



(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)



1-0037841

(51)⁷ C07D 471/04

(13) B

(21) 1-2019-04637

(22) 22/01/2018

(86) PCT/CN2018/073640 22/01/2018

(87) WO 2018/133866 26/07/2018

(30) 201710054224.4 22/01/2017 CN

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/12/2019 381A

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

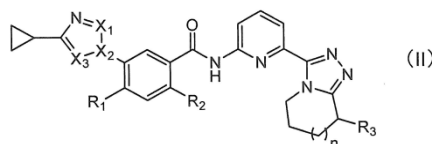
2F, Comprehensive Office Building, Building 1-7, Fuyuan Industrial Zone, Zherong County Ningde, Fujian 355300, China

(72) WU, Chengde (CN); YU, Tao (CN); LI, Ning (CN); CHEN, Shuhui (US).

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

(54) HỢP CHẤT PYRIDIN LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA ĐIỀU HÒA TÍN HIỆU CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH 1 (ASK1) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

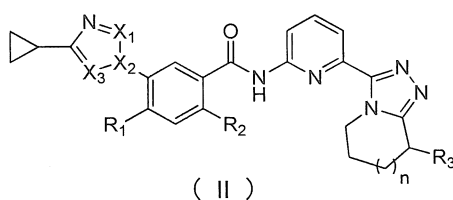
Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó, và việc sử dụng hợp chất này để sản xuất thuốc điều trị các bệnh liên quan đến ASK1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza điều hòa tín hiệu chết tế bào theo chương trình 1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1 - ASK1) là thành viên của họ protein hoạt hóa tác nhân phân bào kinaza kinaza kinaza (mitogen-activated protein kinase kinase kinase - MAP3K). ASK1 có thể được hoạt hóa bằng nhiều kích thích khác nhau bao gồm căng thẳng oxy hóa, các gốc tự do oxy hóa (reactive oxygen species - ROS), LPS, TNF- α , FasL, căng thẳng lưới nội chất, nồng độ canxi nội bào tăng lên và các kích thích tương tự. ASK1 phản ứng với các kích thích khác nhau bằng cách hoạt hóa JNK (Kinaza đầu tận cùng N c-Jun) và các protein kinaza hoạt hóa tác nhân phân bào p38, và gây cảm ứng nhiều loại chết tế bào theo chương trình khác nhau bằng các tín hiệu liên quan đến con đường chết tế bào ty thể. Sự hoạt hóa và truyền tín hiệu của ASK1 đóng vai trò quan trọng đối với rất nhiều loại bệnh, bao gồm bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tim mạch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, và rối loạn chuyển hóa. Do đó, khi bệnh nhân bị bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tim mạch, viêm, bệnh tự miễn, và bệnh về chuyển hóa, thì cuộc sống của bệnh nhân có thể được cải thiện bằng cách sử dụng chất ức chế ASK1 làm chất điều trị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), muối dược dụng của nó và chất hỗ biến của nó,



ít nhất một trong số X_1 , X_2 và X_3 là N, phần còn lại là CH;

n được chọn từ 0 hoặc 1;

R_1 được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} heteroalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng R;

R_2 được chọn từ H, F, Cl, Br, I;

R_3 được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 ;

R được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy và heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R' ;

R' được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, I, OH, NH_2 và C_{1-3} alkyl;

Mỗi “hetero” trong C_{1-4} heteroalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -NH-, N, -O-, và -S-;

Trong các trường hợp bất kỳ trên đây, số lượng nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ 1, 2 hoặc 3.

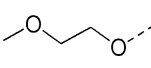
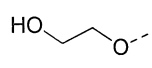
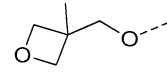
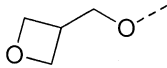
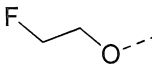
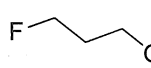
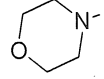
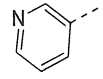
Theo một số phương án của sáng chế, R trên đây được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm Me,  và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R' ;

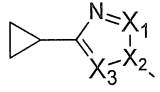
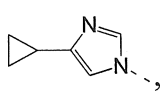
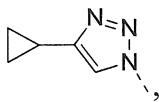
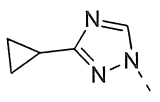
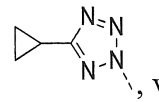
Theo một số phương án của sáng chế, R trên đây được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , Me, ,  và .

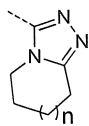
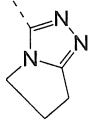
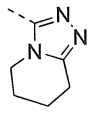
Theo một số phương án của sáng chế, R trên đây₁ được chọn từ H, F, Cl, Br, I,

OH, NH₂, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkylamino, morpholinyl 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, R₁ trên đây được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm Me, , , , , , 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.

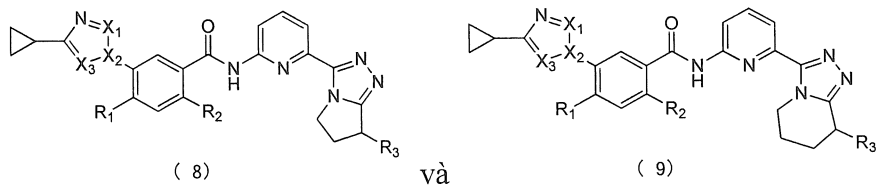
Theo một số phương án của sáng chế, R₁ trên đây được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, , , , , , , , , và , và các biến số khác được xác định theo sáng chế.

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

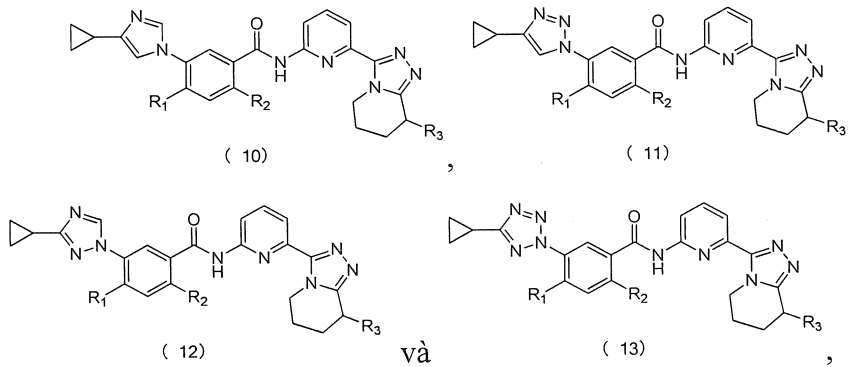
Các phương án khác của sáng chế có thể đạt được bằng cách tổng hợp tùy ý các biến số trên đây.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất trên đây, muối được dụng của nó và chất hỗ biến của nó được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó, X_1, X_2, X_3, R_1, R_2 và R_3 được xác định theo sáng chế.

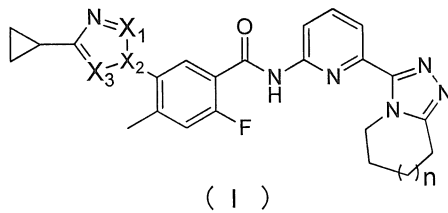
Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất trên đây, muối được dụng của nó và chất hỗ biến của nó được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó,

R_1 , R_2 và R_3 được xác định theo sáng chế.

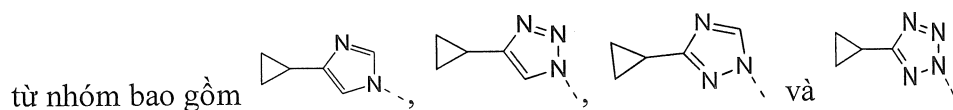
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó và chất hỗ biến của nó:

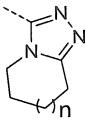


ít nhất một trong số X_1 , X_2 và X_3 là N, phần còn lại là CH;

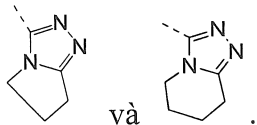
n là 0 hoặc 1;

Theo một số phương án của sáng chế, gốc , trên đây được chọn



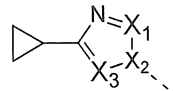
Theo một số phương án của sáng chế, gốc  trên đây được chọn từ

nhóm bao gồm



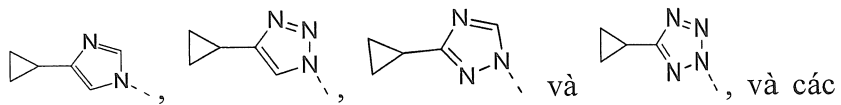
và

Theo một số phương án của sáng chế, gốc



trên đây được chọn

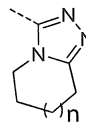
từ nhóm bao gồm



và

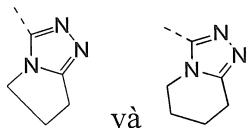
biến số khác được xác định theo sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, gốc



trên đây được chọn từ

nhóm bao gồm

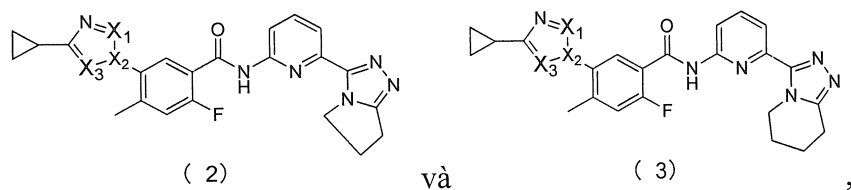


và

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

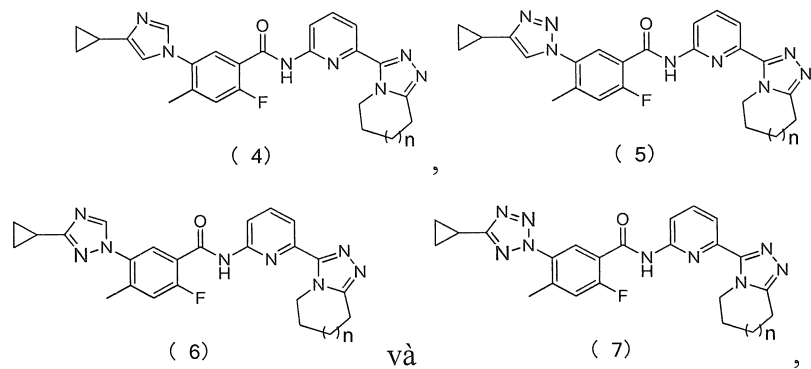
Các phương án khác của sáng chế có thể đạt được bằng cách tổng hợp tùy ý các biến số trên đây.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất trên đây, muối được dụng của nó và chất hỗ biến của nó được chọn từ nhóm bao gồm:



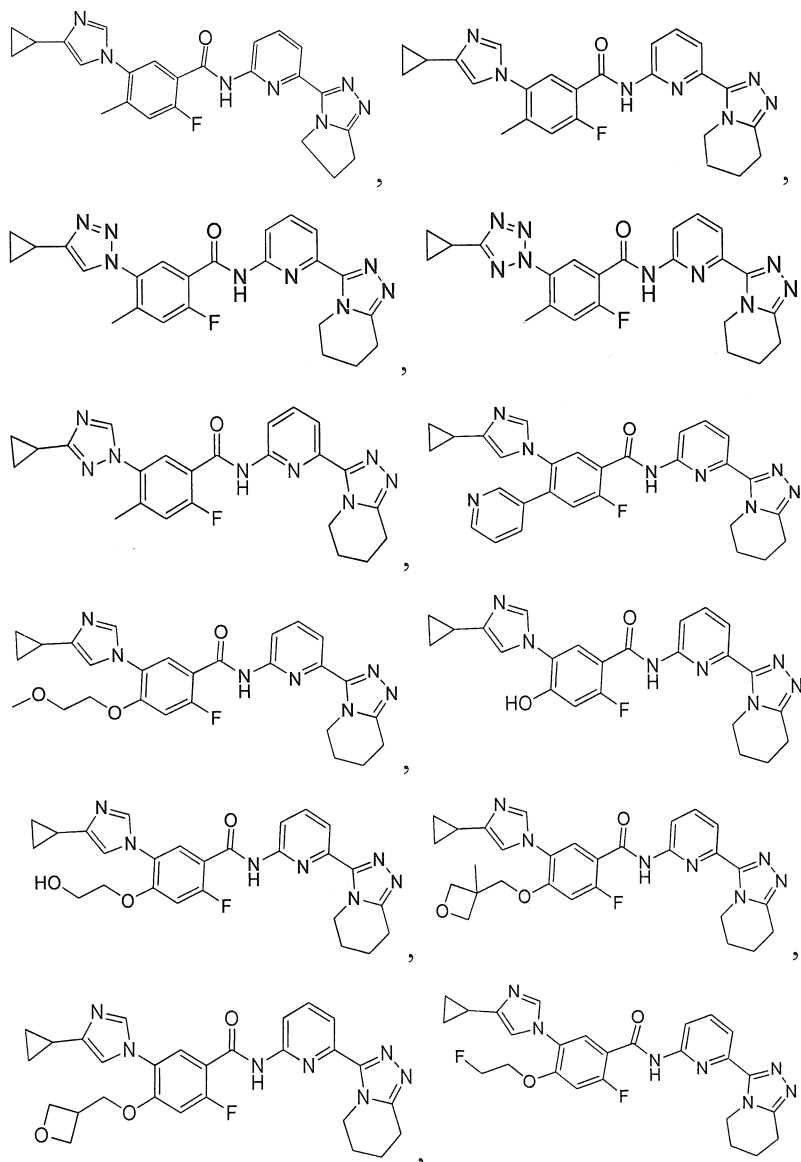
trong đó, X_1 , X_2 và X_3 được xác định theo sáng chế.

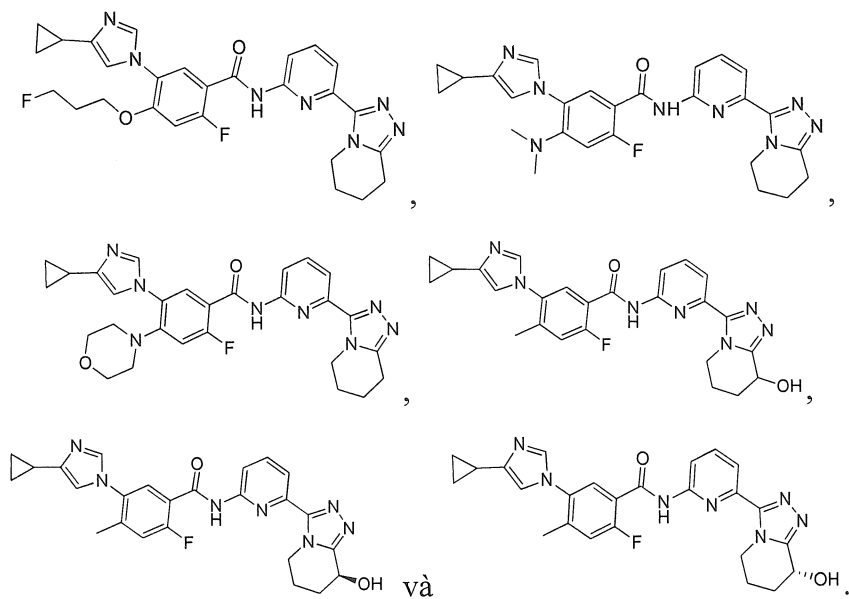
Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất trên đây, muối được dụng của nó và chất hỗ biến của nó được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó, n được xác định theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất, muối được dụng của nó và chất hỗ biến của nó được chọn từ nhóm bao gồm:





Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất trên đây hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất trên đây hoặc muối được dụng của nó để sản xuất thuốc điều trị các bệnh liên quan đến ASK1.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng chế phẩm trên đây để sản xuất thuốc điều trị các bệnh liên quan đến ASK1.

Hiệu quả đạt được

Đối với chất ứng chế ASK1 mới, hợp chất theo sáng chế có hiệu quả ức chế đáng kể chống lại ASK1. Trong khi đó, hợp chất theo sáng chế có khả năng gắn đích tốt do nó có độ tan, độ thấm thấu, và đặc tính tương tự, gắn đích đặc hiệu, và độ ổn định chuyển hóa tốt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây khi được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế có những ý nghĩa 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 thương mại xuất hiện ở đây, mục đích là đề cập đến thương phẩm tương ứng của nó hoặc thành phần hoạt tính của

nó. Thuật ngữ "dược 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 dược dụng" đề cập đến muối của hợp chất theo sáng chế mà được điều chế bằng cách cho hợp chất có phần tử 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 dược 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 dược dụng bao gồm muối axit vô cơ, trong đó axit vô cơ bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit carbonic, bicacbonat, 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 (tham khảo *Berge et al.*, "*Pharmaceutical Salts*", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). 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.

Tốt hơn là, bằng cách cho muối tương tác với axit hoặc bazơ theo cách thông thường, rồi tách hợp chất gốc, nhờ đó dạng trung tính của hợp chất này được tạo ra. Sự khác nhau giữa dạng gốc của hợp chất này và các dạng muối khác nhau của nó

nằm ở các đặc tính vật lý cụ thể, như độ tan khác nhau trong dung môi phân cực.

"Muối được dụng" được sử dụng ở đây thuộc về dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, trong đó, hợp chất gốc bị biến đổi do sự hình thành muối với axit hoặc bazơ. Các ví dụ của muối được dụng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở muối axit vô cơ hoặc muối axit hữu cơ của gốc bazơ như amin, muối kim loại kiềm hoặc muối hữu cơ của gốc axit như axit carboxylic, và tương tự. Muối được dụng bao gồm các muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc 4 của hợp chất gốc, như muối được tạo thành bởi axit vô cơ không độc hoặc axit hữu cơ. Các muối không độc thông thường bao gồm như không bị giới hạn ở muối được tạo thành từ axit vô cơ và axit hữu cơ, trong đó axit vô cơ hoặc axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-axetoxibenzoic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit axetic, axit ascorbic, axit benzensulfonic, axit benzoic, bicarbonat, axit carbonic, axit citric, axit edetic, axit etandisulfonic, axit etansulfonic, axit fumaric, glucoheptose, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit bromhydric, axit clohydric, hydroiodua, hydroxyl, hydroxynaptalen, axit isethionic, axit lactic, lactose, axit dodecyl sulfonic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit nitric, axit oxalic, axit pantoic, axit pantothenic, axit phenylaxetic, axit phosphoric, axit polygalactanal, axit propionic, axit salicylic, axit stearic, axit subaxetic, axit succinic, axit sulfamic, axit sulfanilic, axit sulfuric, tannin, axit tartaric và axit *p*-toluensulfonic.

Muối được dụng 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 cho dạng bazơ hoặc axit tự do của hợp chất phản ứng với lượng tỷ lệ của axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng. Thông thường, các môi trường không phải là nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol hoặc axetonitril được ưu tiên.

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.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể có nguyên tử cacbon bất đối (quang tâm) hoặc liên kết đôi. Raxemat, đồng phân không đối quang, đồng phân hình học và đồng phân đơn đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

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 (), đường lượn sóng () thể hiện cho liên kết liên tục hình nón cụt () hoặc 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 (). Khi hợp chất được mô tả ở đây chứa liên kết đôi olefin hoặc các tâm bất đối hình học khác, thì các đồng phân hình học *E* và *Z* cũng được bao gồm trừ phi được xác định theo cách khác. Tương tự, toàn bộ các dạng hổ biến 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 raxemat 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 bất đối. Toàn bộ các đồng phân này và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Đồng phân (*R*) và (*S*) hoạt quang, hoặc đồng phân *D* và *L* có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chất phản ứng tổng hợp bất đối xứng hoặc chất phản ứng bất 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 bất đối xứng hoặc việc tạo dẫn xuất của

nhóm phụ trợ bất 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, đồng phân đối quang và đồng phân không đối quang thường được phân lập bằng sắc ký mà sử dụng pha ổn định bất 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). 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.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" đề cập đến chất hoặc môi trường chất mang bất kỳ mà có khả năng phân phối lượng có tác dụng của hoạt chất theo sáng chế, mà không cản trở hoạt tính sinh học của hoạt chất và không có tác dụng phụ gây độc lên vật chủ hoặc bệnh nhân. Chất mang tiêu biểu bao gồm nước, dầu, từ thực vật hoặc khoáng, nền kem, nền nước thoa ngoài da, nền mỡ và tương tự. Nền này bao gồm chất tạo huyền phù, chất cô đặc, chất làm tăng tính thấm và các chất tương tự. Các chế phẩm của chúng được biết đến rộng rãi đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mỹ phẩm hoặc trong lĩnh vực dược phẩm dùng tại chỗ (topical pharmaceutical field). Thông tin bổ sung về chất mang có thể được đề cập trong *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)*, nội dung của tài liệu được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Thuật ngữ "tá dược" thường đề cập đến chất mang, chất pha loãng và/hoặc chất dẫn thuốc mà cần cho điều chế dược phẩm hữu hiệu.

Đối với thuốc hoặc hoạt chất có tính dược lý, thuật ngữ "lượng có tác dụng"

hoặc "lượng hữu hiệu để điều trị" đề cập đến lượng không gây độc nhưng đủ để đạt được tác dụng mong muốn của thuốc hoặc chất này. Đối với dạng liều dùng qua đường miệng theo sáng chế, "lượng có tác dụng" của hoạt chất trong chế phẩm đề cập đến lượng cần để đạt được tác dụng mong muốn khi kết hợp với hoạt chất khác trong chế phẩm. Lượng có tác dụng thay đổi theo từng người và nó được xác định tùy theo độ tuổi và tình trạng chung của người sử dụng cũng như hoạt chất cụ thể. Lượng có tác dụng thích hợp trong từng trường hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này dựa trên thử nghiệm thông thường.

