. Sau khi hệ phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch bão hoà của natri bicarbonat chứa nước được thêm từng giọt vào hệ phản ứng cho đến khi giá trị pH bằng 6. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (15 mL x 3 lần), được rửa bằng nước muối bão hoà (20 mL x 2 lần), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm **BB-3-5**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,23 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=1,9, 8,8$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất **BB-3-6**

BB-3-5 (1,00 g, 2,54 mmol) và toluen (10 mL) được thêm vào bình dung tích 50 mL đã được làm khô sơ bộ, và sau đó thêm dung dịch chứa trimethylaluminum (2,5 M, 1,52 mL) trong toluen. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 1,5 giờ trong khí quyển nitơ. Sau khi hệ phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, nước (30 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng để dừng phản ứng, và chất rắn màu vàng nhạt kết tủa. 2 M axit clohydric được thêm từng giọt cho đến khi chất rắn này được hoà tan hoàn toàn. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (75 mL x 2 lần), và pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm **BB-3-6**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,33 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,21 (d, $J=1,8$ Hz, 1H).

Bước 6: Tổng hợp hợp chất **BB-3-7**

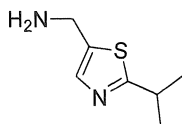
BB-3-6 (170,00 mg, 470,13 μmol), triethylamin (71,36 mg, 705,20 μmol), 97,75 μL), Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (38,39 mg, 47,01 μmol) và metanol (10 mL), DMF (1,00 mL) được thêm vào bình hydro hoá đã được làm khô sơ bộ. Sau khi hoàn thành việc thêm, khí cacbon monoxit được dẫn vào hệ phản ứng và dung dịch phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ dưới 50 psi. Hệ phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ metanol và DMF để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra **BB-3-7**. ^1H

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 13,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,53 - 11,36 (m, 1H), 8,16 (d, J =8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J =1,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J =1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

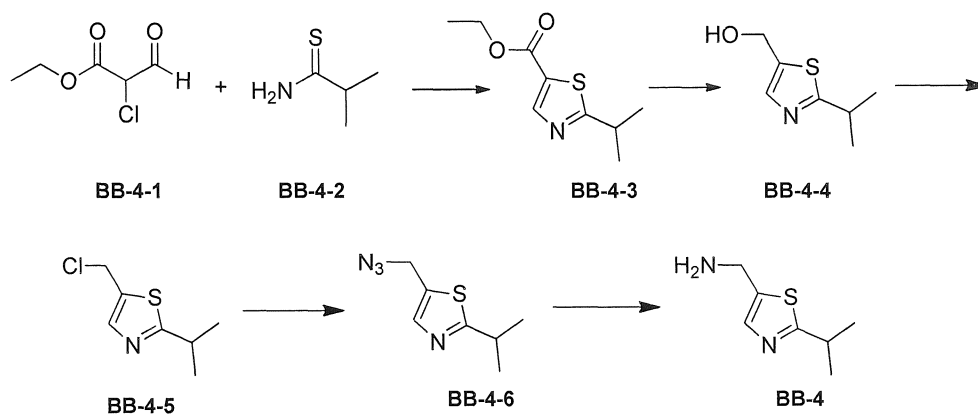
Bước 7: Tổng hợp hợp chất **BB-3**

BB-3-7 (50,00 mg, 146,74 μ mol), axit clohydric loãng (6 M, 300,00 μ L) và dioxan (600,00 μ L) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 58 giờ trong khí quyển nitơ, sau đó được lọc để tạo ra sản phẩm **BB-3**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 13,79 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,13 (d, J =8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H).

Phương án tham chiếu 4: Phân đoạn **BB-4**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **BB-4-3**

Hợp chất **BB-4-1** (2,90 g, 19,26 mmol), **BB-4-2** (1,45 g, 14,06 mmol) và MgSO_4 (4,82 g, 40,06 mmol) được hoà tan trong etanol (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 85°C và được khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung

dịch bão hoà của natri carbonat chứa nước (30 mL), sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng dung dịch nước bão hoà của natri clorua (10 mL x 2 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc và loại bỏ dung môi bằng bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được phân lập bằng sắc ký cột để tạo ra **BB-4-3**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,30 (s, 1H), 4,29 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 1,34 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **BB-4-4**

Dung dịch chứa **BB-4-3** (1,7 g, 8,53 mmol) trong tetrahydrofuran (5,00 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa lithi tetrahydroaluminum (809,39 mg, 21,33 mmol) trong tetrahydrofuran (5,00 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 5°C trong 2 giờ, sau đó được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy thêm 12 giờ. Natri sulfat chứa nước tinh thể được thêm vào hỗn hợp phản ứng để dừng phản ứng, sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng lượng lớn etyl axetat, và dịch lọc được thu lại. Dịch lọc được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc và loại bỏ dung môi bằng bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra **BB-4-4**, được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ = 7,47 (s, 1H), 4,61 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 1,30 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **BB-4-5**

DMAP (15,52 mg, 127,00 μmol) và triethylamin (385,53 mg, 3,81 mmol, 528,12 μL) được thêm vào dung dịch chứa **BB-4-4** (200,00 mg, 1,27 mmol) trong diclometan (3,00 mL) ở 0°C, và sau đó thêm từng giọt metansulfonyl clorua (218,22 mg, 1,91 mmol, 147,45 μL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt từ từ đến 25°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước (5 mL), sau đó chiết bằng diclometan (10 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc và loại bỏ dung môi bằng bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra **BB-4-5**, được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo.

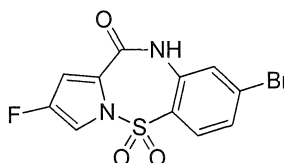
Bước 4: Tổng hợp hợp chất **BB-4-6**

Natri azit (148,22 mg, 2,28 mmol) được thêm vào dung dịch chứa **BB-4-5** (200,00 mg, 1,14 mmol) trong DMF (2,00 mL) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch bão hoà của natri carbonat chứa nước (2,0 mL), sau đó chiết bằng etyl axetat (5 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom và được rửa bằng natri clorua bão hoà, được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc và loại bỏ dung môi bằng bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được phân lập bằng sắc ký lớp mỏng để tạo ra **BB-4-6**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7,76 - 7,59 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,26 (td, J =6,8, 13,7 Hz, 1H), 1,32 (d, J =6,8 Hz, 6H).

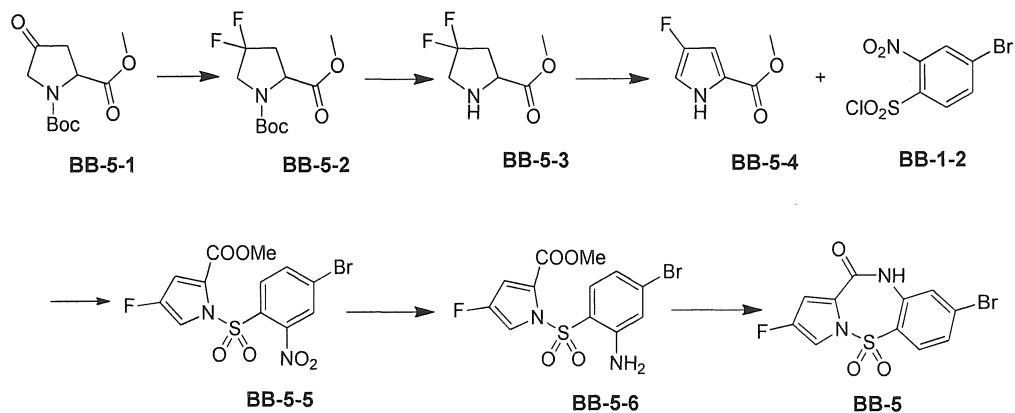
Bước 5: Tổng hợp hợp chất **BB-4**

Triphenylphosphin (259,05 mg, 987,66 μmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất **BB-4-6** (90,00 mg, 493,83 μmol) trong tetrahydrofuran (2,00 mL) và nước (400,00 μL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng để tạo ra **BB-4**, được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo.

Phương án tham chiếu 5: Phân đoạn **BB-5**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **BB-5-2**

Hợp chất **BB-5-1** (9,70 g, 39,88 mmol) và diclometan (100,00 mL) được thêm vào bình ba cổ dung tích 500 mL khô, và hệ này được làm mát đến -78°C , sau đó thêm từng giọt DAST (25,71 g, 159,52 mmol, 21,07 mL). Sau khi hoàn thành việc thêm từng giọt, bình ba cổ này được đặt trong bể dầu ở 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Hệ phản ứng được làm mát đến 0°C , và thêm từng giọt dung dịch bão hoà của natri bicarbonat chứa nước để điều chỉnh giá trị pH đến khoảng 10. Pha diclometan được thu lại, và pha nước được chiết bằng diclometan (50 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **BB-5-2**.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **BB-5-3**

Hợp chất **BB-5-2** (9,05 g, 34,12 mmol) và dung dịch chứa 4 M hydro clorua trong etyl axetat (100,00 mL) được thêm vào bình cổ đơn dung tích 500 mL khô. Sau đó bình cổ đơn này được đặt trong bể dầu ở 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **BB-5-3**, được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **BB-5-4**

Hợp chất **BB-5-3** (6,88 g, 34,13 mmol), mangan dioxit (11,87 g, 136,51 mmol) và tetrahydrofuran (100 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, và được sục 3 lần bằng khí nitơ. Bình cổ đơn này được đặt trong bể dầu ở 70°C và hỗn hợp phản ứng được

khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột silica gel để tạo ra **BB-5-4**.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **BB-5-5**

Dung dịch chứa kali *tert*-butoxit trong tetrahydrofuran (1 M, 64,63 mL) được thêm vào bình ba cổ dung tích 500 mL khô, và dung dịch chứa hợp chất **BB-5-4** (3,7 g, 25,85 mmol) trong tetrahydrofuran (60 mL) được thêm từng giọt vào hệ này ở 0°C. Hệ này được khuấy ở 25°C trong 15 phút, sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **BB-1-2** (15,54 g, 51,71 mmol) trong tetrahydrofuran (40 mL) ở 0°C. Cuối cùng, bình ba cổ này được đặt trong bể dầu ở 25°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và bánh lọc được rửa bằng ethyl axetat (100 mL). Dịch lọc được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được đưa vào sắc ký cột silica gel để tạo ra **BB-5-5**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 8,29 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,44 (dd, *J*=2,3, 3,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất **BB-5-6**

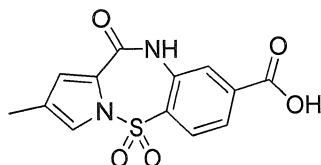
Hợp chất **BB-5-5** (900 mg, 2,21 mmol), bột sắt (493,76 mg, 8,84 mmol) và axit axetic (5 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, và được súc 3 lần bằng khí nitơ. Sau đó phản ứng được tiến hành trong bể dầu ở 70°C trong khi khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc khi còn nóng qua phễu 5 lỗ được lót bằng diatomit. Bánh lọc được rửa bằng diclometan (10 mL), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **BB-5-6**.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất **BB-5**

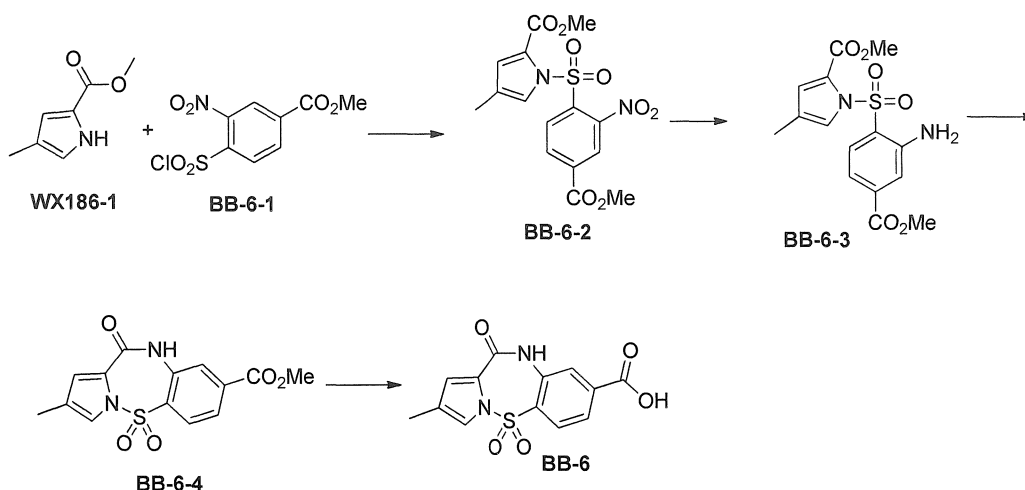
Hợp chất **BB-5-6** (1,1 g, 2,92 mmol) và toluen (10 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, và được súc 3 lần bằng khí nitơ, sau đó thêm dung dịch chứa trimethylaluminum trong toluen (2,5 M, 1,75 mL). Sau đó phản ứng được tiến hành trong bể dầu ở 110°C trong khi khuấy trong 2 giờ. 10 mL nước được thêm vào hệ phản ứng, sau đó chiết bằng ethyl axetat (30 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, và

được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **BB-5**.

Phương án tham chiếu 6: Phân đoạn **BB-6**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **BB-6-2**

Kali *tert*-butoxit (1 M, 39,17 mL) và THF (50 mL) được thêm vào bình ba cổ dung tích 500 mL đã được làm khô sơ bộ, và sau đó được làm chân không và được súc 3 lần bằng khí nitơ. Sau khi hỗn hợp được làm mát đến 0°C, thêm từng giọt dung dịch chứa **WX186-1** (5 g, 32,64 mmol) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ 0-5°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 20 phút, và hỗn hợp trở thành huyền phù màu trắng. Sau khi làm mát đến 0°C, thêm chậm từng giọt dung dịch chứa **BB-6-1** (10,95 g, 39,17 mmol) trong THF (100 mL) dưới 5°C. Màu của dung dịch chuyển thành màu đỏ đậm. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 12 giờ, và màu của dung dịch chuyển thành màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 300 mL nước để dừng phản

ứng, được chiết bằng etyl axetat (300 mL). Pha hữu cơ gom được được rửa bằng 250 mL nước muối bão hoà được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được thu lại, và được bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra **BB-6-2**.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **BB-6-3**

Vật liệu thô **BB-6-2** (12,5 g, 31,54 mmol) và axit axetic (250 mL) được thêm vào bình ba cổ dung tích 500 mL đã được làm khô sơ bộ. Sau khi chất rắn được hòa tan hoàn toàn, bột sắt (7,05 g, 126,14 mmol) được thêm. Phản ứng được tiến hành ở 70°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc khi còn nóng qua diatomit, và dịch lọc được rửa bằng 500 mL EtOAc. Dịch lọc được thu lại, và được bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra sản phẩm thô chứa **BB-6-3**, được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **BB-6-4**

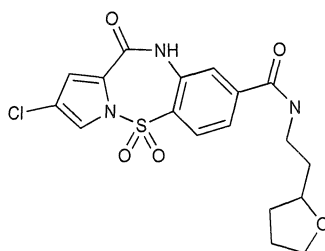
Vật liệu thô **BB-6-3** (14 g, 38,21 mmol) và toluen (150 mL) được thêm vào bình cổ đơn dung tích 250 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm chậm trimethylaluminum (2 M, 28,66 mL). Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 5 giờ. 300 mL dung dịch nước bão hòa của natri dihydrophosphat được thêm để dừng phản ứng, sau đó thêm 500 mL EtOAc. Hỗn hợp này được khuấy kỹ, sau đó được lọc qua diatomit. Dịch lọc được tách, và pha nước được chiết bằng EtOAc (300 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng 250 mL nước muối bão hoà, được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được thu lại, và được bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra **BB-6-4**.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **BB-6**

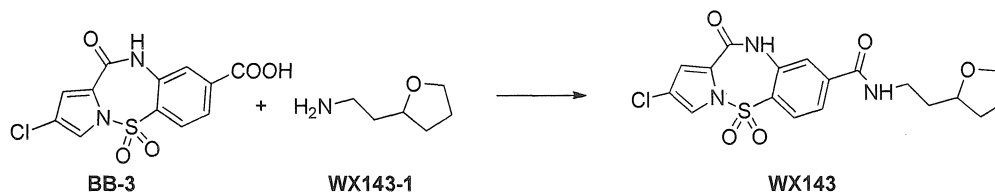
Vật liệu thô **BB-6-4** (9 g, 28,10 mmol) và THF (90 mL) được thêm vào bình cổ đơn dung tích 250 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm dung dịch chứa LiOH·H₂O (2,36 g, 56,20 mmol) trong nước (25 mL), và màu của dung dịch chuyển thành màu đỏ sẫm. Phản ứng được tiến hành ở 25°C trong 2 giờ. 1 M HCl được thêm

vào dung dịch cho đến khi giá trị pH bằng 2-3, sau đó hỗn hợp được làm mát bằng bề nước đá. Sau đó chất rắn được kết tủa, và hỗn hợp được khuấy một lúc, sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng 50 mL nước đá đã tan, chất rắn thu được được làm khô bằng bơm dầu để tạo ra **BB-6**.

Phương án 1: **WX143**



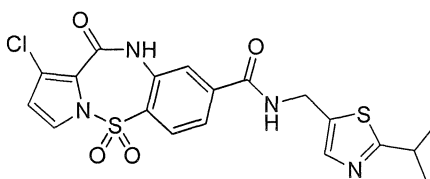
Con đường tổng hợp



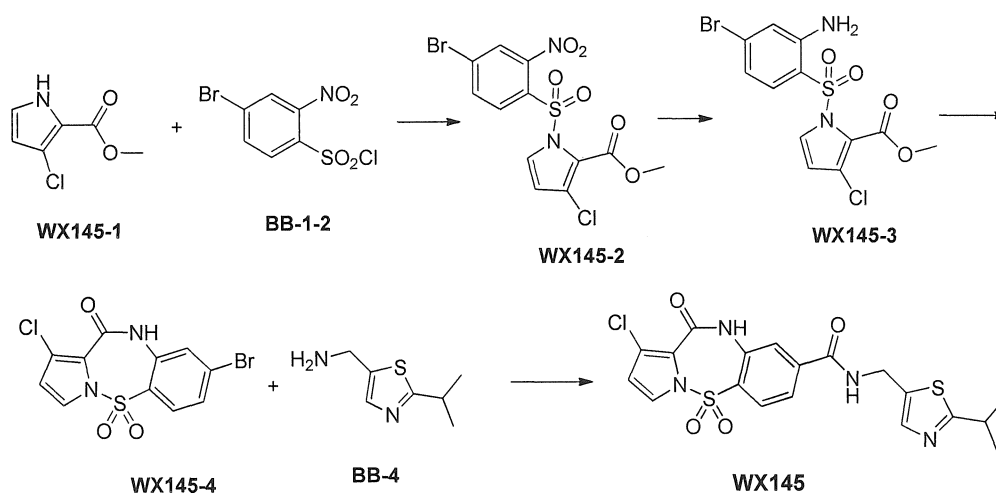
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX143**

BB-3 (15,00 mg, 45,91 μmol), EDCI (13,20 mg, 68,86 μmol), HOBt (9,31 mg, 68,86 μmol), DIPEA (10,68 mg, 82,64 μmol) và DMF (1,00 mL) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm **WX143-1** (6,96 mg, 45,91 μmol , 1,00 đương lượng) ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng HPLC để tạo ra **WX143**.

Phương án 2: **WX145**



Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX145-2**

Kali *tert*-butoxit (1 M, 15,67 mL) được thêm vào bình dung tích 100 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm tetrahydrofuran (15 mL). Dung dịch chứa **WX145-1** (1,00 g, 6,27 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) được thêm chậm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 15 phút, sau đó thêm chậm từng giọt dung dịch chứa **BB-1-2** (3,77 g, 12,54 mmol, 2,00 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) ở 0°C. Hệ này được trở lại nhiệt độ 20°C và được khuấy trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước (1:1, 100 mL), và pha nước được rửa bằng etyl axetat (100 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, được cô đặc và được phân lập bằng sắc ký cột để tạo ra **WX145-2**. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,54 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J*=2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 6,76 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX145-3**

Vật liệu thô **WX145-2** (450,00 mg, 1,06 mmol) và axit axetic (2,00 mL) được thêm vào lọ khô và được khuấy cho tan rã, sau đó thêm bột sắt (296,01 mg, 5,30 mmol). Hệ phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ, sau đó được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản

phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột để tạo ra **WX145-3**. ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ = 7,55 (d, J =3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J =8,8 Hz, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 6,32 (d, J =3,5 Hz, 1H), 5,20 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H).

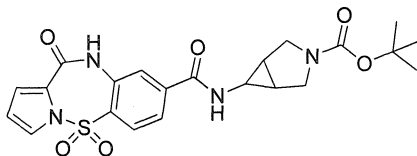
Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX145-4**

WX145-3 (410,00 mg, 1,04 mmol) và toluen (1,00 mL) được thêm vào lọ dung tích 100 mL khô và được khuấy cho tan rã, sau đó thêm dung dịch chứa trimethylaluminum (2,5 M, 624,94 μL) trong toluen. Hệ phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ và sau đó được khuấy 110°C trong 1,5 giờ, sau đó thêm nước và etyl axetat (1:1, 10 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (5 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột để tạo ra **WX145-4**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,30 (s, 1H), 7,91 (d, J =8,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 3H), 6,68 (d, J =3,5 Hz, 1H).

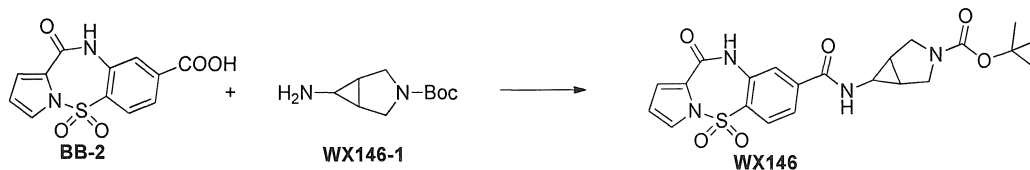
Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX145**

WX145-4 (50,00 mg, 138,27 μmol) và **BB-4** (23,77 mg, 152,10 μmol) được hoà tan trong DMF (3,00 mL), sau đó thêm triethylamin (13,99 mg, 138,27 μmol , 19,16 μL) và Pd(dppf)Cl₂ (10,12 mg, 13,83 μmol). Hệ phản ứng được sục 3 lần bằng khí argon, sau đó được sục 3 lần bằng khí cacbon monoxit và được tăng áp đến 50 psi. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và trực tiếp được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng HPLC để tạo ra **WX145**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,36 (s, 1H), 9,49 - 9,43 (m, 1H), 8,10 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J =3,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,68 (d, J =3,3 Hz, 1H), 4,62 (d, J =5,7 Hz, 2H), 3,21 (td, J =7,0, 13,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J =6,8 Hz, 6H).

Phương án 3: **WX146**



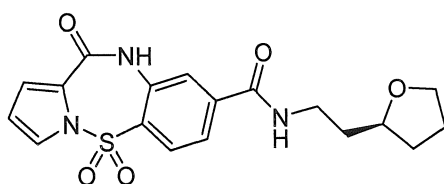
Con đường tổng hợp



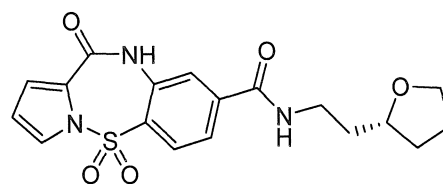
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX146**

Tổng hợp hợp chất **WX146** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,22 (s, 1H), 8,85 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J=11,0$ Hz, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 3H), 1,79 (br s, 2H), 1,39 (s, 9H).

Phương án 4: **WX170** và **WX171**

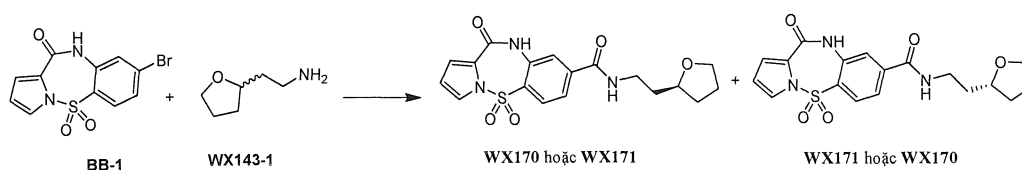


WX170 hoặc **WX171**



WX171 hoặc **WX170**

Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX170** và **WX171**

Tổng hợp các hợp chất **WX170** và **WX171** đề cập đến bước 4 của tổng hợp

WX145 trong phương án 2.

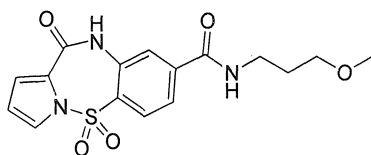
Hợp chất **WX170**: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,22 (s, 1H), 8,77 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=1,5, 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=2,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,5, 3,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,49 - 1,28 (m, 1H);

Hợp chất **WX171**: ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,22 (s, 1H), 8,77 (br t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=1,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8, 3,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,90 - 3,68 (m, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,69 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 1H).

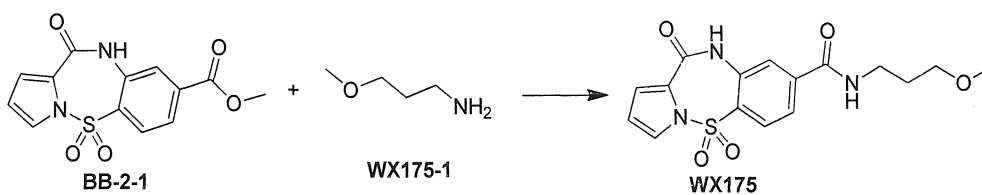
Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: OJ (250 mm x 30 mm, 5 μm); pha động: 0,1% dung dịch amoniac/etanol; tốc độ chảy: 60 mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C.

Thời gian lưu của hợp chất **WX171**: 3,949 phút (đỉnh 2); thời gian lưu của hợp chất **WX170**: 3,658 phút (đỉnh 1).

Phương án 5: **WX175**



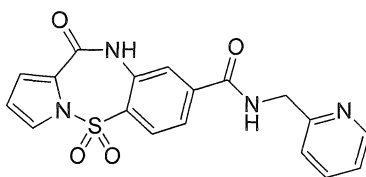
Con đường tổng hợp



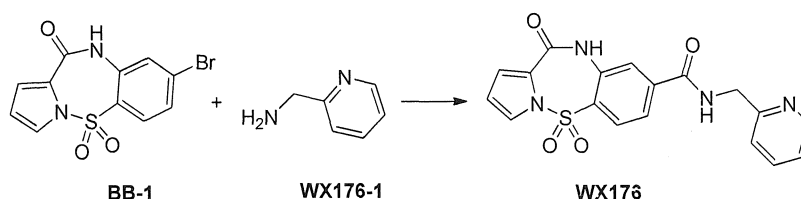
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX175**

BB-2-1 (85,00 mg, 277,51 μmol) và hợp chất **WX175-1** (24,74 mg, 277,51 μmol , 28,44 μL) được thêm vào bình dung tích 50 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm toluen (5,00 mL). Sau đó, dung dịch chứa trimethylaluminum (2 M, 208,13 μL) trong toluen được bổ sung chậm vào hỗn hợp phản ứng ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat và nước (1:1, 20 mL), và pha nước được rửa bằng ethyl axetat (20 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc. Sản phẩm thô này được phân lập bằng HPLC điều chế để tạo ra **WX175**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,79 (br t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, $J=1,5, 8,3$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=1,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,75 (q, $J=6,7$ Hz, 2H).

Phương án 6: **WX176**

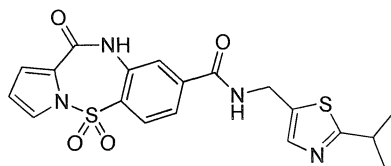


Con đường tổng hợp

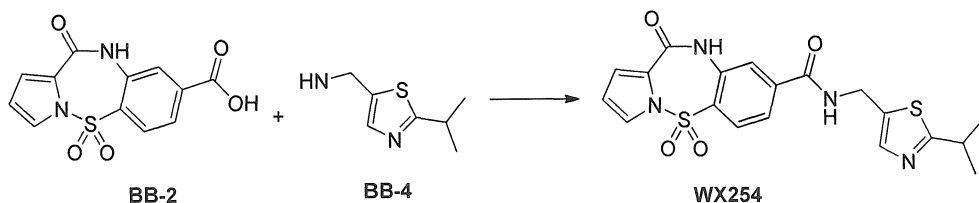


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX176**

Tổng hợp hợp chất **WX176** đề cập đến bước 4 của tổng hợp **WX145** trong phương án 2. ^1H NMR (400MHz, $\text{METANOL}-d_4$) δ = 8,52 (br d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 3H), 7,55 (dd, $J=1,8, 3,0$ Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,35 (dd, $J=5,3, 7,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=1,6, 3,6$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H).

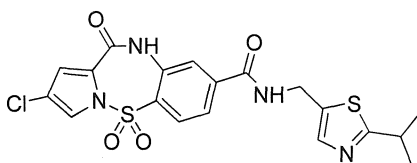
Phương án 7: **WX254**

Con đường tổng hợp

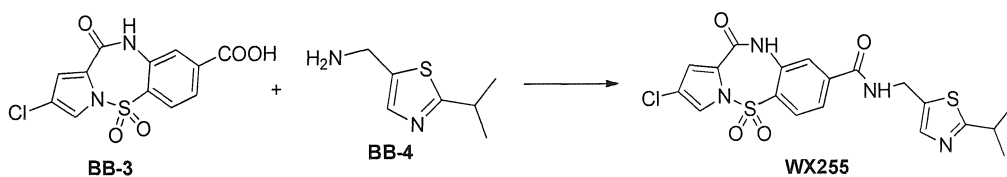
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX254**

Tổng hợp hợp chất **WX254** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,21 (s, 1H), 9,44 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=1,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,15 (dd, $J=1,5, 3,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Phương án 8: **WX255**

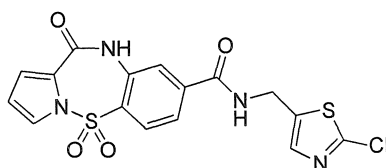
Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX255**

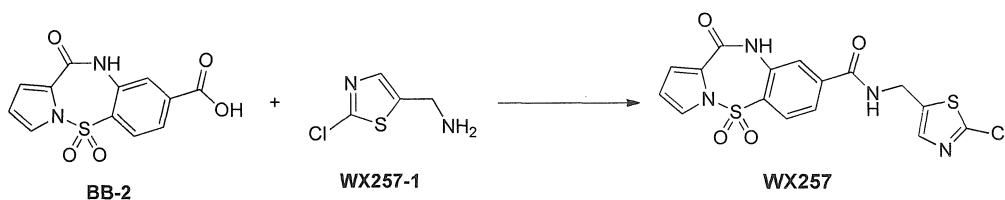
Tổng hợp hợp chất **WX255** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,40 (br s, 1H), 9,51 (br s, 1H), 8,11 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,20 (d, J =1,9 Hz, 1H), 4,61 (br d, J =5,6 Hz, 2H), 3,20 (quin, J =6,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J =6,9 Hz, 6H).

Phương án 9: **WX257**



Con đường tổng hợp

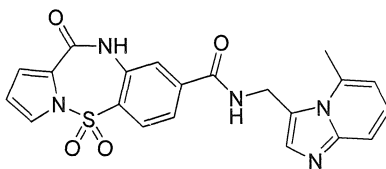


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX257**

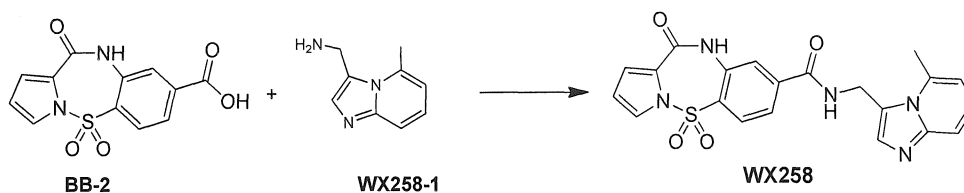
Tổng hợp hợp chất **WX257** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 9,53 (t, J =5,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J =1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J =1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,57 - 6,52 (m, 1H), 4,60 (d, J =5,5 Hz, 2H).