Thuật ngữ "thành phần hoạt tính", "chất điều trị bệnh", "hoạt chất" hoặc "chất hoạt hóa" đề cập đến chất hóa học mà có thể điều trị hiệu quả rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh đích.

"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 nhóm 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 nhóm 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 nhóm thế hoặc không, trừ phi được xác định theo cách khác, loại và số nhóm thế có thể là bất kỳ miễn là có thể đạt được về mặt hóa học.

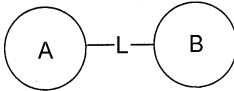
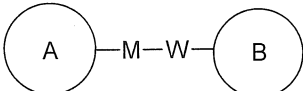
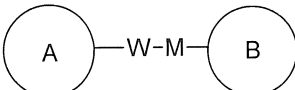
Khi biến số bất kỳ (như R) xuất hiện nhiều hơn 1 lần trong kết cấu hoặc cấu trúc của hợp chất, thì định nghĩa về biến đổi đó ở mỗi lần xuất hiện là độc lập. Do đó, ví dụ, nếu một nhóm được thế bởi từ 0 R đến 2 R, thì nhóm này có thể tùy ý được thế bằng đến hai R, trong đó định nghĩa về R ở mỗi lần xuất hiện 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 thể 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 nhóm thế có tính liệt kê không chỉ ra tại nguyên tử nào mà nó được gắn kết vào hợp chất được bao gồm trong công thức hóa học chung nhưng cũng không được đề cập cụ thể, thì nhóm thế này có thể được liên kết tại nguyên tử bất kỳ của nó. Ví dụ, pyridinyl là nhóm thế có thể được gắn kết vào nhóm được thế tại nguyên 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 nhóm liên kết, các nhóm 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 liên kết, 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 nhóm bao gồm 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 hóa (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 nhóm 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, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromen, cinnolinyl decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoindolinyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, metylendioxyphenyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydro-isoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, hydroxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazin, phenothiazin, benzoxanthinyl, phenoloxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-imidazolyl, pyrido-thiazolyl, pyridinyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, 2H-pyrollyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrazolyl, 6H-

1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, isothiazolylthienyl, thieno-oxazolyl, thienothiazolyl, thieno-imidazolyl, thienyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl và xanthenyl. 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 (hyponyms) (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 hydrocacbon 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 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. Trong 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-butylnyl, 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 nhóm thế 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. Trong một số phương án, bản thân thuật ngữ "heteroalkyl" 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 nhóm bao gồm 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 thioalkoxyl) 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, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ và -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Đến hai nguyên tử khác loại kề nhau có thể có mặt, như, -CH₂-NH-OCH₃.

Trừ phi được xác định theo cách 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-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-morpholinyl, 3-morpholinyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydro-thiophen-2-yl, tetrahydro-thiophen-3-yl, 1-piperazinyl và 2-piperazinyl.

Trừ phi được xác định theo cách 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 phi được xác định theo cách 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 phi được xác định theo cách 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 phi được xác định theo cách 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 phi được xác định theo cách 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 phi được xác định theo cách khác, xycloalkynyl bao gồm hydrocarbonyl 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 phi được xác định theo cách 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, pentaflloetyl 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-pentoxo.

Trừ phi được xác định theo cách 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 nhóm bao gồm 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. Nhóm thế của bất kỳ hệ vòng aryl và heteroaryl trên đây được chọn từ nhóm thế chấp nhận được được mô tả dưới đây.

Trừ phi được xác định theo cách 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 ái nhân). 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-fluorenylmethyl (Fm), và diphenylmethyl (benzhydryl, DPM); silyl như trimethylsilyl (TMS) và *tert*-butyl dimethyl 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 về 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 về 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'*-tetramethyluronium hexaflorophosphat; "EDC" đề cập đến *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide 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*-dimethylformamit; "DMSO" đề cập đến dimethyl 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 cho các amin; "BOC" đề cập đến *t*-butylcarbonyl là nhóm bảo vệ cho các amin; "HOAc" đề cập đến axit axetic; "NaCNBH₃" đề cập đến natri xyanobohidrua; 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 disulfua; "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-propyl; "mp" đề cập đến điểm nóng chảy; "LDA" đề cập đến diisopropylamino lithi; "DMP" đề cập đến dimethyl phthalat; "Xantphos" đề cập đến 4,5-bisdiphenylphosphino-9,9-dimetyloxaxim; "Pd₂(dba)₃" đề cập đến tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi; "Xant-

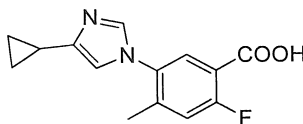
Phos" đề cập đến 4,5-bisdiphenylphosphino-9,9-dimetyloxaxan; "EGTA" đề cập đến axit etylen glycol tetraaxetic; "DIEA" đề cập đến *N,N*-diisopropyletylamin; "Xantphos" đề cập đến 4,5-bisdiphenylphosphino-9,9-dimetyloxaxan; "AIBN" đề cập đến 2,2'-azobis(2-metylpropionitril); "Pd₂(dba)₃" đề cập đến tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi; "Pd(dppf)Cl₂" đề cập đến [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua; "BnBr" đề cập đến benzyl bromua; "DMAP" đề cập đến 4-dimetylaminopyridin; "EGTA" đề cập đến axit etylen glycol tetraaxetic; "TMSN₃" đề cập đến azidotrimetylsilan; "(Bpin)₂" đề cập đến bis(pinacolato)diboron; "BnBr" đề cập đến benzyl bromua; "Tf₂O" đề cập đến triflometansulfonic anhydrit; triflometansulfonic anhydrit; "Hepes" đề cập đến axit 4-hydroxyetylpipezinetansulfonic; "EGTA" đề cập đến axit etylen glycol tetraaxetic.

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.

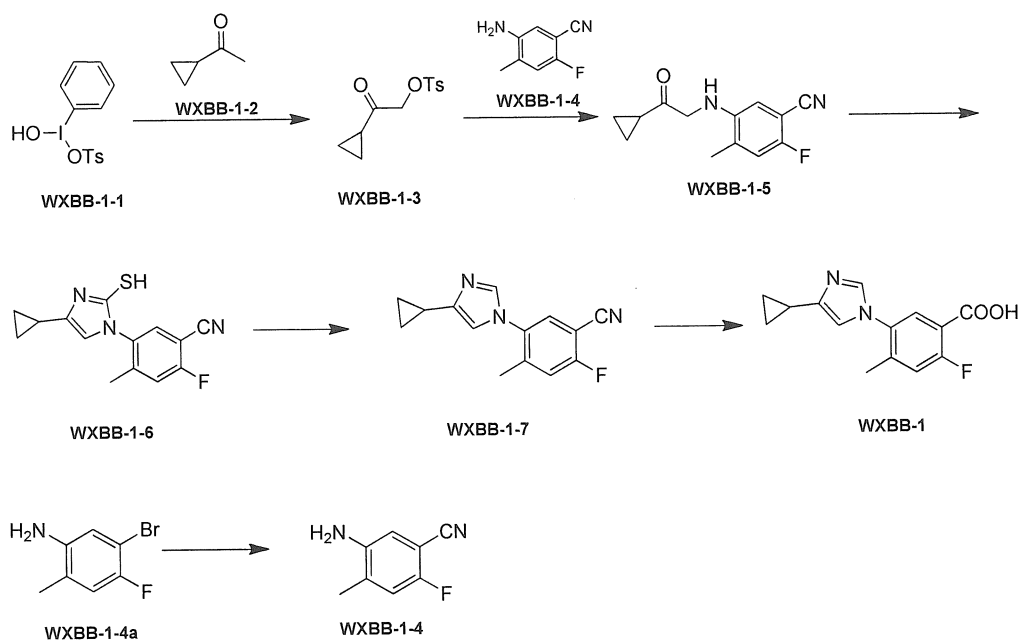
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa thêm cho sáng chế, nhưng chắc chắn sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Khi sáng chế đã được mô tả chi tiết và với việc tham chiếu các phương án cụ thể của sáng chế này, thì người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng nhiều thay đổi và cải biến khác nhau có thể được thực hiện mà không nằm ngoài ý tưởng và phạm vi của sáng chế.

Đoạn WXBB-1:



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WXBB-1-3

WXBB-1-1 (50,00 g, 127,48 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong axetonitril (500,00 mL) sau đó bổ sung WXBB-1-2 (12,87 g, 152,98 mmol, 1,20 eq). Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 2 giờ trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được bay hơi quay đến khô bằng bơm nước dưới áp suất giảm ở 40°C, và sau đó được hòa tan trong diclometan (150 mL). Sau khi rửa bằng nước (75 mL x 2 lần), pha hữu cơ được cô đặc đến khoảng 90 mL, và sau đó 75 mL n-hexan x 3 lần (loại bỏ diclometan còn dư) được bổ sung và được bay hơi quay để tạo ra chất rắn màu trắng trong pha hữu cơ. Chất rắn màu trắng được lọc, và bánh lọc được rửa bằng 180 mL n-hexan và bánh lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WXBB-1-3 (27,00 g, 106,17 mmol, hiệu suất 83,29%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79 - 0,86 (m, 2 H) 0,88 - 0,97 (m, 2 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 4,98 (s, 2 H) 7,49 (d, $J=8,16$ Hz, 2 H) 7,82 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H), $m/z=255,1(M+1)$.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WXBB-1-4

WXBB-1-4a (20,00 g, 98,02 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong N-metylpyrrolidon (100,00 mL), sau đó được bổ sung đồng xyanua (17,56 g, 196,04

mmol, 42,83 mL, 2,00 eq). Phản ứng được thực hiện ở 180°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được bổ sung nước (300 mL) và amonia (300 mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và được chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (200 mL) và nước (200 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc hút và được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu đen. Sản phẩm thô này được phân lập bằng sắc ký cột silica gel (PE: EA=20:1 đến 3:1) để tạo ra WXBB-1-4 (12,00 g, 79,92 mmol, hiệu suất 81,53%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 3,68 (br s, 2 H) 6,80 (d, $J=5,40$ Hz, 1 H) 6,91 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WXBB-1-5

WXBB-1-3 (6,00 g, 39,96 mmol, 1,00 eq), WXBB-1-4 được bổ sung vào bình cổ đơn, sau đó bổ sung diisopropyletylamin (10,85 g, 83,92 mmol, 14,66 mL, 2,10 eq). Phản ứng được thực hiện ở 100°C trong 18 giờ trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 50 mL nước. Sau khi phân tách pha, pha hữu cơ được lần lượt rửa bằng 50 mL dung dịch amoni clorua (27%), 50 mL dung dịch natri hidrocarbonat (9%), và 45 mL nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi quay đến khô bằng bơm nước dưới áp suất giảm ở 45°C xuống khoảng 30 mL toluen còn lại. 60 mL n-hexan được bổ sung vào pha hữu cơ, sau đó lọc. Bánh lọc được rửa bằng 60 mL isopropanol (10 phút trong bể nước đá) và được bay hơi quay đến khô bằng bơm nước dưới áp suất giảm ở 40°C (chất rắn màu trắng). Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cỡ lưới 100-200, PE: EA=10:1 đến 3:1) để tạo ra WXBB-1-5 (1,80 g, 7,75 mmol, hiệu suất 19,39%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,81 - 0,86 (m, 2 H) 0,87 - 0,90 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 4,98 (s, 2 H) 5,20 - 5,28 (m, 1 H) 5,23 (s, 1 H) 6,67 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 6,87 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WXBB-1-6

WXBB-1-5 (1,25 g, 5,38 mmol, 1,00 eq) được đặt trong bình cổ đơn 100 mL chứa axit axetic (20,00 mL). Chất rắn kali thioxyanat (1,05 g, 10,76 mmol, 1,05 mL,

2,00 eq) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và được nạp bằng nitơ 3 lần. Phản ứng được thực hiện ở 110°C trong 5 giờ trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được bay hơi quay đến khô bằng bơm dầu dưới áp suất giảm ở 60°C, và được hòa tan trong 10 mL diclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL x 2 lần), và pha nước được chiết bằng 10 mL diclometan x 2 lần. Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu nâu. Chất rắn màu nâu thu được được hòa tan bằng 5 mL etyl axetat, sau đó được bổ sung 15 mL n-hexan. Dung dịch này được phân lớp với lớp bên trên màu nâu, và được khuấy bằng máy khuấy từ không có sự kết tủa của chất rắn. Hỗn hợp này được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu nâu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cỡ lưới 100-200, PE: EA=10:1 đến 3:1) để tạo ra WXBB-1-6 (390,00 mg, 756,23 µmol, hiệu suất 14,06%, 53% tinh khiết) dưới dạng chất rắn màu vàng. $m/z = 274,0(M+1)$.

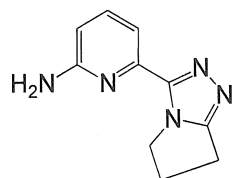
Bước 5: Tổng hợp hợp chất WXBB-1-7

Axit axetic (8,00 mL), nước (1,60 mL) và hydro peroxit (487,96 mg, 4,30 mmol, 413,53 µL, 30% tinh khiết, 3,01 eq) được bổ sung vào bình ba cổ 100 mL đã được làm khô sơ bộ và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 45°C (nhiệt độ bên trong) trong khí quyển nitơ. Sau khi bổ sung WXBB-1-6 (390,00 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq) dưới dạng chất rắn (nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 55°C), và dung dịch phản ứng được phản ứng ở 45°C trong 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 4 mL 20% dung dịch natri sulfit, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ và được bay hơi quay đến khô bằng bơm dầu để tạo ra chất rắn màu trắng. 4 mL nước được bổ sung vào chất rắn màu trắng, và pH được điều chỉnh đến khoảng 10 bằng 4N amonia hydroxit. Pha nước được chiết bằng diclometan (6 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WXBB-1-7 (200,00 mg, 828,98 µmol, hiệu suất 57,97%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $m/z = 242,2(M+1)$.

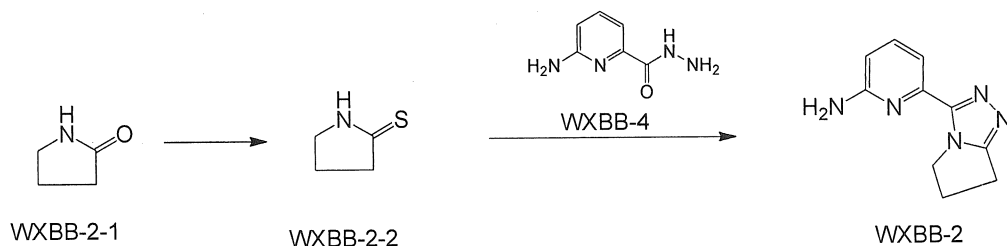
Bước 6: Tổng hợp hợp chất WXBB-1

Dung dịch phản ứng chứa WXBB-1-7 (200,00 mg, 828,98 μmol , 1,00 eq) và axit clohydric (6,00 mL, 38% tinh khiết) được bổ sung vào bình cổ đơn 100 mL đã được làm khô và được phản ứng ở 100°C trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được bay hơi quay đến khô. 5 mL toluen x 2 lần được bổ sung vào đó và được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WXBB-1 (200,00 mg, 768,46 μmol , hiệu suất 92,70%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,81 - 0,89 (m, 2 H) 0,98 - 1,06 (m, 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 7,54 (d, $J=11,29$ Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,00 (d, $J=6,78$ Hz, 1 H) 9,28 (s, 1 H), $m/z=261,1(M+1)$.

Đoạn WXBB-2:



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WXBB-2-2

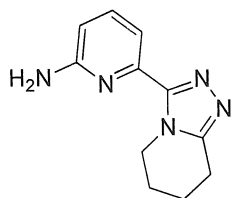
Phospho pentasulfua (52,24 g, 235,02 mmol, 24,99 mL, 2,00 eq) được hòa tan trong tetrahydrofuran (300,00 mL), sau đó bổ sung chậm natri cacbonat (12,45 g, 117,51 mmol, 1,00 eq). Hệ này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hợp chất WXBB-2-1 được bổ sung vào hệ này, và hệ này được làm ấm đến 60°C và được khuấy trong 48 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (0% đến 60% EA/PE) để tạo ra hợp chất WXBB-2-2 (6,20 g, 61,28 mmol, hiệu suất 52,15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 2,166-2,249 (m, 2 H) 2,896-2,936(m,

2 H) 3,664-3,699 (m, 2 H) 8,676 (s, 1 H).

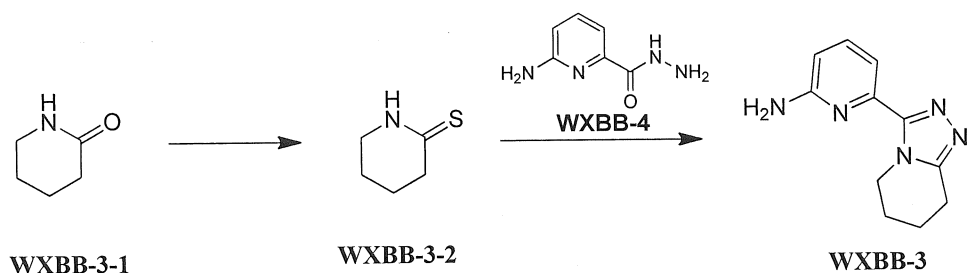
Bước 2: Tổng hợp hợp chất WXBB-2

Hợp chất WXBB-2-2 (200,00 mg, 1,98 mmol, 1,00 eq) và hợp chất WXBB-4 (360,00 mg, 2,37 mmol, 1,19 eq) được hòa tan trong xyclohexanol (4,00 mL). Hệ này được khuấy ở 170°C trong 24 giờ trong khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (80 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL x 6 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 tinh chế bằng sắc ký cột (0% đến 10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất WXBB-2 (180,00 mg, 831,88 μ mol, hiệu suất 42,01%, 93% tinh khiết) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,71-2,64(m, 2H) 2,86(d, $J=7,2$ Hz, 2 H) 4,32(t, $J=7,2$ Hz, 2 H) 6,13(br.s, 2H) 6,48 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,22(d, $J=7,2$ Hz, 1 H) 7,52-7,47(m, 1H). $m/z=202,0[\text{M}+\text{H}]^+$.

Đoạn WXBB-3:



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WXBB-3-2

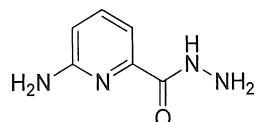
Phospho pentasulfua (56,06 g, 252,19 mmol, 26,82 mL, 1,00 eq) được bổ sung vào axetonitril (500,00 mL) để tạo thành huyền phù, sau đó bổ sung chậm triethylamin (25,52 g, 252,19 mmol, 34,96 mL, 1,00 eq). Hệ này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung WXBB-3-1 (25,00 g, 252,19 mmol, 1,00 eq), và hệ này được khuấy ở 60°C trong 19 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào natri hypoclorit (200 mL), và được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ axetonitril và được chiết bằng diclometan (200mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được lần lượt rửa bằng nước (400 mL) và nước muối (400 mL) và được làm khô bằng magie 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 (0% đến 10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất WXBB-3-2 (10,00 g, 86,81 mmol, hiệu suất 34,42%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 - 1,71 (m, 4 H) 2,57 - 2,67 (m, 2 H) 3,13 (br s, 1 H) 3,18 (td, $J=5,77, 2,51$ Hz, 1 H).

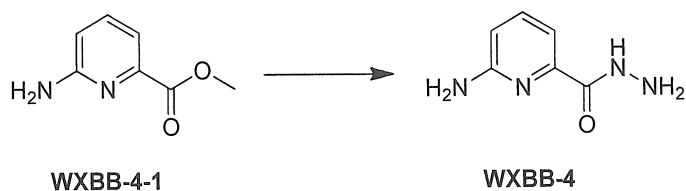
Bước 2: Tổng hợp hợp chất WXBB-3

Hợp chất WXBB-3-2 (6,00 g, 52,08 mmol, 1,00 eq) và hợp chất WXBB-4 (8,72 g, 57,29 mmol, 1,10 eq) được hòa tan trong xyclohexanol (100,00 mL). Hệ này được khuấy ở 170°C trong 6 giờ trong khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (200 mL), được điều chỉnh đến pH=5 bằng axit clohydric (2N, 100 mL), và được chiết bằng etyl axetat (200 mL). Pha nước được điều chỉnh đến pH=9 bằng natri hydroxit (2N, 100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (200 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được lần lượt rửa bằng nước (200 mL) và nước muối (200 mL) và được làm khô bằng magie 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 (0% đến 10% DCM/MeOH) để tạo ra hợp chất WXBB-3 (5,00 g, 17,50 mmol, hiệu suất 33,60%, 75,32% tinh khiết) dưới dạng chất rắn màu nâu. $m/z=216,0[\text{M}+\text{H}]^+$.

Đoạn WXBB-4:



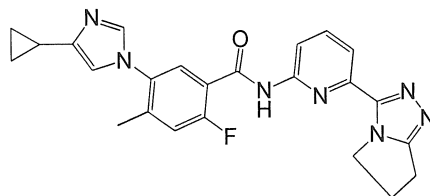
Con đường tổng hợp:



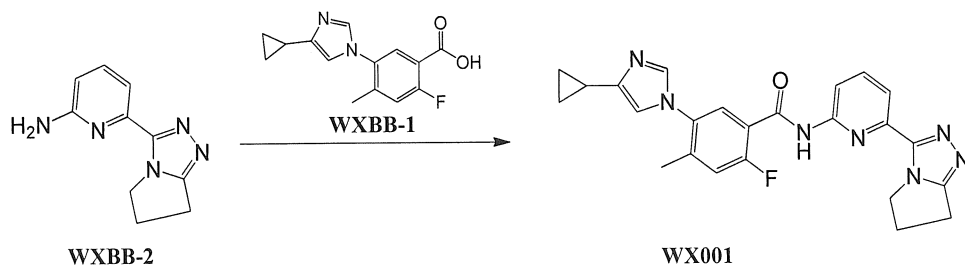
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WXBB-4

Hợp chất WXBB-4-1 (20,00 g, 131,45 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong metanol (200,00 mL) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt, sau đó bổ sung chậm hydrazin hydrat (19,74 g, 394,35 mmol, 19,17 mL, 3,00 eq). Hệ phản ứng được khuấy ở 75°C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (50mL x 2 lần), và bánh lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất WXBB-4 (20,00 g, 131,45 mmol, hiệu suất 100,00%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,48 (br s, 2 H) 6,09 (s, 2 H) 6,60 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H) 7,51 (t, $J=7,78$ Hz, 1 H) 9,19 (br s, 1 H).

Ví dụ 001: WX001



Con đường tổng hợp:

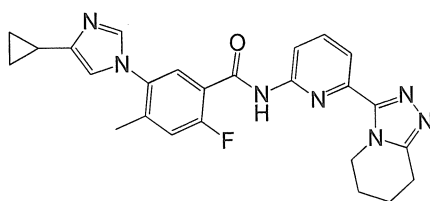


Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX001

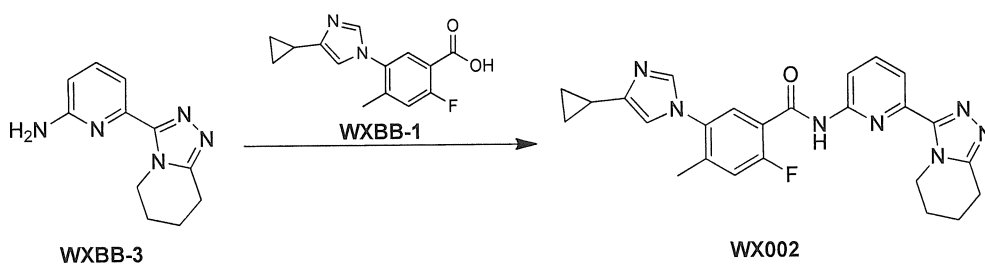
WXBB-1 (100,00 mg, 337,02 μmol , 1,00 eq, HCl) và WXBB-2 (80,00 mg, 369,73 μmol , 1,10 eq) (93% tinh khiết) được hòa tan trong pyridin (5,00 mL), sau đó bổ sung chậm phospho oxyclorea (50,00 mg, 326,09 μmol , 30,30 μL , 0,97 eq). Hệ

phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng nước và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập và được tinh chế bằng prep-HPLC (hệ trung hòa) để tạo ra WX001. ^1H NMR: 0,63 - 0,71 (m, 2 H) 0,74 - 0,83 (m, 2 H) 1,76 - 1,89 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,67 (quin, $J=7,34$ Hz, 2 H) 2,81 - 2,92 (m, 2 H) 4,38 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H) 7,17 (d, $J=0,75$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=10,79$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 7,98 (t, $J=7,91$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). $m/z=444,2(M+1)$.

Ví dụ 002: WX002



Con đường tổng hợp:

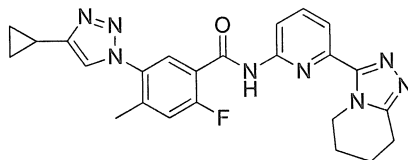


Bước 1: Tổng hợp chất WX002

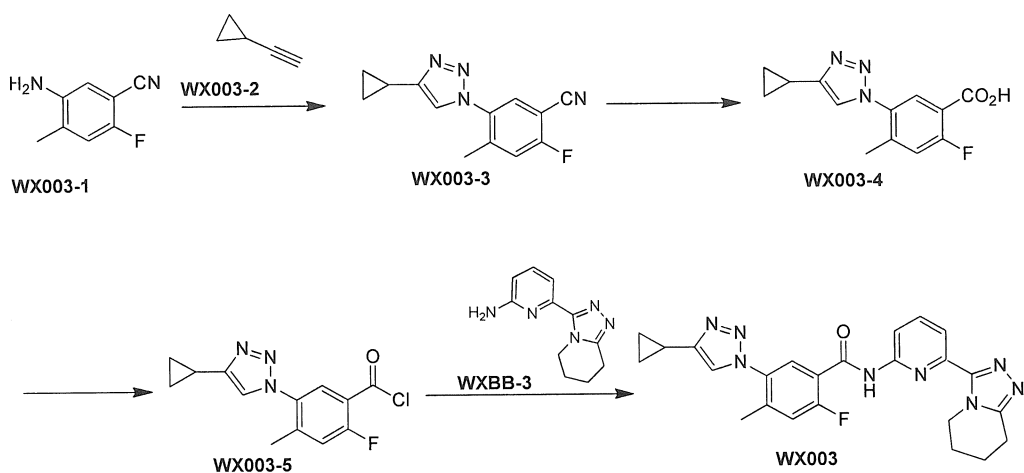
WXBB-1 (100,00 mg, 337,02 μmol , 1,21 eq, HCl) được hòa tan trong diclometan (5,00 mL), sau đó bổ sung oxalyl clorua (70,76 mg, 557,49 μmol , 48,80 μL , 2,00 eq) và *N,N*-dimetylformamit (20,37 mg, 278,75 μmol , 21,45 μL , 1,00 eq) trong khí quyển nitơ. Hệ này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm, sau đó được lần lượt bổ sung diclometan (5,00 mL), WXBB-3 (60,00 mg, 278,75 μmol , 1,00 eq) và DMAP (136,22 mg, 1,12 mmol, 4,00 eq). Hệ này được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi quay dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng đĩa prep-TLC (DCM: MeOH=20:1) để tạo ra WX002. ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) ppm 9,17 (s, 1H), 8,47 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,16 - 8,08 (m,

1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,82 (br. s., 2H), 3,27 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (br. s., 2H), 2,15 - 2,04 (m, 3H), 1,22 - 1,12 (m, 2H), 0,98 - 0,89 (m, 2H).

Ví dụ 003: WX003



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX003-3

WX003-1 (1,50 g, 9,99 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong axetonitril (60,00 mL) và được làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung isoamyl nitrit (1,76 g, 14,99 mmol, 2,02 mL, 1,50 eq), sau đó TMSN₃ (1,73 g, 14,99 mmol, 1,96 mL, 1,50 eq) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng. Bể nước đá được loại bỏ sau 25 phút. Dung dịch phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng 25°C và được phản ứng trong 2 giờ. WX003-2 (1,98 g, 29,97 mmol, 2,48 mL, 3,00 eq) và Cu₂O (142,95 mg, 999,00 μmol, 102,11 μL, 0,10 eq) sau đó được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 18 giờ trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được bay hơi quay đến khô, được pha loãng bằng 50 mL diclometan, được lần lượt rửa bằng 30 mL amoni clorua bão hòa và 30 mL nước muối bão hòa và được làm khô bằng

natri sulfat khan, được bay hơi quay đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , PE: EA = 10:1 đến 4:1) để tạo ra WX003-3. $m/z = 242,9$ [M+1].

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX003-4

WX003-3 (380,00 mg, 1,57 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào 38% axit clohydric (15,00 mL) và được hồi lưu ở 100°C trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH=9 bằng chất rắn natri cacbonat, và được chiết bằng 10 mL etyl axetat x 3 lần. Pha nước được giữ lại, được điều chỉnh đến pH=2 bằng HCl 2N và được chiết bằng 30 mL etyl axetat x 3 lần. Pha hữu cơ được giữ lại, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô để tạo ra WX003-4. $m/z = 261,9$ [M+1].

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX003-5

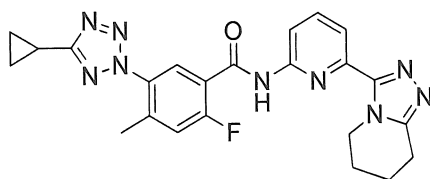
WX003-4 (300,00 mg, 1,15 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong diclometan khan (10,00 mL) và được nạp bằng khí nitơ, sau đó bổ sung oxalyl clorua (248,15 mg, 1,95 mmol, 171,14 μL , 1,70 eq) để tạo thành nhũ tương. Sau đó, *N,N*-dimetylformamit khan (8,41 mg, 115,00 μmol , 8,85 μL , 0,10 eq) được bổ sung vào đó, và phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 2 giờ trong khí quyển nitơ. 5 mL diclometan khan được bổ sung vào dung dịch phản ứng và được cô đặc dưới áp suất giảm ở 35°C đến 5 mL diclometan khan còn lại. Các quy trình này được lặp lại 4 lần và sản phẩm thu được trong DCM khan được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo. WX003-5 thu được được hòa tan trong 5mL diclometan. $m/z = 276,1$ [metyl este MS].

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX003

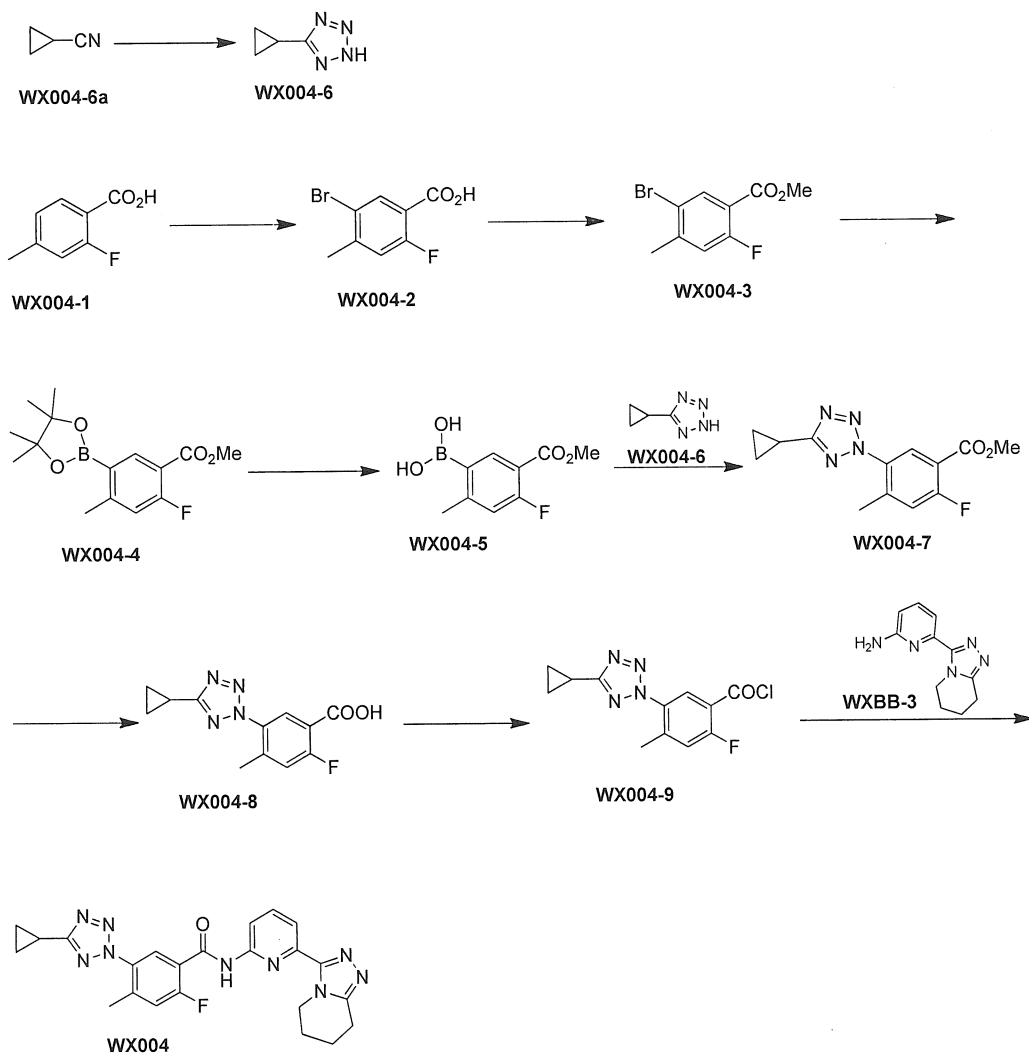
Diisopropyletylamin (131,82 mg, 1,02 mmol, 178,14 μL , 1,00 eq) được bổ sung vào dung dịch chứa WX003-5 (285,29 mg, 1,02 mmol, 1,00 eq) trong diclometan khan (6,00 mL) trong khí quyển nitơ, sau đó bổ sung WXBB-3 (220,00 mg, 1,02 mmol, 1,00 eq). Phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 18 giờ trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, 5 mL nước muối bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Pha hữu cơ được phân tách và được bay hơi quay (bay hơi quay bằng bơm nước ở 40°C) đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng prep-HPLC (cột: nước Xbridge 150*25 5u; pha động:

[Nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 12% đến 52%, 10,5 phút) để tạo ra hợp chất WX003. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,95 - 1,00 (m, 2 H) 1,03 - 1,10 (m, 2 H) 1,95 - 2,02 (m, 2 H) 2,04 - 2,12 (m, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,10 (t, $J=6,34$ Hz, 2 H) 4,51 (t, $J=6,09$ Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,90 (t, $J=8,03$ Hz, 1 H) 8,12 (dd, $J=15,37, 7,34$ Hz, 2 H) 8,36 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 9,02 (br d, $J=14,30$ Hz, 1 H).

Ví dụ 004: WX004



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX004-2

N-bromosuxinimit (22,97 g, 129,75 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp chứa WX004-1 (20,00 g, 129,75 mmol, 1,00 eq) và axit sulfuric đậm đặc (200,00 mL), và được khuấy ở 20°C trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được rót vào nước đá tan ra (1000 mL) trong khi khuấy, và chất rắn màu trắng được tạo thành. Sau khi lọc, bánh lọc được hòa tan bằng 500 mL diclometan, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được bay hơi đến khô để tạo ra WX004-2. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 7,07 (d, *J*=11,17 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=6,90 Hz, 1 H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX004-3

Vật liệu thô WX004-2 (27,00 g, 115,86 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong metanol (200,00 mL), sau đó bổ sung axit sulfuric đậm đặc (11,36 g, 115,86 mmol, 6,18 mL, 1,00 eq). Phản ứng được thực hiện ở 90°C trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi đến khô và được hòa tan trong 250 mL diclometan, sau đó bổ sung 150 mL dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được chiết và được bay hơi đến khô để tạo ra WX004-3. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,04 (d, *J*=11,04 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=6,90 Hz, 1 H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX004-4

WX004-3 (5,00 g, 20,24 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong dioxan (60,00 mL) sau đó bổ sung (Bpin)₂ (7,71 g, 30,36 mmol, 1,50 eq), kali axetat (5,96 g, 60,72 mmol, 3,00 eq) và Pd(dppf)Cl₂ (2,96 g, 4,05 mmol, 0,20 eq), và được nạp bằng khí nitơ. Phản ứng được thực hiện ở 90°C trong 18 giờ trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua diatomit, và dịch lọc được bay hơi đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, PE: EA = 20:1 đến 7:1) để tạo ra WX004-4. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,31 - 1,37 (m, 12 H) 2,53 - 2,58 (m, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,92 (d, *J*=12,17 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H)

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX004-5

WX004-4 được hòa tan trong tetrahydrofuran (35,00 mL), sau đó bổ sung natri

periodat (5,09 g, 23,80 mmol, 1,32 mL, 2,00 eq) và 1N dung dịch axit clohydric (10,00 mL). Dung dịch phản ứng được phản ứng ở 25°C trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được bay hơi đến khô và được pha loãng bằng 60 mL etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng 40 mL nước và 40 mL nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, PE: EA=5:1 đến EA) để tạo ra WX004-5.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất WX004-6

Natri azua (9,69 g, 149,05 mmol, 2,50 eq) và tributyl thiếc clorua (48,52 g, 149,05 mmol, 40,10 mL, 2,50 eq) được bổ sung vào dung dịch chứa WX004-6a (4,00 g, 59,62 mmol, 4,40 mL, 1,00 eq) trong *o*-xilen (50,00 mL). Phản ứng được thực hiện ở 160°C trong 6 giờ trong khí quyển nitơ. (Phản ứng được dập tắt bằng natri hypoclorit). Sau khi dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH=9 bằng 20% natri hydroxit, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được phân tách. Pha nước được điều chỉnh đến pH=2 bằng 2N axit clohydric, được chiết bằng 100 mL etyl axetat x 3 lần, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được bay hơi đến khô bằng cách đặt các vách ngăn để tạo ra WX004-6. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,01 - 1,09 (m, 2 H) 1,19 - 1,25 (m, 2 H) 2,17 - 2,25 (m, 1 H).

Bước 6: Tổng hợp hợp chất WX004-7

WX004-6 (800,00 mg, 7,26 mmol, 1,00 eq), WX004-5 (1,54 g, 7,26 mmol, 1,00 eq) và Cu₂O (51,98 mg, 363,00 μmol, 37,13 μL, 0,05 eq) được lần lượt bổ sung vào dimetylsulfoxit (24,00 mL). Dung dịch này được phản ứng ở 110°C trong 18 giờ trong khí quyển O₂. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng 80 mL diclometan, và được rửa bằng 60 mL 1M axit clohydric và 60 mL nước muối bão hòa. Sau khi phân tách, pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 50:1 đến 20:1) để tạo ra WX004-7. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,1 (m, 2 H) 1,2 (m, 2 H) 2,2 (m, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 3,94 (m, 3 H) 7,19 (d, J=10,67 Hz, 1 H)

8,19 (d, $J=6,65$ Hz, 1 H).

Bước 7: Tổng hợp hợp chất WX004-8

WX004-7 (500,00 mg, 1,81 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5,00 mL) và nước (5,00 mL), sau đó bổ sung LiOH (130,04 mg, 5,43 mmol, 3,00 eq). Dung dịch phản ứng được phản ứng ở 25°C trong 2 giờ, và được chiết bằng 10 mL metyl tert-butyl ete. Pha nước đã phân lập được điều chỉnh đến pH=2 bằng 2N axit clohydric, và được chiết bằng 20 mL etyl axetat x 3 lần. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được bay hơi đến khô để tạo ra WX004-8. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,18 (d, $J=6,78$ Hz, 4 H) 2,26 - 2,36 (m, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 7,23 (d, $J=10,79$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=6,65$ Hz, 1 H).

Bước 8: Tổng hợp hợp chất WX004-9

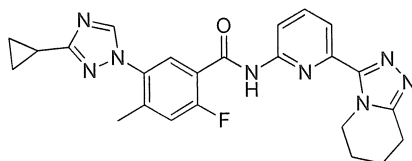
WX004-8 (150,00 mg, 572,00 μmol , 1,00 eq) được bổ sung vào lọ chứa diclometan khan (7,00 mL) và được nạp bằng khí nitơ 3 lần. Oxalyl clorua (123,43 mg, 972,40 μmol , 85,12 μL , 1,70 eq) sau đó được bổ sung vào đó để tạo thành nhũ tương, sau đó bổ sung *N,N*-dimetylformamit (4,18 mg, 57,20 μmol , 4,40 μL , 0,10 eq). Phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 1 giờ trong khí quyển nitơ. 5 mL diclometan khan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và được bay hơi ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm đến 2 mL diclometan khan còn lại. Các quy trình này được lặp lại 4 lần để tạo ra WX004-9 được hòa tan trong 2 mL diclometan khan. $m/z = 277,1$ ($M + 1$) (metyl este MS).