Phương án 10: **WX258**



Con đường tổng hợp

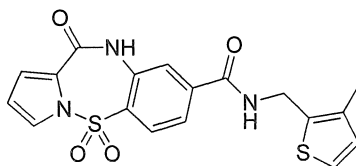


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX258**

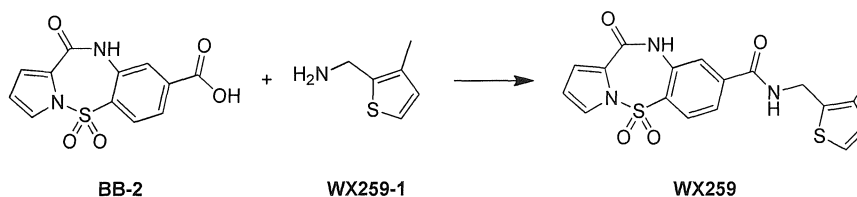
Tổng hợp hợp chất **WX258** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,42 - 11,12 (m, 1H), 9,69 - 9,28 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J =1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J =1,1, 8,4 Hz, 1H), 7,85 (br d, J =3,7 Hz, 2H), 7,61 (dd, J =1,7, 3,0 Hz, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,14 (dd, J =1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J =4,4 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H).

Phương án 11: **WX259**



Con đường tổng hợp

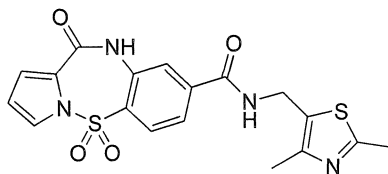


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX259**

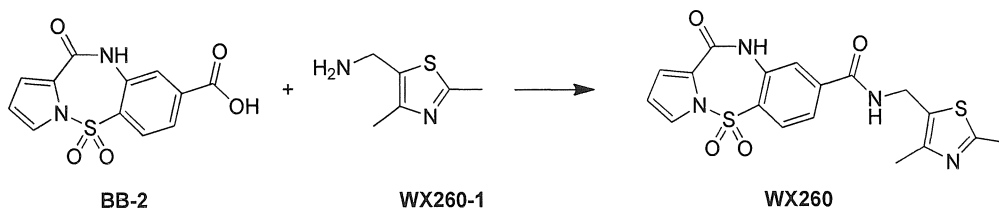
Tổng hợp hợp chất **WX259** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 9,32 (t, J =5,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J =1,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J =1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J =5,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J =5,1 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J =5,7 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H).

Phương án 12: **WX260**



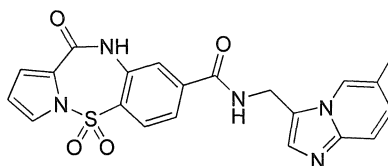
Con đường tổng hợp



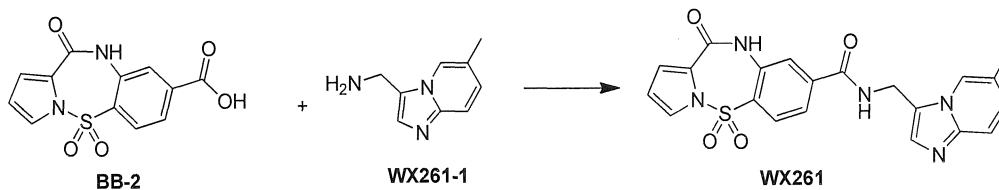
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX260**

Tổng hợp hợp chất **WX260** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,23 (s, 1H), 9,54 (t, J =5,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J =1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J =1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J =1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,53 (t, J =3,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J =5,7 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 3H), 2,38 (s, 3H).

Phương án 13: **WX261**



Con đường tổng hợp

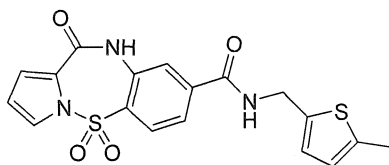


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX261**

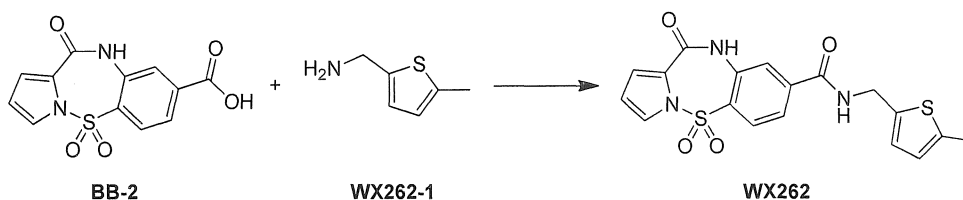
Tổng hợp hợp chất **WX261** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,25 (s, 1H), 9,69 (t, J =5,2 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 8,11 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,82 (m, 4H), 7,60 (dd, J =1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J =1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J =3,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J =5,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H).

Phương án 14: **WX262**



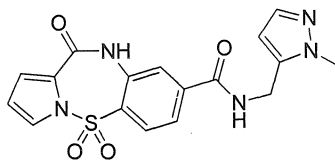
Con đường tổng hợp



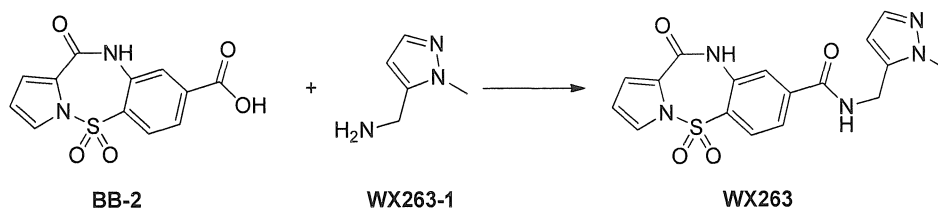
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX262**

Tổng hợp hợp chất **WX262** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 9,37 (t, J =5,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J =1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,5, 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J =3,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, J =1,1, 3,3 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J =5,7 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

Phương án 15: **WX263**



Con đường tổng hợp

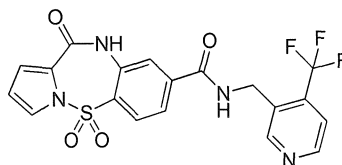


Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX263

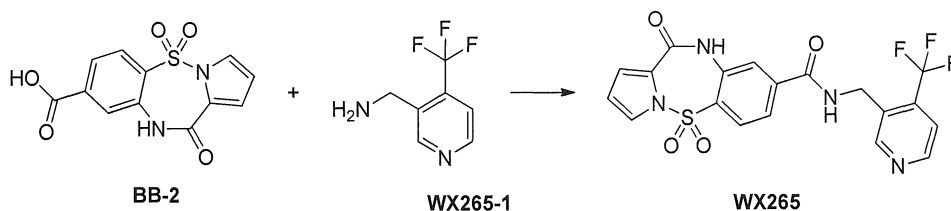
Tổng hợp hợp chất **WX263** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,22 (s, 1H), 9,31 (br t, J =5,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (dd, J =1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,6, 3,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J =1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J =1,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J =5,5 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

Phương án 16: WX265



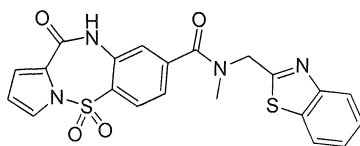
Con đường tổng hợp



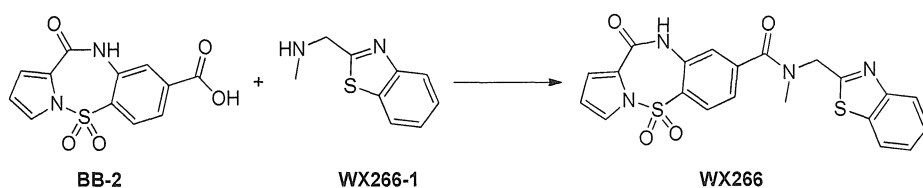
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX265

Tổng hợp hợp chất **WX265** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

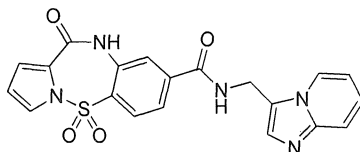
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 9,48 - 9,40 (m, 1H), 8,86 - 8,75 (m, 2H), 8,14 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (br d, J =8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J =5,0 Hz, 1H), 7,62 (br d, J =1,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Hz, 1H), 4,69 (br d, J =4,6 Hz, 2H).

Phương án 17: **WX266**

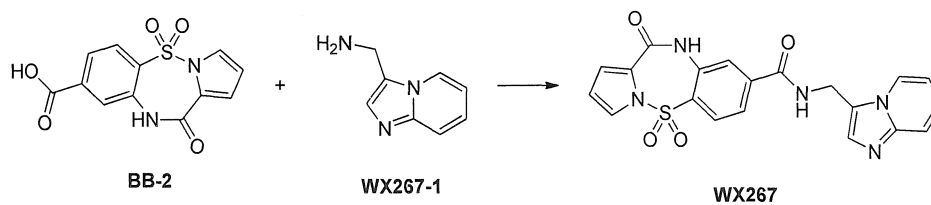
Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX266**Tổng hợp hợp chất **WX266** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,22 (s, 1H), 8,17 - 7,97 (m, 3H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 4H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 6,55 (br s, 1H), 5,18 - 4,83 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 3H).

Phương án 18: **WX267**

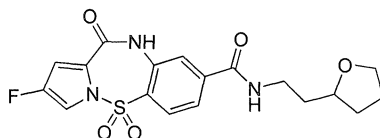
Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX267**Tổng hợp hợp chất **WX267** đề cập đến tổng hợp **WX143** trong phương án 1.

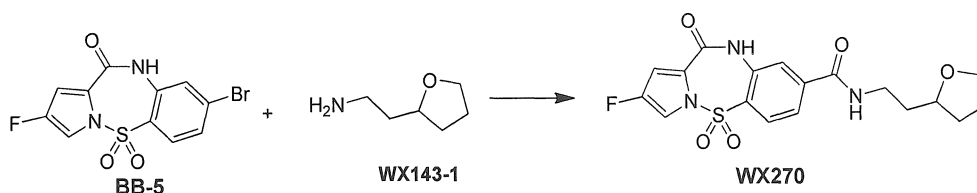
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,25 (s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 8,98 (br d, $J=6,8$ Hz,

1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,14 (br d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,58 - 6,49 (m, 1H), 4,93 (br d, $J=4,9$ Hz, 2H).

Phương án 19: **WX270**



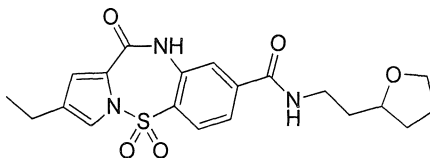
Con đường tổng hợp



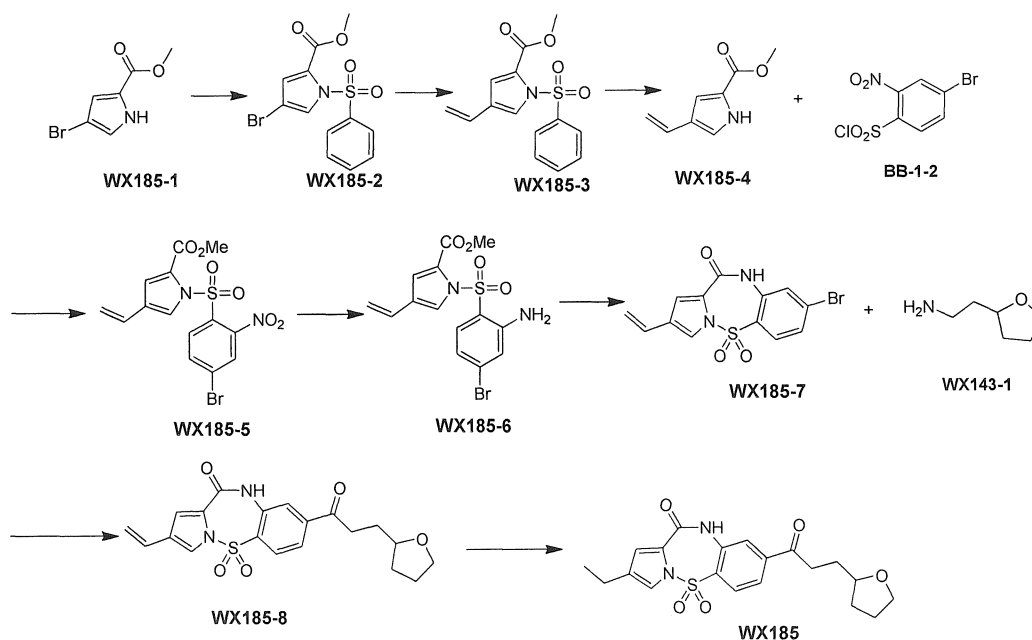
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX270**

Tổng hợp hợp chất **WX270** đề cập đến bước 4 của tổng hợp **WX145** trong phương án 2. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,39 (s, 1H), 8,82 (br t, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,14 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 1H).

Phương án 20: **WX185**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX185-2**

WX185-1 (5 g, 24,51 mmol) được hoà tan trong diclometan (60 mL), và thêm triethylamin (5,46 g, 53,92 mmol, 7,50 mL) và DMAP (299,40 mg, 2,45 mmol), sau đó thêm từng giọt benzylsulfonyl clorua (4,76 g, 26,96 mmol, 3,45 mL). Phản ứng được tiến hành ở 30°C trong khi khuấy trong 5 giờ. Diclometan (100 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 2 M axit clohydric loãng (30 mL x 2 lần). Pha diclometan được làm khô bằng natri sulfat khan, và được bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX185-2**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,06 (td, $J=2,2$, 4,4 Hz, 2H), 7,79 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX185-3**

WX185-3 (9 g, 26,15 mmol) được hoà tan trong DMF (60 mL), sau đó thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (1,51 g, 1,31 mmol) và tri-*tert*-butyl(vinyl)tin (10,78 g, 33,99 mmol, 9,89 mL). Hệ phản ứng được súc 3 lần bằng khí nitơ và phản ứng được tiến hành ở 100°C trong khi khuấy trong 24 giờ. Dung dịch chứa xesi florua (8 g được hòa tan trong 50 mL nước) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng

được khuấy trong 6 giờ, sau đó thêm etyl axetat (100 mL) và rửa bằng nước (50 mL x 2 lần). Pha etyl axetat được lọc (một số vật liệu hữu cơ rắn được chứa trong pha EA), và dịch lọc được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX185-3**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,94 (d, J =1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J =7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J =8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J =1,9 Hz, 1H), 6,66 - 6,56 (m, 1H), 5,72 (dd, J =1,0, 17,7 Hz, 1H), 5,21 (dd, J =1,1, 11,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX185-4**

WX185-3 (5,7 g, 19,57 mmol) được hoà tan trong metanol (60 mL), sau đó thêm natri metoxit (1,37 g, 25,44 mmol). Phản ứng được tiến hành ở 50°C trong khi khuấy trong 12 giờ. hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX185-4**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,88 (br s, 1H), 7,11 (dd, J =1,6, 2,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,53 (dd, J =10,9, 17,7 Hz, 1H), 5,46 (dd, J =1,5, 17,7 Hz, 1H), 4,94 (dd, J =1,6, 10,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX185-5**

Dung dịch chứa **WX185-4** (1,79 g, 11,84 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa kali *tert*-butoxit trong tetrahydrofuran (1 M, 29,60 mL, 2,5 đương lượng) ở 0°C. Hệ này được khuấy ở 30°C trong 30 phút, và sau đó nhiệt độ của hệ được giảm xuống 0°C, sau đó thêm dung dịch chứa **BB-1-2** (7,12 g, 23,68 mmol, 2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (30 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C và được khuấy trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX185-5**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,51 (d, J =2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J =1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,55 (d, J =1,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J =11,0, 17,7 Hz, 1H), 5,79 (br d, J =17,6 Hz, 1H), 5,26 (d, J =10,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất **WX185-6**

WX185-5 (0,8 g, 1,93 mmol) được hoà tan trong axit axetic (10 mL), sau đó thêm bột sắt (430,39 mg, 7,71 mmol), và phản ứng được tiến hành ở 65°C trong khi khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX185-6**. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,09 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 6,60 - 6,48 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,70 (dd, *J*=1,0, 17,7 Hz, 1H), 5,23 - 5,11 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,99 (s, 1H).

Bước 6: Tổng hợp hợp chất **WX185-7**

WX185-6 (1,8 g, 4,67 mmol) được hoà tan trong DMSO (10 mL), sau đó thêm kali *tert*-butoxit (786,47 mg, 7,01 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Ethyl axetat (50 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 1 M axit clohydric loãng (30 mL x 2 lần) và nước (30 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX185-7**. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,20 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J*=1,7, 9,6 Hz, 2H), 7,64 (dd, *J*=1,5, 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=11,0, 17,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,72 (m, 1H), 5,21 (d, *J*=11,2 Hz, 1H).

Bước 7: Tổng hợp hợp chất **WX185-8**

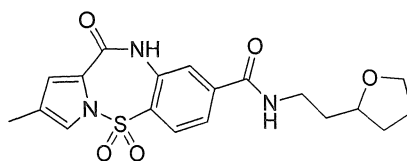
WX185-7 (80 mg, 226,51 μ mol) và **WX173-1** (37,78 mg, 249,16 μ mol) được hoà tan trong DMF (5 mL), sau đó thêm triethylamin (45,84 mg, 453,01 μ mol, 63,05 μ L) và Pd(dppf)Cl₂ (16,57 mg, 22,65 μ mol). Khí cacbon monoxit được dẫn vào phản ứng, và phản ứng được tiến hành ở 80°C ở 50 psi trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra **WX185-8**.

Bước 8: Tổng hợp hợp chất **WX185**

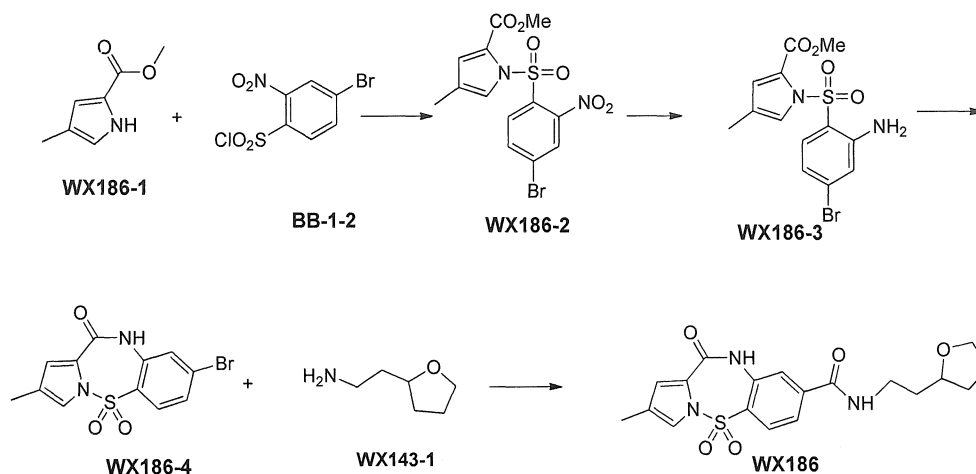
WX185-8 (40 mg, 96,28 μ mol) được hoà tan trong metanol (10 mL), sau đó thêm Pd/C (40 mg, 377,36 μ mol) và dẫn vào khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở 30°C ở 15 psi trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC để tạo ra **WX185**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,17 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,06 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (br d, J =8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,58 (br d, J =6,4 Hz, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 4H), 1,96 (br d, J =7,3 Hz, 1H), 1,80 (br dd, J =7,1, 14,1 Hz, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,12 (t, J =7,5 Hz, 3H).

Phương án 21: **WX186**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX186-2**

Tổng hợp hợp chất **WX186-2** đề cập đến bước 4 của tổng hợp **WX185-5** trong phương án 20. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,53 (d, J =2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, J =1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,53 (d, J =1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J =11,0, 17,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX186-3**

Tổng hợp hợp chất **WX186-3** đề cập đến bước 5 của tổng hợp **WX185-6** trong phương án 20.

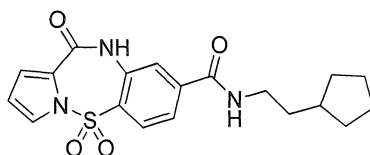
Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX186-4**

Tổng hợp hợp chất **WX186-4** đề cập đến bước 6 của tổng hợp **WX185-7** trong phương án 20.

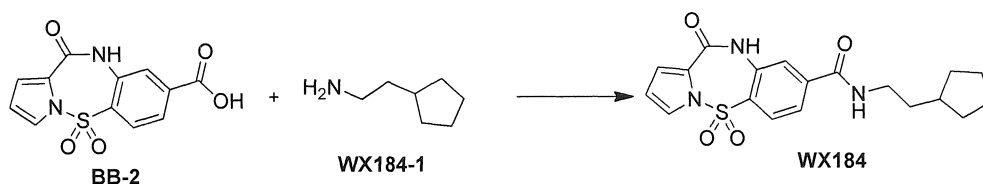
Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX186**

Tổng hợp hợp chất **WX186** đề cập đến bước 4 của tổng hợp **WX145** trong phương án 2. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,36 (s, 1H), 8,80 (br t, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,13 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,04(s, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 1H).

Phương án 22: **WX184**



Con đường tổng hợp

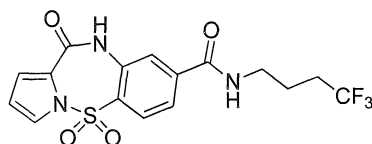


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX184**

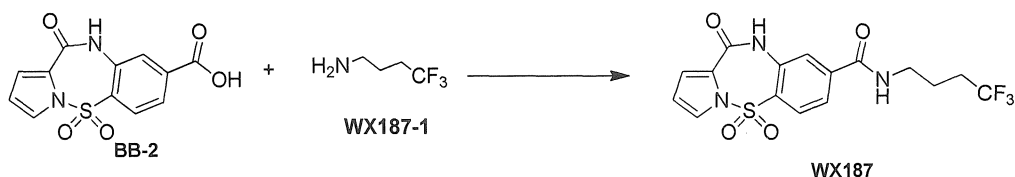
BB-2 (38,7 mg, 342,15 μmol), EDCI (98,4 mg, 513,23 μmol), DIPEA (88,4 mg, 684,31 μmol) và DMF (1 mL) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ, và thêm **WX184-1** (100 mg, 342,15 μmol) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra sản phẩm thô. Sản

phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC để tạo ra **WX184**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 8,94 (br s, 1H), 8,09 (d, $J=8,16$ Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,63 (br d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,45 (br s, 1H), 6,43 (t, $J=3,20$ Hz, 1H), 6,20 (br s, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 3H), 1,49-1,67 (m, 5H), 1,25 (s, 1H), 1,14 (br s, 2H).

Phương án 23: **WX187**



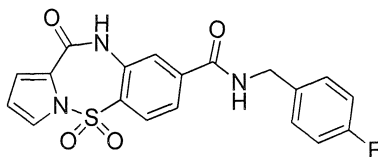
Con đường tổng hợp



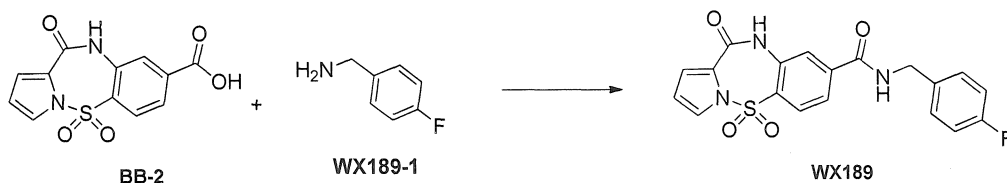
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX187**

BB-2 (0,1 g, 342,15 μmol) và DMF (1 mL) được thêm vào lọ khô, sau đó thêm HOBt (69,3 mg, 513,22 μmol), EDCI (98,4 mg, 513,22 μmol), DIPEA (88,4 mg, 684,30 μmol) và **WX187-1** (43,5 mg, 342,15 μmol). Hệ phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ và phản ứng được tiến hành ở 20°C trong khi khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc pha hữu cơ bằng kim tiêm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng HPLC để tạo ra **WX187**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,21 (s, 1H), 8,82 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 3,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,6$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 2,37 - 2,24 (m, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 2H).

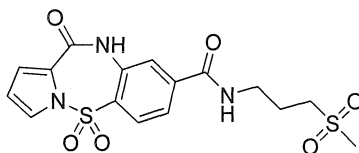
Phương án 24: **WX189**



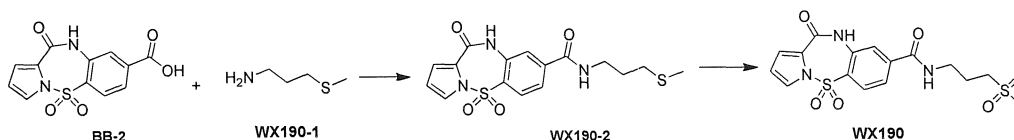
Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX189**

BB-2 (0,1 g, 342,15 μmol) và DMF (1 mL) được thêm vào lọ khô, sau đó thêm HOBt (69,3 mg, 513,22 μmol), EDCI (98,4 mg, 513,22 μmol), DIPEA (88,4 mg, 684,30 μmol , 119,19 μL , 2 đương lượng) và **WX189-1** (42,8 mg, 342,15 μmol). Hệ phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ và phản ứng được tiến hành ở 20°C trong khi khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc pha hữu cơ bằng kim tiêm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng HPLC để tạo ra **WX189**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,21 (s, 1H), 9,33 (br t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8, 3,1$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=5,6, 8,5$ Hz, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 3H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J=5,7$ Hz, 2H).

Phương án 25: **WX190**

Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX190-2**

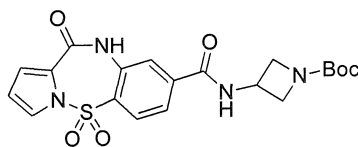
BB-2 (0,2 g, 684,31 μmol) và DMF (1 mL) được thêm vào lọ khô, sau đó thêm HOBt (138,7 mg, 1,03 mmol), EDCI (196,8 mg, 1,03 mmol), DIPEA (176,9 mg,

1,37 mmol) và **WX190-1** (71,99 mg, 684,31 μ mol). Hệ phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ và phản ứng được tiến hành ở 20°C trong khi khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra **WX190-2**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,19 (br s, 1H), 8,77 (t, J =5,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J =1,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,54 (q, J =3,4 Hz, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,52 (br s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,78 (q, J =7,0 Hz, 2H).

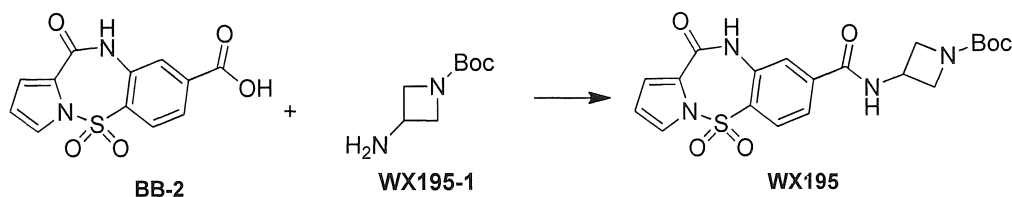
Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX190**

WX190-2 (0,2 g, 527,07 μ mol), dung dịch natri bicarbonat bão hoà (4,32 g, 51,42 mmol, 2 mL) và EtOAc (3 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, sau đó thêm axit *m*-cloperoxybenzoic (374,52 mg, 1,84 mmol, 85% tinh khiết). Hệ phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ và phản ứng được tiến hành ở 20°C trong khi khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc pha hữu cơ sử dụng kim tiêm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC để tạo ra **WX190**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,22 (s, 1H), 8,85 (t, J =5,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,15 (dd, J =1,5, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Hz, 1H), 3,39 (q, J =6,6 Hz, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,94 (q, J =7,3 Hz, 2H).

Phương án 26: **WX195**



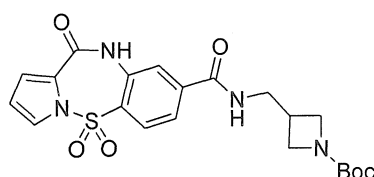
Con đường tổng hợp



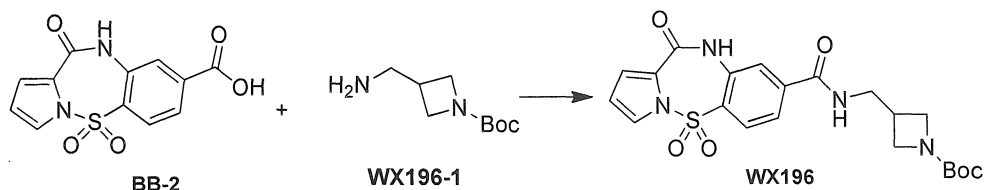
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX195**

Tổng hợp hợp chất **WX195** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,22 (br s, 1H), 9,30 (br d, J =6,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 2H), 7,61 (d, J =1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J =1,9 Hz, 1H), 6,59 - 6,49 (m, 1H), 4,64 (d, J =6,4 Hz, 1H), 4,12 (br s, 2H), 3,84 (br s, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 9H).

Phương án 27: **WX196**



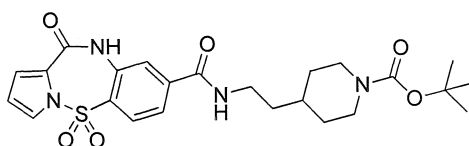
Con đường tổng hợp



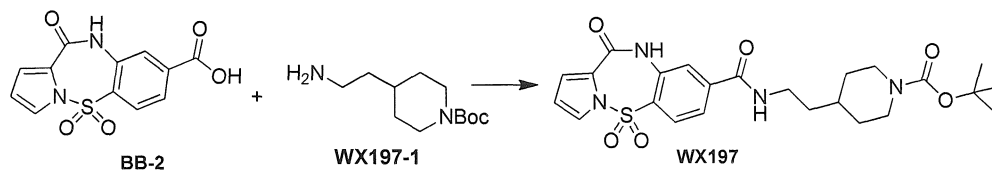
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX196**

Tổng hợp hợp chất **WX196** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,34 - 11,10 (m, 1H), 8,89 (t, J =5,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J =1,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J =1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,7, 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Hz, 1H), 3,87 (br s, 3H), 3,58 (br s, 2H), 3,45 (br t, J =6,3 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H).

Phương án 28: **WX197**



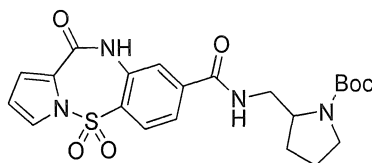
Con đường tổng hợp



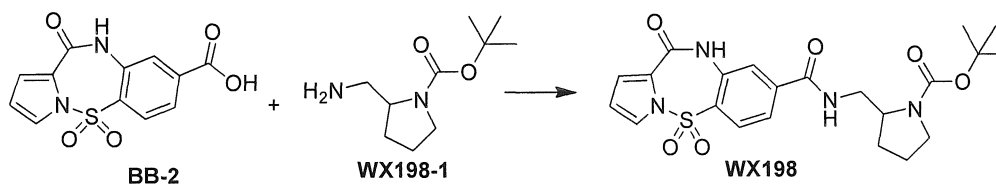
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX197**

Tổng hợp hợp chất **WX197** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,22 (s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,15 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 2H), 3,30 (br d, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,48 - 1,43 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,05 - 0,90 (m, 2H).

Phương án 29: **WX198**



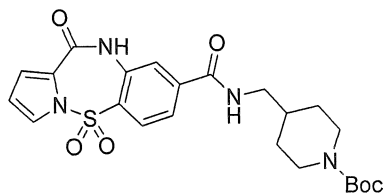
Con đường tổng hợp



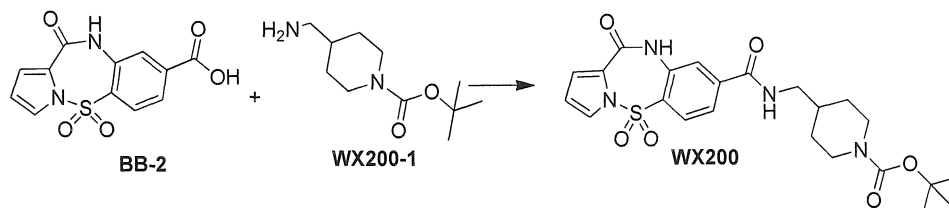
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX198**

Tổng hợp hợp chất **WX198** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07-11,36 (m, 1H), 8,81 (br t, $J=5,77$ Hz, 1H), 8,12 (br d, $J=5,40$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,62 (dd, $J=1,76, 3,01$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=1,69, 3,58$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J=3,39$ Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,25 (br s, 3H), 1,82 (br s, 4H), 1,40 (s, 9H).

Phương án 30: **WX200**



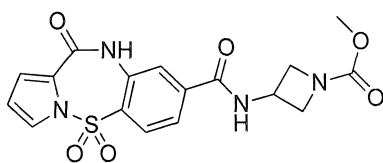
Con đường tổng hợp



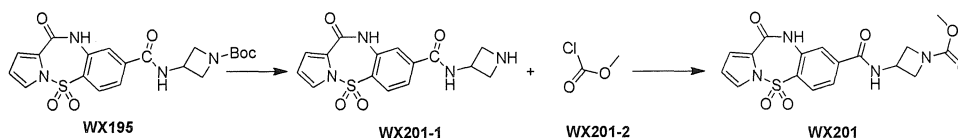
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX200**

Tổng hợp hợp chất **WX200** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,16 (s, 1H), 8,75 (br t, $J=5,62$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,16$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,16$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=1,65, 2,98$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=1,54, 3,53$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J=3,31$ Hz, 1H), 3,89 (br d, $J=12,35$ Hz, 2H), 3,13 (br t, $J=5,95$ Hz, 2H), 2,64 (br s, 2H), 1,56-1,75 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 0,99 (dq, $J=3,86, 12,09$ Hz, 2H).

Phương án 31: **WX201**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX201-1**

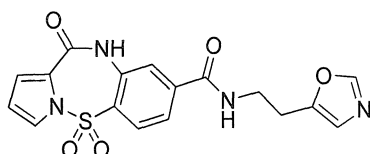
WX195 (400 mg, 895,90 μmol) và dung dịch chứa hydro clorua trong etyl

axetat (15 mL) được thêm vào bình cổ đơn dung tích 50 mL đã được làm khô sơ bộ, và phản ứng được tiến hành ở 25°C trong khi khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra **WX201-1**, được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo.

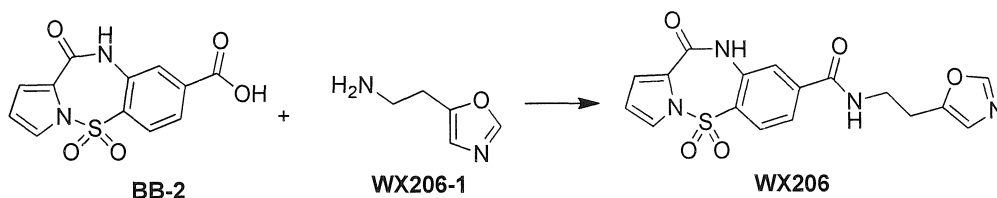
Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX201**

WX201-1 (200 mg, 577,43 μ mol), DIPEA (149,26 mg, 1,15 mmol, 201,16 μ L) và diclometan (5 mL) được thêm vào bình ba cổ dung tích 50 mL đã được làm khô sơ bộ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C trong khí quyển nitơ, **WX201-2** (54,57 mg, 577,43 μ mol, 44,73 μ L) được thêm chậm từng giọt, và phản ứng được tiến hành ở 25°C trong khi khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (10 mL), được chiết bằng diclometan (10 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC để tạo ra **WX201**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 9,35 (br d, J =7,2 Hz, 1H), 8,14 (br d, J =8,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Hz, 1H), 4,81 - 4,63 (m, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,92 (d, J =5,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,98 - 1,74 (m, 1H).

Phương án 32: **WX206**



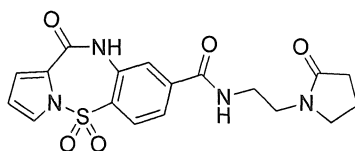
Con đường tổng hợp



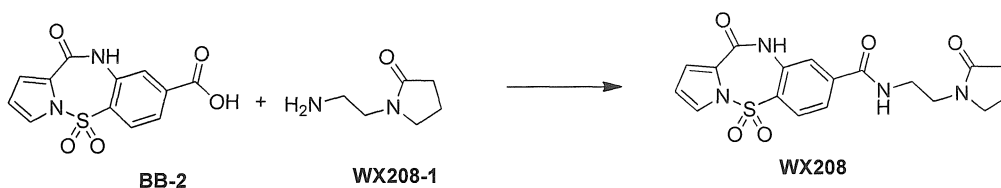
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX206**

Tổng hợp hợp chất **WX206** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,24 (s, 1H), 8,99 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,14 (dd, $J=1,5, 3,5$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,53 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,52 (q, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H).

Phương án 33: **WX208**



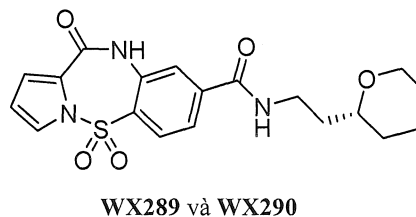
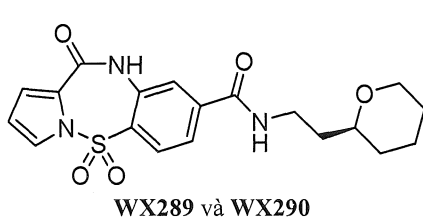
Con đường tổng hợp



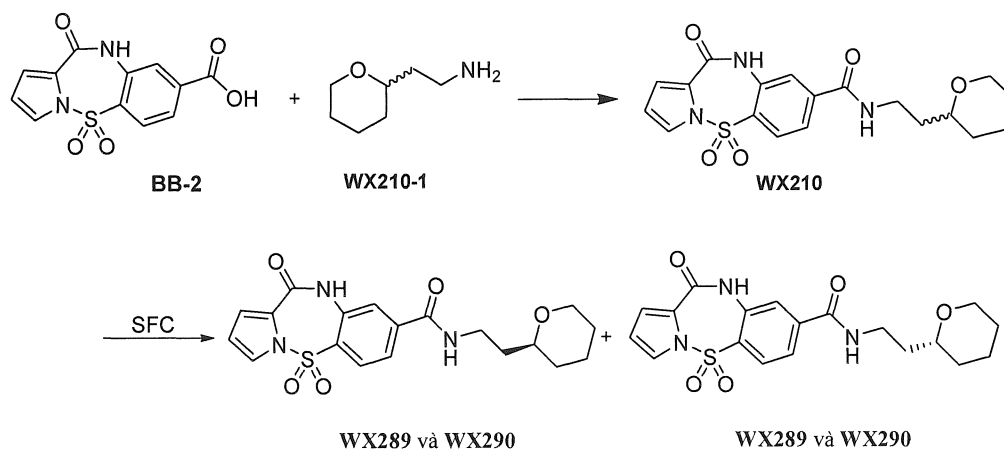
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX208**

Tổng hợp hợp chất **WX208** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,25 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J=1,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,6$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,16 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 2H).

Phương án 34: **WX289** và **WX290**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX289** và **WX290**

Tổng hợp hợp chất **WX289** và **WX290** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24.

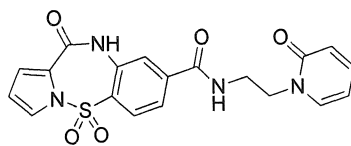
Hợp chất **WX289**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,19 (br s, 1H), 8,70 (br t, $J=5,51$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,16$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,38$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=1,43, 3,42$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J=3,31$ Hz, 1H), 3,85 (br d, $J=10,14$ Hz, 1H), 3,22-3,29 (m, 4H), 1,74 (br s, 1H), 1,61 (q, $J=6,98$ Hz, 3H), 1,43 (br s, 3H), 1,13-1,23 (m, 1H);

Hợp chất **WX289**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,68 (br t, $J=5,18$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,38$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,38$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=1,76, 2,87$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=1,54, 3,53$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J=3,31$ Hz, 1H), 3,83 (br d, $J=10,36$ Hz, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 3H), 1,71 (br s, 1H), 1,49-1,62 (m, 3H), 1,40 (br s, 3H), 1,13-1,22 (m, 1H).

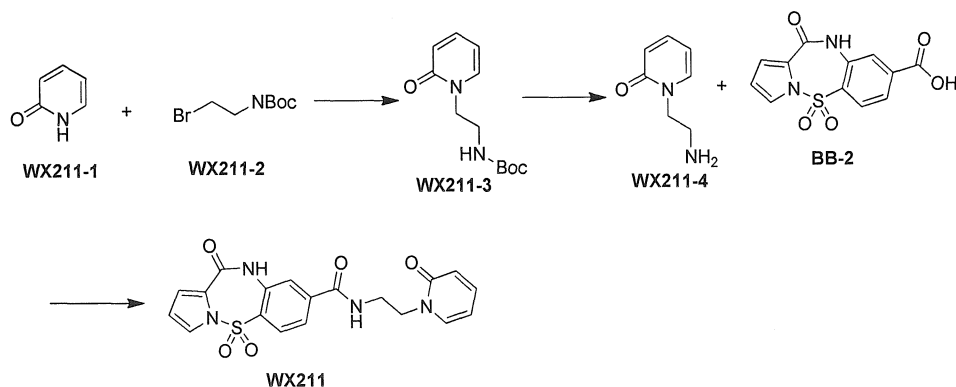
Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: AD (250 mm x 30 mm, 5 μm); pha động: [Neu-MeOH]; B%: 45%-45%, 20 phút.

Thời gian lưu của hợp chất **WX290**: 11,13 phút (đỉnh 2); thời gian lưu của hợp chất **WX289**: 8,88 phút (đỉnh 1).

Phương án 35: **WX211**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX211-3**

WX211-2 (3,13 g, 13,99 mmol), KOH (660,76 mg, 11,78 mmol) và EtOH (10 mL) được thêm vào lọ dung tích 100 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm **WX211-1** (1 g, 10,52 mmol, 1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu ở 80°C trong 5 giờ trong khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng trực tiếp được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột để tạo ra hợp chất **WX211-3**.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX211-4**

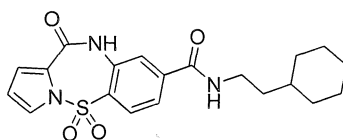
WX211-3 (200 mg, 839,34 μ mol) và EtOAc (2 mL) được thêm vào bình cổ đơn đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4 M, 3 mL) trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng trực tiếp được bay hơi và Sản phẩm thô này trực tiếp được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX211**

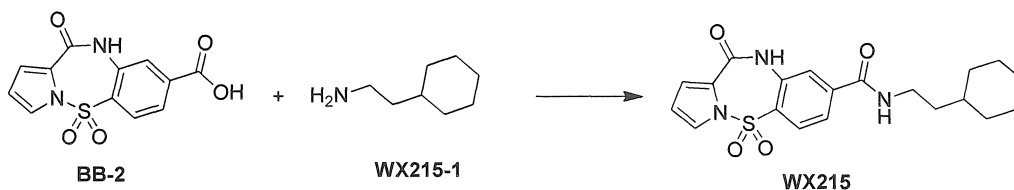
Tổng hợp hợp chất **WX211** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,23 (s, 1H), 8,88 (br t, J =5,63 Hz,

1H), 8,09 (d, $J=8,25$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=1,50, 8,34$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=1,67, 3,03$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=2,03, 6,73$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J=2,02, 6,74, 8,98$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=1,70, 3,57$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J=3,31$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J=9,04$ Hz, 1H), 6,12 (t, $J=6,17$ Hz, 1H), 4,03 (br t, $J=5,73$ Hz, 2H), 3,56 (q, $J=5,73$ Hz, 2H).

Phương án 36: **WX215**



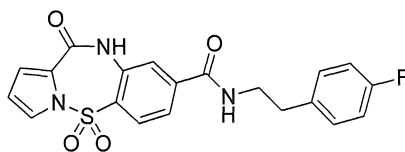
Con đường tổng hợp



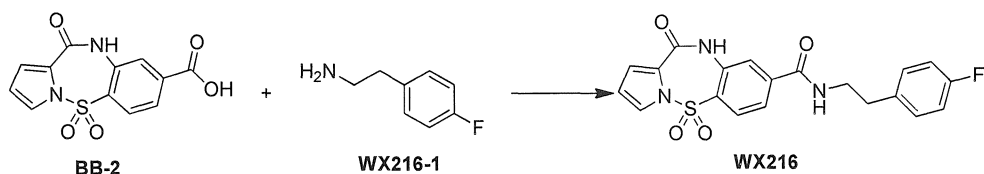
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX215**

Tổng hợp hợp chất **WX215** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 8,70 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=1,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,6$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 1,75 - 1,56 (m, 6H), 1,41 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,23 - 1,12 (m, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 2H).

Phương án 37: **WX216**



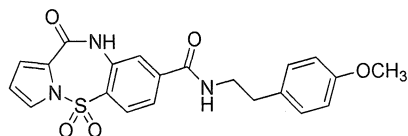
Con đường tổng hợp



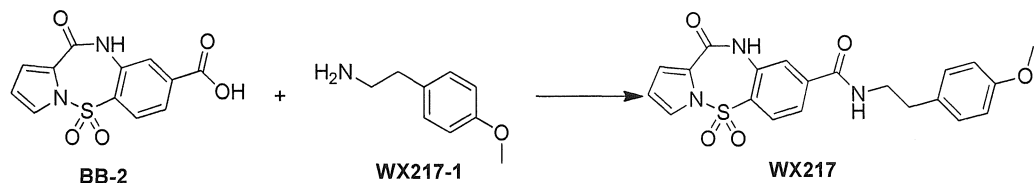
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX216

Tổng hợp hợp chất **WX216** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,23 (s, 1H), 8,84 (br t, J =5,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,75 (dd, J =1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J =5,7, 8,3 Hz, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 2,83 (br t, J =7,2 Hz, 2H).

Phương án 38: WX217



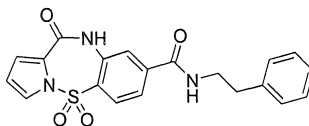
Con đường tổng hợp



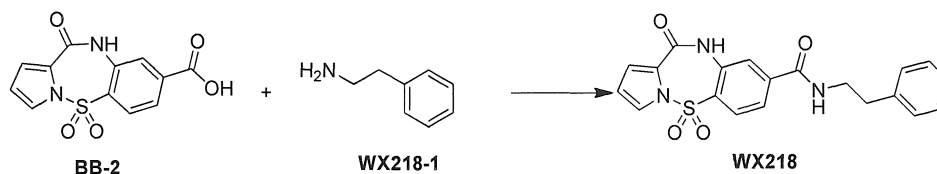
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX217

Tổng hợp hợp chất **WX217** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,23 (s, 1H), 8,83 (t, J =5,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J =1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J =1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 3H), 6,85 (d, J =8,7 Hz, 2H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,76 (br t, J =7,3 Hz, 2H).

Phương án 39: WX218



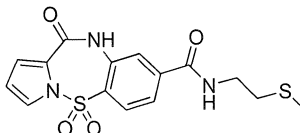
Con đường tổng hợp



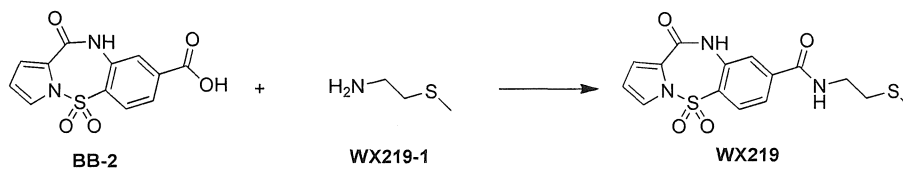
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX218**

Tổng hợp hợp chất **WX218** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 8,87 (br t, J =5,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J =1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J =1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 5H), 7,15 (dd, J =1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,84 (t, J =7,3 Hz, 2H).

Phương án 40: **WX219**



Con đường tổng hợp

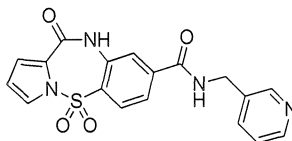


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX219**

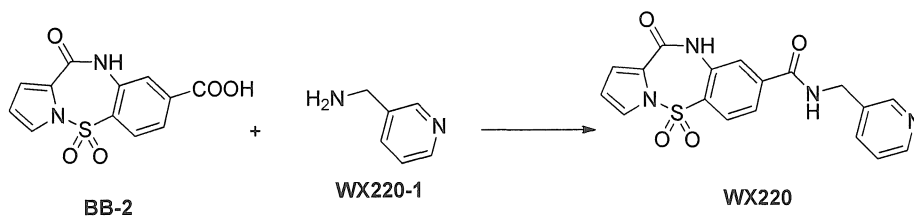
Tổng hợp hợp chất **WX219** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,23 (s, 1H), 8,90 (br t, J =5,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,61

(dd, $J=1,7$, 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7$, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,46 (q, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,09 (s, 3H).

Phương án 41: **WX220**



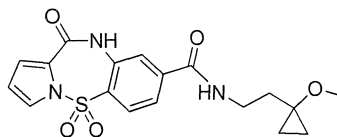
Con đường tổng hợp



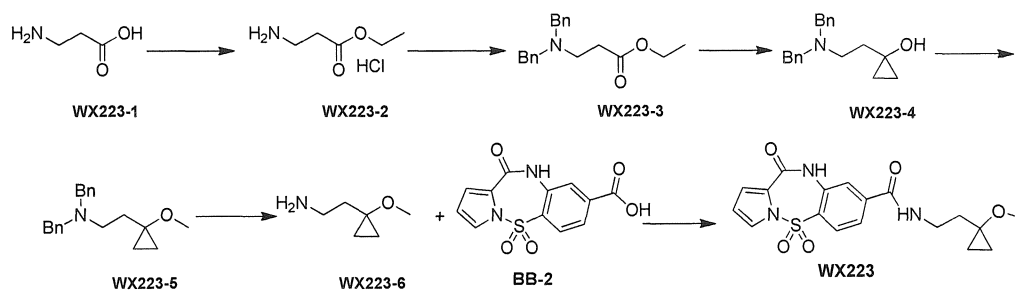
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX220**

Tổng hợp hợp chất **WX220** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,26 (s, 1H), 9,65 (br t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,46 (br d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 3H), 7,62 (dd, $J=1,8$, 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7$, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J=5,6$ Hz, 2H).

Phương án 42: **WX223**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX223-2**

EtOH (50 mL) được thêm vào bình ba cổ dung tích 100 mL khô, và dung dịch được súc 3 lần bằng khí nitơ. Hệ này được làm mát đến -10°C bằng bể metanol được làm mát, sau đó thêm SOCl_2 (50 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở -10°C trong 30 phút. Dung dịch chứa **WX223-1** (10 g, 112,24 mmol) trong EtOH (50 mL) được thêm từng giọt vào hệ phản ứng nêu trên. Sau khi hoàn thành việc thêm từng giọt, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu ở 80°C trong 2 giờ. Hệ phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm 100 mL metyl *tert*-butyl ete. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút, sau đó lọc hút dưới áp suất giảm. Bánh lọc được thu lại và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất **WX223-2**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,95 (br s, 2H), 4,10 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,07 - 2,93 (m, 2H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 1,20 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX223-3**

WX223-2 (16 g, 104,16 mmol) được hòa tan trong MeCN (200 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, sau đó thêm K_2CO_3 (35,99 g, 260,40 mmol) và BnBr (35,63 g, 208,32 mmol, 24,74 mL). Hỗn hợp phản ứng được súc 3 lần bằng khí nitơ. Phản ứng được tiến hành ở 40°C trong khi khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng thêm 200 mL nước và được chiết bằng etyl axetat (400 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối bão hòa (200 mL x 3 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra **WX223-3**. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM}-d$) δ = 7,27 (s, 7H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 4,07 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 2,80 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,48 (t, $J=7,2$

Hz, 2H), 1,19 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX223-4**

WX223-3 (5,5 g, 18,49 mmol) và Et₂O (50 mL) được thêm vào bình ba cổ khô, sau đó thêm tetraisopropyl titanat (525,63 mg, 1,85 mmol, 545,83 μ L). Hệ này được làm mát đến 0°C, và chất phản ứng bromoethyl Grignard (3 M, 18,49 mL) được thêm từng giọt vào hệ. Nhiệt độ của hệ được duy trì ở 0-4°C. Sau khi hoàn thành việc thêm từng giọt, phản ứng được tiến hành ở 20°C trong khi khuấy trong 12 giờ. 50mL dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, sau đó thêm dung dịch natri bicarbonat bão hòa để điều chỉnh giá trị pH đến 9, và chiết bằng ethyl axetat (100 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối bão hòa (50mL x 2 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng sắc ký cột để tạo ra **WX223-4**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 7,31 - 7,27 (m, 5H), 7,26 - 7,19 (m, 5H), 3,56 (s, 4H), 2,74 - 2,70 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,72 - 1,67 (m, 2H), 0,49 - 0,45 (m, 2H), 0,16 - 0,12 (m, 2H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX223-5**

WX223-4 (1,3 g, 4,62 mmol) và THF (5 mL) được thêm vào bình ba cổ đã được làm khô sơ bộ. Sau khi hệ phản ứng được súc 3 lần bằng khí nitơ, bình phản ứng được đặt bằng bể nước đá và được làm mát đến 0°C, sau đó thêm NaH (369,59 mg, 9,24 mmol, 60%) trong khí quyển nitơ, và nhiệt độ của hệ được duy trì ở 0-5°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và sau đó methyl iodua (721,32 mg, 5,08 mmol, 316,37 μ L) được thêm chậm từng giọt vào hệ. Sau khi hoàn thành việc thêm từng giọt, hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Hệ phản ứng được làm mát đến 0°C, và 30 mL nước được thêm chậm để dừng phản ứng. Pha nước được chiết bằng ethyl axetat (50 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối bão hòa (50 mL x 2 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này column được đưa vào sắc ký cột để tạo ra **WX223-5**. ¹H NMR (400MHz,

CLOROFORM-*d*) δ = 7,42 - 7,36 (m, 4H), 7,32 (t, $J=7,4$ Hz, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,71 - 2,62 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 0,71 - 0,65 (m, 2H), 0,36 - 0,30 (m, 2H).

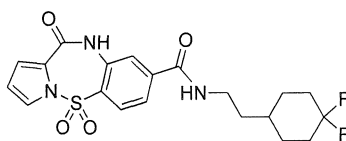
Bước 5: Tổng hợp hợp chất **WX223-6**

Vật liệu thô **WX223-5** (300 mg, 1,02 mmol) được thêm vào bình hydro hoá đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm EtOH (5 mL), nước (0,5 mL), Pd(OH)₂ (28,52 mg, 101,55 μ mol, 50% tinh khiết). Hệ phản ứng được sục bằng H₂. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C, 40 psi trong 12 giờ, sau đó được lọc qua diatomit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này trực tiếp được sử dụng trong bước tiếp theo.

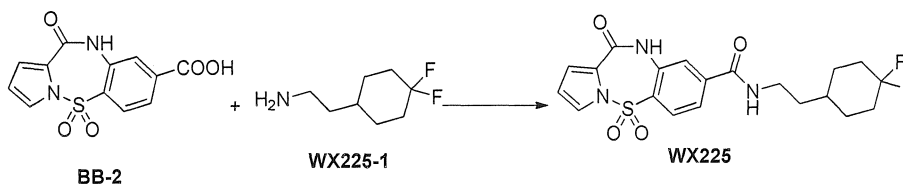
Bước 6: Tổng hợp hợp chất **WX223**

Tổng hợp hợp chất **WX223** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,24 (s, 1H), 8,78 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=1,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,6$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,81 - 1,76 (m, 2H), 0,69 - 0,64 (m, 2H), 0,44 - 0,39 (m, 2H).

Phương án 43: **WX225**



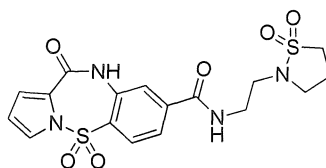
Con đường tổng hợp



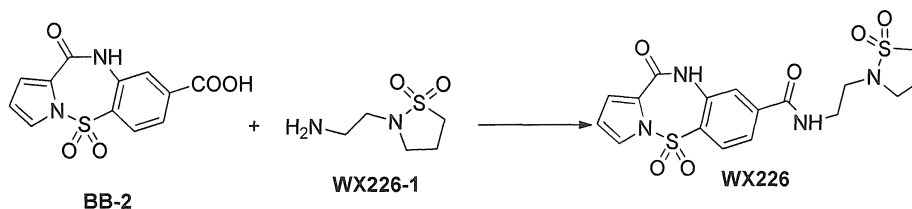
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX225**

Tổng hợp hợp chất **WX225** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,23 (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,10 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (br d, J =8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,7, 2,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 3,29 (br d, J =6,3 Hz, 2H), 1,98 (br d, J =7,3 Hz, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 4H), 1,47 (br d, J =6,1 Hz, 3H), 1,15 (br d, J =10,5 Hz, 2H).

Phương án 44: **WX226**



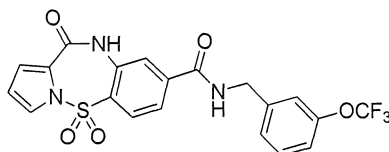
Con đường tổng hợp



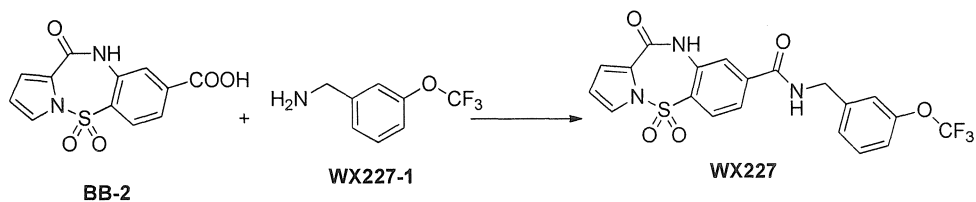
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX226**

Tổng hợp hợp chất **WX226** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,25 (s, 1H), 8,84 (br t, J =5,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J =1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J =1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Hz, 1H), 3,44 (q, J =6,3 Hz, 2H), 3,27 (t, J =6,7 Hz, 2H), 3,15 (t, J =7,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J =6,3 Hz, 2H), 2,26 - 2,15 (m, 2H).

Phương án 45: **WX227**



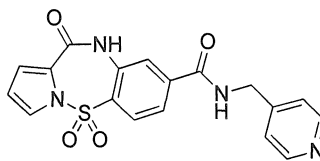
Con đường tổng hợp



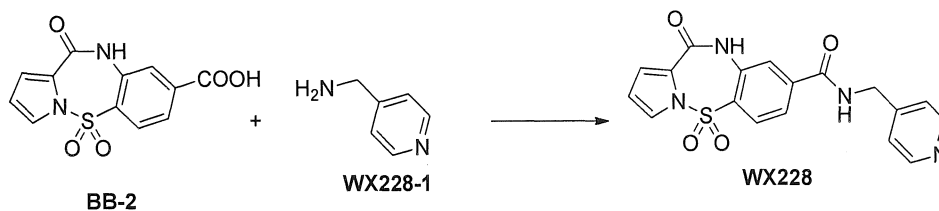
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX227**

Tổng hợp hợp chất **WX227** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 8,13 (br d, J =8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (br d, J =8,2 Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 3H), 7,15 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,53 (br d, J =6,0 Hz, 2H).

Phương án 46: **WX228**



Con đường tổng hợp

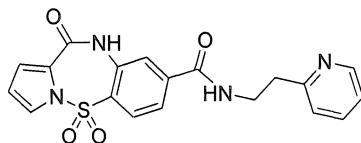


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX228**

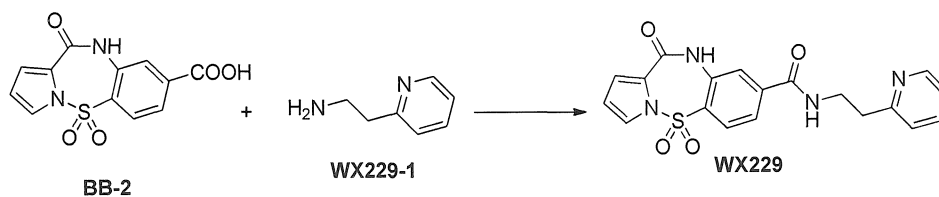
Tổng hợp hợp chất **WX228** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,29 (s, 1H), 9,77 (br t, J =5,7 Hz, 1H), 8,84 (d, J =6,7 Hz, 2H), 8,17 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 4H), 7,63 (dd, J =1,7, 3,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J =1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,55 (t, J =3,4 Hz, 1H), 4,75 (br d,

$J=5,5$ Hz, 2H).

Phương án 47: **WX229**



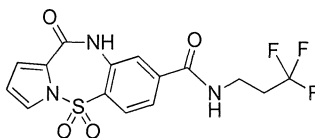
Con đường tổng hợp



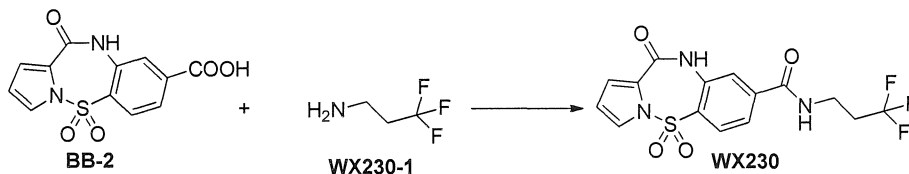
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX229**

Tổng hợp hợp chất **WX229** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,25 (s, 1H), 9,03 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,79 (br d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,42 (br t, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,81 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=1,4$, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7$, 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7$, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,72 (q, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,28 (br t, $J=6,3$ Hz, 2H).

Phương án 48: **WX230**



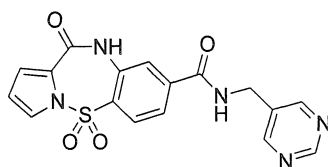
Con đường tổng hợp



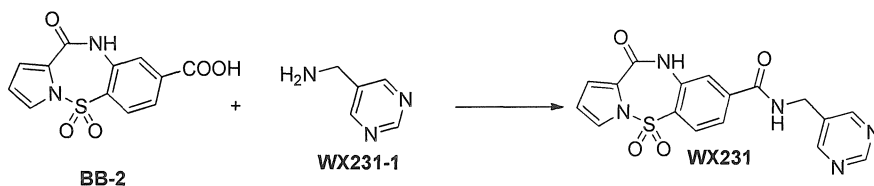
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX230**

Tổng hợp hợp chất **WX230** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,26 (br s, 1H), 9,01 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*=1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=1,7, 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, *J*=3,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 2H).

Phương án 49: WX231



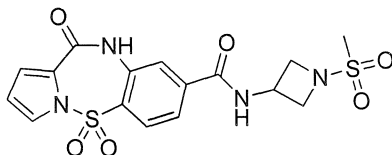
Con đường tổng hợp



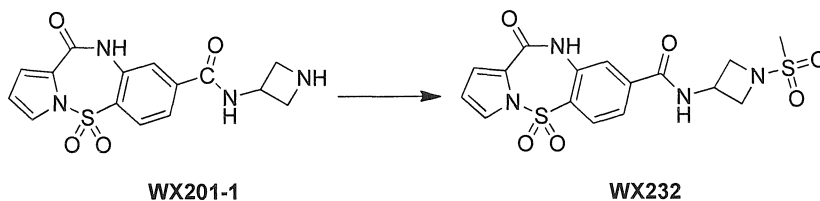
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX231

Tổng hợp hợp chất **WX231** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,22 (s, 1H), 9,46 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,12 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=1,8, 2,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=1,5, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (t, *J*=3,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J*=5,5 Hz, 2H).