Bước 9: Tổng hợp hợp chất WX004

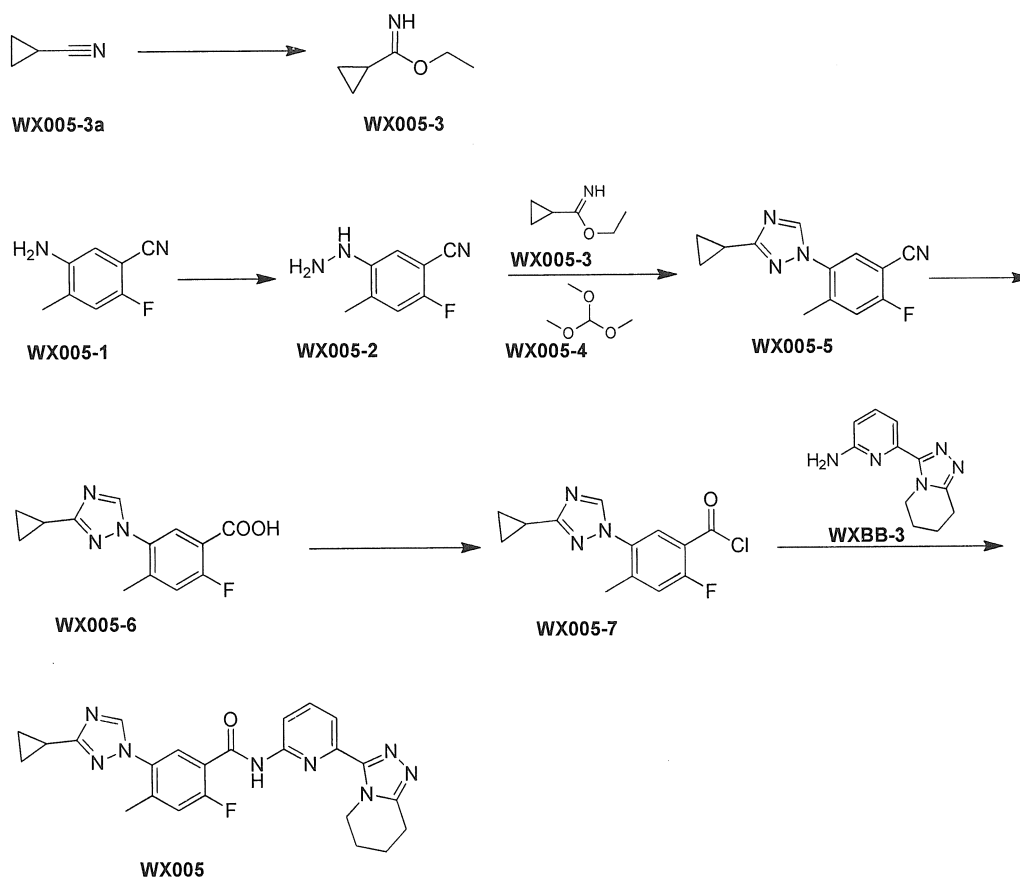
WX004-9 (130,40 mg, 464,58 μmol , 1,00 eq) được hòa tan trong diclometan khan (3,00 mL) trong lọ, sau đó bổ sung WXBB-3 (100,00 mg, 464,58 μmol , 1,00 eq) và diisopropyletylamin (60,04 mg, 464,58 μmol , 81,14 μL , 1,00 eq). Phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 18 giờ trong khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được rửa bằng 10 mL nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng prep-HPLC (cột: nước Xbridge 150*25 mm 5 μm ; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25% đến 60%, 10,5 phút) để tạo ra WX004. $m/z = 460,2$ [$M+1$]. ^1H NMR (400 MHz,

CLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (d, $J=6,65$ Hz, 4 H) 1,94 - 2,13 (m, 4 H) 2,32 (t, $J=6,53$ Hz, 1 H) 2,49 (s, 3 H) 3,11 (t, $J=6,15$ Hz, 2 H) 4,52 (t, $J=5,96$ Hz, 2 H) 7,26 (br s, 1 H) 7,91 (t, $J=8,03$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 8,35 - 8,40 (m, 1 H) 8,45 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 9,01 (br d, $J=15,06$ Hz, 1 H)

Ví dụ 005: WX005



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX005-3

WX005-3a (2,28 g, 33,91 mmol, 2,50 mL, 1,00 eq) được bổ sung vào bình ba cổ 100 mL đã được làm khô sơ bộ, và được nạp bằng khí nitơ 3 lần, sau đó bổ sung 10 mL axit clohydric (4,87 N trong dioxan). Sau đó, etanol khan (1,56 g, 33,91 mmol, 1,98 mL, 1,00 eq) được bổ sung từng giọt vào hệ phản ứng trong khí quyển nitơ. Sau

khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được phản ứng ở 25°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc và được bay hơi đến khô để tạo ra WX005-3. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,12 - 1,23 (m, 4 H) 1,36 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 2,30 - 2,41 (m, 1 H) 4,54 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 11,15 (br s, 1 H) 12,24 (br s, 1 H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX005-2

WX005-1 (1,72 g, 11,46 mmol, 1,00 eq) được hòa tan trong axit clohydric (63,00 mL) và được làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch chứa natri nitrit (948,49 mg, 13,75 mmol, 746,84 μ L, 1,20 eq) trong dung dịch nước (6,00 mL). Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, phản ứng được thực hiện ở 0°C đến 5°C trong 0,5 giờ. Dung dịch chứa thiếc clorua dihydrat (7,76 g, 34,38 mmol, 2,86 mL, 3,00 eq) trong axit clohydric (4 mL, 37%) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng, và phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 3 giờ, tạo thành lượng lớn các chất kết tủa màu xám. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được lọc, và metanol (20 mL) được bổ sung vào bánh lọc. Dịch lọc được điều chỉnh đến pH=8 bằng dung dịch nước bão hòa của natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 100 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng đậm. Chất rắn màu vàng đậm này được phân lập bằng sắc ký cột nhanh (silica gel: cỡ lưới 100-200; DCM:MeOH = 20:1) để tạo ra sản phẩm WX005-2. $m/z=166,3$ [M+1].

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX005-5

WX005-2 (3,00 g, 14,88 mmol, 1,00 eq) và WX005-3 (2,23 g, 14,88 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào lọ 40 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó bổ sung etanol khan (45,00 mL) và triethylamin (3,01 g, 29,76 mmol, 4,12 mL, 2,00 eq). Phản ứng được thực hiện ở 20°C trong 0,5 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng bay hơi quay. Sau đó, WX005-4 (15,79 g, 148,80 mmol, 16,28 mL, 10,00 eq) và axit carbamic (1,88 g, 29,76 mmol, 2,00 eq) được tương ứng bổ sung vào sản phẩm thô này. Nhiệt độ được nâng lên đến °C và phản ứng được diễn ra trong 15,5 giờ. Hệ phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng 50 mL natri bicacbonat bão hòa và 50 mL etyl axetat. Pha hữu cơ được thu lại sau khi phân tách và pha nước được

chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (50 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô này được kết tinh lại bằng etyl axetat / ete dầu mỏ = 1/5 (30 mL) để tạo ra sản phẩm WX005-5. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ = 8,01 (s, 1H), 7,54 (d, J =5,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 3H), 2,05 (quin, J =6,6 Hz, 1H), 0,97 (d, J =6,7 Hz, 4H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX005-6

WX005-5 (500,00 mg, 2,06 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào bình 100 mL đã được làm khô sơ bộ và được hòa tan trong axit clohydric (10,20 g, 279,76 mmol, 10,00 mL, 135,81 eq). Phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hệ phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và lượng lớn chất rắn được kết tủa sau khi làm nguội, sau đó lọc qua phễu 5 lỗ. Bánh lọc được thu lại để tạo ra WX005-6. ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ = 9,67 (s, 1H), 8,06 (d, J =6,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J =11,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 - 2,11 (m, 1H), 1,27 - 1,18 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất WX005-7

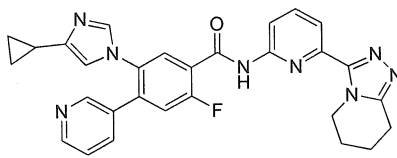
WX005-6 (300,00 mg, 1,15 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào lọ 40 mL đã được làm khô sơ bộ. Diclometan khan (5,00 mL) được bổ sung vào đó và được nạp bằng khí nitơ, sau đó bổ sung chậm oxalyl clorua (291,51 mg, 2,30 mmol, 201,04 μL , 2,00 eq) và *N,N*-dimetylformamit khô (8,39 mg, 114,83 μmol , 8,83 μL , 0,10 eq) ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, phản ứng được thực hiện ở 20°C trong 1 giờ. Hệ phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được hòa tan nhiều lần bằng diclometan khan, sau đó được bay hơi đến khô 3 lần để tạo ra WX005-7.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất WX005

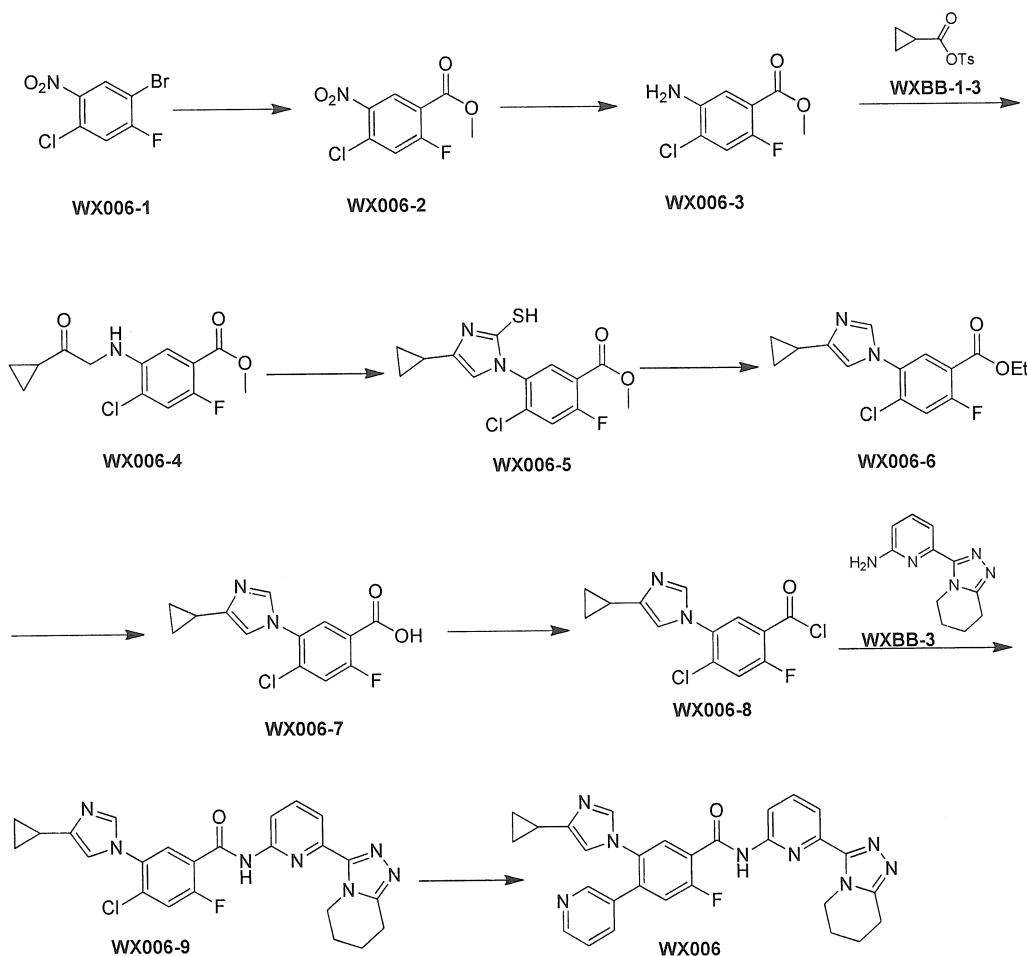
Vật liệu thô WX005-7 (300,00 mg, 1,07 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào lọ 40 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó bổ sung diclometan (3 mL), hệ phản ứng được nạp bằng khí nitơ và được làm lạnh xuống 0°C trong bể nước đá-nước. Sau đó, vật liệu thô WXBB-3 (230,32 mg, 1,07 mmol, 1,00 eq) được bổ sung, và dung dịch chứa diisopropyletylamin (138,29 mg, 1,07 mmol, 186,88 μL , 1,00 eq) trong diclometan

(2 mL) được bổ sung chậm ở 0°C. Nhiệt độ được tăng lên tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, và phản ứng được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hệ phản ứng được pha loãng bằng 10 mL nước / 10 mL diclometan. Pha hữu cơ được thu lại sau khi phân tách, và pha nước được chiết bằng diclometan (5 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được phân lập và được tinh chế bằng prep-HPLC (trung tính) để tạo ra sản phẩm tinh khiết WX005. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 9,02 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,90 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,51 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,10 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 4H).

Ví dụ 006: WX006



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX006-2

WX006-1 (100,00g, 455,48 mmol, 1,00 eq) và EtOH (700,00 mL) được bổ sung vào bình ba cổ 250 mL đã được làm khô sơ bộ. H₂SO₄ (223,37 g, 2,28 mol, 121,40 mL, 5,00 eq) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng và được hồi lưu ở 80°C trong 5 giờ. Hệ phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng 200 mL EA. Pha hữu cơ được thu lại sau khi phân tách, và pha nước được chiết bằng EA (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được lần lượt rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (2 x 100 mL), nước (2 x 100 mL) và nước muối bão hòa (2 x 100 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn WX006-2.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX006-3

WX006-2 (117,00 g, 472,52 mmol, 1,00 eq), Fe (65,98 g, 1,18 mol, 2,50 eq), NH₄Cl (27,80 g, 519,77 mmol, 18,17 mL, 1,10 eq) và các dung môi H₂O (345,00 mL)

và EtOH (1,10 L) được bổ sung vào bình đáy tròn 2 L đã được làm khô sơ bộ, và dung dịch phản ứng được hồi lưu ở 80°C trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua phễu Buchner với diatomit. Bánh lọc được rửa bằng diclometan (300 mL), và dịch lọc được chiết bằng diclometan (2 x 400 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 300 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn WX006-3.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX006-4

WX006-3 (37,00 g, 170,02 mmol, 1,00 eq), WXBB-1-3 (47,56 g, 187,02 mmol, 1,10 eq) và DIEA (65,92 g, 510,06 mmol, 89,08 mL, 3,00 eq) được bổ sung vào 500 mL bình đáy tròn đã được làm khô sơ bộ, sau đó bổ sung xylen (300,00 mL), và được khuấy liên tục ở 140°C trong 10 giờ. Hệ phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng 150 mL nước. Pha hữu cơ được thu lại sau khi phân tách, và pha nước được chiết bằng EA (2 x 150 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được lần lượt rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 x 150 mL), nước muối bão hòa (2 x 100 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra WX006-4.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX006-5

WX006-4 (47,80 g, 159,48 mmol, 1,00 eq) và AcOH (250,00 mL) được bổ sung vào bình 500 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó bổ sung kali thioxyanat (31,00 g, 318,96 mmol, 31,00 mL, 2,00 eq), và được khuấy liên tục ở 110°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được bay hơi đến khô dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong DCM (150 mL), sau đó bổ sung nước (150 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc hút và bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh lại bằng EA (15 ml) để tạo ra WX006-5.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất WX006-6

Axit axetic (53,19 mL), nước (10,00 mL) và hydro peroxit (4,49 g, 39,61 mmol, 3,81 mL, 30% tinh khiết, 3,00 eq) được bổ sung vào bình ba cổ 250 mL đã được làm

khô sơ bộ, và nhiệt độ phản ứng được kiểm soát ở 45°C bằng nhiệt kế bên trong, sau đó bổ sung từng phần WX006-5 (4,5 g, 13,20 mmol, 1,00 eq) vào. Nhiệt độ được kiểm soát dưới 55°C, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ này trong 30 phút. Sau 30 phút phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 20 mL dung dịch natri sulfit bão hòa. Không có màu xanh dương được phát hiện bằng giấy tinh bột kali iodua. Sau khi bay hơi quay dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong 100 mL nước, và được điều chỉnh đến pH=10 bằng amonia hydroxit, sau đó được chiết bằng diclometan (2 x 150 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được bay hơi quay dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EA: PE = 1:10 đến 1:2) để tạo ra WX006-6.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất WX006-7

WX006-6 (3,85 g, 12,47 mmol, 1,00 eq), lithi hydroxit (895,97 mg, 37,41 mmol, 3,00 eq) và tetrahydrofuran (38,00 mL) và nước (38,00 mL) được bổ sung vào bình đáy tròn 250 mL đã được làm khô sơ bộ. Dung dịch trong được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, và được điều chỉnh đến pH=4-5 bằng 2N axit clohydric, sau đó được chiết bằng cloform: rượu isopropyl (3:1,5 x 50 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc hút và được bay hơi quay để tạo ra WX006-7. $m/z = 281,1$ $[M+1]$.

Bước 7: Tổng hợp hợp chất WX006-8

WX006-7 (2,06 g, 7,34 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào bình đáy tròn 100 mL đã được làm khô sơ bộ, và được nạp bằng khí nitơ 3 lần, sau đó bổ sung diclometan (54,00 mL). Sau đó, oxalyl clorua (1,86 g, 14,68 mmol, 1,29 mL, 2,00 eq) và *N,N*-dimetylformamit (53,65 mg, 734,00 μ mol, 56,47 μ L, 0,10 eq) được bổ sung chậm từng giọt vào đó trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 1 giờ, sau đó được bay hơi quay bằng bơm nước. Khi thể tích của dung dịch giảm xuống khoảng một phần ba thể tích ban đầu của nó, 10 mL diclometan khan được bổ sung. Các quy trình này được lặp lại 3 lần để tạo ra dung dịch chứa WX006-8 trong diclometan để trực tiếp sử dụng trong phản ứng tiếp theo. $m/z = 295,1$ $[M+14]$.

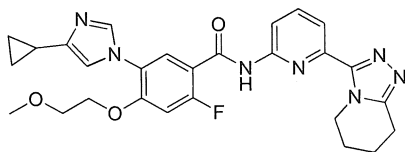
Bước 8: Tổng hợp hợp chất WX006-9

Bình đáy tròn 100 mL chứa WX006-8 (1,08 g, 3,61 mmol, 1,00 eq) được nạp bằng khí nitơ 3 lần, sau đó bổ sung diclometan (30 mL) và diisopropyletylamin (699,93 mg, 5,42 mmol, 943,30 μ L, 1,5 eq). WXBB-3 (816,03 mg, 3,79 mmol, 1,05 eq) được bổ sung vào đó trong khí quyển nitơ, và dung dịch trong được phản ứng ở 25°C trong 0,5 giờ. Sản phẩm được hòa tan lại bằng diclometan (20 mL), và được chiết bằng nước có pH=2 (3 x 30 mL). Sau đó, pha nước được điều chỉnh đến pH=10 và được chiết bằng diclometan (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc hút và được bay hơi đến khô để tạo ra WX006-9. $m/z = 478,2$ [M+1].

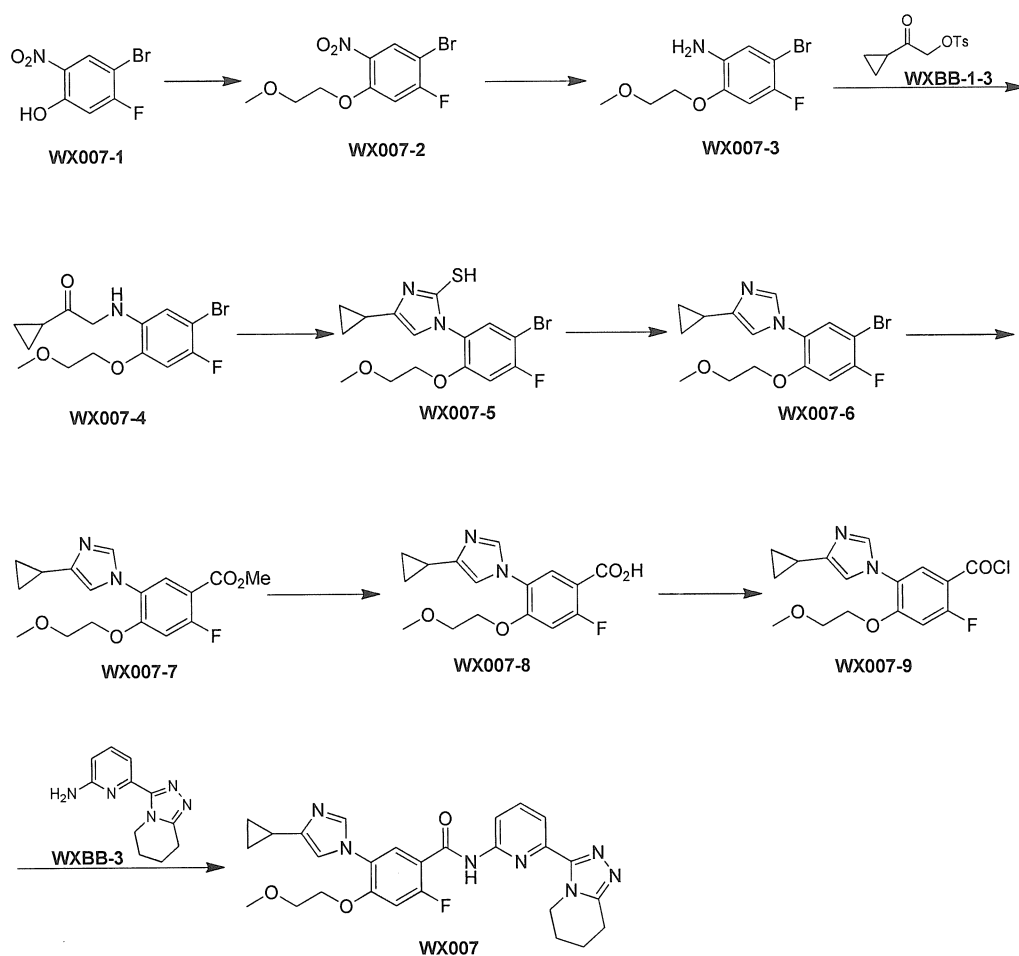
Bước 9: Tổng hợp hợp chất WX006

WX006-9 (0,3 g, 627,72 μ mol, 1,00 eq), axit 3-pyridin boronic (154,32 mg, 1,26 mmol, 2,00 eq), paladi axetat (14,09 mg, 62,77 μ mol, 0,10 eq), n-butylbis(1-adamantyl)phosphin (22,51 mg, 62,77 μ mol, 0,10 eq) và kali carbonat (260,27 mg, 1,88 mmol, 3,00 eq) được bổ sung vào lọ 10 mL đã được làm khô sơ bộ, và được nạp bằng khí nitơ 3 lần, sau đó bổ sung nước (0,5 mL) và dioxan (5 mL). Hệ phản ứng được đặt trong bể dầu ở 90°C trong khí quyển nitơ, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi đến khô, và được tinh chế bằng cột silica gel ngấn (cỡ lưới 100-200) để tạo ra WX006. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,59 - 0,67 (m, 2 H) 0,73 - 0,83 (m, 2 H) 1,73 (ddd, $J=13,34, 8,38, 4,96$ Hz, 1 H) 1,86 - 2,07 (m, 4 H) 3,03 (br t, $J=6,28$ Hz, 2 H) 4,44 (br t, $J=5,95$ Hz, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,32 (d, $J=11,91$ Hz, 1 H) 7,85 (t, $J=8,05$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=7,06$ Hz, 1 H) 8,31 (d, $J=8,38$ Hz, 1 H) 8,46 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,57 (dd, $J=4,52, 1,65$ Hz, 1 H) 8,99 (br d, $J=13,89$ Hz, 1 H).