Phương án 50: WX232



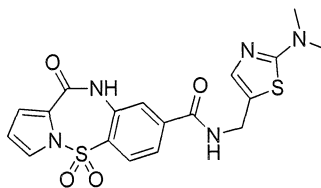
Con đường tổng hợp



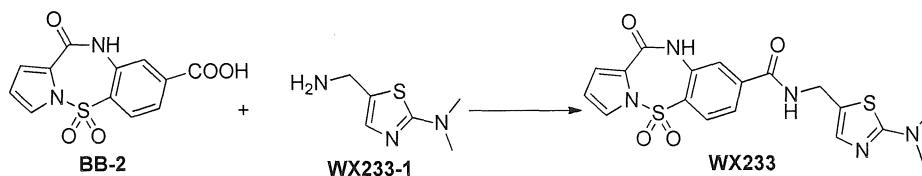
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX232**

WX201-1 (120 mg, 346,46 μmol), triethylamin (70,12 mg, 692,92 μmol , 96,45 μL) và diclometan (3 mL) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ trong khí quyển nitơ, và thêm metylsulfonyl clorua (39,69 mg, 346,46 μmol , 26,82 μL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng diclometan (10 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng HPLC để tạo ra **WX232**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,26 (s, 1H), 9,36 (br d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 2H), 7,63 (dd, $J=1,6, 3,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=1,6, 3,5$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,69 (sxt, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,04 (s, 3H).

Phương án 51: **WX233**



Con đường tổng hợp

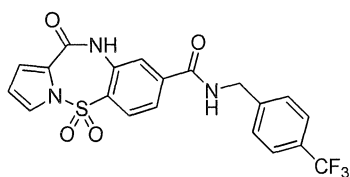


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX233**

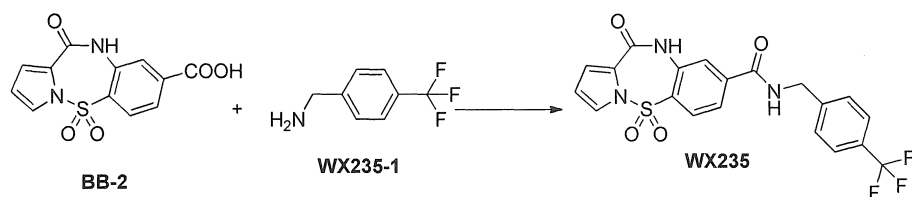
Tổng hợp hợp chất **WX233** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong

phương án 24. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,28 (s, 1H), 9,67 (br t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=1,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=1,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (dd, $J=1,7, 3,6$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,46 (br d, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,17 (s, 6H).

Phương án 52: **WX235**



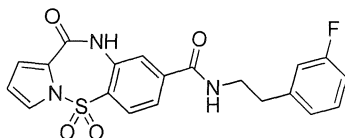
Con đường tổng hợp



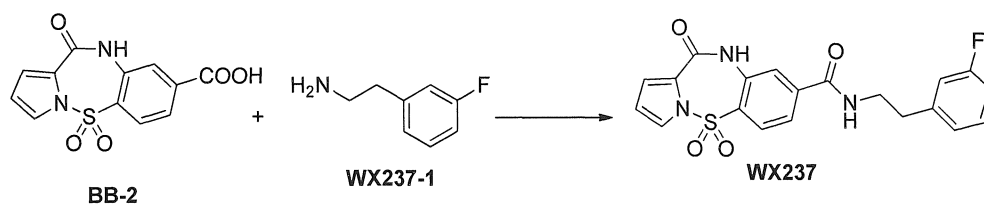
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX235**

Tổng hợp hợp chất **WX235** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,25 (s, 1H), 9,52 - 9,37 (m, 1H), 8,14 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (br d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,70 (br d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,53 (br d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,15 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,56 (br d, $J=5,4$ Hz, 2H).

Phương án 53: **WX237**



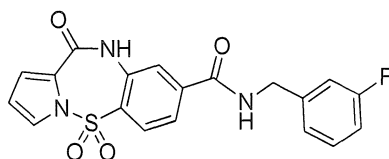
Con đường tổng hợp



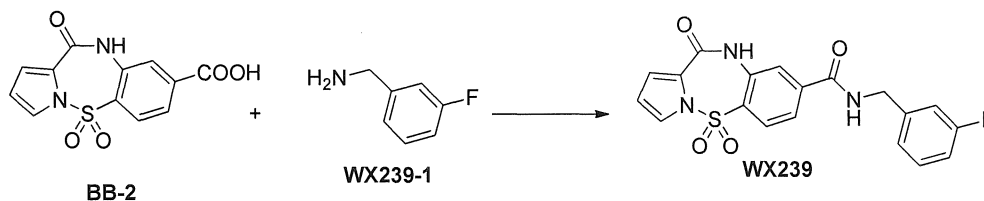
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX237**

Tổng hợp hợp chất **WX237** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,23 (s, 1H), 8,90 - 8,79 (m, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 7,01 (br t, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,58 - 6,51 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 2H), 2,87 (s, 2H).

Phương án 54: **WX239**

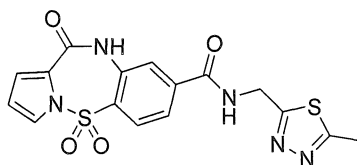


Con đường tổng hợp

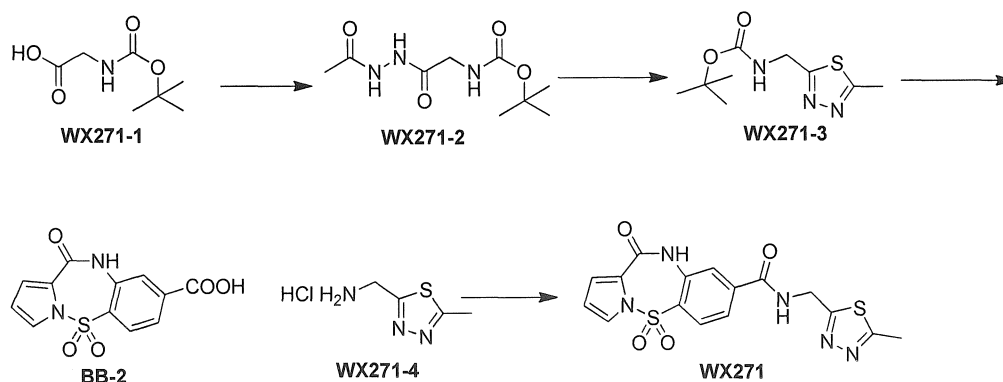


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX239**

Tổng hợp hợp chất **WX239** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 9,39 (br t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=1,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=1,7, 2,9$ Hz, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 1H), 7,22 - 6,99 (m, 4H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,49 (br d, $J=5,8$ Hz, 2H).

Phương án 55: **WX271**

Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX271-2**

WX271-1 (1 g, 5,71 mmol) được hoà tan trong DCM (20 mL), sau đó thêm EEDQ (1,41 g, 5,71 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó thêm axetyl hydrazin (520,15 mg, 7,02 mmol). Phản ứng được tiến hành ở 30°C trong khi khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra hợp chất **WX271-2**. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 8,82 (br s, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 1H), 5,23 (br s, 1H), 3,91 (br d, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX271-3**

WX271-2 (300 mg, 1,30 mmol) được hoà tan trong THF (25 mL), sau đó thêm chất phản ứng LAWESSON (629,66 mg, 1,56 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 3 giờ, và sau đó được làm mát đến 30°C và được khuấy thêm 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX271-3**. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 4,73 - 4,59 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 2,74 (br s, 3H), 1,45 (s, 9H).

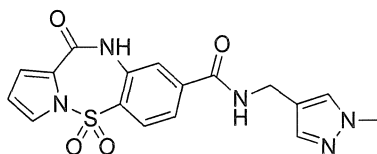
Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX271-4**

WX271-3 (0,25 g, 1,09 mmol) được hoà tan trong HCl/EtOAc (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và bánh lọc được thu lại để tạo ra **WX271-4**. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,89 (br s, 3H), 4,49 (br d, *J*=5,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H).

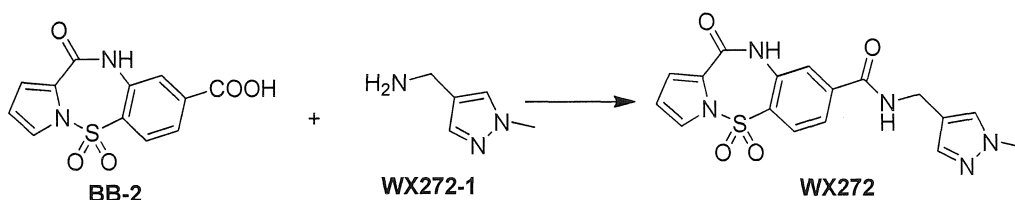
Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX271**

Tổng hợp hợp chất **WX271** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,27 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 1H), 7,62 (dd, *J*=1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J*=1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, *J*=3,4 Hz, 1H), 4,81 (d, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).

Phương án 56: **WX272**

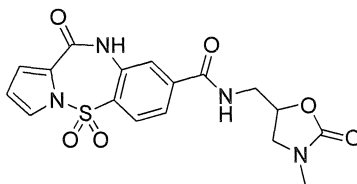


Con đường tổng hợp

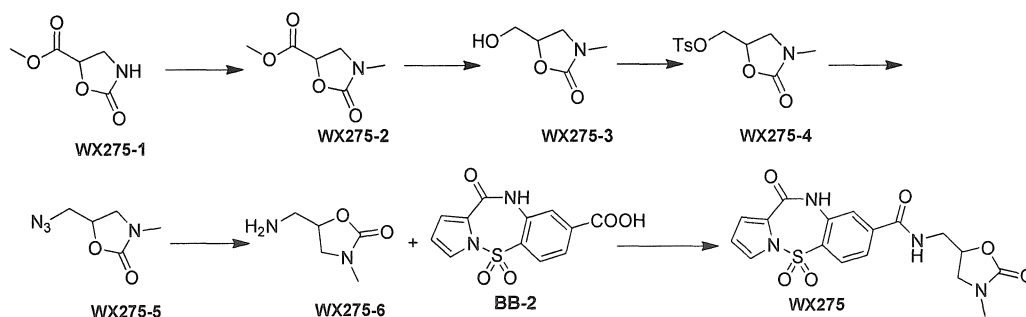


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX272**

Tổng hợp hợp chất **WX272** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,22 (s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,09 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*=1,3, 8,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (dd, *J*=1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, *J*=3,3 Hz, 1H), 4,29 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H).

Phương án 57: **WX275**

Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX275-2**

WX275-1 (7,9 g, 54,44 mmol) và DMF (80 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, sau đó thêm Cs_2CO_3 (35,48 g, 108,88 mmol) và CH_3I (9,27 g, 65,33 mmol, 4,07 mL). Hỗn hợp phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ và được khuấy ở 21°C trong 3 giờ. 100 mL etyl axetat được thêm vào hệ phản ứng, và lượng lớn chất rắn được kết tủa từ hệ. Hỗn hợp này được lọc qua diatomit. Bánh lọc được rửa bằng 100 mL etyl axetat. Dịch lọc được thu lại và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX275-2**. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ = 4,88 (dd, $J=5,5, 9,7$ Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 4H), 3,61 (dd, $J=5,5, 9,0$ Hz, 1H), 2,86 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX275-3**

WX275-2 (9 g, 56,55 mmol), MeOH (60 mL) và DCM (30 mL) được thêm vào bình ba cổ đã được làm khô sơ bộ. Hỗn hợp phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ và sau đó được làm mát đến 0°C, sau đó thêm từng phần NaBH_4 (2,78 g, 73,52 mmol, 1,3 đương lượng) trong khí quyển nitơ trong khi duy trì nhiệt độ của hệ ở 0-5°C. Sau 30 phút, việc bổ sung được hoàn thành và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ.

Phản ứng được dừng bằng thêm 50 mL amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. 100mL diclometan được thêm và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó được lọc để loại bỏ các vật liệu không hòa tan. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX 275-3**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 4,43 (br s, 1H), 3,49 (br dd, $J=7,5$, 17,4 Hz, 2H), 3,39 - 3,22 (m, 2H), 2,95 (br s, 1H), 2,72 (br s, 3H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX275-4**

WX275-3 (0,5 g, 3,81 mmol) và DCM (5 mL) được thêm vào bình ba cổ khô. Hệ này được súc 3 lần bằng khí nitơ, và được làm mát đến 0°C, sau đó thêm TEA (463,01 mg, 4,58 mmol, 636,87 μL) và TosCl (872,33 mg, 4,58 mmol) trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0-5°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, phản ứng được tiến hành ở 0°C trong khi khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dừng bằng thêm 10 mL nước, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (10 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL x 2 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất cặn. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột để tạo ra **WX275-4**. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,79 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,66 (qd, $J=4,8$, 9,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 2H), 3,64 (t, $J=8,9$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J=6,2$, 8,8 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX275-5**

WX275-4 (0,4 g, 1,40 mmol) và DMF (5 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, sau đó thêm NaN_3 (546,85 mg, 8,41 mmol). Hỗn hợp phản ứng được súc 3 lần bằng khí nitơ. Phản ứng được tiến hành ở 65°C trong khi khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng thêm 10 mL nước và được chiết bằng ethyl axetat (10 mL x 5 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc to 5 mL dưới áp suất giảm, sau đó thêm 10 mL etanol. Quy trình này được lặp lại 3 lần, với 5 mL dung dịch etanol còn lại. Hỗn hợp phản ứng trực tiếp được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

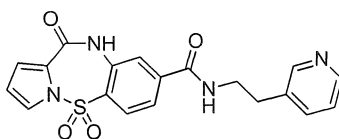
Bước 5: Tổng hợp hợp chất **WX275-6**

Hợp chất **WX275-5** (218 mg, 1,40 mmol) được hoà tan trong EtOH (5 mL), sau đó thêm Pd/C (0,1 g, 5% tinh khiết). Hỗn hợp phản ứng được sục 3 lần bằng H₂ và được tăng áp đến 15 psi, được khuấy ở 40°C trong 24 giờ, sau đó được lọc qua diatomit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX275-6**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 4,53 (br s, 1H), 3,57 (br t, *J*=8,7 Hz, 1H), 3,31 (br t, *J*=7,6 Hz, 1H), 2,97 - 2,93 (m, 3H), 2,38 (br s, 2H).

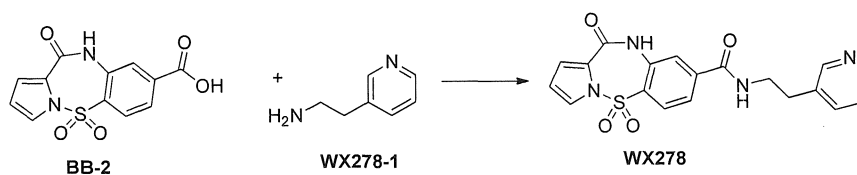
Bước 6: Tổng hợp hợp chất **WX275**

Tổng hợp hợp chất **WX275** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,23 (s, 1H), 9,06 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=1,7, 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (t, *J*=3,3 Hz, 1H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 3,62 (t, *J*=8,7 Hz, 1H), 3,53 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,73 (s, 3H).

Phương án 58: **WX278**



Con đường tổng hợp

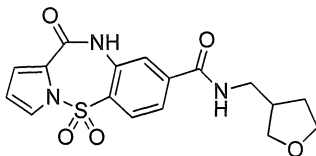


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX278**

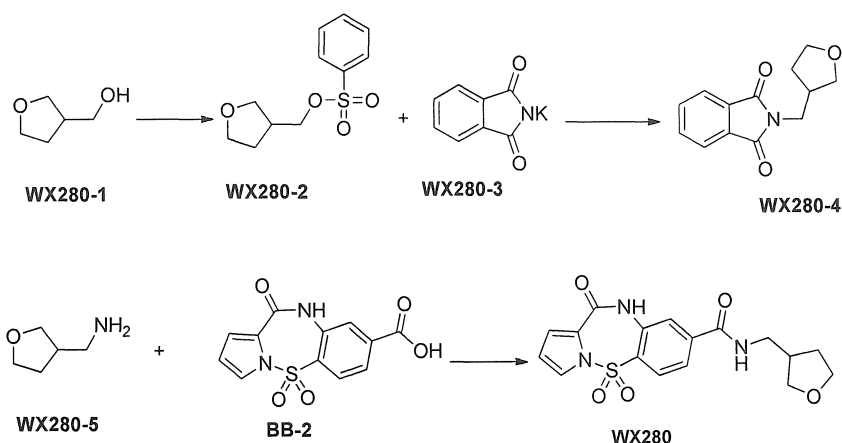
Tổng hợp hợp chất **WX278** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,25 (s, 1H), 8,98 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (br d, *J*=5,4 Hz, 1H), 8,45 (br d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J*=5,9, 7,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (br d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,62 (br

d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,62 (br d, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,07 (br t, $J=6,3$ Hz, 2H).

Phương án 59: **WX280**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX280-2**

WX280-1 (2 g, 19,58 mmol, 1,89 mL) và DCM (10 mL) được thêm vào bình ba cổ đã được làm khô sơ bộ. Bình phản ứng này được súc 3 lần bằng khí nitơ và sau đó được đặt vào bể nước đá, sau đó thêm *p*-toluensulfonyl clorua (5,60 g, 29,37 mmol) và pyridin (10 mL) ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và pha nước được chiết bằng diclometan (50mL x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra **WX280-2**.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX280-4**

Vật liệu thô **WX280-2** (1 g, 3,90 mmol) và DMF (10 mL) được thêm vào bình

ba cổ dung tích 50 mL khô, và **WX280-3** (1,16 g, 6,24 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hệ phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (10 mL) và pha nước được chiết bằng diclometan (20 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra **WX280-4**.

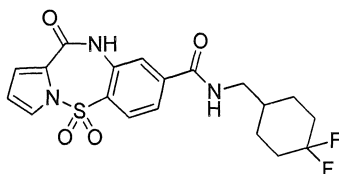
Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX280-5**

WX280-4 (400 mg, 1,71 mmol) và EtOH (5 mL) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ. Hỗn hợp này được trộn kỹ, sau đó thêm hydrazin hydrat (140,15 mg, 2,74 mmol, 136,07 μ L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng chuyển từ màu trắng sang màu đen, và sau đó được cô đặc thành bột nhão màu trắng. Hệ phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó được chuyển vào bình cổ đơn dung tích 100 mL, sau đó thêm 30 mL etanol. Hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, và sau đó được lọc. Bánh lọc được loại bỏ, và dịch lọc được bay hơi để tạo ra **WX280-5**.

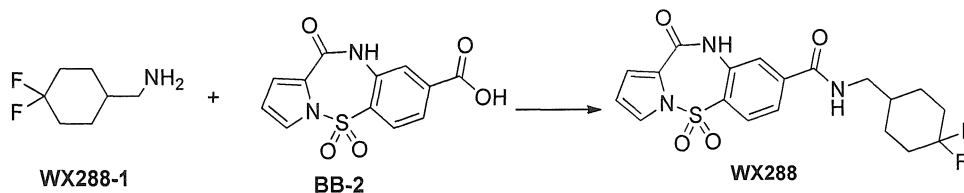
Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX280**

Tổng hợp hợp chất **WX280** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,85 (br t, $J=5,40$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,16$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,16$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=1,76$, 2,87 Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=1,54$, 3,53 Hz, 1H), 6,53 (t, $J=3,31$ Hz, 1H), 3,56-3,77 (m, 3H), 3,45 (dd, $J=5,29$, 8,60 Hz, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 1H).

Phương án 60: **WX288**



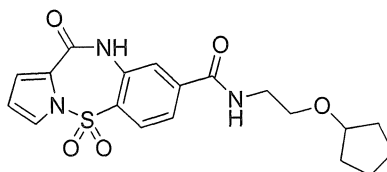
Con đường tổng hợp



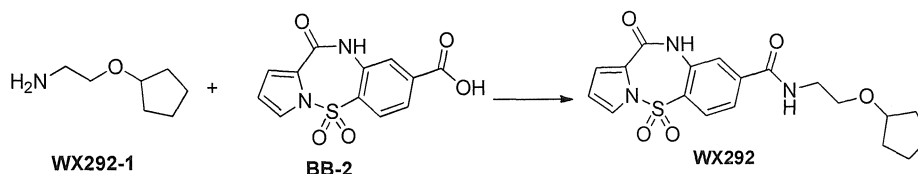
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX288**

Tổng hợp hợp chất **WX288** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,19 (s, 1H), 8,80 (br t, $J=5,84$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,38$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,16$ Hz, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,14 (dd, $J=1,43, 3,42$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J=3,31$ Hz, 1H), 3,17 (t, $J=6,17$ Hz, 2H), 2,00 (br d, $J=6,84$ Hz, 2H), 1,61-1,86 (m, 5H), 1,12-1,28 (m, 2H).

Phương án 61: **WX292**

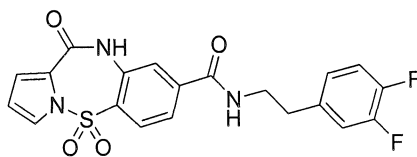


Con đường tổng hợp

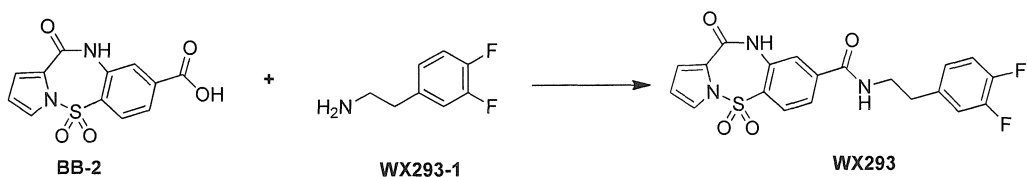


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX292**

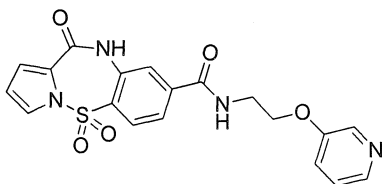
Tổng hợp hợp chất **WX292** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,22 (s, 1H), 8,82 - 8,75 (m, 1H), 8,11 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8, 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,5, 3,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,45 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 3,38 (br d, $J=5,7$ Hz, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 6H), 1,49 - 1,41 (m, 2H).

Phương án 62: **WX293**

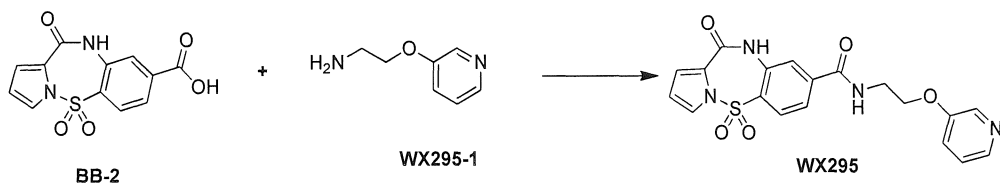
Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX293**

Tổng hợp hợp chất **WX293** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,4$ Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 3,50 (br d, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,84 (br t, $J=6,8$ Hz, 2H).

Phương án 63: **WX295**

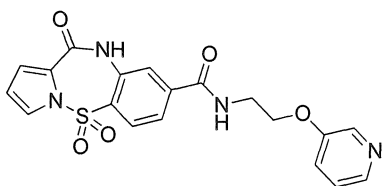
Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX295**

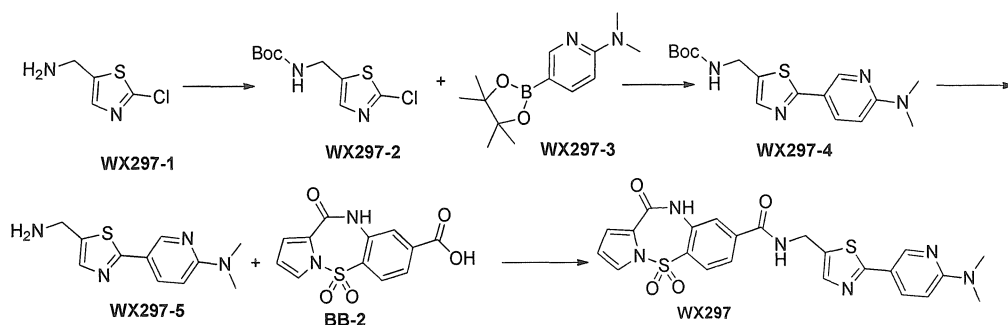
Tổng hợp hợp chất **WX295** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong

phương án 24. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 9,14 (br t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 2H), 7,94 - 7,80 (m, 3H), 7,59 (dd, $J=1,5, 2,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=1,5, 3,5$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,37 (br t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,68 (q, $J=5,3$ Hz, 2H).

Phương án 64: **WX297**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX297-2**

WX297-1 (2 g, 13,46 mmol) được hoà tan trong DCM (20 mL), và sau đó thêm triethylamin (4,09 g, 40,37 mmol, 5,62 mL) và $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,52 g, 16,15 mmol, 3,71 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 12 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (10 mL), pha nước được chiết bằng diclometan (20 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng sắc ký cột để tạo ra **WX297-2**.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX297-4**

WX297-2 (836,83 mg, 3,36 mmol), dioxan (5 mL) và nước (1,5 mL) được thêm vào bình cổ đơn dung tích 50 mL đã được làm khô sơ bộ, và sau đó K_2CO_3 (1,16

g, 8,41 mmol) và **WX297-3** (834,81 mg, 3,36 mmol) được thêm, sau đó thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (388,78 mg, 336,44 μ mol) trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (5 mL), pha nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột để tạo ra **WX297-4**.

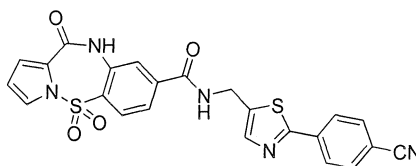
Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX297-5**

WX297-4 (900 mg, 2,69 mmol) và EtOAc (10 mL) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm HCl/EtOAc (4 M, 20 mL) trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng trực tiếp được bay hơi để tạo ra **WX297-5**.

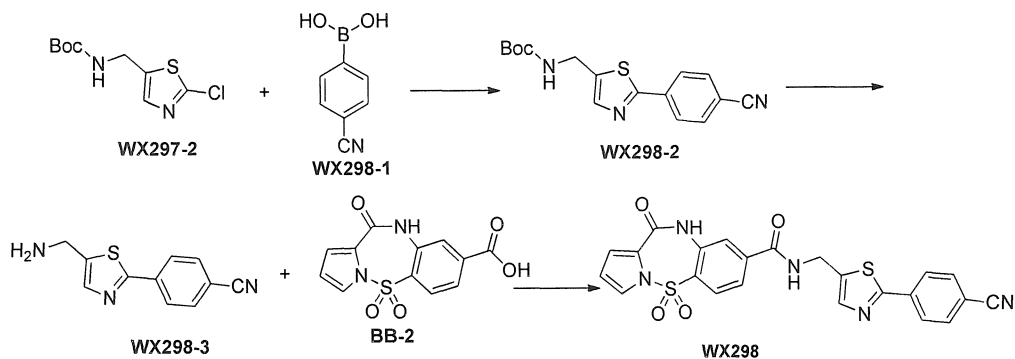
Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX297**

BB-2 (80,17 mg, 342,15 μ mol), EDCI (98,39 mg, 513,22 μ mol), DIPEA (88,44 mg, 684,30 μ mol, 119,19 μ L), HOBT (69,35 mg, 513,22 μ mol) và DMF (2 mL) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm **WX297-5** (100 mg, 342,15 μ mol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng HPLC để tạo ra **WX297**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,60 (br t, $J=5,73$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J=1,98$ Hz, 1H), 8,22 (br d, $J=8,82$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,38$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78-7,86 (m, 2H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,13 (dd, $J=1,54, 3,53$ Hz, 2H), 6,52 (t, $J=3,31$ Hz, 1H), 4,68 (br d, $J=5,51$ Hz, 2H), 3,22 (s, 6H).

Phương án 65: **WX298**



Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX298-2**

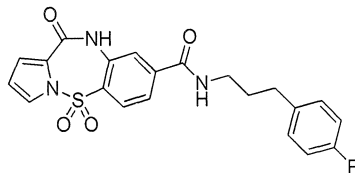
WX297-2 (850,83 mg, 3,42 mmol), nước (1,5 mL) và DME (5 mL) được thêm vào bình cổ đơn dung tích 50 mL đã được làm khô sơ bộ, và sau đó K_2CO_3 (1,18 g, 8,55 mmol) và **WX298-1** (502,63 mg, 3,42 mmol) được thêm, sau đó thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (250,30 mg, 342,07 μ mol) trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (5 mL), pha nước được chiết bằng ethyl axetat (100 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột để tạo ra **WX298-2** (0,8 g, 2,54 mmol).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX298-3**

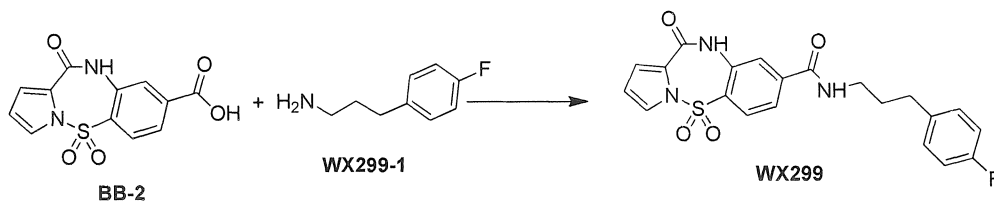
Tổng hợp hợp chất **WX298-3** đề cập đến bước 3 của tổng hợp **WX297-5** trong phương án 64.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX298**

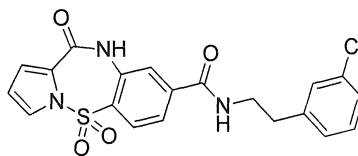
Tổng hợp hợp chất **WX298** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,55 (br t, $J=5,62$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,38$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=8,38$ Hz, 2H), 7,90-7,94 (m, 4H), 7,81 (d, $J=8,38$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=1,65, 2,98$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=1,54, 3,53$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J=3,31$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J=5,73$ Hz, 2H).

Phương án 66: **WX299**

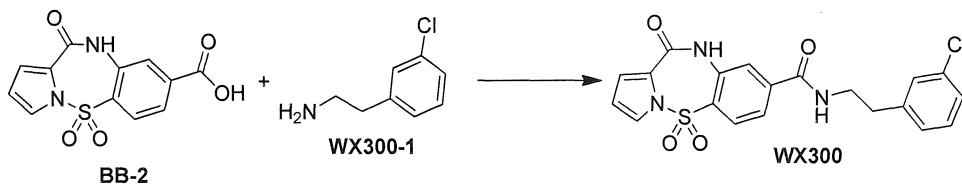
Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX299**

Tổng hợp hợp chất **WX299** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,78 (br t, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=1,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=5,7, 8,5$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,6$ Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,54 (t, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,61 (br t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,80 (q, $J=7,3$ Hz, 2H).

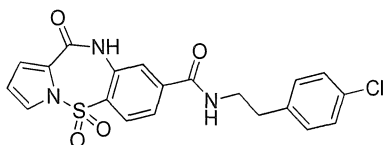
Phương án 67: **WX300**

Con đường tổng hợp

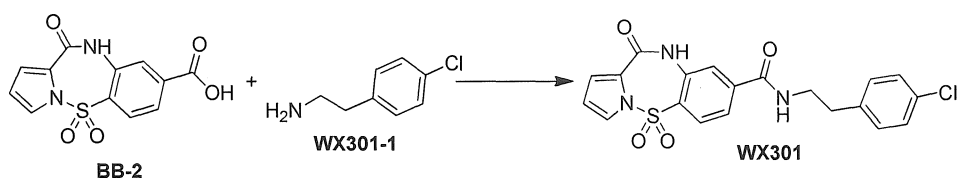
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX300**

Tổng hợp hợp chất **WX300** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,85 (br t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,5, 3,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 2,85 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

Phương án 68: **WX301**



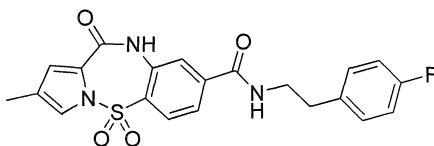
Con đường tổng hợp



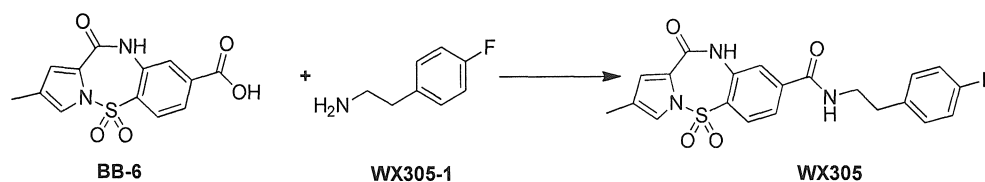
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX301**

Tổng hợp hợp chất **WX301** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,83 (br t, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,61 (br d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,49 (q, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,83 (br t, $J=7,1$ Hz, 2H).

Phương án 69: **WX305**



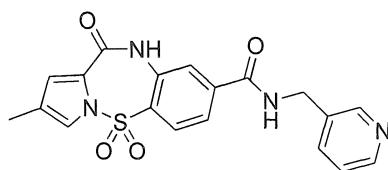
Con đường tổng hợp



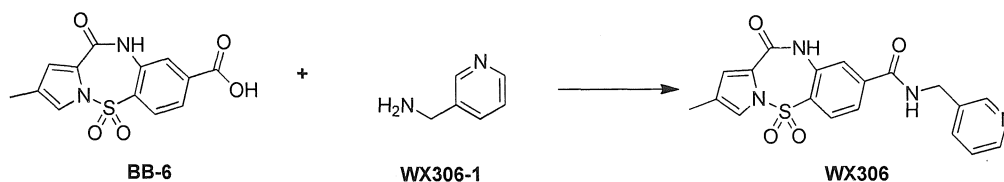
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX305

Tổng hợp hợp chất **WX305** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,79 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (dd, $J=5,7, 8,6$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 3,45 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,02 (s, 3H).

Phương án 70: WX306



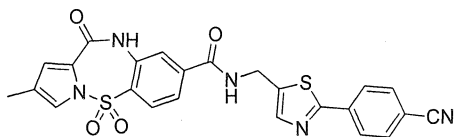
Con đường tổng hợp



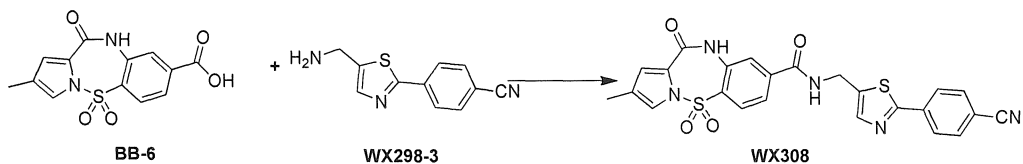
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX306

Tổng hợp hợp chất **WX306** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,38 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J=1,5, 4,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=1,6, 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,01 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,5 (s, 3H).

Phương án 71: WX308



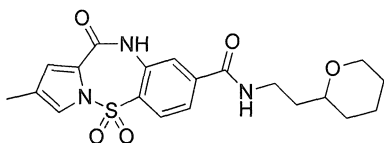
Con đường tổng hợp



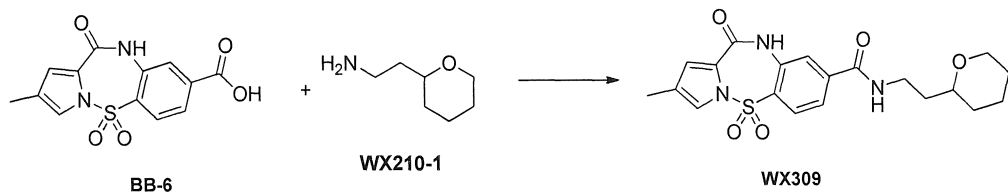
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX308**

Tổng hợp hợp chất **WX308** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,14 - 8,03 (m, 3H), 7,97 - 7,90 (m, 4H), 7,81 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,73 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,05 (s, 3H).

Phương án 72: **WX309**



Con đường tổng hợp

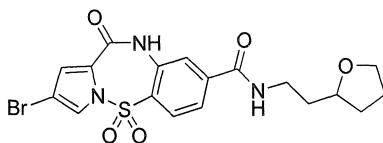


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX309**

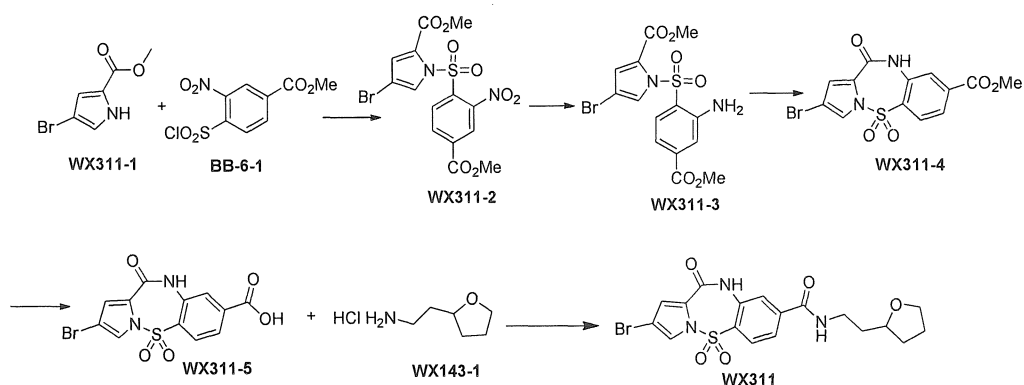
Tổng hợp hợp chất **WX309** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,14 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,86 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 3H),

1,43 (s, 3H), 1,24 - 1,13 (m, 1H).

Phương án 73: **WX311**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX311-2**

Tổng hợp hợp chất **WX311-2** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **BB-6-2** trong phương án tham chiếu 6. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ = 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,70 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX311-3**

Tổng hợp hợp chất **WX311-3** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **BB-6-3** trong phương án tham chiếu 6. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,28 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,19 - 7,18 (m, 1H), 7,16 (dd, $J=1,5$, 8,5 Hz, 1H), 6,55 (br s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX311-4**

Tổng hợp hợp chất **WX311-4** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **BB-6-4** trong phương án tham khảo 6. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,44 (s, 1H), 8,16 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=1,5$, 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, $J=2,0$ Hz,

1H), 7,25 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

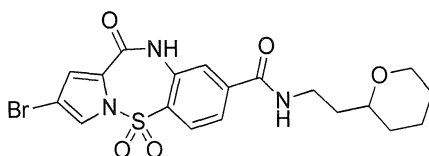
Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX311-5**

WX311-4 (300 mg, 778,84 μ mol, 1 đương lượng) được hoà tan trong dioxan (5,0 mL), sau đó thêm 6 M axit clohydric loãng (5,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 48 giờ, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó được chiết. Pha hữu cơ được thu lại, được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột để tạo ra **WX311-5**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,47 (s, 1H), 8,33 - 8,07 (m, 2H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

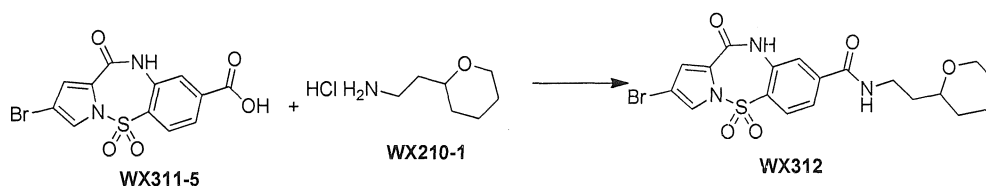
Bước 5: Tổng hợp hợp chất **WX311**

Tổng hợp hợp chất **WX311** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,34 (s, 1H), 8,76 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=1,7, 6,5$ Hz, 2H), 7,77 (dd, $J=1,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 3,55 (dt, $J=6,4, 7,9$ Hz, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,66 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 1H).

Phương án 74: **WX312**



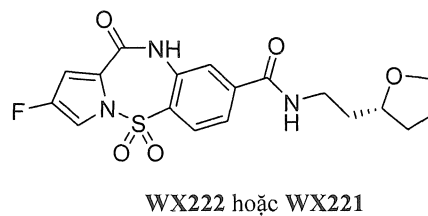
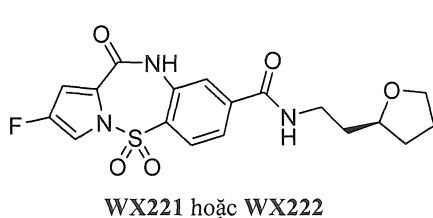
Con đường tổng hợp



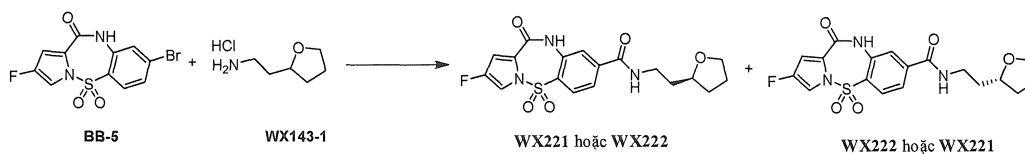
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX312**

Tổng hợp hợp chất **WX312** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,38 (s, 1H), 8,75 (br t, J =5,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J =1,6, 4,0 Hz, 2H), 7,81 (dd, J =1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J =1,9 Hz, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 4H), 1,75 (br d, J =3,6 Hz, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 3H), 1,47 - 1,46 (m, 1H), 1,44 (br s, 2H), 1,24 - 1,13 (m, 1H).

Phương án 75: **WX221** và **WX222**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX221** và **WX222**

Hợp chất **BB-5** (100 mg, 289,73 μmol), hợp chất **WX143-1** (65,90 mg, 434,60 μmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21,20 mg, 28,97 μmol), Et_3N (73,29 mg, 724,33 μmol , 100,82 μL) và DMF (5 mL) được thêm vào bình hydro hoá khô. Hỗn hợp phản ứng được súc 3 lần bằng khí CO, được tăng áp đến 50 psi và được khuấy trong bể dầu ở 80°C trong 16 giờ. 400 mg silica gel để loại bỏ paladi được thêm và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 12 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và dịch lọc đã cô đặc được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hỗn hợp raxemic. Hỗn hợp raxemic này được phân lập bằng SFC để tạo ra **WX221** và **WX222**.

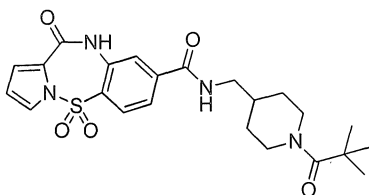
Hợp chất **WX221**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,83 - 8,76 (m, 1H), 8,10 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,15 (d, J =1,9 Hz, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,80 (dd, J =6,9, 14,2 Hz, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 1H);

Hợp chất **WX222**: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,79 (t, J =5,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J =1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J =1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J =2,1, 3,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J =2,0 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47 - 1,36 (m, 1H).

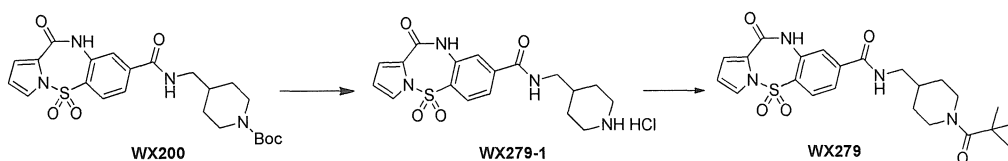
Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: AD (250 mm x 30 mm, 5 μm); pha động: [Neu-MeOH]; B%: 48%-48%.

Thời gian lưu của hợp chất **WX222**: 6,62 phút (đỉnh 2); thời gian lưu của hợp chất **WX221**: 5,70 phút (đỉnh 1).

Phương án 76: **WX279**



Con đường tổng hợp



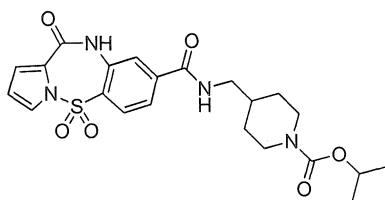
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX279-1**

WX200 (1 g, 2,05 mmol) được thêm vào HCl/EtOAc (50 mL). Phản ứng được tiến hành ở 20°C trong khi khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và bánh lọc được thu lại để tạo ra **WX279-1**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,21 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,66 - 8,53 (m, 1H), 8,10 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (br d, J =8,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J =1,8, 2,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J =1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,53 (t, J =3,3 Hz, 1H), 3,17 (br t, J =6,0 Hz, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 1,79 (br d, J =12,1 Hz, 5H), 1,36 (br d, J =12,1 Hz, 3H).

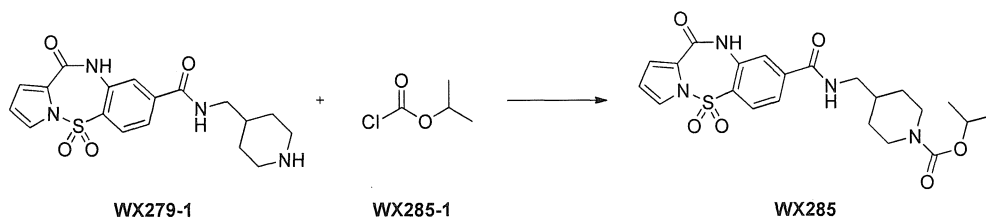
Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX279

WX279-1 (100 mg, 235,35 μmol), pivaloyl clorua (31,22 mg, 258,89 μmol , 31,85 μL) và DCM (2 mL) được thêm vào bình khô, sau đó thêm TEA (47,63 mg, 470,70 μmol , 65,52 μL). Hỗn hợp phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ, và được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập để tạo ra **WX279**. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 8,81 (br t, J =5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J =1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 4,25 (br d, J =12,8 Hz, 2H), 3,16 (br t, J =6,2 Hz, 2H), 2,74 (br t, J =12,4 Hz, 2H), 1,81 (br s, 1H), 1,69 (br d, J =12,9 Hz, 2H), 1,17 (s, 9H), 1,10 - 0,94 (m, 2H).

Phương án 77: WX285



Con đường tổng hợp

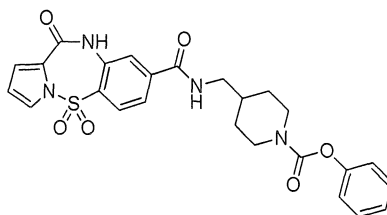


Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX285**

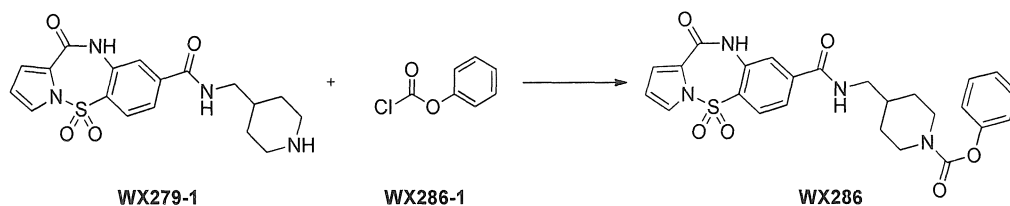
WX279-1 (90 mg, 211,81 μmol) và DMF (1 mL) được thêm vào lọ đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm Et_3N (32,15 mg, 317,72 μmol , 44,22 μL). Sau khi khuấy trong 30 phút, hệ phản ứng được làm mát đến 0°C , sau đó thêm **WX285-1** (25,96 mg, 211,81 μmol , 29,40 μL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 25°C trong khí quyển nitơ và được khuấy trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập để tạo ra **WX285**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ

= 11,21 (s, 1H), 8,80 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (dd, $J=1,7, 2,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,6, 3,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,74 (dt, $J=6,3, 12,5$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J=11,4$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 2,69 (d, $J=17,7$ Hz, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 3H), 1,16 (d, $J=6,3$ Hz, 6H), 1,10 - 1,09 (m, 1H), 1,10 - 0,98 (m, 1H).

Phương án 78: **WX286**



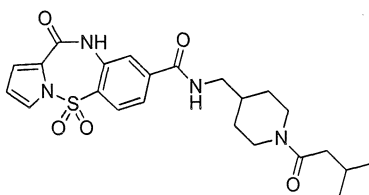
Con đường tổng hợp



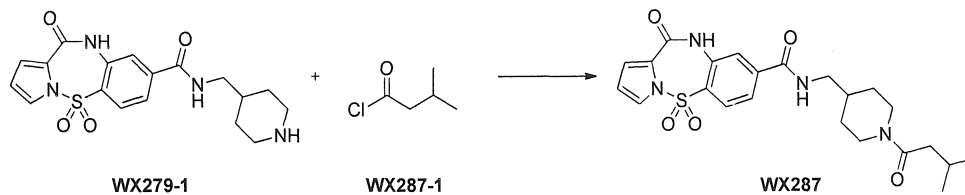
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX286**

Tổng hợp hợp chất **WX286** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX285** trong phương án 77. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,21 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,54 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,20 - 3,97 (m, 2H), 3,21 (br t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,06 - 2,78 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 3H), 1,21 (br d, $J=16,3$ Hz, 2H).

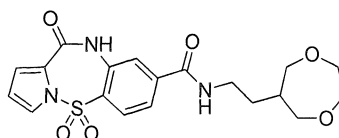
Phương án 79: **WX287**



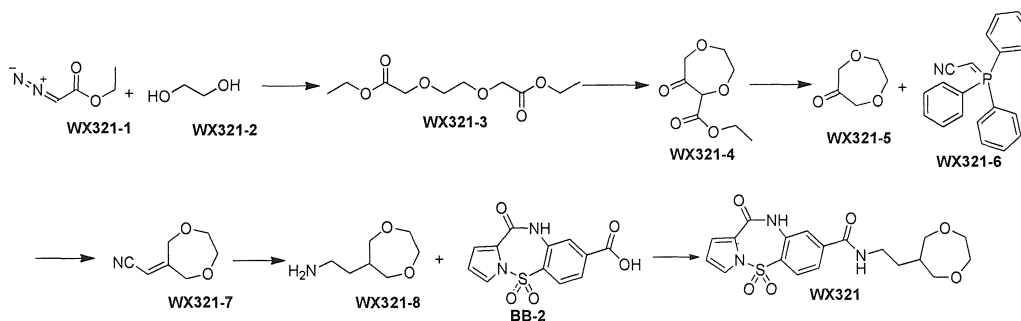
Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX287**

Tổng hợp hợp chất **WX287** đề cập đến bước 2 của tổng hợp **WX279** trong phương án 76. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,21 (s, 1H), 8,80 (br t, J =5,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J =1,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 4,38 (br d, J =12,3 Hz, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 2H), 2,94 (br t, J =11,7 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,95 (dt, J =6,7, 13,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,62 (m, 3H), 1,10 - 0,91 (m, 2H), 0,91 - 0,83 (m, 7H).

Phương án 80: **WX321**

Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX321-3**

Etylen glycol (10 g, 161,11 mmol, 9,01 mL) và **WX321-1** (36,77 g, 322,23

mmol) được hoà tan trong DCM (350 mL), sau đó thêm chậm từng giọt $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (345,29 mg, 2,43 mmol, 300,25 μL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó được gia nhiệt chậm đến 25°C và được khuấy thêm 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô chứa **WX321-3**. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) $\delta = 4,24 - 4,18$ (m, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 6H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX321-4**

t-BuOLi (23,92 g, 298,83 mmol, 26,94 mL) và **WX321-3** (35 g, 149,42 mmol) được hoà tan trong DMF (350 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó thêm EA (200 mL) vào sản phẩm thô này. Hỗn hợp này được rửa bằng 2 M HCl (100 mL x 2 lần) và nước (50 mL). Pha EA được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô chứa **WX321-4**. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) $\delta = 4,39 - 4,08$ (m, 7H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 3H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX321-5**

WX321-4 (19 g, 100,97 mmol) được thêm vào HCl (120 mL). Phản ứng được tiến hành ở 100°C trong khi khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (50 mL x 2 lần). Các pha EA được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô chứa **WX321-5**. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) $\delta = 4,23$ (s, 4H), 3,96 (s, 4H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX321-7**

WX321-5 (0,2 g, 1,72 mmol) và **WX321-6** (570,90 mg, 1,89 mmol) được hoà tan trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX321-7**. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) $\delta = 5,29$ (tt, $J=1,2$, 2,0 Hz, 1H), 4,68 - 4,65 (m, 2H), 4,36 (d, $J=0,7$ Hz, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 4H).

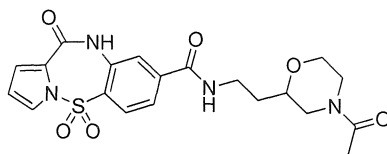
Bước 5: Tổng hợp hợp chất **WX321-8**

WX321-7 (0,25 g, 1,80 mmol) được hoà tan trong MeOH (10 mL), sau đó thêm $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (227,50 mg, 1,82 mmol, 0,25 mL, 28% tinh khiết) và Raney-Ni (0,25 g). Hỗn hợp phản ứng được súc 3 lần bằng khí hydro, được tăng áp đến 50 psi và được khuấy ở 50°C trong 3 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô **WX321-8** trực tiếp được sử dụng trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ = 3,87 (ddd, $J=2,6, 5,2, 12,2$ Hz, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 4H), 3,55 (ddd, $J=1,2, 7,1, 12,3$ Hz, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,69 (br s, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 2H).

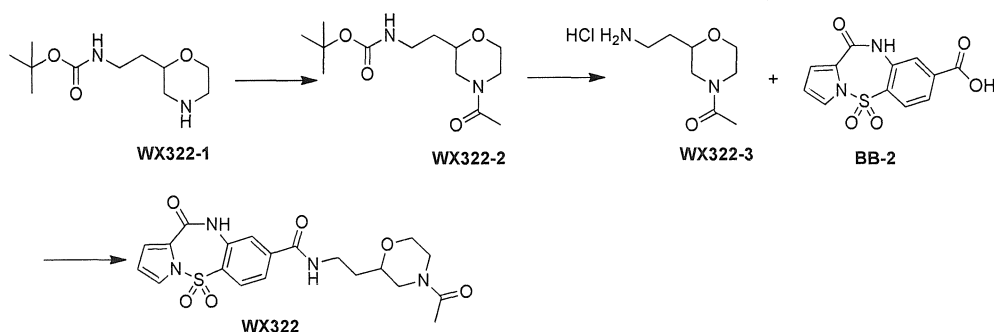
Bước 6: Tổng hợp hợp chất **WX321**

Tổng hợp hợp chất **WX321** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,19 (s, 1H), 8,73 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=1,5, 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=1,8, 3,1$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J=5,0, 12,2$ Hz, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 4H), 3,43 (dd, $J=6,8, 12,3$ Hz, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,43 (q, $J=7,1$ Hz, 2H).

Phương án 81: **WX322**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX322-2**

WX322-1 (0,2 g, 868,42 μ mol) được hoà tan trong DCM (5 mL), sau đó thêm TEA (131,81 mg, 1,30 mmol, 181,31 μ L). Axetyl clorua (74,99 mg, 955,26 μ mol, 68,17 μ L) được thêm chậm từng giọt ở 0°C. Phản ứng được tiến hành ở 0°C trong khi khuấy trong 1,5 giờ. DCM (30 mL) được thêm vào hệ phản ứng, và hỗn hợp được rửa bằng nước (20 mL x 2 lần). Pha DCM được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX322-2**. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 4,84 (br s, 1H), 4,41 (br dd, J =2,1, 13,1 Hz, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,69 - 3,38 (m, 3H), 3,35 - 3,17 (m, 3H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,76 (br s, 1H), 2,47 (dd, J =10,6, 13,2 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,74 - 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (s, 1H).

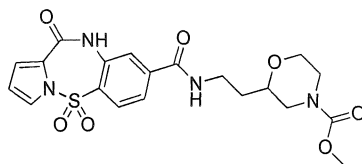
Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX322-3**

WX322-2 (0,2 g, 734,37 μ mol) được hoà tan trong HCl/EtOAc (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX322-3**. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,08 (br d, J =19,2 Hz, 3H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,81 (dd, J =2,6, 11,5 Hz, 1H), 3,75 - 3,61 (m, 1H), 3,44 (br dd, J =2,3, 11,8 Hz, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 3H), 2,00 (d, J =4,2 Hz, 3H), 1,70 (br dd, J =8,3, 14,7 Hz, 2H).

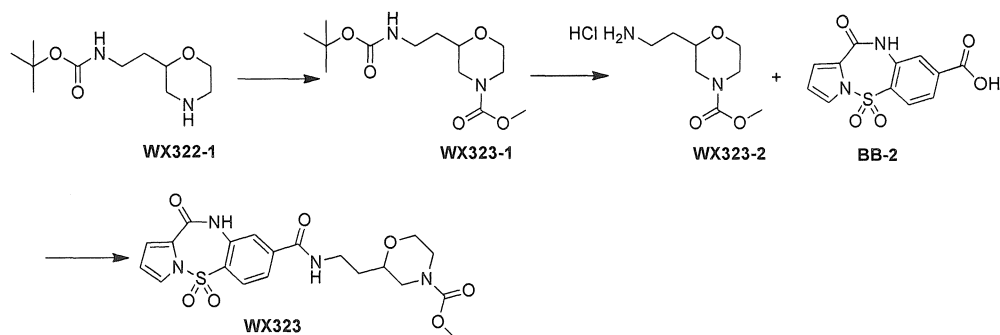
Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX322**

Tổng hợp hợp chất **WX322** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,21 (d, J =3,5 Hz, 1H), 8,78 (br d, J =18,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J =3,6, 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J =1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 3,83 (dd, J =2,5, 11,4 Hz, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 3H), 3,13 (br s, 1H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,43 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 1,99 (d, J =4,2 Hz, 3H), 1,74 - 1,58 (m, 2H).

Phương án 82: **WX323**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX323-1**

WX322-1 (0,2 g, 868,42 μmol) được hoà tan trong DCM (5 mL), sau đó thêm TEA (131,81 mg, 1,30 mmol, 181,31 μL). Metyl cloformat (90,27 mg, 955,26 μmol , 73,99 μL) được thêm chậm từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. DCM (30 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (20 mL x 2 lần). Pha DCM được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX323-1**. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 4,86 (br s, 1H), 3,88 (br d, J =9,7 Hz, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (br s, 2H), 3,30 (br d, J =6,6 Hz, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,67 (br s, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX323-2**

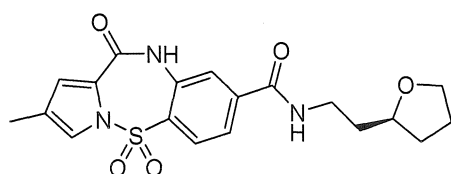
Tổng hợp hợp chất **WX323-2** đề cập đến bước 2 của tổng hợp **WX22-2** trong phương án 81.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX323**

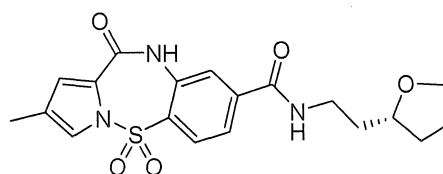
Tổng hợp hợp chất **WX323** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,21 (s, 1H), 8,75 (t, J =5,4 Hz,

1H), 8,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=1,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8, 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,37 (br dd, $J=2,9, 11,9$ Hz, 5H), 2,90 (br s, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 2H).

Phương án 83: **WX313** và **WX315**

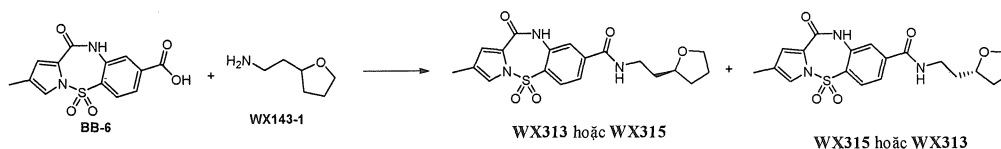


WX313 hoặc **WX315**



WX315 hoặc **WX313**

Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX313** và **WX315**

Tổng hợp hợp chất **WX313** và **WX315** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24.

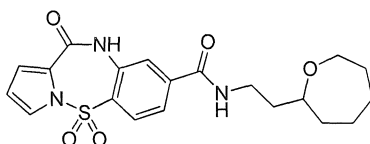
Hợp chất **WX313**: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,77 (br d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,40 (s, 1H);

Hợp chất **WX315**: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,17 (br s, 1H), 8,78 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,46 - 1,37 (m, 1H).

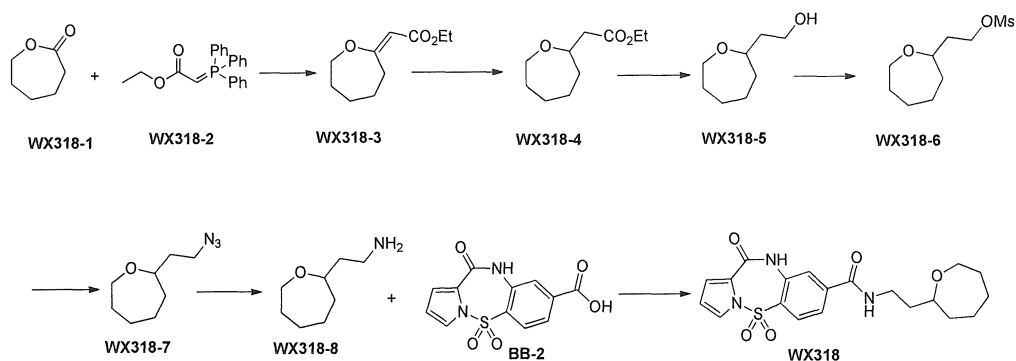
Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: OJ (250 mm x 50 mm, 10 μ m); pha động: 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ MeOH; tốc độ chảy: 200 mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C.

Thời gian lưu của hợp chất **WX315**: 4,825 phút (đỉnh 2); thời gian lưu của hợp chất **WX313**: 4,495 phút (đỉnh 1).

Phương án 84: **WX318**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX318-3**

WX318-1 (1 g, 8,76 mmol) và **WX318-2** (4,69 g, 13,47 mmol) được thêm vào ống phản ứng vi sóng dung tích 20 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm clobenzen (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 180°C trong 6 giờ trong điều kiện vi sóng, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột tự động để tạo ra **WX318-3**. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ = 4,87 (s, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 4,11 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 6H), 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX318-4**

WX318-3 (2,5 g, 13,57 mmol) được hoà tan trong EtOAc (10 mL), sau đó thêm Pd/C (0,3 g, 5% tinh khiết). Hỗn hợp phản ứng được súc 3 lần bằng khí hydro, được tăng áp đến 40 psi và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ, sau đó được lọc qua diatomit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được đưa vào sắc ký cột tự động để tạo ra **WX318-4**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 4,15 (q, J =7,2 Hz, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,58 (d, J =4,3, 7,4, 12,1 Hz, 1H), 2,57 - 2,29 (m, 2H), 1,87 - 1,50 (m, 8H), 1,26 (t, J =7,2 Hz, 3H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX318-5**

Hợp chất **WX318-4** (700 mg, 3,76 mmol, 1 đương lượng) và THF (8 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô. Hỗn hợp này được súc 3 lần bằng khí nitơ và được làm mát đến 0°C, sau đó thêm LiAlH₄ (213,97 mg, 5,64 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Nước (0,21 mL), 10% dung dịch nước natri hydroxit (0,63 mL) và nước (0,21 mL) lần lượt được thêm chậm vào hỗn hợp phản ứng để dừng phản ứng, sau đó thêm 10 mL etyl axetat. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút và được lọc qua phễu 5 lỗ được lót bằng diatomit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX318-5**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 3H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 2,92 (br s, 1H), 1,84 - 1,48 (m, 10H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX318-6**

Hợp chất **WX318-5** (480 mg, 3,33 mmol) và DCM (8 mL) được thêm vào bình khô. Hỗn hợp này được làm mát đến 0°C, sau đó thêm MsCl (457,53 mg, 3,99 mmol, 309,14 μ L) và Et₃N (673,61 mg, 6,66 mmol, 926,57 μ L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. 10 mL dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat và 10 mL diclometan được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX318-6**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 3,67 - 3,50 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,86 - 1,49 (m, 10H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất **WX318-7**

Hợp chất **WX318-6** (866 mg, 3,90 mmol) và DMF (8 mL) được thêm vào lọ khô, và được làm mát đến 0°C, sau đó thêm NaN₃ (379,88 mg, 5,84 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 20°C và được khuấy trong 16 giờ. 10 mL nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (15 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối bão hoà (10 mL x 3 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX318-7**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 10H).