Ví dụ 007: WX007



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX007-2

2-Bromo-1-metoxietan (20 g, 84,75 mmol, 1 eq) và N,N-dimetylformamit (150 mL) được bổ sung vào bình đáy tròn 250 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó bổ sung WX007-1 (14,13 g, 101,70 mmol, 9,55 mL, 1,2 eq) và kali carbonat (23,43 g, 169,49 mmol, 2 eq). Hệ này được phản ứng ở 50°C trong 20 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi đến khô và được hòa tan lại trong etyl axetat (100 mL) và nước (100 mL). Pha hữu cơ và pha nước được phân tách, và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 150 mL) và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc hút để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột silica gel nhanh (EA:PE = 1:10 đến 1:4) để tạo ra WX007-2. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 3,41 (s, 3 H) 3,73 - 3,82 (m, 2 H) 4,14 - 4,28 (m, 1 H) 4,14 - 4,28 (m, 1 H) 6,93 (d, J=9,92 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=7,28 Hz, 1 H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX007-3

WX007-2 (22,3 g, 75,83 mmol, 1,00 eq), bột Fe (12,71 g, 227,49 mmol, 3 eq), amoni clorua (4,46 g, 83,41 mmol, 2,92 mL, 1,10 eq), nước (130 mL) và etanol (400 mL) được bổ sung vào bình hình quả cà tím dung tích 1000 mL đã được làm khô sơ bộ. Dung dịch phản ứng được hồi lưu ở 80°C trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được đi qua diatomit, sau đó được bay hơi quay đến khô và được hòa tan trong diclometan (100 mL) và nước (80 mL). Pha nước được chiết bằng diclometan (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 100 mL), được làm khô, được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. WX007-3 được tạo ra bằng cột silica gel nhanh (etyl axetat: ete dầu mỏ = 1:8 đến 1:1). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 3,41 (s, 3 H) 3,71 - 3,77 (m, 4 H) 4,06 - 4,10 (m, 2 H) 6,62 (d, J=9,92 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=6,84 Hz, 1 H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX007-4

WX007-3 (12,64 g, 47,86 mmol, 1,00 eq), WXBB-10 (13,39 g, 52,65 mmol, 1,10 eq) và toluen (120 mL) được bổ sung vào bình phản ứng 500 mL đã được làm khô sơ bộ. Nhiệt độ của phản ứng được tăng lên đến 100°C, sau đó bổ sung diisopropyletylamin (12,37 g, 95,72 mmol, 16,67 mL, 2,00 eq). Phản ứng được thực hiện ở 100°C trong 10 giờ, sau đó được bay hơi quay đến khô và được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat: ete dầu mỏ = 0 đến 1: 10) để tạo ra WX007-4. m/z = 346,1, 348,1 [M+1].

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX007-5

WX007-4 (14,85 g, 42,90 mmol, 1,00 eq) và axit glacial axetic (200 mL) được bổ sung vào bình đáy tròn 500 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó bổ sung kali thioxyanat (8,34 g, 85,79 mmol, 8,34 mL, 2,00 eq). Nhiệt độ của phản ứng được tăng lên đến 110°C và được phản ứng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan lại trong diclometan (60 mL), sau đó bổ sung nước (60 mL). Pha nước được chiết bằng diclometan (2 x 40 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 50 mL) và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc

hút, được bay hơi quay và được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat: ete dầu mỏ = 1:10 đến 1:1) để tạo ra WX007-5. $m/z = 387,1, 389,1 [M+1]$.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất WX007-6

Axit glacial axetic (100 mL), nước (18 mL) và hydro peroxit (9,39 g, 82,80 mmol, 7,95 mL, 30% tinh khiết, 3,00 eq) được bổ sung vào bình ba cổ 250 mL đã được làm khô sơ bộ, và nhiệt độ phản ứng được kiểm soát ở 45°C bằng nhiệt kết bên trong, sau đó bổ sung từng phần WX007-5 (10,69 g, 27,60 mmol, 1,00 eq) vào. Nhiệt độ được kiểm soát dưới 55°C, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ này trong 30 phút. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 20 mL dung dịch natri sulfite bão hòa. Không có màu xanh dương được phát hiện bằng giấy tinh bột kali iodua. Sau khi bay hơi quay dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong 100 mL nước, và được điều chỉnh đến pH=10 bằng amonia hydroxit, sau đó được chiết bằng diclometan (2 x 150 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được bay hơi quay dưới áp suất giảm để tạo ra WX007-6. $m/z = 355,1, 357,1 [M+1]$.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất WX007-7

WX007-6 (7,1 g, 19,99 mmol, 1,00 eq) và triethylamin (4,05 g, 39,98 mmol, 5,56 mL, 2,00 eq) được bổ sung vào bình hydro hóa 250 mL sau đó bổ sung metanol (100 mL) và Pd(dppf)Cl₂ (2,19 g, 3,00 mmol, 0,15 eq), được nạp bằng carbon monoxit 3 lần và được tăng áp suất đến 50 psi. Bình phản ứng được đặt trong bể dầu ở 70°C (nhiệt độ bên ngoài) và được khuấy trong 10 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi quay và được phân lập bằng sắc ký cột (etyl axetat: ete dầu mỏ = 1:10 đến 1:1) để tạo ra WX007-7. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,70 - 0,78 (m, 2 H) 0,81 - 0,89 (m, 2 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,66 - 3,73 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,14 - 4,21 (m, 2 H) 6,78 (d, J=11,69 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,84 (d, J=7,50 Hz, 1 H).

Bước 7: Tổng hợp hợp chất WX007-8

WX007-7 (0,6 g, 1,79 mmol, 1,00 eq), lithi hydroxit (128,94 mg, 5,38 mmol, 3,00 eq), tetrahydrofuran (12 mL) và nước (12 mL) được bổ sung vào bình 100 mL

đã được làm khô sơ bộ. Dung dịch trong được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trực tiếp bay hơi quay bằng bơm nước, sau đó bổ sung toluen (2 x 10 mL) để loại bỏ nước còn lại sau bay hơi quay để tạo ra WX007-8. $m/z = 321,2$ [M+1].

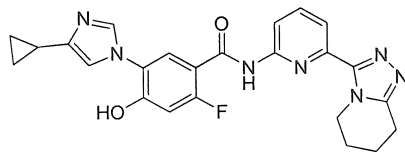
Bước 8: Tổng hợp hợp chất WX007-9

WX007-8 (574,83 mg, 1,79 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào bình đáy tròn 100 mL đã được làm khô sơ bộ, được thay thế bằng nitơ 3 lần, sau đó bổ sung diclometan (20 mL). Sau đó, oxalyl clorua (455,57 mg, 3,59 mmol, 314,19 μ L, 2,00 eq) và N,N-dimetylformamit (13,12 mg, 179,46 μ mol, 13,81 μ L, 0,10 eq) được bổ sung chậm từng giọt vào đó trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 1 giờ, sau đó được bay hơi quay bằng bơm nước. Khi thể tích của dung dịch giảm xuống khoảng một phần ba thể tích ban đầu của nó, thì 20 mL diclometan khan được bổ sung. Các quy trình này được lặp lại 3 lần để tạo ra dung dịch chứa WX007-9 trong diclometan để trực tiếp sử dụng trong phản ứng tiếp theo. $m/z = 335,2$ [M+14].

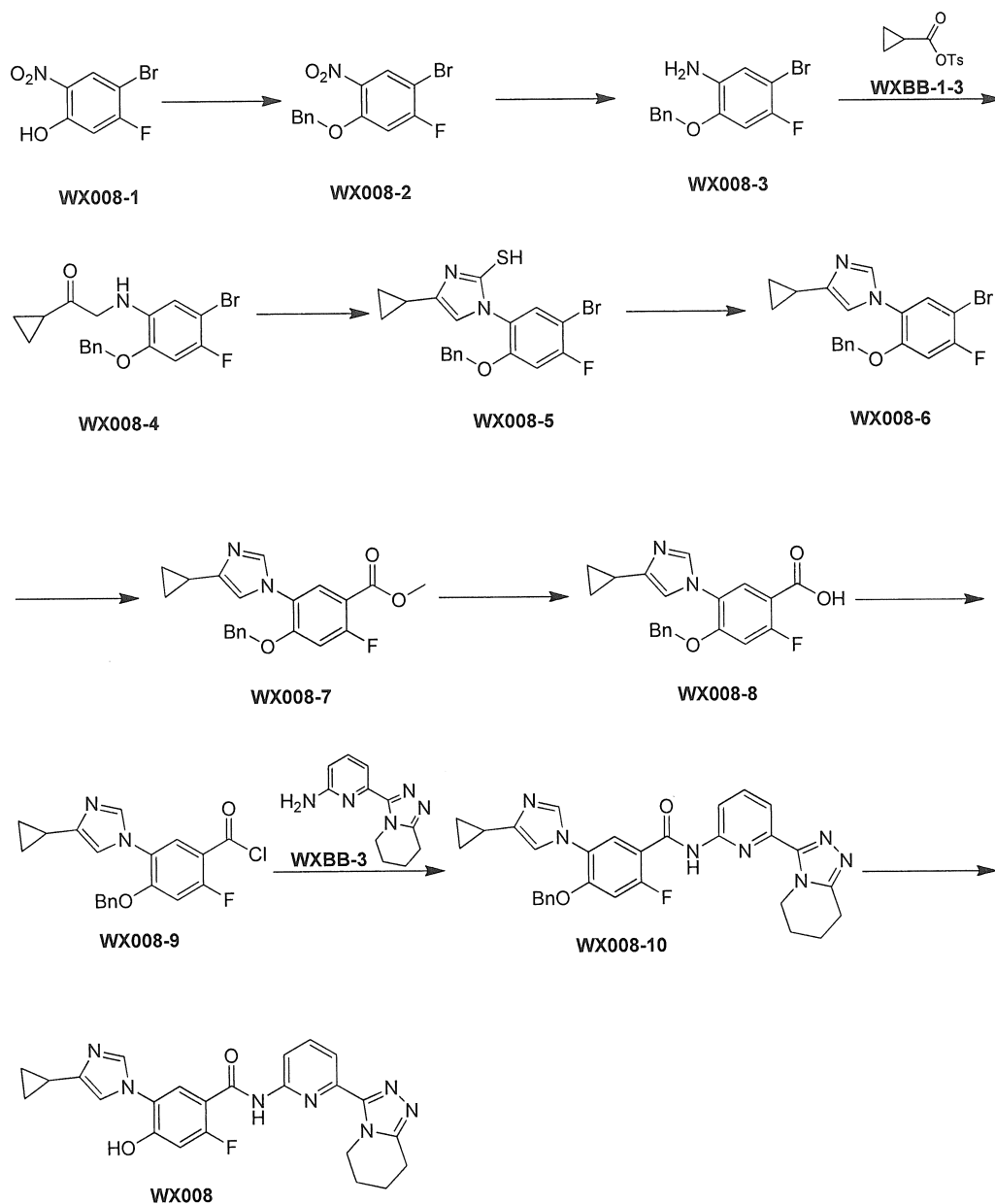
Bước 9: Tổng hợp hợp chất WX007

Bình đáy tròn 100 mL chứa WX007-9 (721,80 mg, 2,13 mmol, 1,05 eq) được nạp bằng khí nitơ 3 lần, sau đó bổ sung diclometan (30 mL) và diisopropyletylamin (393,39 mg, 3,04 mmol, 530,17 μ L, 1,5 eq). WXBB-3 (687,43 mg, 2,03 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào đó trong khí quyển nitơ, và dung dịch trong được phản ứng ở 25°C trong 10 giờ, sau đó được chiết bằng nước có pH=2 (3 x 30 mL). Sau đó, pha nước được điều chỉnh đến pH=10 và được chiết bằng diclometan (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc hút và được bay hơi quay đến khô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập bằng cách phân tách nhanh để tạo ra WX007 (42,7 mg, 82,50 μ mol, hiệu suất 4,07%). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,78 - 0,91 (m, 2 H) 1,02 - 1,10 (m, 2 H) 1,98 - 2,13 (m, 5 H) 3,05 (t, J=6,40 Hz, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,77 (dd, J=5,14, 3,39 Hz, 2 H) 4,34 - 4,42 (m, 2 H) 4,59 (t, J=5,96 Hz, 2 H) 7,32 (d, J=12,42 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,91 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,34 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H).

Ví dụ 008: WX008



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX008-2

WX008-1 (28 g, 118,65 mmol, 1 eq) được hòa tan trong DMF khan (200 mL), sau đó bổ sung K_2CO_3 (32,80 g, 237,29 mmol, 2 eq) và BnBr (24,35 g, 142,38 mmol, 16,91 mL, 1,2 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng

được rót vào nước (600 mL), và được chiết bằng EA (300 mL x 2 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (300 mL) và nước muối bão hòa (300 mL) và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Việc làm nhão sản phẩm thô này được thực hiện bằng PE/EA = 5/1 (120 mL) ở 20°C trong 0,5 giờ, sau đó lọc. Bánh lọc được lọc hút đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WX008-2. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 5H), 6,94 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX008-3

WX008-2 (26,5 g, 81,26 mmol, 1 eq) được hòa tan trong MeOH (500 mL), sau đó bổ sung từng phần $\text{NiCl} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (69,53 g, 292,53 mmol, 3,6 eq) vào, và bổ sung từng phần NaBH_4 (15,37 g, 406,26 mmol, 5 eq) vào ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ, sau đó bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (500 mL). Dung dịch phản ứng được bay hơi quay để loại bỏ metanol, sau đó bổ sung EA (500 mL), và được khuấy trong 10 phút. Chất rắn không hòa tan được lọc ra. Dịch lọc được phân tách để thu pha hữu cơ, và pha nước được chiết bằng EA (250 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (250 mL) và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WX008-3. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,43 (br s, 5H), 6,87 (br d, J=5,0 Hz, 1H), 6,70 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 5,07 (br s, 2H), 3,75 (br s, 2H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX008-4

WX008-3 (22 g, 63,81 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 85,59%) được bổ sung vào toluen khan (200 mL), sau đó bổ sung WXBB-1-3 (17,04 g, 67,00 mmol, 1,05 eq) và DIEA (16,49 g, 127,62 mmol, 22,23 mL, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi quay đến khô, sau đó bổ sung nước (200 mL) và được chiết bằng EA (200 mL x 2 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (100 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm. PE/EA=5/1 (60 mL) được bổ sung vào sản phẩm thô này, và việc làm nhão được thực hiện ở 20°C trong 0,5 giờ, sau đó lọc. Bánh lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WX008-4. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,38 - 7,23 (m, 5H), 6,58 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,48

(d, $J=6,8$ Hz, 1H), 5,02 (br d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,06 (d, $J=5,0$ Hz, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,08 (quin, $J=3,8$ Hz, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 2H)

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX008-5

WX008-4 (15 g, 35,58 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 89,71%) được bổ sung vào AcOH (120 mL), sau đó bổ sung KSCN (6,91 g, 71,15 mmol, 6,91 mL, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 4 giờ trong khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được rót vào nước (300 mL), và được khuấy trong 15 phút với sự kết tủa của các chất rắn, sau đó được lọc. Bánh lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WX008-5. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ = 11,56 (br s, 1H), 7,60 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 5H), 6,79 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 0,84 - 0,77 (m, 2H), 0,61 - 0,53 (m, 2H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất WX008-6

WX008-5 được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa AcOH (150 mL) và H_2O (15 mL), sau đó bổ sung từng giọt H_2O_2 (12,97 g, 114,42 mmol, 10,99 mL, 30% tinh khiết, 3,22 eq) và hệ này được khuấy ở 45°C trong 0,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được bổ sung chậm vào dung dịch chứa natri sulfat (30 g) trong nước (30 mL), sau đó được chiết bằng EA (300 mL x 2 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (300 mL) và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (EA/PE = 0-10% đến 20%) để tạo ra WX008-6. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,64 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,83 - 0,77 (m, 2H).

Bước 6: Tổng hợp hợp chất WX008-7

WX008-6 (6 g, 14,56 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 93,95%) được hòa tan trong MeOH khan (100 mL), sau đó bổ sung Pd(dppf)Cl_2 (1,07 g, 1,46 mmol, 0,1 eq) và Et_3N (2,95 g, 29,11 mmol, 4,05 mL, 2 eq). Hệ này được khuấy ở 80°C trong 4 giờ trong khí quyển CO (50 psi). Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được bay hơi

quay đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (EA/PE = 0-10%-20%-40%) để tạo ra WX008-7. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,92 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 5H), 6,93 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=11,8$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 0,93 - 0,86 (m, 2H), 0,84 - 0,78 (m, 2H).

Bước 7: Tổng hợp hợp chất WX008-8

WX008-7 (2,7 g, 7,37 mmol, 1 eq) được hòa tan trong THF khan (20 mL), sau đó bổ sung dung dịch chứa LiOH (530 mg, 22,13 mmol, 3 eq) trong H_2O (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được trực tiếp làm khô để tạo ra sản phẩm thô. Việc làm nhão sản phẩm thô này được thực hiện bằng (DCM: MeOH = 10:1, 44mL) ở 20°C trong 0,5 giờ, sau đó lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WX008-8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,59 - 0,65 (m, 2 H) 0,69 - 0,78 (m, 2 H) 1,73 - 1,83 (m, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 6,99 (d, $J=11,80$ Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,33 (br dd, $J=7,78$, 4,77 Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=1,51$ Hz, 2 H) 7,37 (br s, 2 H) 7,57 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H).

Bước 8: Tổng hợp hợp chất WX008-9

Hợp chất WX008-8 (690 mg, 1,96 mmol, 1 eq) được bổ sung vào bình đáy tròn 50 mL đã được làm khô sơ bộ, và được nạp bằng khí nitơ 3 lần, sau đó bổ sung diclometan (50,00 mL). Sau đó, oxalyl clorua (497,12 mg, 3,92 mmol, 342,84 μL , 2 eq) và *N,N*-dimetylformamit (14,31 mg, 195,82 μmol , 15,07 μL , 0,1 eq) được bổ sung chậm từng giọt vào đó ở 25°C trong khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 1 giờ, sau đó được bay hơi quay bằng bơm nước. Khi thể tích của dung dịch giảm xuống khoảng một phần ba thể tích ban đầu của nó, 50 mL diclometan khan được bổ sung. Các quy trình này được lặp lại 3 lần để tạo ra dung dịch chứa WX008-9 (0,726 g) trong diclometan để trực tiếp sử dụng trong phản ứng tiếp theo. MS: m/z = 367 [metyl este $M+1$].

Bước 9: Tổng hợp hợp chất WX008-10

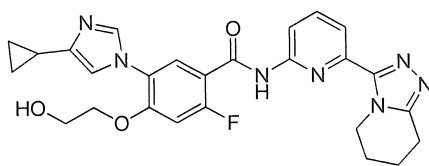
Diclometan (30 mL) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa hợp chất WX008-9 (0,726 g, 1,96 mmol, 1 eq), và dung dịch chứa hợp chất WXBB-3 (442,52 mg, 2,06

mmol, 1,05 eq) trong dung dịch diclometan (20 mL) được bổ sung nhanh từng giọt vào bình phản ứng, sau đó bổ sung diisopropyletylamin (278,34 mg, 2,15 mmol, 375,13 μ L, 1,1 eq) trong khí quyển nitơ. Dung dịch trong được phản ứng ở 25°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sản phẩm sau đó được hòa tan lại bằng diclometan (100 mL), được điều chỉnh đến pH=2-3 bằng 1 M dung dịch nước axit clohydric. Dung dịch phản ứng được khuấy hoàn toàn, và sau đó giữ nguyên để phân tách. Pha nước được thu lại và được điều chỉnh đến pH=8-9 bằng natri bicacbonat với sự kết tủa của các chất rắn, sau đó được lọc để tạo ra các chất rắn. Các chất rắn được hòa tan bằng diclometan và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra WX008-10 (0,8 g, 1,30 mmol, hiệu suất 66,17%, 89% tinh khiết). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,89 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, J=13,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,41 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,88 (m, 2H), 1,83 (br dd, J=4,1, 9,2 Hz, 1H), 0,87 - 0,79 (m, 2H), 0,76 - 0,69 (m, 2H).