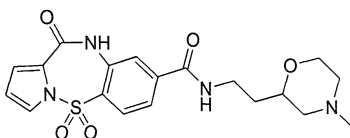
Bước 6: Tổng hợp hợp chất **WX318-8**

Hợp chất **WX318-7** (150 mg, 886,40 μ mol), THF (2 mL) và H₂O (0,4 mL) lần lượt được thêm vào lọ. Hệ này được làm mát đến 0°C, sau đó thêm PPh₃ (348,74 mg, 1,33 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng trực tiếp được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô rắn màu trắng chứa **WX318-8**, trực tiếp được sử dụng trong bước tiếp theo.

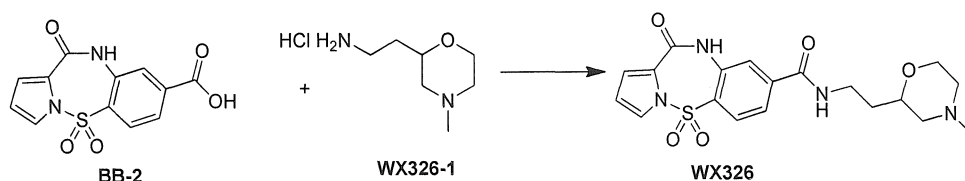
Bước 7: Tổng hợp hợp chất **WX318**

Tổng hợp hợp chất **WX318** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,22 (s, 1H), 8,71 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*=1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,15 (dd, *J*=1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, *J*=3,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 6H), 1,52 - 1,34 (m, 3H).

Phương án 85: **WX326**



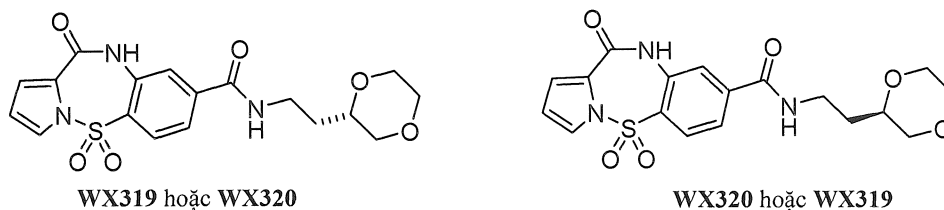
Con đường tổng hợp



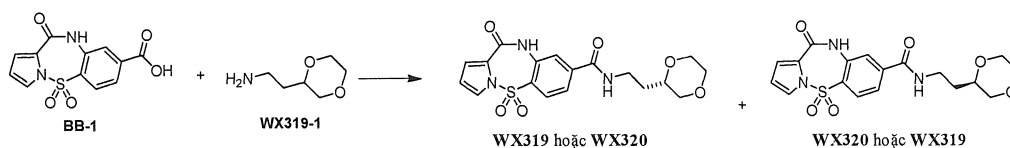
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX326**

Tổng hợp hợp chất **WX326** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 8,88 (t, J =5,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J =8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J =1,6, 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Hz, 1H), 4,02 (dd, J =3,0, 12,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,98 (d, J =12,8 Hz, 1H), 2,90 - 2,71 (m, 4H), 1,79 - 1,55 (m, 2H).

Phương án 86: **WX319** và **WX320**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX319** và **WX320**

Tổng hợp hợp chất **WX319** và **WX320** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24.

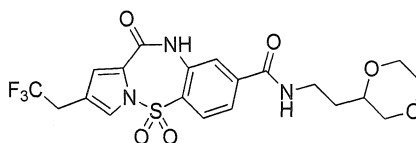
Hợp chất **WX320**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,21 (br s, 1H), 8,81 - 8,70 (m, 1H), 8,09 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, J =1,6, 3,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J =1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,53 (t, J =3,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,36 (m, 7H), 3,29 (br s, 1H), 3,16 (s, 1H), 1,55 (br d, J =7,0 Hz, 2H);

Hợp chất **WX319**: ^1H NMR (400MHz, AXETONITRIL- d_3) δ = 9,00 (br s, 1H), 8,08 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J =1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J =1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J =1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,14 (dd, J =1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,47 (t, J =3,3 Hz, 1H), 3,73 (d, J =2,9 Hz, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 4H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,44 (d, J =6,0 Hz, 2H), 3,24 (dd, J =9,9, 11,2 Hz, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,61 (s, 1H).

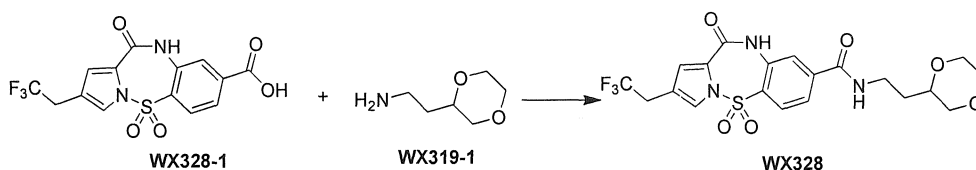
Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: OJ (250 mm x 50 mm, 10 μm); pha động: 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ MeOH; tốc độ chảy: 200 mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C.

Thời gian lưu của hợp chất **WX319**: 3,874 phút (đỉnh 2); thời gian lưu của hợp chất **WX320**: 3,475 phút (đỉnh 1).

Phương án 87: **WX328**



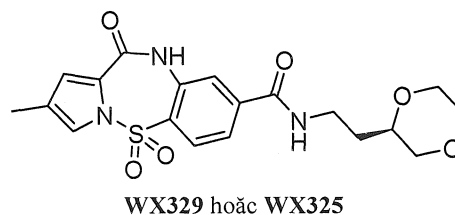
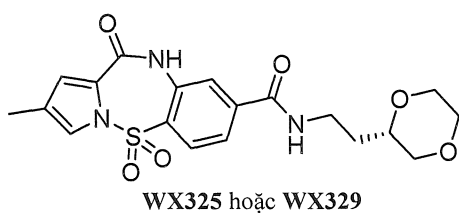
Con đường tổng hợp



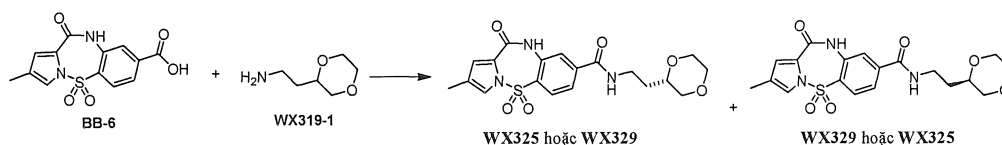
Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX328**

Tổng hợp hợp chất **WX328** đề cập đến bước 1 của tổng hợp **WX189** trong phương án 24. δ = 11,23 (br s, 1H), 8,83 - 8,76 (m, 1H), 8,09 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, J =1,6, 3,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J =1,6, 3,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,36 (m, 7H), 3,29 (br s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,97 (s, 2H), 1,55 (br d, J =7,0 Hz, 2H).

Phương án 88: **WX325** và **WX329**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX325** và **WX329**

BB-6 (500 mg, 1,63 mmol), **WX319-1** (278,37 mg, 2,12 mmol), HBTU (928,62 mg, 2,45 mmol) và TEA (495,55 mg, 4,90 mmol, 681,64 μ L) được hoà tan trong DMF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 12 giờ, được cô đặc dưới áp suất giảm và được phân lập bằng sắc ký cột. Sản phẩm thô này được cô đặc dưới áp suất giảm, và được phân lập bằng SFC để tạo ra **WX325** và **WX329**.

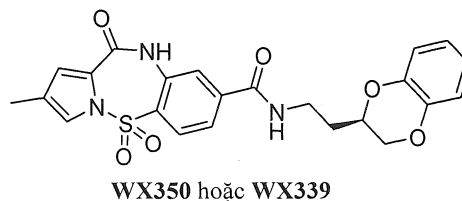
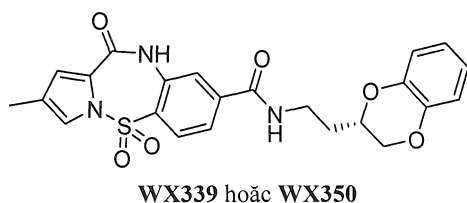
Hợp chất **WX329**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,11 (br s, 1H), 8,73 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=1,5$, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,71 - 3,48 (m, 5H), 3,45 - 3,31 (m, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,14 (dd, $J=9,9$, 11,2 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,53 (q, $J=7,0$ Hz, 2H);

Hợp chất **WX325**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,13 (br s, 1H), 8,73 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=1,5$, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,71 - 3,48 (m, 5H), 3,45 - 3,31 (m, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,14 (dd, $J=9,9$, 11,2 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,53 (q, $J=7,0$ Hz, 2H).

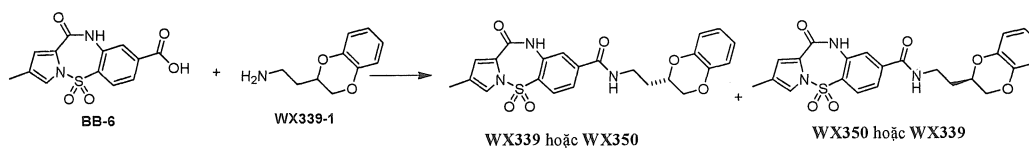
Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: OJ-3 150 $\times$ 4,6 mm; pha động: A: cacbon dioxit, B: MeOH (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$); gradien: B%=33%; tốc độ chảy: 60 mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C.

Thời gian lưu của hợp chất **WX325**: 4,919 phút (đỉnh 2); thời gian lưu của hợp chất **WX 329**: 4,563 phút (đỉnh 1).

Phương án 89: **WX339** và **WX350**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX339** và **WX350**

BB-6 (0,16 g, 522,37 μmol , 1 đương lượng) và **WX339-1** (102,98 mg, 574,61 μmol) được hoà tan trong DMF (1 mL), sau đó thêm HATU (297,93 mg, 783,56 μmol) và DIEA (202,54 mg, 1,57 mmol, 272,96 μL). Phản ứng được tiến hành ở 30°C trong khi khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (20 mL), sau đó được lọc. Bánh lọc được hoà tan trong etyl axetat (20 mL). Pha etyl axetat được làm khô bằng khan natri, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra hỗn hợp raxemic được phân lập bằng SFC để tạo ra **WX339** và **WX350**.

Hợp chất **WX350**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,15 (s, 1H), 8,88 (t, J =5,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =1,3, 8,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, J =1,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,75 (m, 4H), 4,32 (dd, J =2,1, 11,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,91 (dd, J =7,5, 11,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,89 - 1,81 (m, 2H);

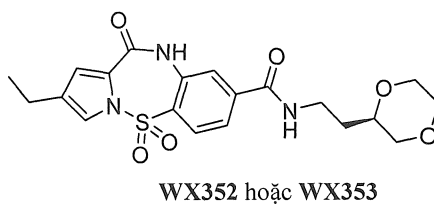
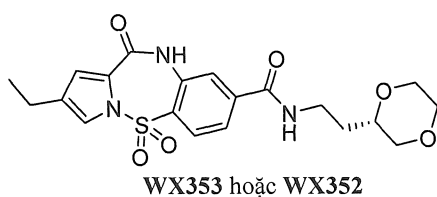
Hợp chất **WX339**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,13 (s, 1H), 8,86 (t, J =5,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =1,3, 8,4 Hz,

1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,90 - 6,75 (m, 4H), 4,32 (dd, $J=2,1, 11,4$ Hz, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,91 (dd, $J=7,5, 11,2$ Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,89 - 1,81 (m, 2H).

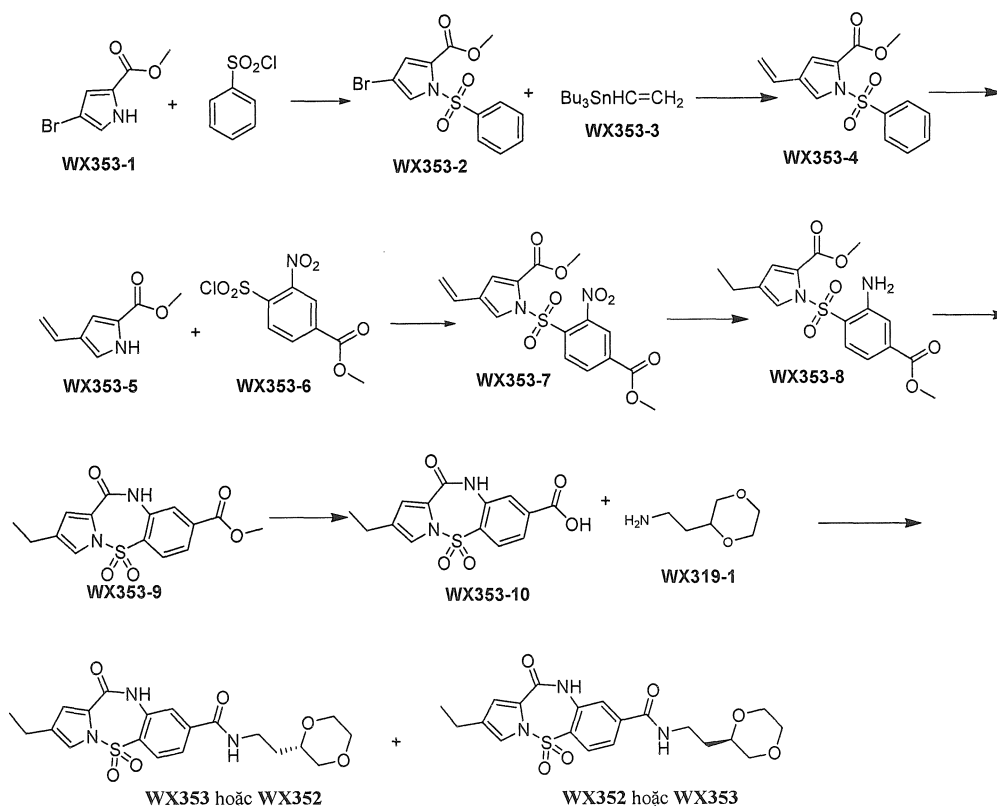
Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: AS (250 mm x 30 mm, 5 μ m); pha động: A: cacbon dioxit, B: metanol; gradien: B%=45%; tốc độ chảy: 80 mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C.

Thời gian lưu của hợp chất **WX339**: 4,078 phút (đỉnh 2); thời gian lưu của hợp chất **WX350**: 3,952 phút (đỉnh 1).

Phương án 90: **WX352** và **WX353**



Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX353-3**

WX353-1 (20 g, 98,03 mmol) được hoà tan trong diclometan (200 mL), triethylamin (14,88 g, 147,04 mmol, 20,47 mL) và DMAP (1,20 g, 9,80 mmol) được thêm, sau đó thêm từng giọt benzenesulfonyl clorua (19,05 g, 107,83 mmol, 13,80 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 5 giờ, sau đó thêm DCM (100 mL). Hỗn hợp này được rửa bằng 2 M HCl (30 mL x 2 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để tạo ra **WX353-2**. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,08 - 8,02 (m, 3H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX353-4**

WX353-2 (10 g, 29,05 mmol) được hoà tan trong DMF (80 mL), sau đó thêm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,68 g, 1,45 mmol) và **WX353-3** (11,98 g, 37,77 mmol, 10,99 mL). Hỗn hợp phản ứng được súc 3 lần bằng khí nitơ. Phản ứng được tiến hành ở 100°C trong khi khuấy trong 24 giờ. EA (100 mL) và dung dịch chứa 10 g xesi florua trong 50 mL

H₂O được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được rửa bằng nước (50 mL x 3 lần). Pha EA được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX353-4**. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,04 - 7,94 (m, 3H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,37 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=11,0, 17,6 Hz, 1H), 5,72 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,21 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX353-5**

WX353-4 (7,6 g, 26,09 mmol) được hoà tan trong MeOH (80 mL), sau đó thêm CH₃ONa (2,82 g, 52,18 mmol). Phản ứng được tiến hành ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX353-5**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 9,02 (br s, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,57 (dd, *J*=10,9, 17,5 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J*=1,1, 17,6 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J*=1,2, 10,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX353-7**

t-BuOK (1 M, 28,58 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa **WX353-5** (3,6 g, 23,82 mmol) trong THF (36 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 30°C và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến 0°C, sau đó thêm dung dịch chứa **WX353-6** (7,99 g, 28,58 mmol) trong THF (36 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt chậm đến 30°C và được khuấy trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. EA (100 mL) được thêm vào sản phẩm thô này, và hỗn hợp được rửa bằng NH₄Cl (50 mL) bão hòa và nước (50 mL x 2 lần). Pha EA được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX353-7**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 8,45 (s, 1H), 8,41 - 8,38 (m, 2H), 7,62 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J*=10,9, 17,5 Hz, 1H), 5,59 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,27 (d, *J*=11,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất **WX353-8**

WX353-7 (3 g, 7,61 mmol) được hoà tan trong EtOAc (60 mL) và MeOH (60 mL), sau đó thêm Raney-Ni (1,5 g). Hỗn hợp phản ứng được sục 3 lần bằng khí hydro, được tăng áp đến 30 psi, và được khuấy ở 30°C trong 6 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra **WX353-8**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,28 (br s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,49 (q, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,25 - 1,19 (m, 1H), 1,22 (t, *J*=7,5 Hz, 2H).

Bước 6: Tổng hợp hợp chất **WX353-9**

WX353-8 (1 g, 2,73 mmol) được thêm vào DMSO (10 mL), sau đó thêm *t*-BuOK (459,39 mg, 4,09 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 0,5 giờ, sau đó thêm EA (100 mL). Hỗn hợp này được rửa bằng NH₄Cl bão hòa (30 mL x 2 lần) và nước (30 mL). Pha EA được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX353-9**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 9,36 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,52 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

Bước 7: Tổng hợp hợp chất **WX353-10**

WX353-8 (0,35 g, 1,05 mmol) được hoà tan trong THF (9 mL), sau đó thêm dung dịch chứa LiOH·H₂O (43,93 mg, 1,05 mmol) trong H₂O (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 12 giờ, sau đó thêm EA (100 mL). Hỗn hợp này được rửa bằng nước (50 mL x 2 lần). Pha EA được loại bỏ. EA (100 mL) được thêm vào lớp nước, và sau đó, 2 M HCl được thêm chậm trong khi khuấy để điều chỉnh giá trị pH của pha nước đến 3-4. Hỗn hợp này được tách, pha EA được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX353-9**. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13,70 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,01

(d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=1,4$, 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,13 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

Bước 8: Tổng hợp hợp chất **WX353** và **WX352**

Tổng hợp hợp chất **WX352** và **WX353** đề cập đến bước 1 của tổng hợp hợp chất **WX339** và **WX350** trong phương án 89.

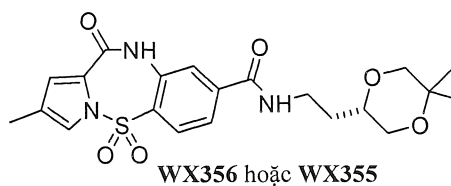
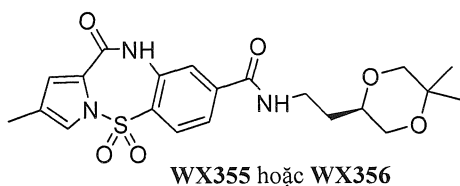
Hợp chất **WX352**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,18 (s, 1H), 8,79 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J=1,5$, 8,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,07 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,62 (dd, $J=2,1$, 11,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 3,45 (dd, $J=2,6$, 11,0 Hz, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 3,16 (dd, $J=10,0$, 11,4 Hz, 1H), 2,44 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,12 (t, $J=7,5$ Hz, 3H);

Hợp chất **WX353**: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,18 (s, 1H), 8,79 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J=1,3$, 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 3,44 (dd, $J=2,4$, 11,0 Hz, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 2,44 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 2H), 1,12 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

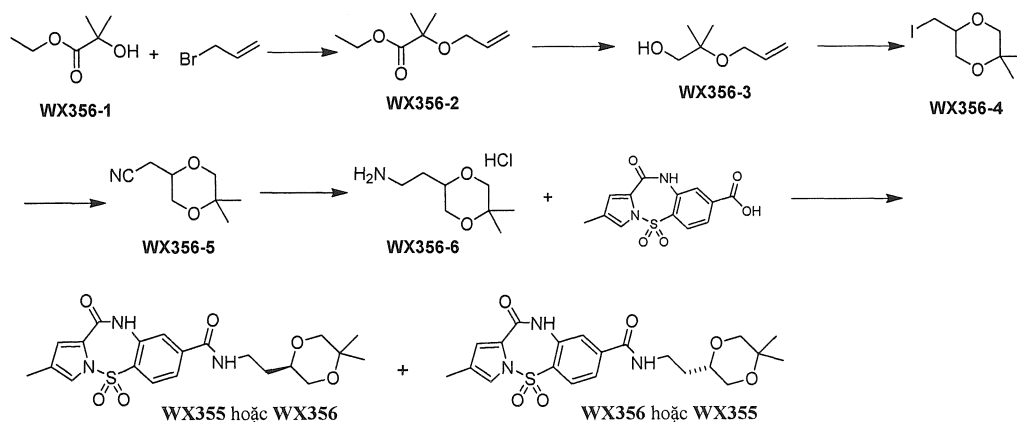
Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: OJ-H 250 mm x 30 mm i.d. 5 μm ; pha động: A: cacbon dioxit, B: metanol; gradien: B%=30%; tốc độ chảy: 70 mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C.

Thời gian lưu của hợp chất **WX352**: 0,86 phút (đỉnh 1); thời gian lưu của hợp chất **WX353**: 0,98 phút (đỉnh 2).

Phương án 91: **WX355** và **WX356**



Con đường tổng hợp

Bước 1: Tổng hợp hợp chất **WX356-2**

NaH (1,66 g, 41,62 mmol, 60% tinh khiết) và DMF (50 mL) được thêm vào bình ba cổ dung tích 100 mL đã được làm khô sơ bộ, và sau đó được làm chân không và được nạp 3 lần bằng nitơ. Hỗn hợp này được làm mát đến 0°C, sau đó dung dịch chứa **WX356-1** (5 g, 37,83 mmol) trong DMF (5 mL) được thêm từng giọt trong khi duy trì nhiệt độ ở 0-5°C. Dung dịch được khuấy trong 30 phút, và trở thành huyền phù màu trắng. Hỗn hợp này được làm mát đến 0°C, Dung dịch chứa bromopropen (4,12 g, 34,05 mmol) trong DMF (5 mL) được thêm chậm từng giọt trong khi duy trì nhiệt độ dưới 5°C, và dung dịch chuyển thành chất lỏng màu vàng. Sau khi hoàn thành việc thêm, dung dịch được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 12 giờ, và màu của dung dịch chuyển thành màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 50 mL H₂O để dừng phản ứng, sau đó thêm 50 mL EtOAc. Hỗn hợp này được tách, pha nước được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng 20 mL nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc để tạo ra **WX356-2**.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất **WX356-3**

Vật liệu thô **WX356-2** (4,5 g, 26,13 mmol) và THF (60 mL) được thêm vào bình cổ đơn dung tích 250 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm chậm từng giọt LiBH₄ (1,14 g, 52,26 mmol). Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 50 mL H₂O để dừng phản ứng, sau đó thêm 50 mL EtOAc. Hỗn hợp này được tách, pha nước được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng 20 mL nước muối bão hoà, được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Pha hữu cơ được cô đặc bằng bơm nước để tạo ra **WX356-3**.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **WX356-4**

WX356-3 (3 g, 23,04 mmol) và MeCN (200 mL) được thêm vào bình dung tích 250 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó thêm NaHCO₃ (5,81 g, 69,13 mmol, 2,69 mL) và I₂ (17,55 g, 69,13 mmol, 13,93 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 100 mL nước để dừng phản ứng, sau đó thêm 200 mL EtOAc. Hỗn hợp này được tách, pha nước được chiết bằng EtOAc (200 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng 100 mL nước muối bão hoà, được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Pha hữu cơ được cô đặc bằng bơm nước để tạo ra **WX356-4**.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất **WX356-5**

WX356-4 (500 mg, 1,95 mmol) và DMSO (5 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, sau đó thêm KCN (508,56 mg, 7,81 mmol, 334,58 µL) và NaI (585,34 mg, 3,91 mmol). Hỗn hợp phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ và được khuấy ở 100°C trong 2 giờ, sau đó thêm 20 mL (nước: etyl axetat = 1:1). Giá trị pH của hệ được điều chỉnh lớn hơn 12 bằng dung dịch 4M NaOH, sau đó chiết bằng etyl axetat (5 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà (5 mL x 2 lần), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra **WX356-5**. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,71 - 3,52 (m, 4H), 2,52 (dt, *J*=0,9, 5,1 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất **WX356-6**

WX356-5 (300 mg, 1,93 mmol) và THF (1 mL) được thêm vào bình cổ đơn khô, sau đó thêm BH₃.THF (1 M, 3,87 mL). Hỗn hợp phản ứng được sục 3 lần bằng

khí nitơ, được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, sau đó thêm 10 mL nước. Giá trị pH của hệ được điều chỉnh đến 2 bằng 2 M axit clohydric, và pha nước được rửa bằng etyl axetat (5 mL x 2 lần). Hỗn hợp này được tách, pha nước được cô đặc dưới áp suất giảm bằng bơm dầu để tạo ra **WX356-6**. ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ = 3,61 - 3,55 (m, 5H), 3,12 - 3,06 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

Bước 6: Tổng hợp hợp chất **WX356** và **WX355**

BB-6 (521,74 mg, 1,70 mmol) và DMF (2 mL) được thêm vào bình cổ đơn, sau đó thêm HATU (971,53 mg, 2,56 mmol) và DIPEA (550,37 mg, 4,26 mmol, 741,74 μ L), và cuối cùng **WX356-6** (400 mg, 2,04 mmol, HCl) được thêm. Hỗn hợp phản ứng được sục 3 lần bằng khí nitơ, sau đó được khuấy ở 28°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc pha hữu cơ sử dụng kim tiêm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng sắc ký cột để tạo ra sản phẩm raxemic được phân lập thêm bằng SFC để tạo ra **WX355** và **WX356**.

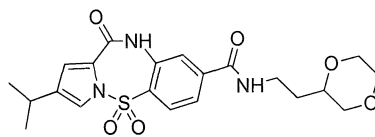
Hợp chất **WX355**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,17 (s, 1H), 8,79 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J*=1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,40 (dd, *J*=1,1, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,37 (m, 5H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,21 (s, 3H);

Hợp chất **WX356**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) (Peak 2) δ = 11,17 (br s, 1H), 8,79 (br t, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,01 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 3,53 - 3,38 (m, 5H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,58 (br d, *J*=5,3 Hz, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

Các điều kiện phân tích không đối xứng: cột không đối xứng: AD (250 mm x 30 mm, 5 μ m); pha động: A: nước (10 mM amoni bicarbonat), B: isopropanol; gradien: B từ ,4% đến ,4% trong 20 phút; tốc độ chảy: 75 mL/phút; nhiệt độ cột: 35°C.

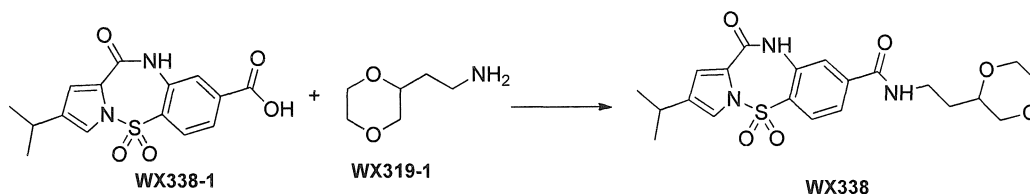
Thời gian lưu của hợp chất **WX355**: 2,5 phút (đỉnh 1); thời gian lưu của hợp chất **WX356**: 2,7 phút (đỉnh 2).

Phương án 92: **WX338**



WX338

Con đường tổng hợp



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX338

Tổng hợp hợp chất **WX338** đề cập đến bước 1 của tổng hợp hợp chất **WX339** và **WX350** trong phương án 89. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,17 (s, 1H), 8,76 (t, J =5,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J =1,5, 8,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,12 (d, J =2,0 Hz, 1H), 3,74 - 3,35 (m, 7H), 3,16 (dd, J =10,1, 11,2 Hz, 1H), 2,80 (td, J =6,9, 13,7 Hz, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,15 (d, J =6,8 Hz, 6H).

Thử nghiệm *in vitro* HBV trong thử nghiệm qPCR định lượng

1. Mục đích thử nghiệm:

Hàm lượng ADN của HBV trong các tế bào HepG2.2.15 được xác định bằng thử nghiệm qPCR định lượng thời gian thực (real time-qPCR), và tác dụng ức chế của hợp chất đến HBV được đánh giá bằng giá trị EC_{50} của hợp chất.

2. Vật liệu thử nghiệm:

2.1. Dòng tế bào: Các tế bào HepG2.2.15

Môi trường nuôi cấy tế bào HepG2.2.15 (DMEM/F12, Invitrogen-11330057; 10% huyết thanh, Invitrogen-10099141; 100 đơn vị/mL penicillin và 10 $\mu\text{g/mL}$ streptomycin, Invitrogen-15140122; 1% các axit amin không thiết yếu,

Invitrogen-11140076 ; 2 mM *L*-glutamin, Invitrogen-25030081; 300 µg/mL Geneticin, Invitrogen-10131027

2.2. Các chất phản ứng:

Trypsin (Invitrogen-25300062)

DPBS (Hyclone-SH30028,01B)

DMSO (Sigma-D2650-100ML)

Kit tinh chế ADN thông lượng cao (QIAamp 96 ADN Blood Kit, Qiagen-51162)

Chất phản ứng đoạn dò phổ biến khởi động nhanh định lượng (FastStart Universal Probe Master, Roche-04914058001)

2.3. Dụng cụ và thiết bị:

Đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng (Corning-3599)

Máy ủ CO₂ (HERA-CELL-240)

Màng bọc kín quang học (ABI-4311971)

Đĩa PCR định lượng 96 giếng (Applied Biosystems-4306737)

Hệ thống PCR huỳnh quang định lượng (Applied Biosystems-7500 real time PCR system)

3. Các phương pháp và quy trình thử nghiệm:

3.1. Các tế bào HepG2.2.15 (4 x 10⁴ tế bào mỗi giếng) được nuôi giống vào đĩa 96 giếng và được ủ qua đêm ở 37°C trong 5% CO₂.

3.2. Ở ngày thứ hai, hợp chất được pha loãng thành 8 nồng độ với gradien 3-thời gian. Các hợp chất với các nồng độ khác nhau được thêm vào các giếng nuôi cấy trong các giếng đôi. Nồng độ cuối của DMSO trong môi trường nuôi cấy là 1%. 1 µM GLS4

được sử dụng làm đối chứng ức chế 100%, và 1% DMSO được sử dụng làm đối chứng ức chế 0%.

3.3. Ở ngày thứ 5, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng môi trường mới chứa hợp chất nêu trên.

3.4. Ở ngày thứ 8, môi trường nuôi cấy trong các giếng nuôi cấy được thu lại, và ADN được chiết bằng kit tinh chế ADN thông lượng cao (Qiagen-51162), trong đó quy trình cụ thể đã được đề cập trong phần mô tả sản phẩm.

3.5. Việc chuẩn bị dung dịch phản ứng PCR được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1: Việc chuẩn bị dung dịch phản ứng PCR

Thành phần	Thể tích chuẩn bị	Thể tích chuẩn bị
	cho 1 lỗ	cho 80 lỗ
	(μ L)	(μ L)
Chất phản ứng đầu dò		
phổ biến khởi động nhanh	12,5	1000
định lượng		
Mồi xuôi (10 μ L)	1	80
Mồi ngược (10 μ L)	1	80
Đoạn dò (10 μ L)	0,5	40

Trình tự mồi xuôi: GTGTCTGCGGCGTTTATCA

Trình tự mồi ngược: GACAAACGGGCAACATACCTT

Trình tự đoạn dò: 5'+ FAM + CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC + TAMRA -3'

3.6. 15 μ L hỗn hợp phản ứng được thêm vào mỗi giếng trong đĩa PCR 96 giếng, sau đó thêm 10 μ L mẫu ADN hoặc các chất chuẩn ADN của HBV vào mỗi giếng.

3.7. Các điều kiện phản ứng PCR: xử lý nhiệt ở 95°C trong 10 phút; sau đó làm biến tính ở 95°C trong 15 giây, kéo dài ở 60°C trong 1 phút, tổng số 40 chu kỳ.