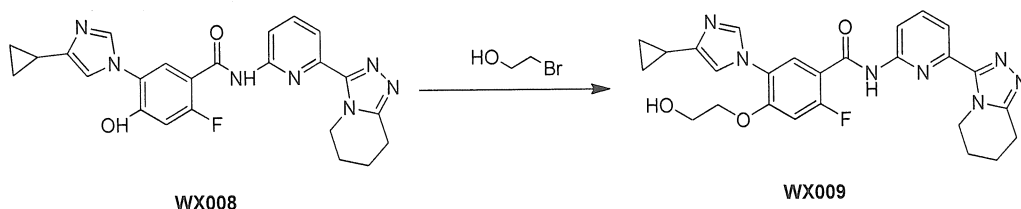
Bước 10: Tổng hợp hợp chất WX008

Hợp chất WX008-9 (0,8 g, 1,46 mmol, 1 eq) được hòa tan trong metanol (50 mL), sau đó bổ sung paladi trên cacbon (0,8 g, 50% tinh khiết). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ dưới khí quyển hydro (50 Psi). Dung dịch phản ứng được lọc bằng diatomit. Bánh lọc được lần lượt rửa bằng metanol (500 mL), diclometan (500 mL), tetrahydrofuran (500 mL) và metanol (500 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Việc làm nhão sản phẩm thô này được thực hiện bằng metanol (10 mL), sau đó lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra WX008 (0,15 g, 319,93 μ mol, hiệu suất 21,98%, 98% tinh khiết). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10,66 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,98 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J=0,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,47 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,91 (t, J=6,3 Hz, 2H), 1,92 (br d, J=4,6 Hz, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 3H), 0,82 - 0,75 (m, 2H), 0,71 - 0,64 (m, 2H).

Ví dụ 009: WX009



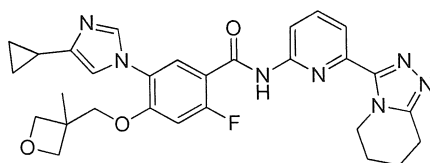
Con đường tổng hợp:



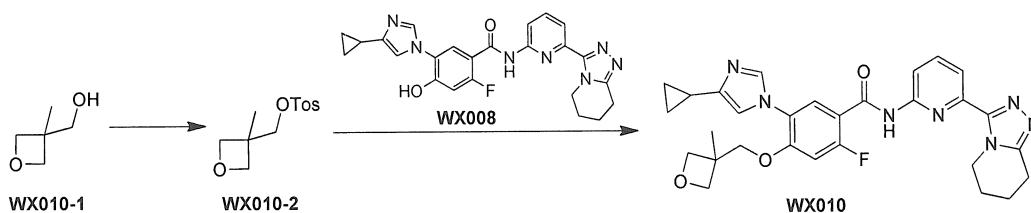
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX009

Hợp chất WX008 (200 mg, 435,28 μmol , 1 eq), kali carbonat (120,32 mg, 870,56 μmol , 2 eq), axeton (50 mL) và 2-bromoetanol (81,59 mg, 652,92 μmol , 1,5 eq) được bổ sung vào lọ 40 mL đã được làm khô sơ bộ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 75°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm bằng bơm dầu để tạo ra chất rắn thô. Sản phẩm thô dạng rắn này được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (8 mL), và sau đó được phân lập và được tinh chế bằng cách phân tách nhanh (nước (10 mM NH_4HCO_3)-CAN) để tạo ra hợp chất WX009. ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ = 8,32 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,02-7,88 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 4,57 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,30 - 4,22 (m, 2H), 3,90 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,06 (br d, $J=4,2$ Hz, 2H), 2,00 (br s, 2H), 1,89 (br s, 1H), 0,87 (br d, $J=6,0$ Hz, 2H), 0,75 (br s, 2H).

Ví dụ 010: WX010



Con đường tổng hợp:



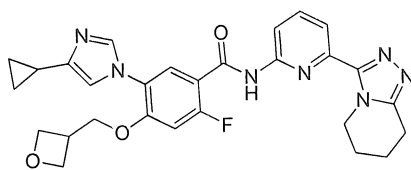
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX010-2

Hợp chất WX010-1 (200 mg, 1,96 mmol, 194,17 μL , 1 eq) và diclometan (5 mL) được bổ sung vào lọ phản ứng 40 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó được lần lượt bổ sung triethylamin (297,24 mg, 2,94 mmol, 408,85 μL , 1,5 eq), dimethylaminopyridin (23,92 mg, 195,83 μmol , 0,1 eq) và *p*-toluensulfonyl clorua (448,01 mg, 2,35 mmol, 1,2 eq). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Dung dịch nước bão hòa của amoni clorua (10 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và được chiết bằng diclometan (10 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, 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 tấm silica gel sắc ký lớp mỏng (ete dầu mỏ: etyl axetat = 3:1) để tạo ra WX010-2. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,82 (d, J =8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J =7,9 Hz, 2H), 4,44 - 4,30 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

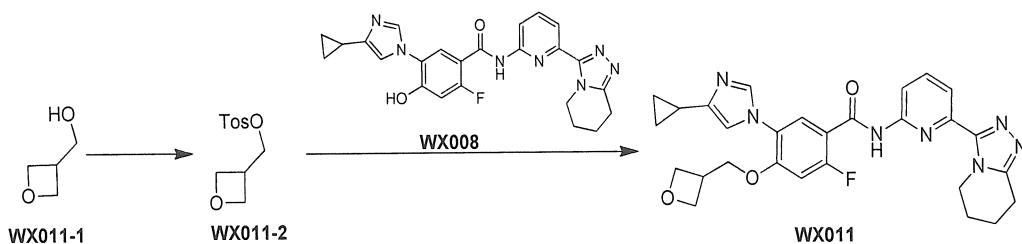
Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX010

Hợp chất WX008 (100 mg, 217,64 μmol , 1 eq), kali carbonat (45,12 mg, 326,46 μmol , 1,5 eq), *N,N*-dimetylformamit (4 mL) và hợp chất WX010-2 (66,94 mg, 261,17 μmol , 1,2 eq) được lần lượt bổ sung vào lọ phản ứng 40 mL đã được làm khô sơ bộ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được phân lập và được tinh chế bằng cách phân tách nhanh (nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN) để tạo ra WX010. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,99 (d, J =14,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J =8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J =8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J =7,7 Hz, 1H), 7,91 (t, J =8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J =1,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 4,54 - 4,49 (m, 2H), 4,48 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 3,11 (t, J =6,4 Hz, 2H), 2,09 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,90 - 0,88 (m, 2H), 0,82 - 0,79 (m, 2H).

Ví dụ 011: WX011



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX011-2

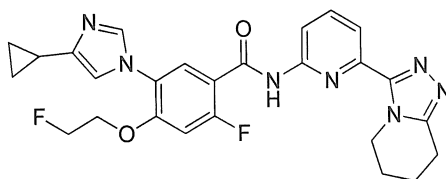
Hợp chất WX011-1 (200 mg, 2,27 mmol, 1 eq) và diclometan (5 mL) được bổ sung vào bình phản ứng 40 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó bổ sung triethylamin (344,56 mg, 3,41 mmol, 473,94 μ L, 1,5 eq), dimethylaminopyridin (27,73 mg, 227,00 μ mol, 0,1 eq) và *p*-toluensulfonyl clorua 1 (519,34 mg, 2,72 mmol, 1,2 eq). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Dung dịch nước bão hòa của amoni clorua (20 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và được chiết bằng diclometan (20 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, 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 tấm silica gel sắc ký lớp mỏng (ete dầu mỏ: etyl axetat = 3:1) để tạo ra WX011-2. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 7,78 (d, J =8,0Hz, 2H), 7,34 (d, J =8,0 Hz, 2H), 4,70(dd, J =7,6, 6,4 Hz, 2H), 4,30 (t, J =6,4 Hz, 2H), 4,23 (d, J =76,8 Hz, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX011

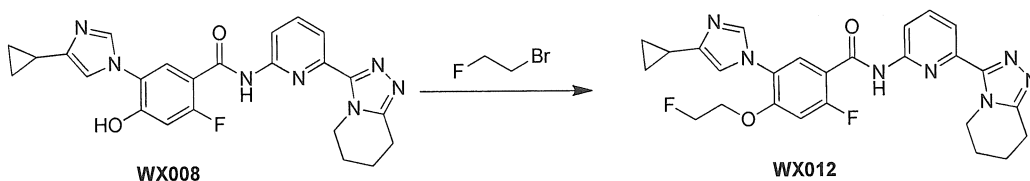
Hợp chất WX008 (100 mg, 217,64 μ mol, 1 eq) và *N,N*-dimetylformamit (4 mL) được bổ sung vào lọ phản ứng 40 mL đã được làm khô sơ bộ, sau đó được lần lượt bổ sung kali carbonat (45,12 mg, 326,46 μ mol, 1,5 eq), kali iodua (18,06 mg, 108,82 μ mol, 0,5 eq) và hợp chất WX011-2 (63,28 mg, 261,17 μ mol, 2,32 μ L, 1,2 eq). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, được phân tách và được tinh chế bằng cách phân tách nhanh. Dung dịch phản

ứng được phân tách và được tinh chế bằng cách phân tách nhanh để tạo ra WX011. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10,83 (s, 1H), 8,17 (d, J =7,7 Hz, 1H), 8,00 (t, J =8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J =0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,40 (d, J =12,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J =1,3 Hz, 1H), 4,68 (dd, J =6,2, 7,9 Hz, 2H), 4,47 (br t, J =5,7 Hz, 2H), 4,43 - 4,37 (m, 4H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 2,92 (t, J =6,3 Hz, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,84 (br dd, J =5,2, 8,5 Hz, 3H), 0,81 - 0,75 (m, 2H), 0,68 - 0,63 (m, 2H).

Ví dụ 012: WX012



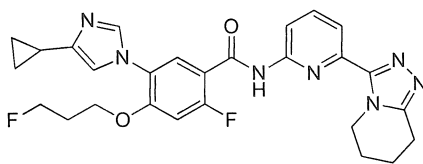
Con đường tổng hợp:



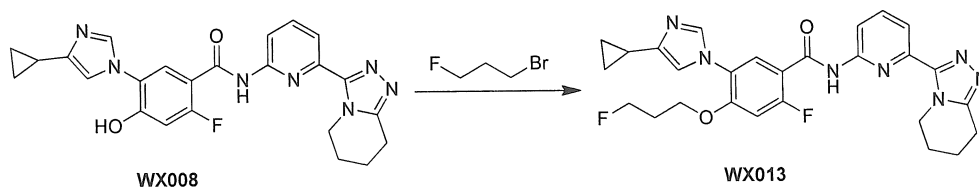
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX012

Hợp chất WX008 (150 mg, 221,99 μmol , 1 eq), kali carbonat (61,36 mg, 443,99 μmol , 2 eq), *N,N*-dimetylformamit (4 mL) và 1-bromo-2-flo-etan (56,37 mg, 443,99 μmol , 30,91 μL , 2 eq) được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 40 mL đã được làm khô sơ bộ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua tấm lọc để tạo ra dung dịch trong, mà được phân lập và được tinh chế bằng cách phân tách nhanh để tạo ra WX012. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ = 8,98 (br d, J =14,8 Hz, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,16 (d, J =8,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J =0,9, 7,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,73 (d, J =1,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J =1,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J =13,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,50 (t, J =6,1 Hz, 2H), 4,41 - 4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 3,10 (t, J =6,4 Hz, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 0,94 - 0,87 (m, 2H), 0,87 - 0,81 (m, 2H).

Ví dụ 013: WX013



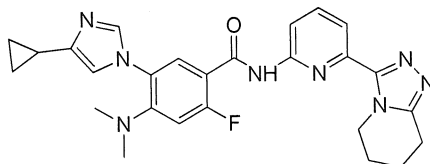
Con đường tổng hợp:



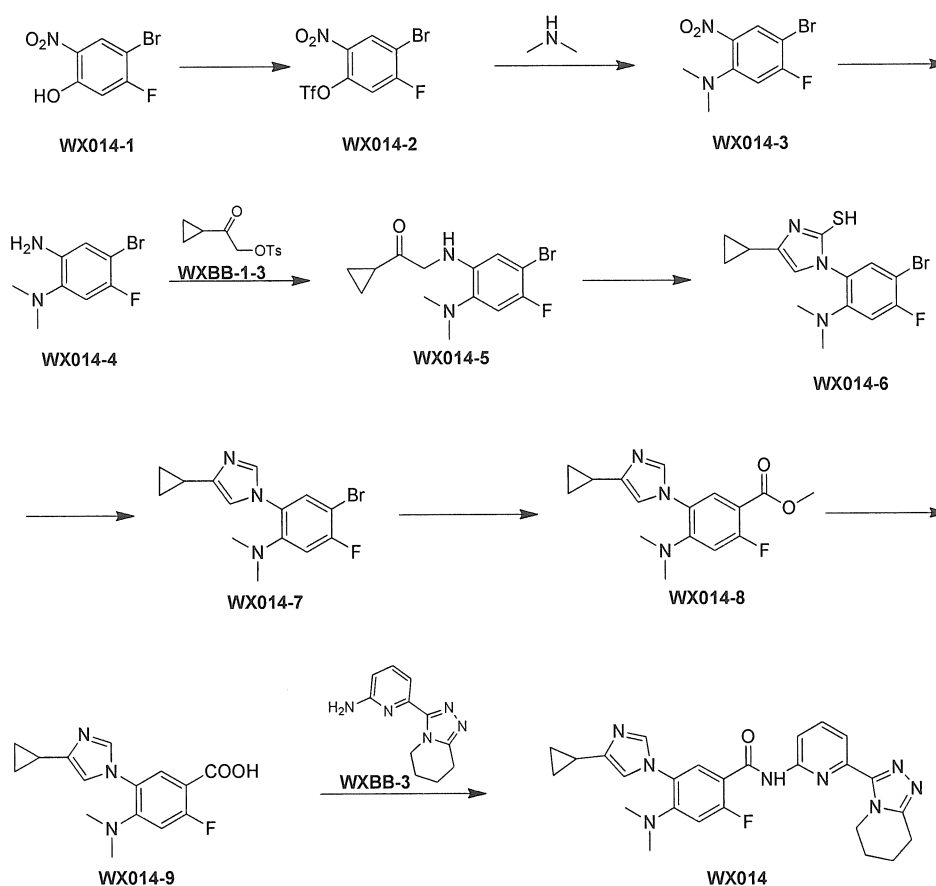
Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX013

Hợp chất WX008 (100 mg, 148,00 μmol , 1 eq), kali carbonat (40,91 mg, 295,99 μmol , 2 eq), *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và 1-bromo-3-flo-propan (41,73 mg, 295,99 μmol , 30,91 μL , 2 eq) được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 40 mL đã được làm khô sơ bộ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua tấm lọc để tạo ra dung dịch trong. Dung dịch trong được phân lập và được tinh chế bằng cách phân tách nhanh để tạo ra WX013. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,99 (br d, J =15,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J =8,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J =8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J =7,7 Hz, 1H), 7,90 (t, J =8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J =0,9 Hz, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 4,64 (t, J =5,5 Hz, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 3H), 4,25 (t, J =6,1 Hz, 2H), 3,10 (t, J =6,4 Hz, 2H), 2,24 (t, J =5,7 Hz, 1H), 2,18 (t, J =5,7 Hz, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,85 - 0,79 (m, 2H).

Ví dụ 014: WX014



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX014-2

Hợp chất WX014-1 (24 g, 101,70 mmol, 1 eq) được hòa tan trong diclometan khan (200 mL), sau đó bổ sung dimetylaminopyridin (0,65 g, 5,32 mmol, 0,05 eq) và diisopropyletylamin (26,29 g, 203,39 mmol, 35,43 mL, 2 eq). Hệ này được làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung chậm triflometansulfonic anhydrit (43,04 g, 152,55 mmol, 25,17 mL, 1,5 eq) ở 0°C. Hệ này sau đó được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 2 giờ. Nước (200 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi khuấy. Pha hữu cơ được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat / ete dầu mỏ = 0% đến 5%) để tạo ra hợp chất WX014-2. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7,29 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=6,52 Hz, 1 H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX014-3

Hợp chất WX014-2 (24 g, 65,21 mmol, 1 eq) được hòa tan trong toluen khô (200 mL) và được nạp bằng khí nitơ 3 lần, sau đó bổ sung dimetylamin (4,80 g, 58,86

mmol, 5,39 mL, 0,9 eq, HCl), natri tert-butoxit (9,36 g, 97,39 mmol, 1,49 eq) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,80 g, 5,24 mmol, 0,08 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 105°C trong 12 giờ trong khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung nước (400 mL) và được chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (300 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat / ete dầu mỏ = 0% đến 5%) để tạo ra hợp chất WX014-3. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 2,91 (s, 6 H) 6,75 (d, $J=11,04$ Hz, 1 H) 8,02 - 8,07 (m, 1 H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX014-4

Hợp chất WX014-3 (9 g, 28,59 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 83,568%) được hòa tan trong axit axetic (80 mL), sau đó bổ sung từng phần bột Fe (6,39 g, 114,36 mmol, 4 eq) vào. Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung từng giọt vào NaOH bão hòa (100 mL), và được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (300 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột (etyl axetat / ete dầu mỏ = 0% đến 25%) để tạo ra hợp chất WX014-4. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 2,65 (s, 6 H) 6,80 (d, $J=10,29$ Hz, 1 H) 6,86 (d, $J=6,78$ Hz, 1 H).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX014-5

Hợp chất WX014-4 (1,1 g, 3,42 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết 72,474%) được hòa tan trong toluen khan (10 mL), sau đó bổ sung Hợp chất WXBB-1-3 (3 g, 11,80 mmol, 3,45 eq) và diisopropyletylamin (928,29 mg, 7,18 mmol, 1,25 mL, 2,1 eq). Hỗn hợp được phản ứng ở 140°C trong 0,5 giờ trong điều kiện vi sóng. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng natri clorua (50 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế

bằng sắc ký cột (etyl axetat / ete dầu mỏ = 0% đến 10%) để tạo ra hợp chất WX014-5. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 0,93 (dq, $J=7,47, 3,70$ Hz, 2 H) 1,09 (quin, $J=3,83$ Hz, 2 H) 1,90 - 1,99 (m, 1 H) 2,56 (s, 6 H) 4,07 (d, $J=3,51$ Hz, 2 H) 6,49 (d, $J=6,53$ Hz, 1 H) 6,73 (d, $J=10,04$ Hz, 1 H).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất WX014-6

Hợp chất WX014-5 (750 mg, 2,38 mmol, 1 eq) được hòa tan trong axit axetic (8 mL), và được nạp bằng khí nitơ 3 lần, sau đó bổ sung kali thioxyanat (463 mg, 4,76 mmol, 463,00 μL , 2 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 4 giờ trong khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được cô đặc dưới áp suất giảm, được điều chỉnh đến pH=8 bằng natri bicacbonat bão hòa (20 mL), và được chiết bằng diclometan (20 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa (30 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm tạo ra là hợp chất WX014-6, mà được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,64 - 0,71 (m, 2 H) 0,78 - 0,89 (m, 2 H) 1,67 - 1,76 (m, 1 H) 2,57 (s, 6 H) 6,75 (d, $J=1,51$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=11,80$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 12,28 (br s, 1 H).

Bước 6: Tổng hợp hợp chất WX014-7

Hợp chất WX014-6 (500 mg, 1,40 mmol, 1 eq) được hòa tan trong axit axetic (5 mL), sau đó bổ sung nước (1 mL) và hydro peroxit (477 mg, 4,21 mmol, 404,24 μL , 30% tinh khiết, 3 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 45°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và natri sulfit bão hòa được bổ sung vào đó cho đến khi không còn màu xanh dương được phát hiện bằng giấy tinh bột kali iodua. Một phần của dung môi được bay hơi, và không còn hydro peroxit dư được phát hiện bằng giấy tinh bột kali iodua. Dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH=8 bằng natri bicacbonat bão hòa (20 mL), và được chiết bằng diclometan (20 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa (50 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm tạo ra là hợp chất WX014-7, mà được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,62 -

0,71 (m, 2 H) 0,77 - 0,82 (m, 2 H) 2,32 - 2,34 (m, 1 H) 2,43 (s, 6 H) 7,08 (d, $J=11,29$ Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,56 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H).

Bước 7: Tổng hợp hợp chất WX014-8

Hợp chất WX014-7 (400 mg, 1,09 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết 88,522%) được hòa tan trong metanol (4 mL), sau đó bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (120 mg, 164,00 μ mol, 0,15 eq) và triethylamin (221 mg, 2,18 mmol, 303,99 μ L, 2 eq), và thêm carbon monoxit (50 Psi). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat / ete dầu mỏ = 0% đến 30%). Sản phẩm được tinh chế thêm bằng prep-TLC (etyl axetat) để tạo ra hợp chất WX014-8. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,77 - 0,83 (m, 2 H) 0,85 - 0,92 (m, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 1 H) 2,61 (s, 6 H) 3,89 (s, 3 H) 6,63 (d, $J=13,30$ Hz, 1 H) 6,86 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H).

Bước 8: Tổng hợp hợp chất WX014-9

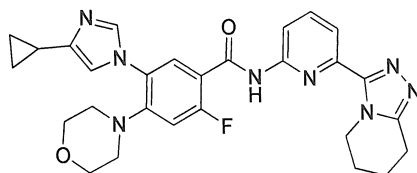
Hợp chất WX014-8 (200 mg, 566,13 μ mol, 1 eq) (độ tinh khiết: 85,863%) được hòa tan trong hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (1 mL) và nước (1 mL) (tỷ lệ thể tích: 1:1), sau đó bổ sung lithi hydroxit (41 mg, 1,71 mmol, 3,02 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc để tạo ra hợp chất WX014-9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,65 - 0,71 (m, 2 H) 0,75 - 0,81 (m, 2 H) 1,79 - 1,88 (m, 1 H) 2,41 (s, 6 H) 6,67 (d, $J=12,30$ Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,44 (d, $J=8,03$ Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H).

Bước 9: Tổng hợp hợp chất WX014

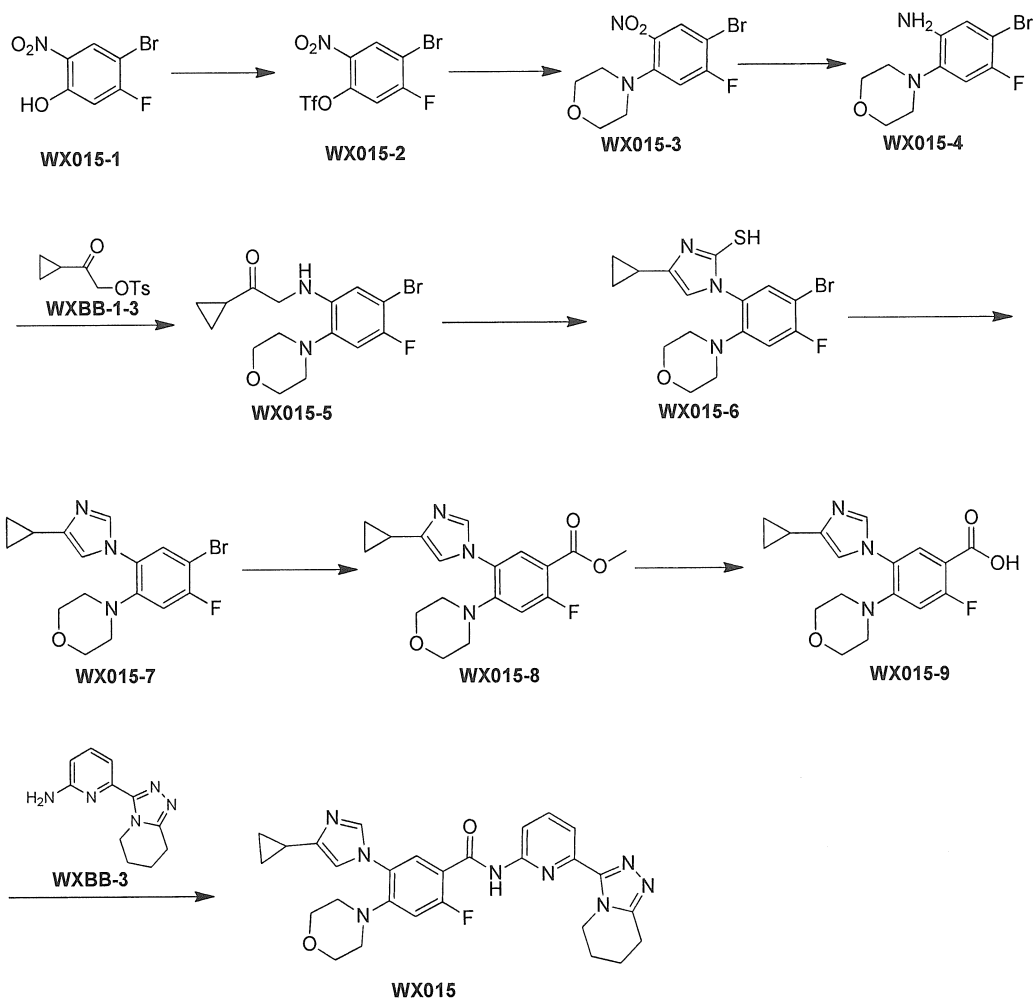
Hợp chất WX014-9 (160 mg, 553,05 μ mol, 1 eq) được hòa tan trong diclometan (2 mL), sau đó bổ sung *N,N*-dimetylformamit (4 mg, 54,72 μ mol, 4,21 μ L, 0,1 eq) và oxalyl clorua (120 mg, 945,43 μ mol, 82,76 μ L, 1,71 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm cho đến khi hỗn hợp này sền sệt, sau đó bổ sung 5 mL diclometan khan. Các quy trình này được lặp lại 3 lần, sau đó bổ sung hợp chất WXBB-3 (119 mg, 552,84 μ mol, 1 eq) và diisopropyletylamin (72 mg, 557,09 μ mol, 97,04 μ L, 1,01 eq). Hỗn hợp được khuấy

ở 20°C trong 1 giờ, sau đó bổ sung nước (50 mL) và được chiết bằng diclometan (20 mL x 3 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa (50 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô đã làm khô được tinh chế bằng prep-TLC (diclometan/metanol = 10/1), và được phân lập bằng cách phân tách nhanh để tạo ra WX014. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 (br s, 2 H) 0,79 (br d, J=8,03 Hz, 2 H) 1,24 (br s, 1 H) 1,80 - 2,00 (m, 6 H) 2,53 (br s, 6 H) 4,43 - 4,51 (m, 2 H) 6,97 (br d, J=13,05 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,55 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,85 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H).

Ví dụ 015: WX015



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX015-2

WX015-1 (24 g, 101,70 mmol, 1 eq) được hòa tan trong diclometan khan (200 mL), sau đó bổ sung DMAP (0,65 g, 5,32 mmol, 0,05 eq) và diisopropyletyletamin (26,29 g, 203,39 mmol, 35,43 mL, 2 eq). Hệ này được làm lạnh xuống 0°C , sau đó bổ sung chậm Tf_2O (43,04 g, 152,55 mmol, 25,17 mL, 1,5 eq) ở 0°C . Sau đó, hệ này được dần dần ấm đến 20°C và được khuấy trong 2 giờ. Nước (200 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi khuấy, và pha hữu cơ được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột với 0% đến 5% etyl axetat/ ete dầu mỏ để tạo ra sản phẩm WX015-2. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7,20 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=6,53$ Hz, 1 H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX015-3

WX015-2 (13 g, 35,32 mmol, 1 eq) được hòa tan trong toluen khan (130 mL), natri tert-butoxit (5,20 g, 54,11 mmol, 1,53 eq) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,60 g, 2,84 mmol, 0,08 eq). Hệ này được khuấy ở 105°C trong 20 giờ trong khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được bổ sung vào nước (200 mL), và được chiết bằng ethyl axetat (200 mL x 2 lần). Pha hữu cơ được lần lượt rửa bằng nước (300 mL), nước muối bão hòa (300 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột với 0% đến 20% ethyl axetat/ete dầu mỏ để tạo ra sản phẩm WX015-3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 3,04 - 3,09 (m, 4 H) 3,84 - 3,87 (m, 4 H) 6,86 (d, $J=10,04$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX015-4

WX015-3 (8 g, 26,22 mmol, 1 eq) được hòa tan trong axit glacial axetic (80 mL), sau đó bổ sung chậm từng phần bột Fe (5,86 g, 104,88 mmol, 4 eq) vào trong khi khuấy. Hệ này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra vật liệu thô, và được pha loãng bằng nước (200 mL). Dung dịch này được điều chỉnh đến pH=8-9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (200 mL), và được chiết bằng diclometan (100 mL x 2 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (200 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô để tạo ra sản phẩm WX015-4.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX015-5

WXBB-1-3 (6,98 g, 27,47 mmol, 3 eq) được hòa tan trong toluen khan (30 mL), sau đó bổ sung WX015-4 (3 g, 9,16 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 83,959%) và diisopropyletylamin (2,49 g, 19,27 mmol, 3,36 mL, 2,1 eq). Hệ này được gia nhiệt đến 140°C trong điều kiện vi sóng và được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung nước (50 mL) và được chiết bằng ethyl axetat (50 mL x 2 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (0% đến 12% ethyl axetat / ete dầu mỏ) để tạo ra sản phẩm WX015-5.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất WX015-6

WX015-5 (1,2 g, 2,71 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết 80,641%) được hòa tan trong axit glacial axetic (20 mL), sau đó bổ sung kali thioxyanat (0,36 g, 3,70 mmol, 360,00 μ L, 1,37 eq). Hệ này được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (100 mL), và được chiết bằng diclometan (50 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, sau đó bổ sung dung dịch natri bicarbonat bão hòa (200 mL), và được khuấy trong 5 phút. pH của pha hữu cơ là 7-8 đo được bằng giấy kiểm tra pH. Pha hữu cơ được phân lập, được rửa bằng nước (200 mL), và được làm khô bằng magie sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm WX015-6.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất WX015-7

WX015-6 (1,2 g, 2,62 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 87,114%) được hòa tan trong hỗn hợp chứa axit glacial axetic (12 mL) và nước (2,5 mL), sau đó bổ sung hydro peroxit (0,9 g, 7,94 mmol, 762,71 μ L, 30% tinh khiết, 3,02 eq) trong khi khuấy. Hệ này được khuấy ở 45°C trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (100 mL), và được chiết bằng diclometan (50 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, sau đó bổ sung dung dịch natri sulfit bão hòa (50 mL), và được khuấy trong 5 phút. Không có màu xanh dương được phát hiện bằng giấy tinh bột kali iodua. Sau đó, dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (200 mL) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 5 phút. pH của pha hữu cơ là 7-8 đo được bằng giấy kiểm tra pH. Pha hữu cơ được phân lập, được rửa bằng nước (200 mL), và được làm khô bằng magie sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm WX015-7.

Bước 7: Tổng hợp hợp chất WX015-8

WX015-7 (1 g, 1,78 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 65,303%) được hòa tan trong metanol (10 mL), sau đó bổ sung $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,04 g, 54,67 μ mol, 0,15 eq) và triethylamin (400,00 mg, 3,95 mmol, 550,21 μ L, 2,22 eq). Hệ này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ trong khí quyển CO (50 psi). Dung dịch phản ứng được bay hơi quay

đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra vật liệu thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột với 0% đến 40% etyl axetat/ete dầu mỏ để tạo ra sản phẩm WX015-8.

Bước 8: Tổng hợp hợp chất WX015-9

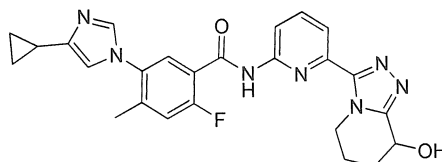
WX015-8 (0,6 g, 1,55 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 89,457%) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (5 mL), sau đó bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (0,112 g, 4,68 mmol, 3,01 eq) trong nước (5 mL). Hệ này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra vật liệu thô. Dung dịch hỗn hợp chứa diclometan/metanol = 10/1 (15 mL) được bổ sung vào sản phẩm thô này, và được khuấy trong 15 phút, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm WX015-9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,66 (br d, J=3,01 Hz, 2 H) 0,72 - 0,84 (m, 2 H) 1,77 - 1,91 (m, 1 H) 2,58 (br s, 4 H) 3,55 (br s, 4 H) 6,74 (d, J=11,80 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,50 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H).

Bước 9: Tổng hợp hợp chất WX015

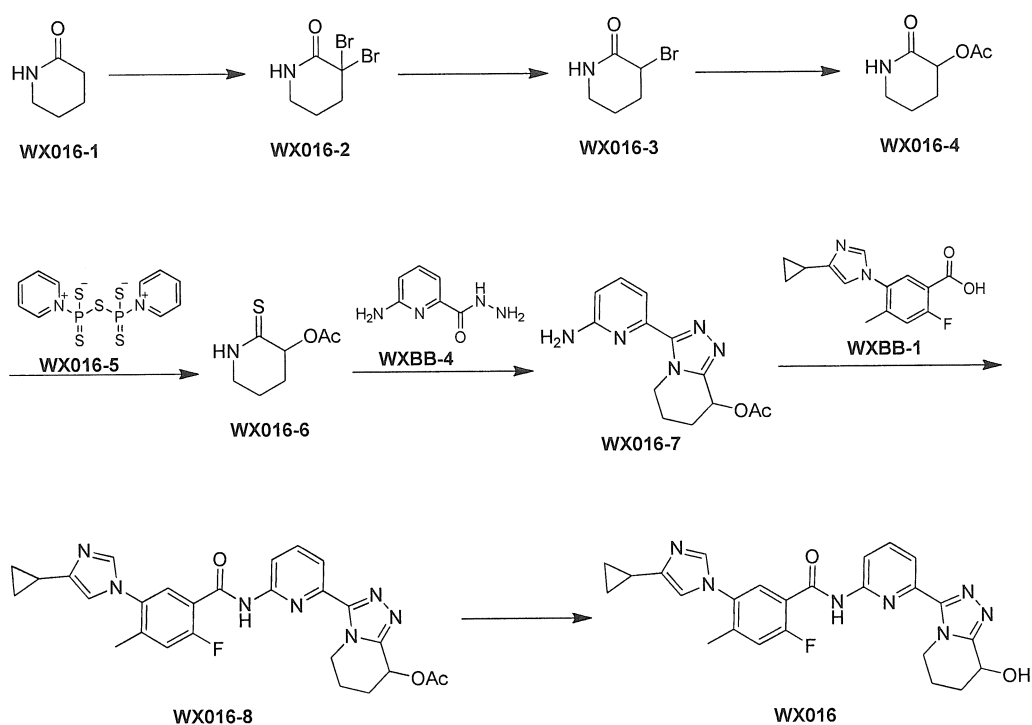
WX015-9 (0,1 g, 301,80 μmol, 1 eq) được hòa tan trong diclometan khan (2 mL), sau đó bổ sung *N,N*-dimetylformamit (5 mg, 68,41 μmol, 5,26 μL, 2,27e-1 eq), và bổ sung oxalyl clorua (0,08 g, 630,29 μmol, 55,17 μL, 2,09 eq) trong khí quyển nitơ. Hệ này được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm cho đến khi sền sệt, sau đó bổ sung diclometan khan (2 mL). Các quy trình này được lặp lại 3 lần, sau đó được lần lượt bổ sung diclometan khan (2 mL), WXBB-3 (0,065 g, 301,97 μmol, 1,00 eq) và diisopropyletylamin (0,08 g, 618,99 μmol, 107,82 μL, 2,05 eq). Hệ này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL), và được chiết bằng diclometan (20 mL x 2 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (30 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập và được tinh chế bằng cách phân tách nhanh để tạo ra WX015. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,80 (br d, J=3,26 Hz, 2 H) 0,91 (br d, J=8,03 Hz, 2 H) 1,87 - 1,94 (m, 1 H) 1,96 - 2,09 (m, 4 H) 2,79 (br d, J=4,02 Hz, 4 H) 3,10 (br t, J=6,27 Hz, 2 H) 3,73 (br s, 4 H) 4,50 (br t, J=6,02 Hz, 2 H) 6,81 (d, J=13,80 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H)

7,84 - 7,96 (m, 1 H) 8,05 (dd, J=15,69, 7,91 Hz, 2 H) 8,36 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 9,00 (br d, J=15,56 Hz, 1 H)

Ví dụ 016: WX016



Con đường tổng hợp:



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX016-2

WX016-1 (20 g, 201,75 mmol, 1 eq) được hòa tan trong CHCl_3 (200 mL) trong bình đáy tròn 100 mL đã được làm khô sơ bộ. Sau khi hệ phản ứng được làm lạnh xuống 0°C , PCl_5 (84,03 g, 403,51 mmol, 2 eq) được bổ sung từng phần vào đó. Hệ này được phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Sau đó, ZnCl_2 (1,37 g, 10,09 mmol, 472,48 μL , 0,05 eq) và Br_2 (64,48 g, 403,51 mmol, 20,80 mL, 2 eq) được bổ sung vào hệ này. Nhiệt độ của phản ứng sau đó được làm tăng đến $0-25^\circ\text{C}$ và phản ứng được diễn ra trong 5 giờ. Dung dịch natri sulfite bão hòa được bổ sung chậm vào dung dịch phản ứng trong khi khuấy cho đến khi pH=8-9. Pha hữu cơ được thu lại sau khi phân tách,

và pha nước được chiết bằng diclometan (3 x 100 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (1 x 200 mL) và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra WX016-2.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất WX016-3

Vật liệu thô WX016-2 (10 g, 38,92 mmol, 1 eq) được bổ sung vào đã được làm khô sơ bộ 250 mL bình đáy tròn, sau đó bổ sung hỗn hợp chứa H₂O (5 mL) và MeOH (45 mL). PPh₃ (10,21 g, 38,92 mmol, 1 eq) được bổ sung chậm vào hệ này ở 40°C và được khuấy trong 3 giờ. Dung môi của hệ phản ứng được cô đặc đến khoảng nửa thể tích ban đầu của nó trong chân không, và nước được bổ sung chậm cho đến khi không còn chất rắn kết tủa. Các chất rắn được lọc ra, và dịch lọc được chiết bằng diclometan (3 x 30 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 40 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra WX016-3. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,73 - 1,87 (m, 2 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,23 - 2,31 (m, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 4,51 (t, *J*=4,39 Hz, 1 H), *m/z* = 178,09 [M+1].

Bước 3: Tổng hợp hợp chất WX016-4

WX016-3 (7,2 g, 28,31 mmol, 1 eq) được bổ sung vào bình đáy tròn khô, sau đó bổ sung ACN (20 mL), KOAc (11,11 g, 113,24 mmol, 4 eq) và 18-crown-6 (2,24 g, 8,49 mmol, 0,3 eq) trong khi khuấy, và được gia nhiệt để hồi lưu ở 85°C trong 1 giờ. Hệ phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được điều chỉnh đến pH=3-4 bằng 1M axit clohydric và được chiết bằng diclometan (3 x 20 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được điều chỉnh bằng natri bicacbonat bão hòa đến pH=8-9, và được chiết bằng diclometan (3 x 30 mL). Các pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 40 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM: MeOH=100:0 đến 40:1 đến 20:1) để tạo ra WX016. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,79 - 1,96 (m, 4 H) 2,01 - 2,08 (m, 1 H) 2,22 - 2,32 (m, 2 H) 3,25 - 3,37 (m, 3 H) 5,17 - 5,25 (m, 1 H), *m/z* = 158,1 [M+1].