3.8. Phân tích dữ liệu:

3.8.1. Tính tỷ lệ phần trăm ức chế: % Ức chế = $[1 - (\text{số bản sao ADN trong mẫu} - \text{số bản sao ADN trong } 1 \mu\text{M GLS4}) / (\text{số bản sao ADN trong đối chứng DMSO} - \text{số bản sao ADN trong } 1 \mu\text{M GLS4})] \times 100$

3.8.2. Tính EC₅₀: Giá trị nồng độ ức chế 50% (EC₅₀: 50% inhibitory concentration) của hợp chất đến HBV được tính bằng phần mềm GraphPad Prism.

4. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 2:

Bảng 2. Các kết quả thử nghiệm EC₅₀ đo được trong thử nghiệm qPCR

Hợp chất thử nghiệm	Giá trị nồng độ ức chế 50% (EC ₅₀) của HBV	Hợp chất thử nghiệm	Giá trị nồng độ ức chế 50% (EC ₅₀) của HBV
WX143	A	WX145	B
WX146	D	WX163	C
WX170	A	WX171	B
WX175	B	WX176	D
WX254	B	WX255	A
WX257	A	WX258	B
WX259	B	WX260	A

WX261	B	WX262	B
WX263	C	WX265	D
WX266	B	WX267	B
WX270	B	WX185	A
WX186	A	WX184	B
WX187	B	WX189	B
WX190	C	WX195	C
WX196	A	WX197	B
WX198	B	WX200	A
WX201	C	WX206	B
WX208	C	WX289	B
WX290	A	WX211	C
WX215	B	WX216	A
WX217	A	WX218	A
WX219	A	WX220	A
WX223	C	WX225	B
WX226	C	WX227	B
WX228	B	WX229	B
WX230	B	WX231	B
WX232	C	WX233	A

WX235	B	WX237	A
WX239	A	WX271	C
WX272	B	WX275	C
WX278	A	WX280	B
WX288	B	WX292	C
WX293	A	WX295	B
WX297	A	WX298	A
WX299	B	WX300	B
WX301	A	WX305	A
WX306	A	WX308	A
WX309	A	WX311	A
WX312	A	WX221	A
WX222	A	WX279	B
WX285	B	WX286	C
WX287	C	WX321	B
WX322	A	WX323	A
WX313	A	WX315	A
WX318	A	WX326	A
WX319	A	WX320	B
WX328	A	WX338	B

WX325	A	WX329	B
WX339	A	WX350	B
WX352	B	WX353	A
WX355	C	WX356	B

Lưu ý: A: $EC_{50} \leq 100$ nM; B: $100 \text{ nM} < EC_{50} \leq 500$ nM; C: $500 \text{ nM} < EC_{50} \leq 1000$ nM; D: $1000 \text{ nM} < EC_{50} \leq 10000$ nM;

Kết luận: Các hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế đáng kể đến HBV.

Nghiên cứu ức chế isoenzym P450 sắc tố tế bào

Mục đích của thử nghiệm là xác định tác dụng ức chế của các hợp chất thử nghiệm đến hoạt tính của isoenzym P450 sắc tố tế bào tiểu thể gan của người (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4).

Quy trình thử nghiệm: Hợp chất thử nghiệm (10 mM) được pha loãng gradient để tạo ra dung dịch làm việc ($100 \times$ nồng độ cuối). Các nồng độ của dung dịch làm việc là: 5, 1,5, 0,5, 0,15, 0,05, 0,015, 0,005 mM. Các dung dịch làm việc của hỗn hợp các isoenzym P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, và CYP3A4), các chất ức chế dương và cơ chất cụ thể của chúng (5 trong 1) được chuẩn bị đồng thời. Các tiểu thể gan của người đông lạnh trong tủ lạnh -80°C được rã đông trên đá. Sau khi tất cả các tiểu thể gan của người được hòa tan, chúng được pha loãng bằng PB để tạo ra dung dịch làm việc với nồng độ cụ thể (0,253 mg/mL). 20 μL hỗn hợp cơ chất được thêm vào đĩa phản ứng (20 μL PB được thêm vào giếng trống) trong khi đó 158 μL dung dịch làm việc tiểu thể gan của người được thêm vào đĩa phản ứng. Đĩa phản ứng được đặt trên đá để sử dụng. 2 μL hợp chất thử nghiệm với các nồng độ khác nhau (N=1) và chất ức chế cụ thể (N=2) được thêm vào các giếng tương ứng. Nhóm không có chất ức chế (hợp chất thử nghiệm hoặc chất ức chế dương) được thêm với dung môi hữu cơ tương ứng để làm mẫu đối chứng (mẫu đối chứng hợp chất thử nghiệm là 1:1 DMSO: MeOH; mẫu đối chứng dương là 1:9 DMSO: MeOH). Sau khi ủ sơ bộ trong

bể nước 37°C trong 10 phút, 20 μ L dung dịch yếu tố coenzym (NADPH) được thêm vào đĩa phản ứng và được ủ trong bể nước 37°C trong 10 phút. 400 μ L dung dịch axetonitril lạnh (chuẩn nội là 200 ng/mL Tolbutamide và Labetalol) được thêm để dừng phản ứng. Đĩa phản ứng được đặt trên máy lắc và được lắc trong 10 phút. Sau khi ly tâm ở 4000 vòng mỗi phút trong 20 phút, 200 μ L dịch nổi được thu lại và được thêm vào 100 μ L nước để pha loãng mẫu. Cuối cùng, đĩa này được bịt kín, được cho dao động, được lắc đều, và được đo LC/MS/MS. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 3:

Bảng 3. Tác dụng ức chế của các hợp chất thử nghiệm đến hoạt tính của isoenzym P450 sắc tố tế bào tiêu thể gan của người

Hợp chất	IC ₅₀ (μ M)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
WX171	>50	>50	>50	>50	>50
WX290	>50	>50	>50	>50	>50
WX319	>50	>50	>50	>50	>50
WX325	>50	>50	>50	>50	>50

Kết luận: Các hợp chất thử nghiệm không có tác dụng ức chế đáng kể đến CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4.

Nghiên cứu tỷ lệ gắn kết protein huyết tương

Mục đích của thử nghiệm này là xác định tỷ lệ gắn kết protein của các hợp chất thử nghiệm trong huyết tương của người và của chuột CD-1.

Quy trình thử nghiệm: 796 μ L huyết tương trống được lấy từ người và chuột CD-1, và 4 μ L dung dịch làm việc của hợp chất thử nghiệm (400 μ M) hoặc dung dịch

làm việc của warfarin (400 μM) được thêm để đạt nồng độ cuối của hợp chất thử nghiệm và warfarin trong các mẫu huyết tương là 2 μM . Các mẫu được trộn kỹ. Nồng độ cuối của pha hữu cơ DMSO là 0,5%. 50 μL mẫu huyết tương của hợp chất thử nghiệm và warfarin được cho vào các đĩa nhận mẫu (ba cột song song), và một thể tích tương đối của huyết tương trống hoặc đệm tương ứng được thêm nhanh, để đảm bảo rằng thể tích cuối của mỗi giếng chứa mẫu là 100 μL , và tỷ lệ thể tích của huyết tương với đệm thẩm tách là 1:1. 400 μL dung dịch dừng được thêm vào các mẫu này, được sử dụng làm mẫu T_0 để xác định sự phục hồi và sự ổn định. Mẫu T_0 được bảo quản ở 2 đến 8°C, chờ cho xử lý tiếp với các mẫu đã thẩm tách khác. 150 μL mẫu huyết tương của hợp chất thử nghiệm và warfarin được thêm vào đầu phân phối thuốc của mỗi giếng thẩm tách, và 150 μL đệm thẩm tách trống được thêm vào đầu nhận của giếng thẩm tách. Sau đó, đĩa thẩm tách được bịt kín bằng màng thấm khí, được đặt trong máy ủ 5% CO_2 đã được làm ẩm và được ủ ở 37°C trong khi lắc ở khoảng 100 vòng mỗi phút (rpm) trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành thẩm tách, 50 μL mẫu đệm đã thẩm tách và mẫu huyết tương đã thẩm tách được hút bằng pipet vào đĩa nhận mẫu mới. Thể tích tương đối của huyết tương hoặc đệm trống tương ứng được thêm vào mẫu nêu trên để đảm bảo rằng thể tích cuối của mỗi giếng mẫu là 100 μL và tỷ lệ thể tích của huyết tương với đệm thẩm tách là 1:1. Tất cả mẫu được tạo kết tủa protein, sau đó phân tích LC/MS/MS. Tỷ lệ gắn kết protein và tỷ lệ phục hồi được tính bằng công thức: % Không gắn kết (tỷ lệ không gắn kết) = $100 * \text{FC} / \text{TC}$; % Gắn kết (tỷ lệ gắn kết) = $100 - \% \text{ Không gắn kết}$; % Phục hồi (tỷ lệ phục hồi) = $100 * (\text{FC} + \text{TC}) / T_0$. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 4:

Bảng 4. Tỷ lệ gắn kết protein của các hợp chất thử nghiệm trong huyết tương của người và chuột CD-1

Hợp chất	Tỷ lệ gắn kết protein trong huyết tương	
	Người	Chuột CD-1

WX171	76%	88%
WX290	90%	93%
WX319	67%	81%
WX325	81%	94%

Kết luận: Các hợp chất thử nghiệm thể hiện tỷ lệ gắn kết protein thấp hơn trong huyết tương của người và của chuột CD-1.

Nguyên cứu được động học *in vivo*

Nghiên cứu được động học trong sử dụng WX325 qua đường miệng và trong tĩnh mạch trên chuột Balb/c

WX325 được trộn với 400/40% dung dịch nước chứa 5% DMSO/55% polyetylen glycol, sau đó trộn xoáy và nghiền bằng sóng siêu âm để tạo ra 1 mg/mL dung dịch gần như trong suốt, được lọc qua màng rỗng li ti để sử dụng. Chuột cái Balb/c 7 đến 10 tuần tuổi được chọn và dung dịch hợp chất ứng viên được sử dụng trong tĩnh mạch với liều lượng 1 mg/kg. WX325 được trộn với 10% dung dịch nước chứa Solutol (polyetylen glycol-15 hydroxystearat), sau đó trộn xoáy và nghiền bằng sóng siêu âm để tạo ra 1 mg/mL dung dịch gần như trong suốt, được lọc qua màng rỗng li ti để sử dụng. Chuột cái Balb/c 7 đến 10 tuần tuổi được chọn và dung dịch hợp chất ứng viên được sử dụng qua đường miệng với liều lượng 10 mg/kg.

Toàn bộ máu được thu lại trong một khoảng thời gian nhất định, được xử lý để tạo ra huyết tương. Nồng độ thuốc được phân tích bằng phương pháp LC-MS/MS, và các thông số dược động học được tính bằng phần mềm Phoenix WinNonlin (Pharsight, USA).

Nghiên cứu được động học trong sử dụng WX325 qua đường miệng và trong tĩnh mạch trên chuột to SD

WX325 được trộn với 400/40% dung dịch nước chứa 5% DMSO/55%

polyetylen glycol, sau đó trộn xoáy và nghiền bằng sóng siêu âm để tạo ra 1 mg/mL dung dịch gần như trong suốt, được lọc qua màng rỗng li ti để sử dụng. Chuột to cái SD 7 đến 10 tuần tuổi được chọn và dung dịch hợp chất ứng viên được sử dụng trong tĩnh mạch với liều lượng 1 mg/kg.

WX325 được trộn với 10% dung dịch nước chứa Solutol, sau đó trộn xoáy và nghiền bằng sóng siêu âm để tạo ra 1 mg/mL dung dịch gần như trong suốt, được lọc qua màng rỗng li ti để sử dụng. Chuột to cái SD 7 đến 10 tuần tuổi được chọn và dung dịch hợp chất ứng viên được sử dụng qua đường miệng với liều lượng 10 mg/kg.

Toàn bộ máu được thu lại trong một khoảng thời gian nhất định, được xử lý để tạo ra huyết tương. Nồng độ thuốc được phân tích bằng phương pháp LC-MS/MS, và các thông số dược động học được tính bằng phần mềm Phoenix WinNonlin (Pharsight, USA).

Nghiên cứu dược động học trong sử dụng WX325 qua đường miệng và trong tĩnh mạch trên chó săn thỏ

WX325 được trộn với 400/40% dung dịch nước chứa 5% DMSO/55% polyetylen glycol, sau đó trộn xoáy và nghiền bằng sóng siêu âm để tạo ra 1 mg/mL dung dịch gần như trong suốt, được lọc qua màng rỗng li ti để sử dụng. Chó săn thỏ cái khoảng 10 kg được chọn và dung dịch hợp chất ứng viên được sử dụng trong tĩnh mạch với liều lượng 1 mg/kg.

WX325 được trộn với 10% dung dịch nước chứa Solutol, sau đó trộn xoáy và nghiền bằng sóng siêu âm để tạo ra 2 mg/mL huyền phù đồng nhất, được lọc qua màng rỗng li ti để sử dụng. Chó săn thỏ cái khoảng 10 kg được chọn và dung dịch hợp chất ứng viên được sử dụng qua đường miệng với liều lượng 10 mg/kg.

Toàn bộ máu được thu lại trong một khoảng thời gian nhất định, được xử lý để tạo ra huyết tương. Nồng độ thuốc được phân tích bằng phương pháp LC-MS/MS, và các thông số dược động học được tính bằng phần mềm Phoenix WinNonlin (Pharsight, USA).

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 5:

Bảng 5. Các kết quả dược động học của hợp chất thử nghiệm

Hợp chất			WX325		
			Chuột	Chuột to	Chó
PK	iv (1 mpk)	$T_{1/2}$ (giờ)	1,2	0,95	2,87
		V_{dss} (L/kg)	0,45	0,56	2,95
		Cl (mL/phút/kg)	8,5	8,5	15,6
		AUC_{0-last} (nM.giờ)	4672	4818	2679
	po (10 mpk)	T_{max} (giờ)	0,5	0,5	1,67
		C_{max} (nM)	19933	8573	5847
		AUC_{0-24h} (nM.giờ)	32543	31132	33218
		F%	70	65	126

Lưu ý: $T_{1/2}$ đề cập đến chu kỳ bán rã; V_{dss} đề cập đến thể tích phân phối biểu kiến; Cl đề cập đến tốc độ thải trừ; AUC_{0-last} đề cập đến vùng dưới đường cong; T_{max} đề cập đến thời gian đỉnh; C_{max} đề cập đến nồng độ đỉnh; F% đề cập đến độ sinh khả dụng qua đường miệng; iv đề cập đến việc tiêm vào trong tĩnh mạch; PO đề cập đến sử dụng qua đường miệng; mpk đề cập đến mg/kg.

Kết luận thử nghiệm: Hợp chất theo sáng chế có đặc tính dược động học tốt trong thông số đơn hoặc thông số một phần trên chó.

Nghiên cứu dược lực học *in vivo*

Mô hình AAV/HBV

Mục đích của thử nghiệm là xác định tách dụng kháng HBV của các hợp chất trên chuột bằng mô hình chuột AAV/HBV.

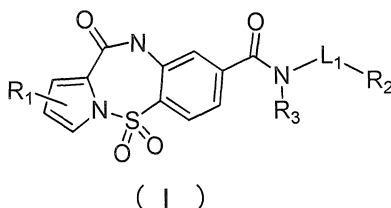
Quy trình thử nghiệm: Ngày sử dụng đầu tiên được gọi là ngày 0, một ngày trước ngày sử dụng là ngày -1, một ngày sau ngày sử dụng là ngày 1, và tương tự. Ở ngày thứ 28 trước khi sử dụng, tất cả các con được tiêm 1×10^{11} v.g. virus HBV rAAV8-1.3 vào tĩnh mạch đuôi, và mỗi con được tiêm với thể tích 200 μ L. Ở ngày thứ 14 và ngày thứ 7 trước khi sử dụng, máu của tất cả chuột đã được tiêm virus HBV rAAV8-1.3 được lấy từ tĩnh mạch dưới hàm để thu huyết thanh. Các mẫu máu thu được được để ở 37°C trong khoảng 30 phút, sau đó ly tâm ở 13200 g ở 4°C trong 3 phút, và lấy dịch nổi. Huyết thanh được sử dụng để phát hiện hàm lượng của ADN, HBeAg và HBsAg của HBV. Các con chuột, với mức ADN, HBeAg và HBsAg của HBV thấp và nhẹ cân sẽ được loại bỏ khỏi thí nghiệm. 25 con chuột được chọn và được phân phối bằng nhau vào mỗi nhóm, và đảm bảo rằng không có sự khác nhau mang tính thống kê về mức ADN, HBsAg, HBeAg của HBV và khối lượng cơ thể của chuột trong mỗi nhóm điều trị hợp chất ở ngày thứ 21 sau khi tiêm virus ($P > 0,05$). Hợp chất thử nghiệm WX325 được trộn với 10% dung dịch nước chứa Solutol, sau đó trộn xoáy và nghiền bằng sóng siêu âm để tạo ra huyền phù đồng nhất, được lọc qua màng rỗng li ti để sử dụng. Tenofovir được sử dụng làm hợp chất dương và được hòa tan trong nước muối sinh lý, được nghiền bằng sóng siêu âm và được khuấy đến hoà tan, tạo thành 0,1 mg/mL dịch cái, và sau đó được pha loãng thành 0,01 mg/mL bằng nước muối sinh lý, và được bảo quản ở 4°C trước khi sử dụng. Hợp chất thử nghiệm WX325 được sử dụng 2 lần một ngày (BID) với khoảng thời gian giữa các lần là 8 giờ bằng ống thông qua miệng (PO). Hợp chất tham chiếu tenofovir được sử dụng bằng ống thông qua miệng 2 lần một ngày. Cả hai thuốc được sử dụng trong 28 ngày, trong đó các mẫu máu được lấy ở ngày thứ 3, 7, 10 và 28 sau khi sử dụng, và mức ADN của HBV trong huyết tương được đo bằng qPCR. Ở ngày thứ 28, các con chuột được gây chết nhân đạo bằng cách cho hít CO₂, và lấy gan. Mức ADN của HBV trong gan của các con chuột được xác định bằng qPCR. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong

Fig. 1 và Fig. 2.

Kết luận thử nghiệm: Các hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng *in vivo* tốt và tác dụng phụ thuộc liều.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó:



L_1 là liên kết đơn hoặc $-C_{1-6}$ alkyl-;

R_1 là H, Cl, F, Br, I hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} heteroalkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 8 cạnh, heteroaryl 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl không no một phần 4 đến 8 cạnh, phenyl, C_{1-3} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxycloalkyl-O- 4 đến 8 cạnh và heteroaryl-O- 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R_3 là H hoặc C_{1-3} alkyl;

mỗi R độc lập là H, Cl, F, Br, I, NH_2 , OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, phenyl, phenyl-O-C(=O)- và heteroaryl 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R';

mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, Br, I, NH_2 , CH_3 , CN và $N(CH_3)_2$;

mỗi "hetero" trong C_{1-3} heteroalkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 8 cạnh, heteroaryl 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} heteroalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl không no một phần 4 đến 8 cạnh độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -O-, -NH-, N, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -NH-C(=O)- và -NH-C(=O)-O-;

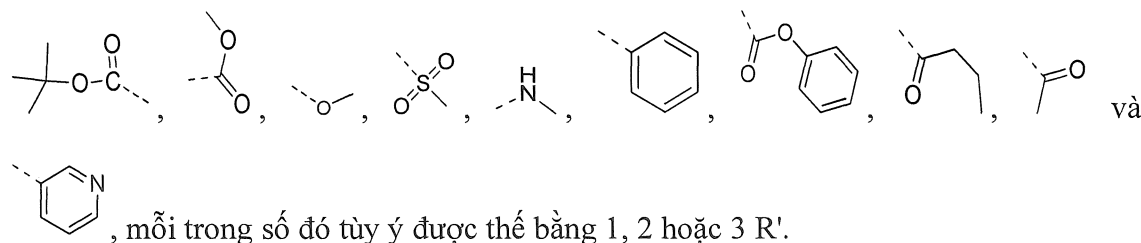
trong trường hợp bất kỳ trong các trường hợp trên đây, số lượng của nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4.

2. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó,

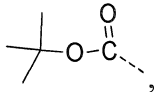
R là H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆ alkyl-C(=O)-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)₂-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)-, C₁₋₃ alkylamino, phenyl, phenyl-O-C(=O)- và pyridyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R'.

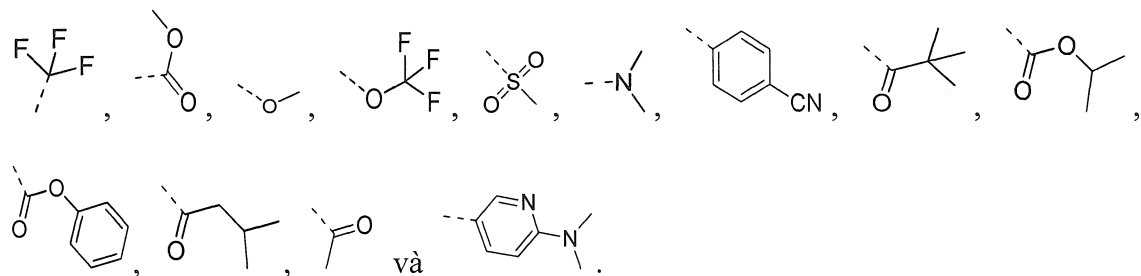
3. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 2, trong đó,

R là H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH hoặc CN, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, ,



4. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 3, trong đó,

R được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH, CH₃, CN, , ,



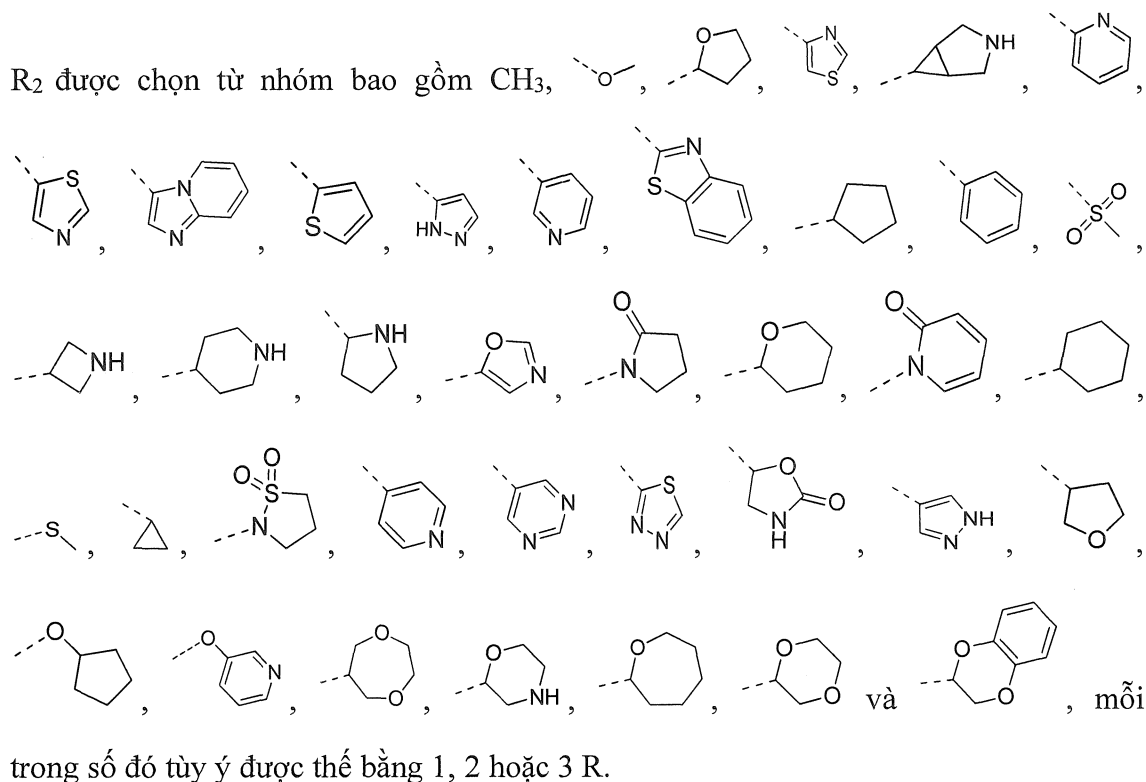
5. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó, R₁ được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, Br, I, Me,

Et, F₃C-  và .

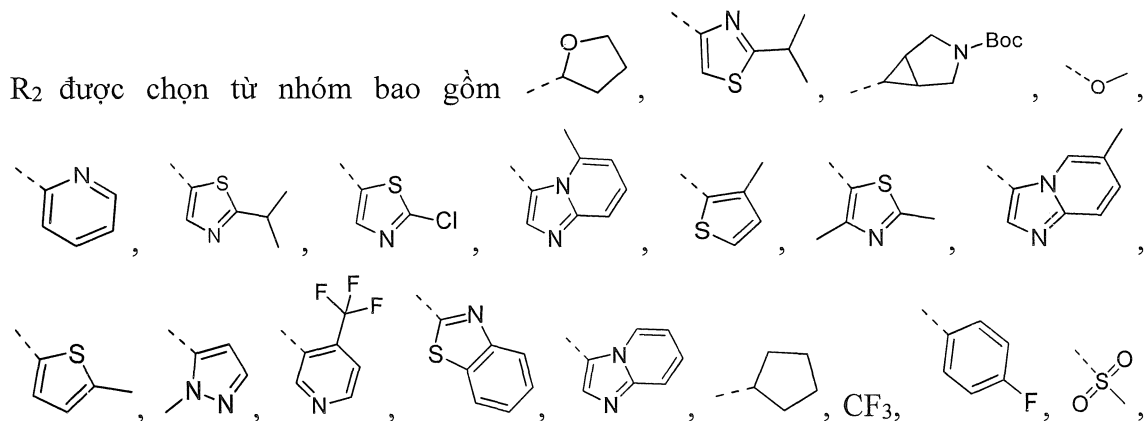
6. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkoxy, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, pyridyl, benzimidazolyl, thienyl, pyrazolyl, benzothiazolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, metyl, C₁₋₃ alkylthio, C₁₋₃ alkyl-S(=O)₂-, cyclopentyl, phenyl, azetidiny, piperidiny, pyrrolidiny, oxazolyl,

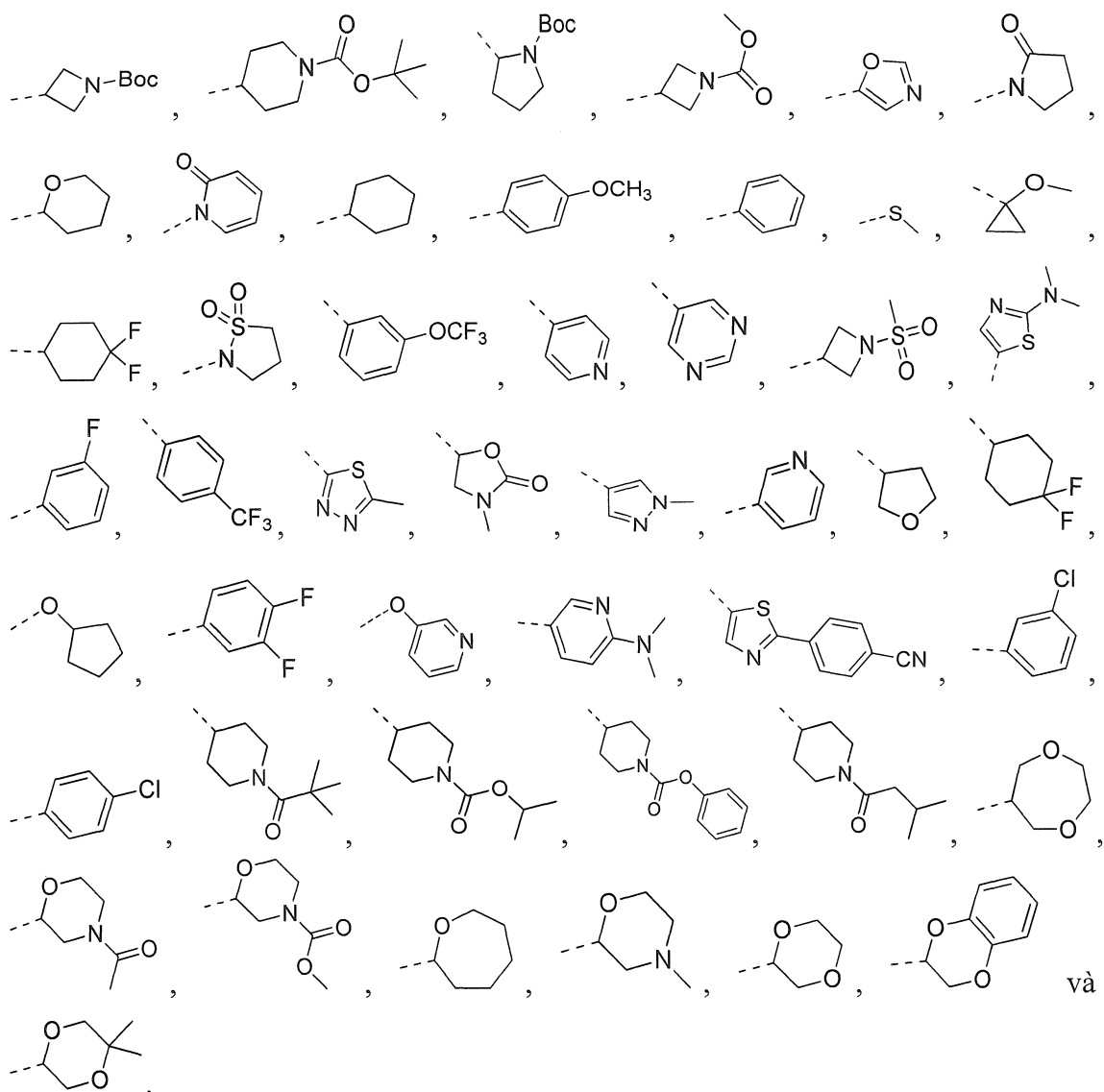
2-oxo-pyrolidinyl, 2(1*H*)-oxo-pyridinyl, cyclohexyl, cyclopropyl, 1,1-dioxo-isothiazolidinyl, pyrimidinyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 2-oxo-oxazolidinyl, tetrahydropyranyl, xyclopentyl-O-, pyridyl-O-, oxepanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepanyl, morpholinyl và 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxinyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

7. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 6, trong đó,



8. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 7, trong đó,

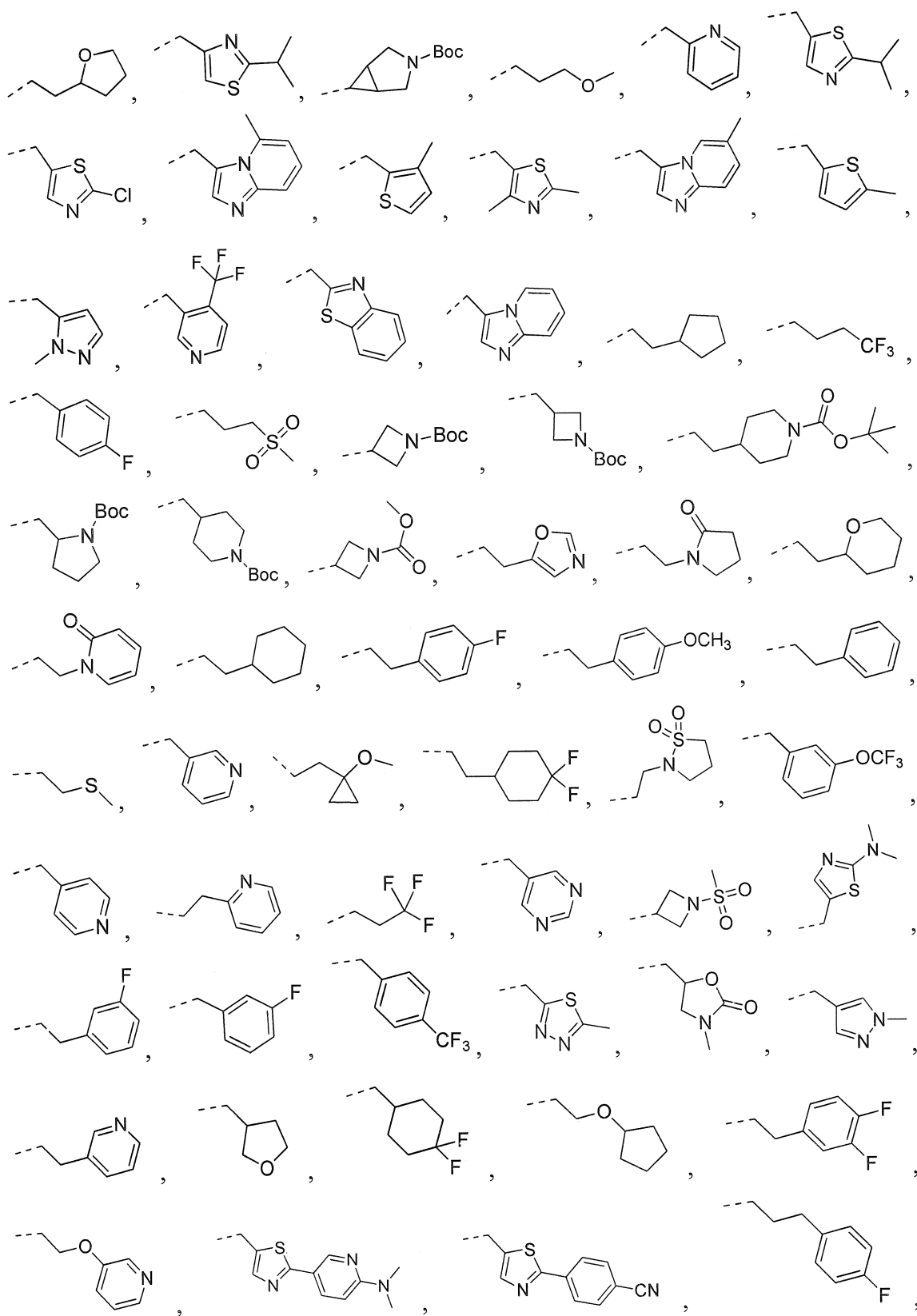


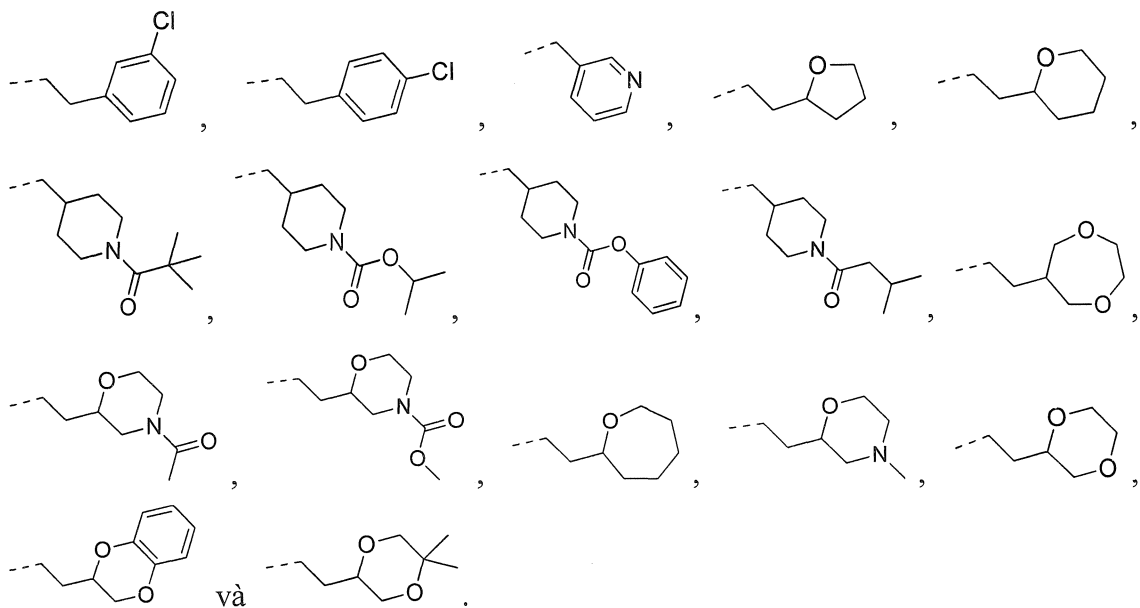


9. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó, L_1 là liên kết đơn, CH_2 ,  hoặc .

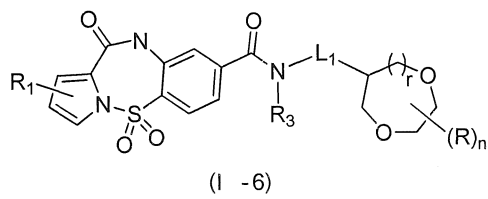
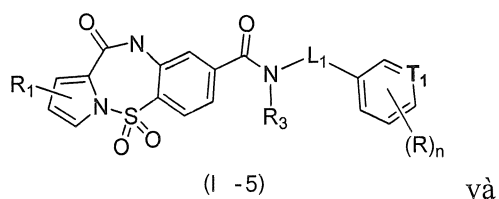
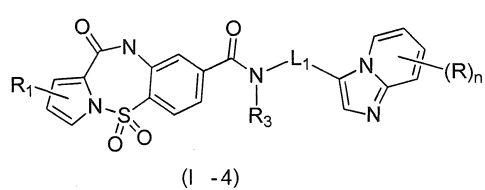
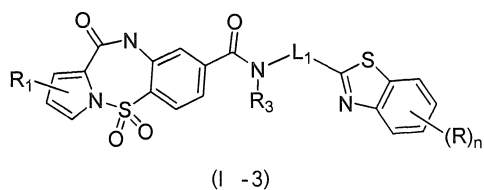
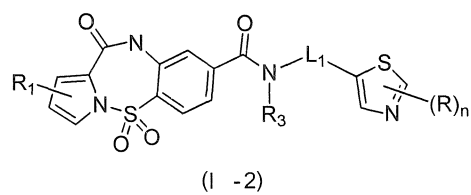
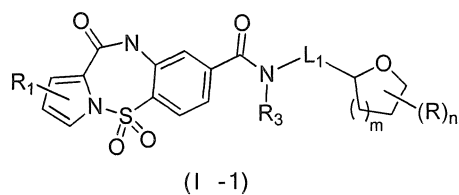
10. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó, R_3 là H, CH_3 hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

11. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó, gốc  được chọn từ nhóm bao gồm





12. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dùng của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 5 hoặc từ 9 đến 10, được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó:

m là 1, 2 hoặc 3;

n là 1 hoặc 2;

r là 0 hoặc 1;

T_1 là N hoặc CH;

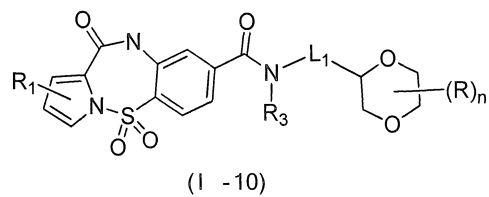
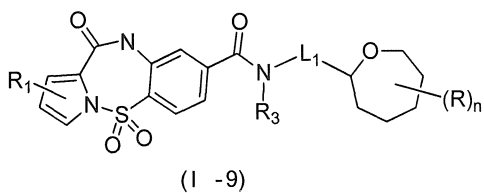
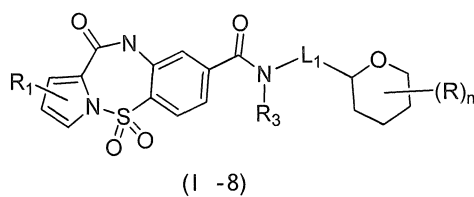
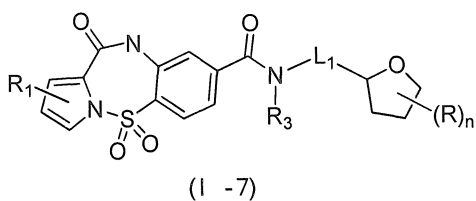
R được xác định theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4;

L_1 được xác định theo điểm 1 hoặc 9;

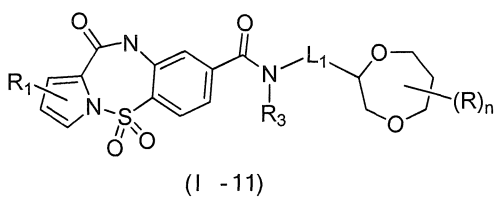
R_1 được xác định theo điểm 1 hoặc 5;

R_3 được xác định theo điểm 1 hoặc 10.

13. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 12, được chọn từ nhóm bao gồm:



và



trong đó:

R được xác định theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4;

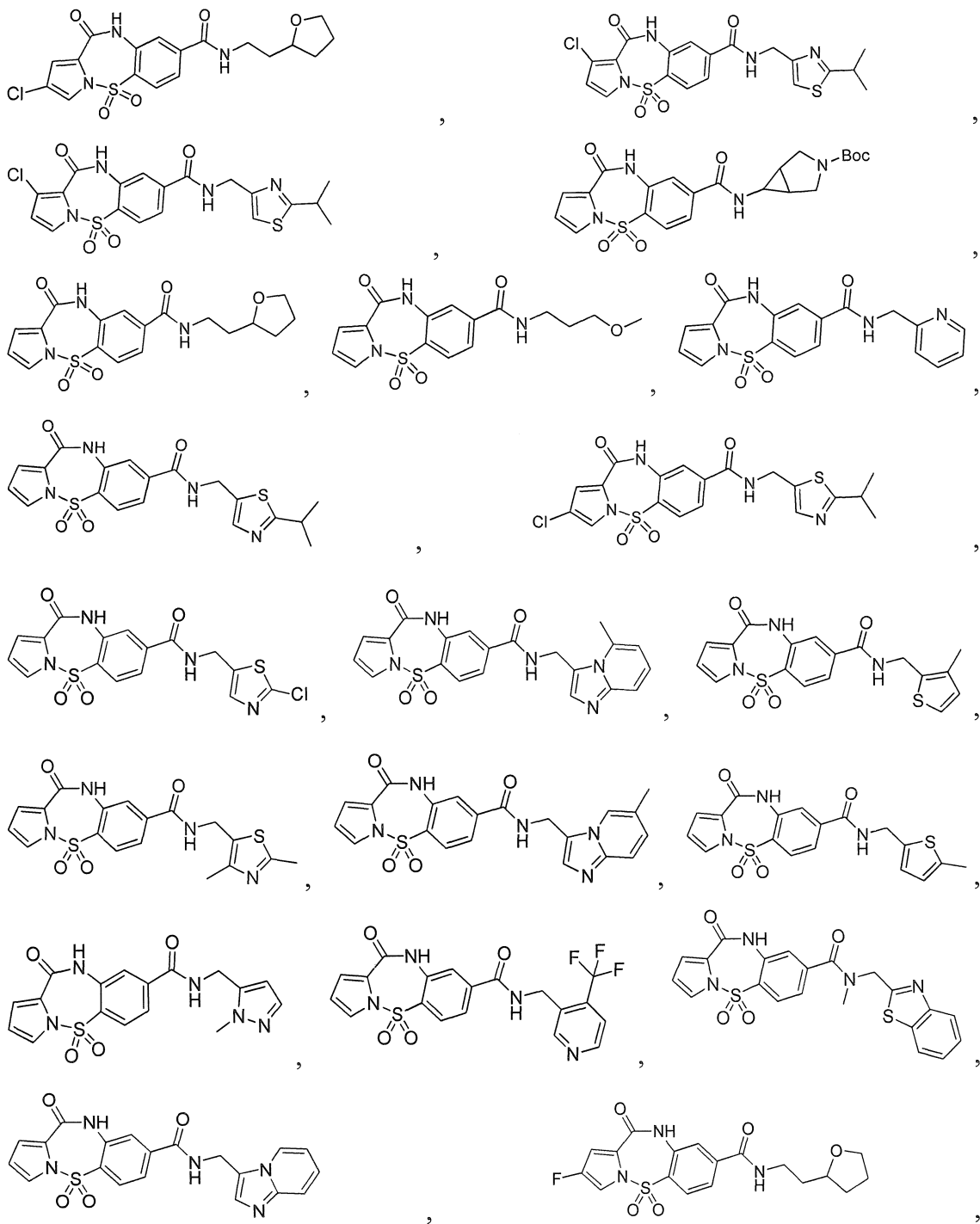
L_1 được xác định theo điểm 1 hoặc 9;

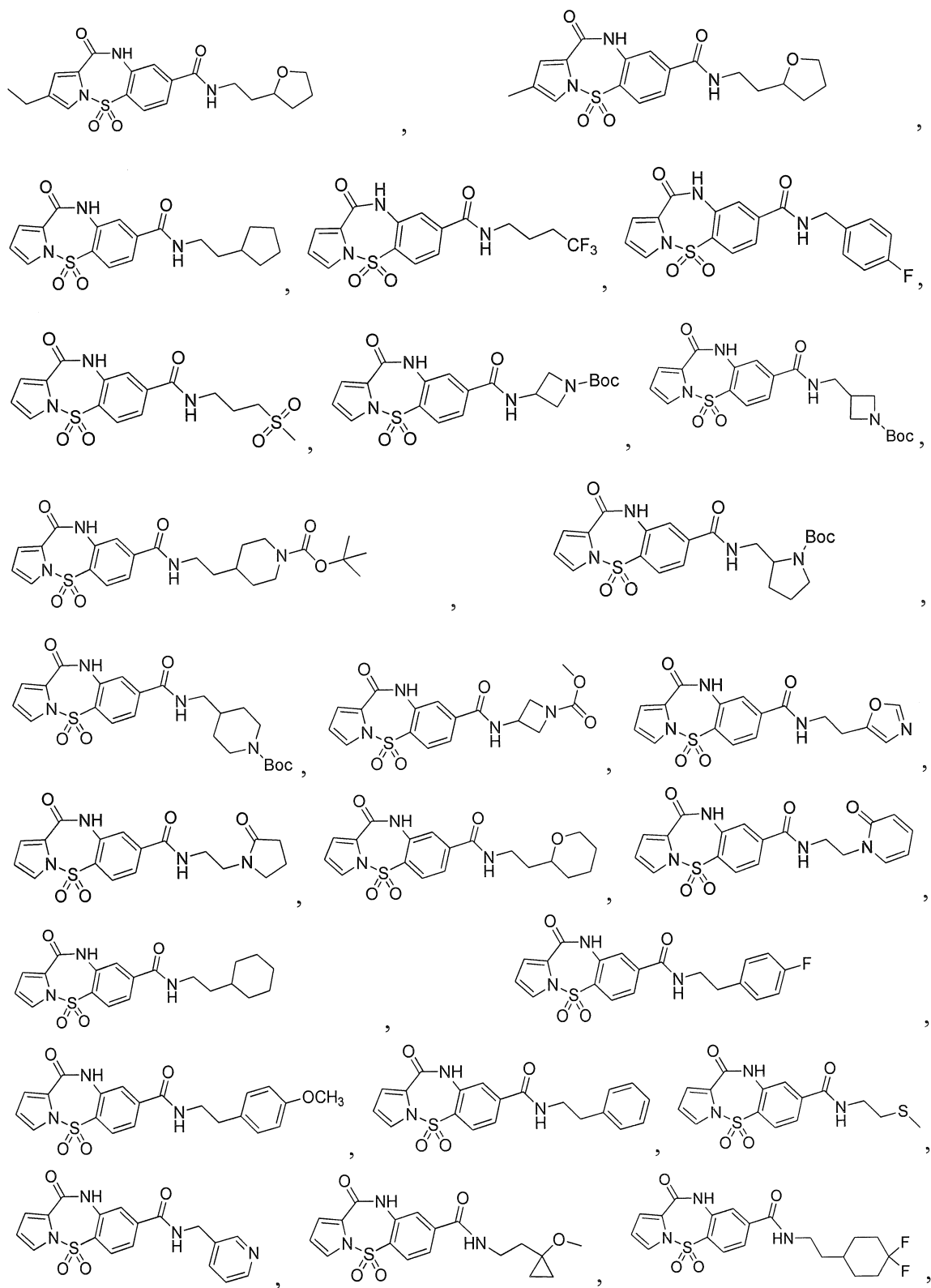
R_1 được xác định theo điểm 1 hoặc 5;

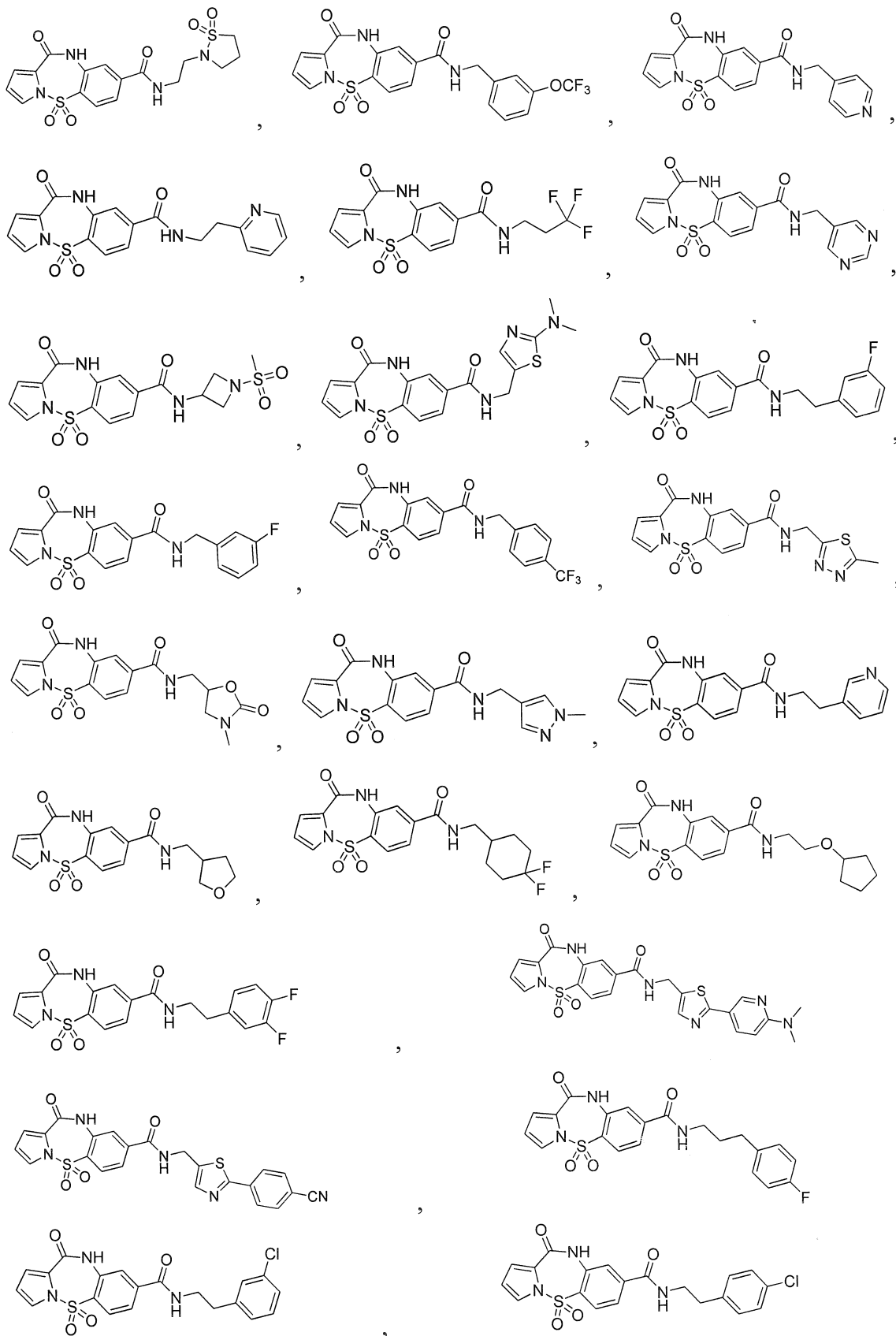
R₃ được xác định theo điểm 1 hoặc 10;

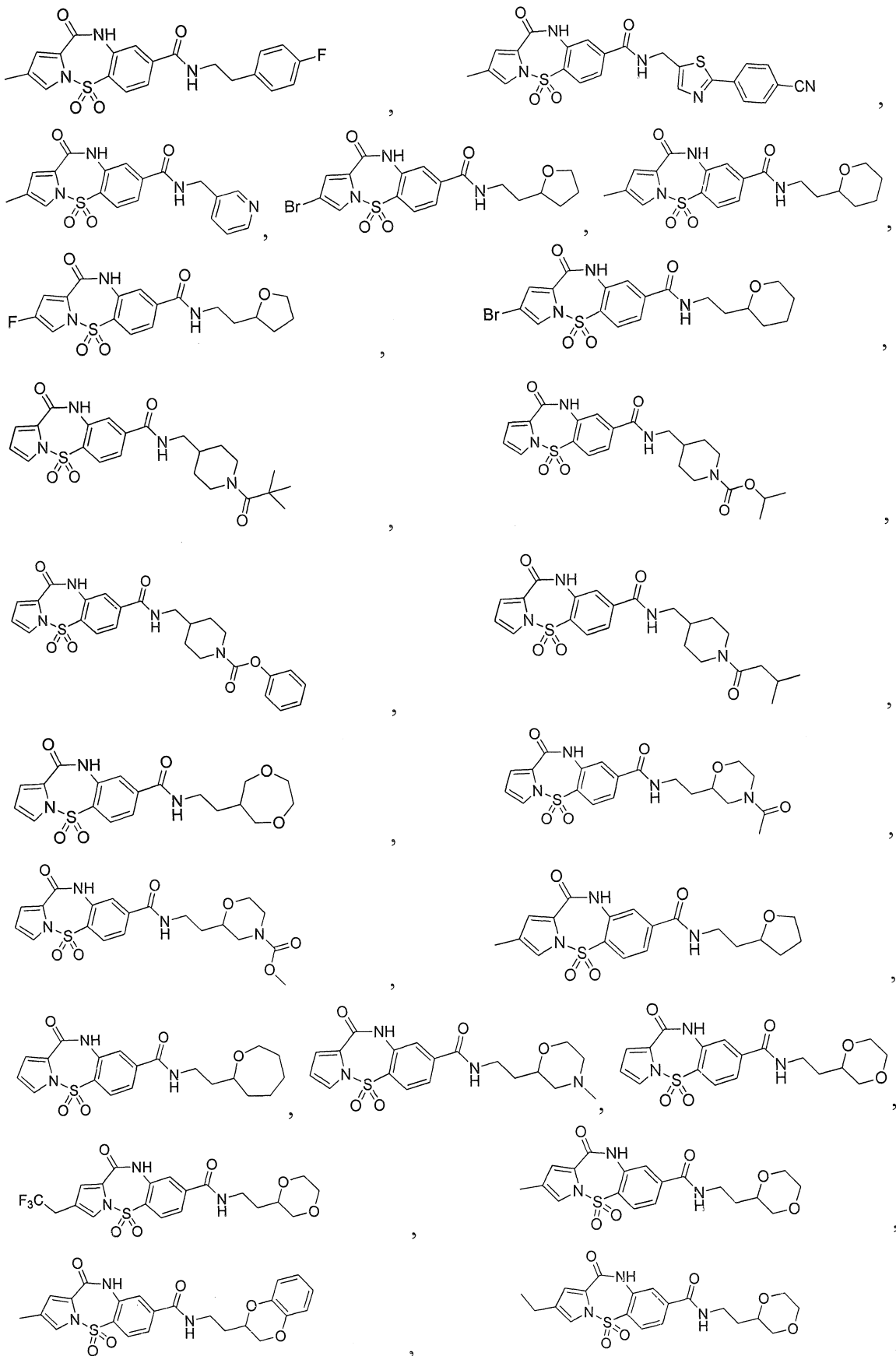
n được xác định theo điểm 12.

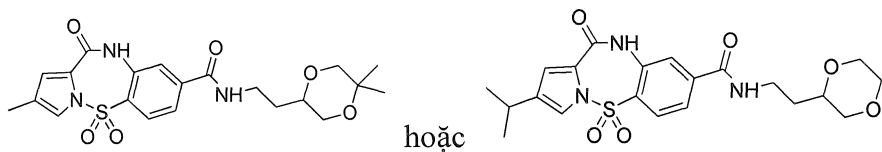
14. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:



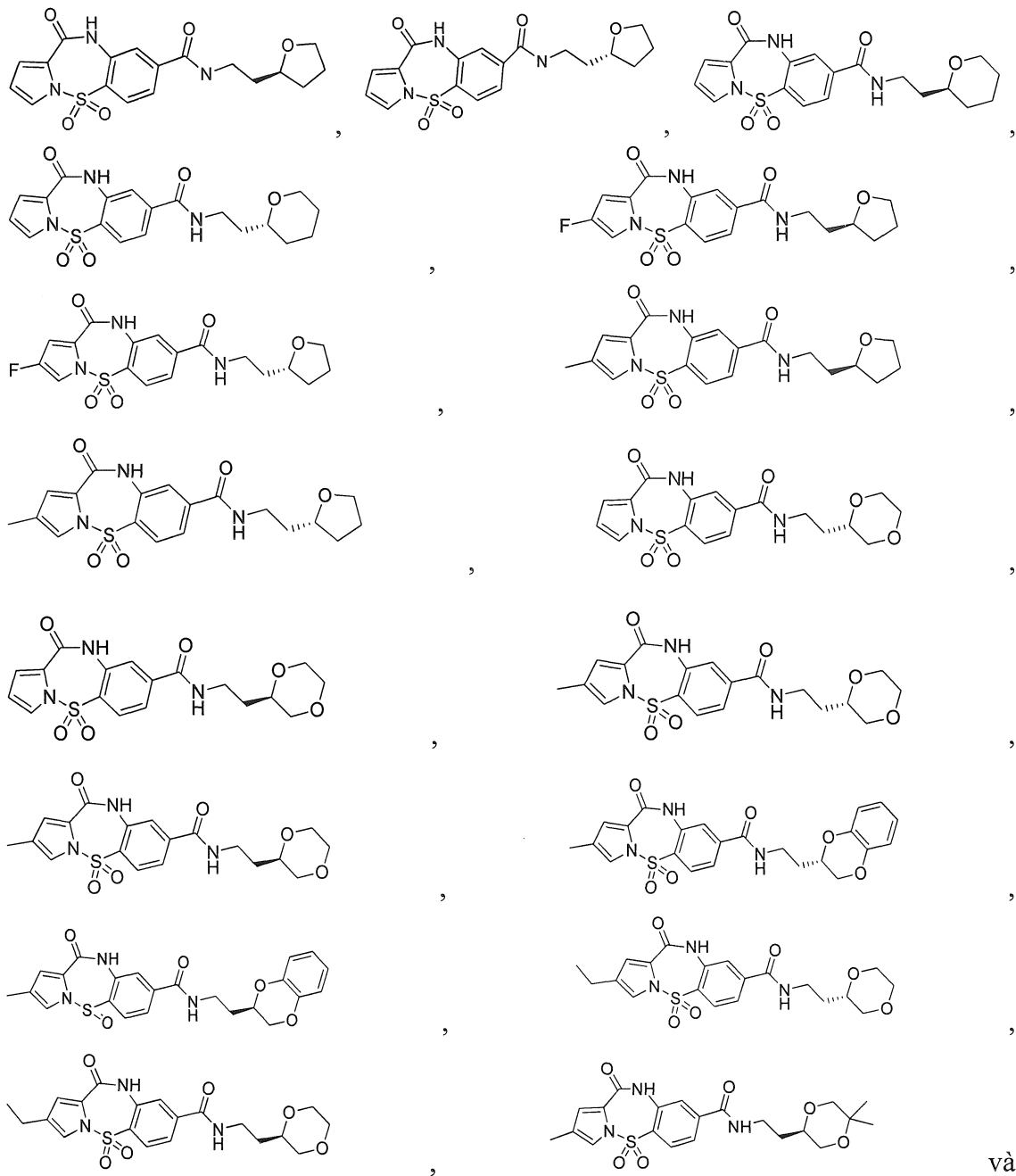


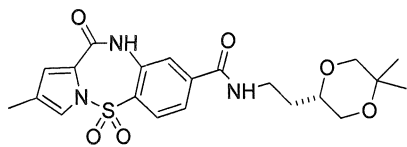






15. Hợp chất, chất đồng phân của nó hoặc muối được dựng của nó theo điểm 14, được chọn từ nhóm bao gồm:





16. Dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất này, chất đồng phân của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 15 làm thành phần hoạt tính, và chất mang được dụng.

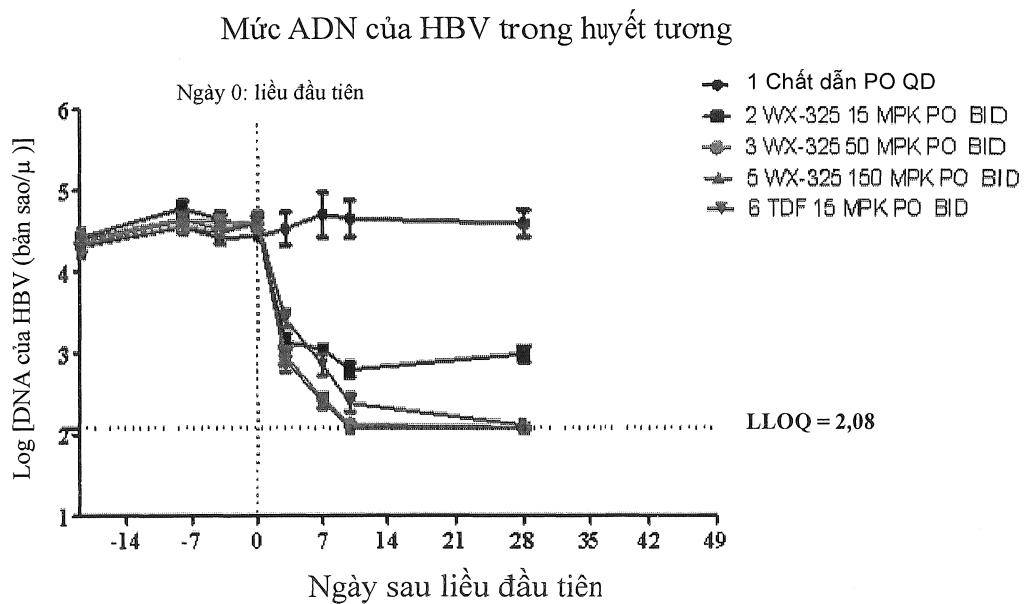


Fig. 1

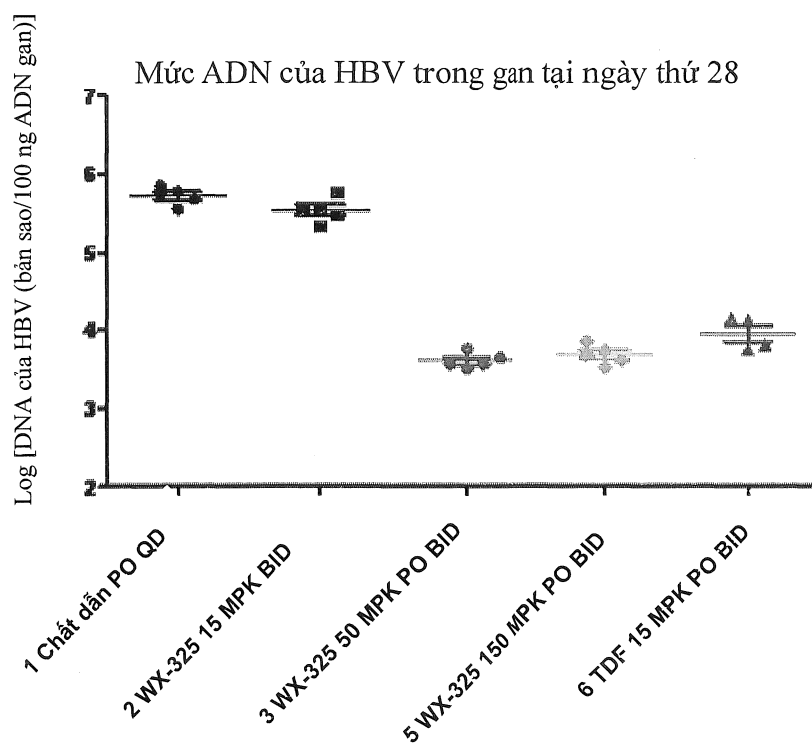


Fig. 2