Bước 4: Tổng hợp hợp chất WX016-6

Hợp chất WX016-4 (20,00 g, 127,25 mmol, 1 eq) và hợp chất WX016-5 (14,52 g, 38,18 mmol, 0,3 eq) được bổ sung vào bình đáy tròn khô, sau đó bổ sung axetonitril (250 mL). Hệ phản ứng được làm ấm đến 60°C và được khuấy trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được bay hơi quay đến khô. Nước (250 mL) và diclometan (250 mL) được bổ sung vào bình phản ứng. Sau khi pha hữu cơ và pha nước được phân tách, pha nước được chiết bằng diclometan (200 mL x 2 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (200 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WX016-6. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,11 (s, 3 H) 3,28 - 3,35 (m, 2 H) 5,41 - 5,47 (m, 1 H)

Bước 5: Tổng hợp hợp chất WX016-7

Hợp chất WX016-6 (12,00 g, 67,29 mmol, 1 eq) được bổ sung vào bình đáy tròn khô, sau đó được lần lượt bổ sung hợp chất WXBB-4 (10,54 g, 69,27 mmol, 1 eq) và xyclohexanol (200 mL). Không khí trong hệ này được nạp bằng bình cầu khí nitơ, và các quy trình được lặp lại 2 lần. Hệ phản ứng được gia nhiệt đến 135°C và được khuấy trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung nước (250 mL), và được điều chỉnh đến pH=4-5 bằng 1M axit clohydric. Pha nước được rửa bằng etyl axetat (200 mL x 3 lần), và pha nước thu được được điều chỉnh đến pH=9 bằng 1 M natri hydroxit, sau đó được chiết bằng diclometan (250 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (250 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm (bơm nước, 50°C) để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân lập và được tinh chế bằng prep-HPLC (nước (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-CAN) để tạo ra hợp chất WX016-7. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,99 - 2,09 (m, 2 H) 2,11 (s, 3 H) 2,14 - 2,26 (m, 2 H) 4,21 - 4,37 (m, 1 H) 4,56 (br s, 2 H) 4,75 (dt, J=13,93, 4,83 Hz, 1 H) 6,24 (t, J=4,02 Hz, 1 H) 6,51 - 6,58 (m, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H). MS m/z: 274 [M+H]⁺.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất WX016-8

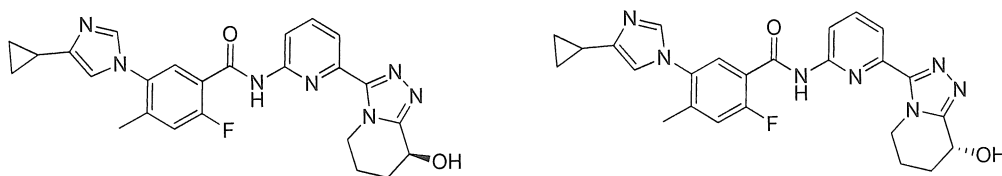
Hợp chất WXBB-1 (3,50 g, 13,39 mmol, 1 eq) được bổ sung vào bình đáy tròn khô, sau đó bổ sung diclometan (35 mL). Không khí trong hệ này được nạp bằng bình cầu khí nitơ 2 lần. *N,N*-dimetylformamit (0,1 mL, 1,3 mmol, 0,1 eq) và oxalyl clorua (2 mL, 22,85 mmol, 1,7 eq) được bổ sung vào đó trong khí quyển nitơ. Hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 3 giờ cho đến khi dung dịch phản ứng trong. Dung dịch phản ứng được cô đặc đến 15 mL, sau đó bổ sung diclometan khan (20 mL), và sau đó được cô đặc đến 15 mL. Các quy trình này được lặp lại 3 lần. Sau đó, diclometan khan (20 mL) được bổ sung, và không khí trong hệ này được nạp bằng bình cầu khí nitơ 2 lần. Hợp chất WX016-7 (3,50 g, 12,03 mmol, 0,9 eq) và *N,N*-dimetylformamit (2,4 mL, 13,78 mmol, 1 eq) được bổ sung vào đó trong khí quyển nitơ. Hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 1 giờ, sau đó bổ sung nước (50 mL), và sau đó được điều chỉnh đến pH=9 bằng chất rắn kali carbonat, và được chiết bằng diclometan (50 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (50 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WX016-8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,68 - 0,73 (m, 2 H) 0,78 - 0,83 (m, 2 H) 1,81 - 1,89 (m, 1 H) 1,99 - 2,08 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 4,28 - 4,36 (m, 1 H) 4,71 - 4,81 (m, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 7,19 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=11,04 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=6,53 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 8,04 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 11,03 (s, 1 H). MS m/z: 516,4 [M+H]⁺.

Bước 7: Tổng hợp hợp chất WX016

Hợp chất WX016-8 (3,00 g, 4,23 mmol, 1 eq) (độ tinh khiết: 72,65%) được bổ sung vào bình đáy tròn khô, và hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (15 mL) và nước (5 mL) được bổ sung vào bình phản ứng, sau đó bổ sung lithi hydroxit monohydrat (532 mg, 12,68 mmol, 3 eq). Hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (24°C) trong 2 giờ. Nước (50 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan (50 mL x 3 lần). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa (50 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc. Dịch lọc được bay hơi quay đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra WX016. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 0,68 - 0,73 (m, 2 H) 0,78 - 0,83 (m, 2 H) 1,81 - 1,89 (m, 1 H) 1,99 - 2,08 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 4,28 - 4,36 (m, 1 H) 4,71 - 4,81 (m, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 7,19 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=11,04 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=6,53 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 8,04 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 11,03 (s, 1 H). MS m/z: 474,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 017: WX017-WX018



Bước 1: Tổng hợp hợp chất WX017, WX018

Hợp chất WX016 được phân tách bằng SFC (cột: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm*30 mm, 10 μ m): pha động: [0,1% NH₃.H₂O EtOH]: B: 55% đến 55%, phút) để tạo ra WX017 và WX018 với thời gian lưu tương ứng là 0,921 phút và 1,459 phút.

Thời gian lưu của WX017 là 0,921 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,67 - 0,73 (m, 2 H) 0,77 - 0,84 (m, 2 H) 1,82 - 1,97 (m, 4 H) 2,14 (br dd, J=9,16, 5,65 Hz, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 4,20 - 4,30 (m, 1 H) 4,68 (br d, J=13,80 Hz, 1 H) 4,90 (br d, J=4,77 Hz, 1 H) 5,81 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=10,79 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=6,53 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 8,02 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 10,99 (s, 1 H). MS m/z: 474,5 [M+H]⁺.

Thời gian lưu của WX018 là 1,459 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,68 - 0,73 (m, 2 H) 0,77 - 0,84 (m, 2 H) 1,81 - 1,98 (m, 4 H) 2,14 (br dd, J=8,91, 5,40 Hz, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 4,21 - 4,29 (m, 1 H) 4,68 (br d, J=14,31 Hz, 1 H) 4,87 - 4,93 (m, 1 H) 5,82 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=10,79 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=6,53 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 8,02 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). MS m/z: 474,2 [M+H]⁺.

Thử nghiệm hoạt tính sinh học

Ví dụ thử nghiệm 1: Hoạn tính enzym

Các chất phản ứng:

Dung dịch đệm phản ứng sơ cấp: 20 mM Hepes (pH 7,5), 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 mg/ml BSA, 0,1 mM Na_3VO_4 , 2 mM DTT, 1% DMSO

Xử lý hợp chất:

Các hợp chất được thử nghiệm được điều chế thành 10 mM dung dịch gốc trong DMSO, được pha loãng trong gradien 3 lần trong tổng số 10 nồng độ, và được đặt vào đĩa 384 giếng (Cyclic Olefin Copolymer LDV Echo®).

Tên kinaza: ASK1/MAP3K5 (Invitrogen, Carlsbad, CA)

Loại: Protein người tái tổ hợp có độ dài đầy đủ, được gắn đuôi GST

Nồng độ phản ứng cuối cùng của enzym: 20 nM

Cơ chất: Protein gốc myelin, MBP (Môtip hóa hóa, Carlsbad, CA)

Nồng độ phản ứng cuối cùng của cơ chất: 20 μM

Quy trình thử nghiệm:

1. Cơ chất được hòa tan trong dung dịch đệm phản ứng sơ cấp đã được chuẩn bị mới,
2. Tác nhân coenzym mong muốn được bổ sung vào dung dịch cơ chất trên đây,
3. Kinaza được bổ sung vào dung dịch cơ chất và trộn nhẹ nhàng,
4. Dung dịch này hợp chất được thử nghiệm trong DMSO được bổ sung vào dung dịch phản ứng kinaza và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút.
5. Phản ứng được khởi động bằng cách bổ sung ^{33}P -ATP (hoạt tính đặc hiệu 10 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$) vào dung dịch phản ứng.
6. Ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.
7. Một phần nhỏ của các chất phản ứng được đặt lên trên giấy lọc trao đổi ion P-81.
8. Giấy lọc này được rửa 3 lần bằng 0,75% đệm phosphat để rửa đi phosphat không liên kết, và sau đó được làm khô.

9. Tính phóng xạ còn lại trên giấy lọc được xác định,
10. Số liệu về hoạt tính kinaza được biểu hiện dưới dạng tỷ lệ của hoạt tính kinaza còn lại trong mẫu thử nghiệm với hoạt tính kinaza trong chất dẫn (DMSO).
11. Các giá trị IC_{50} và sự điều chỉnh đường cong được thu thập bằng Prism (phần mềm GraphPad). Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1 và Bảng 2:

Bảng 1: Kết quả thử nghiệm sàng lọc *in vitro* của các hợp chất theo sáng chế

Số	Hợp chất	IC_{50} (nM)
1	Ví dụ 001: WX001	1,82
2	Ví dụ 002: WX002	5,6
3	Ví dụ 003: WX003	943
4	Ví dụ 004: WX004	>1000
5	Ví dụ 005: WX005	35,3
6	Ví dụ 006: WX006	19,20
7	Ví dụ 007: WX007	16,60
8	Ví dụ 008: WX008	5,44
9	Ví dụ 010: WX010	7,20
10	Ví dụ 011: WX011	7,61
11	Ví dụ 012: WX012	7,04
12	Ví dụ 013: WX013	7,93
13	Ví dụ 014: WX014	10,70
14	Ví dụ 015: WX015	10,10
15	Ví dụ 016: WX016	4,12
16	Ví dụ 017: WX017	12,50

17	Ví dụ 017: WX018	6,57
----	------------------	------

Bảng 2: Kết quả thử nghiệm sàng lọc *in vitro* của các hợp chất theo sáng chế

Số	Hợp chất	Giá trị IC ₅₀
1	Ví dụ 001	A
2	Ví dụ 002	A
3	Ví dụ 003	B
4	Ví dụ 004	B
5	Ví dụ 005	A

Lưu ý: A ≤ 100 nM; B > 100 nM.

Kết luận: Các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả ức chế đáng kể chống lại ASK1.

Ví dụ thử nghiệm 2: Nghiên cứu các đặc tính về dược động học

Các phương pháp thử nghiệm:

Các con chuột đực C57BL/6 được sử dụng trong nghiên cứu này. Nồng độ thuốc trong huyết tương của các con chuột của các hợp chất được thử nghiệm mà đã được đưa vào trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng ở các thời điểm khác nhau được định lượng tương ứng bằng phương pháp LC/MS/MS, để đánh giá các đặc tính về dược động học của các thuốc được thử nghiệm trên chuột.

Dung dịch trong của hợp chất thử nghiệm được tiêm vào các con chuột nhắt C57BL/6 qua tĩnh mạch đuôi (cho nhịn đói qua đêm, 7 đến 10 tuần tuổi), và hợp chất thử nghiệm được đưa vào trong dạ dày các con chuột C57BL/6 (cho nhịn đói qua đêm, 7 đến 10 tuần tuổi). 30 µL máu được thu từ tĩnh mạch cảnh hoặc tĩnh mạch đuôi của các con sau khi đưa vào 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ, và được đặt trong ống chống đông máu chứa EDTA-K₂, sau đó được ly tâm ở 4°C trong 15 phút để thu huyết tương. Nồng độ huyết tương được xác định bằng LC-MS/MS. Các thông số dược động học được tính toán bằng phương pháp hình thang logarit tuyến tính của mô hình không có ngăn (non-compartment model linear logarithmic trapezoidal method) sử dụng phần mềm dược động học WinNonlinTM phiên bản 6.3 (Pharsight,

Mountain View, CA). Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 3:

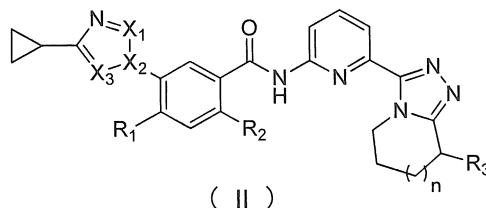
Bảng 3. Các kết quả thử nghiệm được động học

Hợp chất	Sự tiếp xúc (nM·giờ)	Độ sinh khả dụng
WX002	408566	156%
WX017	59396	165%
WX018	53367	102%

Kết luận thử nghiệm: Các hợp chất theo sáng chế có sự tiếp xúc và độ sinh khả dụng cao trên chuột.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (II), muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó,



ít nhất một trong số X_1 , X_2 và X_3 là N, phần còn lại là CH;

n được chọn từ 0 hoặc 1;

R_1 được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} heteroalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R_2 được chọn từ H, F, Cl, Br, I;

R_3 được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 ;

R được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy và heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R';

R' được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, I, OH, NH_2 và C_{1-3} alkyl;

mỗi "hetero" trong C_{1-4} heteroalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh và heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -NH-, N-, -O-, và -S-;

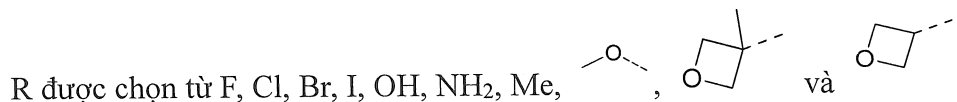
trong các trường hợp bất kỳ trên đây, số lượng của nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ 1, 2 hoặc 3.

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

R được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm Me,

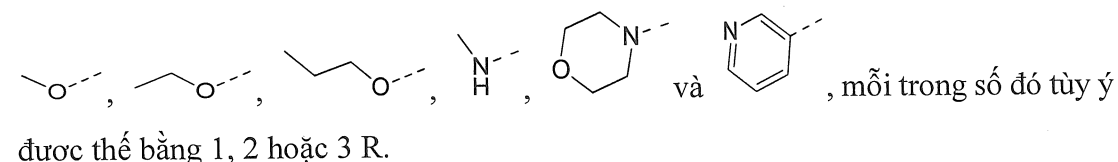
và , mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R'.

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

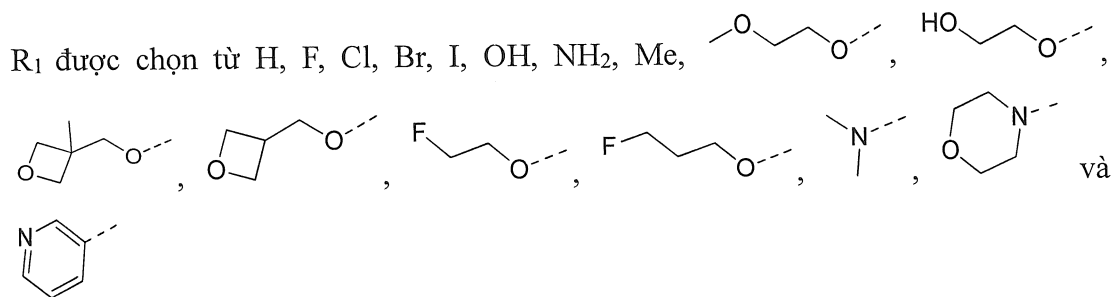


4. Hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó, R₁ được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkylamino, morpholiny1 và pyridyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

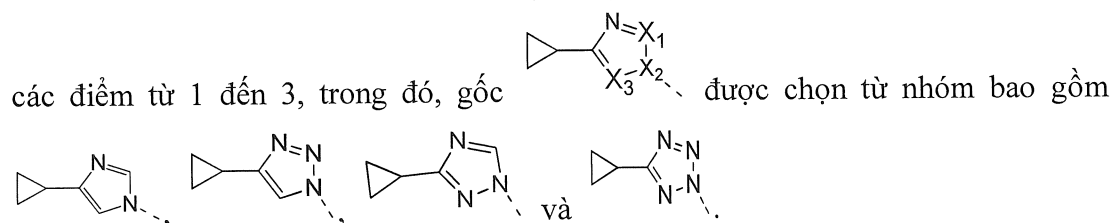
5. Hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó theo điểm 4, trong đó, R₁ được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm Me,



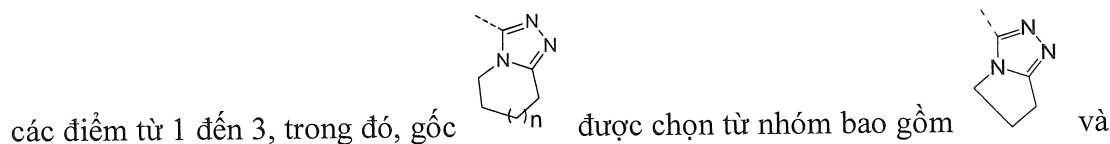
6. Hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó theo điểm 5, trong đó,

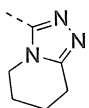


7. Hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó theo điểm bất kỳ trong

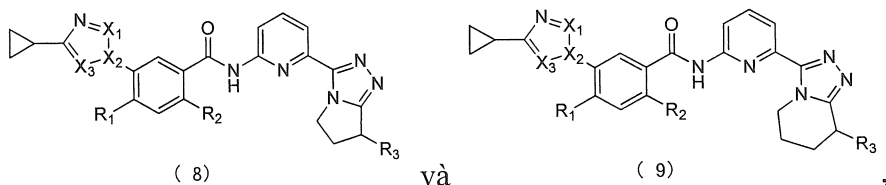


8. Hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó theo điểm bất kỳ trong





9. Hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 được chọn từ nhóm bao gồm:

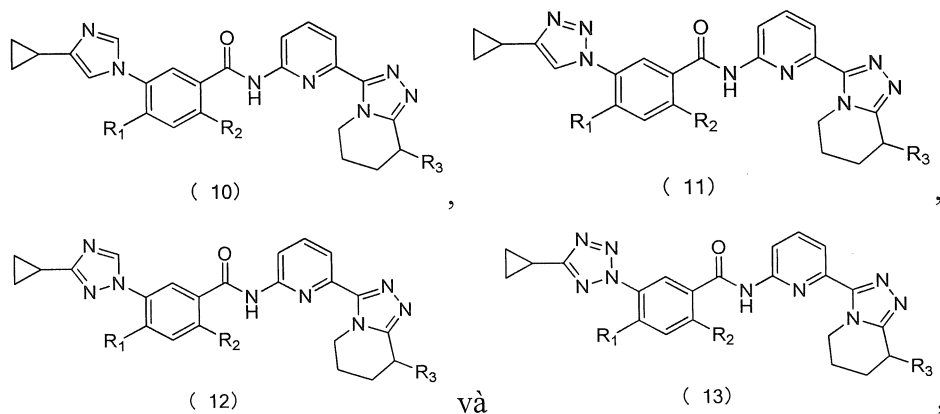


trong đó,

X_1 , X_2 , X_3 , R_2 và R_3 được xác định như trong điểm 1;

R_1 được xác định như trong điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 4 đến 6.

10. Hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó theo điểm 9, mà được chọn từ nhóm bao gồm:

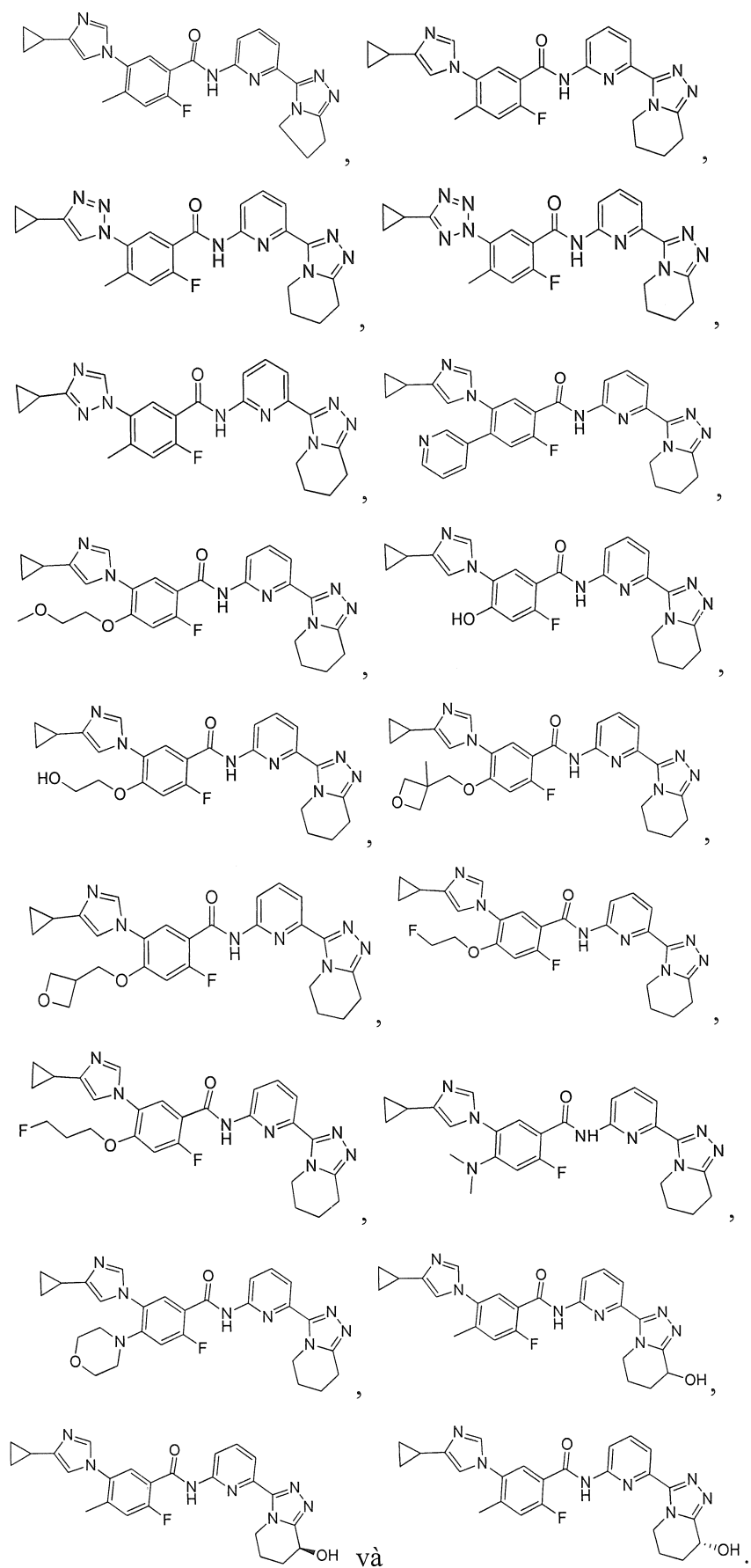


trong đó,

R_2 và R_3 được xác định như trong điểm 1;

R_1 được xác định như trong điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 4 đến 6.

11. Hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất hỗ biến của nó được chọn từ nhóm bao gồm:



12. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 11 làm thành phần hoạt tính, và chất mang dược dụng.