



(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)



1-0041242

(51)^{2020.01} C07D 249/06; A61K 31/5377; A61K 31/551; C07D 405/12; C07D 401/12; C07D 403/10; A61K 31/496; A61P 35/02 (13) B

(21) 1-2020-06669

(22) 25/12/2018

(86) PCT/CN2018/123500 25/12/2018

(87) WO 2019/205687 31/10/2019

(30) 201810365880.0 23/04/2018 CN

(45) 25/09/2024 438

(43) 25/03/2021 396

(73) CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY (CN)

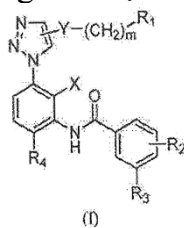
No. 639 Longmian Avenue, Jiangning Nanjing, Jiangsu 211198, China

(72) YOU, Qidong (CN); GUO, Xiaoke (CN); LI, Dongdong (CN); CHEN, Weilin (CN); WANG, Zhihui (CN).

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

(54) CHẤT ỨC CHẾ TƯƠNG TÁC PROTEIN-PROTEIN PHENYL TRIAZOL MLL1-WDR5 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược, cụ thể là đề cập đến chất ức chế tương tác protein-protein phenyl triazol MLL1-WDR5 (I) và phương pháp điều chế nó, và các thí nghiệm dược lực học chứng minh rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế tương tác protein-protein MLL1-WDR5 tương đối mạnh.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược, cụ thể hơn, là đối với lớp chất ức chế tương tác protein-protein phenyl triazol MLL1-WDR5, việc điều chế nó và ứng dụng trong dược phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự methyl hóa histon đóng vai trò chính trong nhiều quá trình sinh học và là nội dung nghiên cứu chính trong lĩnh vực điều hòa biểu sinh. Sự chuyển vị và tái sắp xếp gen methyl transferaza MLL1 đối với histon H3K4 có thể dẫn đến bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp (MLL1, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính và bệnh bạch cầu dạng lympho cấp tính). Khoảng 10% bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu có sự tái sắp xếp gen MLL1. Sau khi sắp xếp gen MLL1, nó dung hợp với các protein chaperon khác để tạo ra các protein dung hợp, và protein dung hợp MLL sinh ung thư này được biểu hiện. Protein dung hợp này có thể tương tác với các yếu tố kéo dài liên quan đến ARN polymeraza II (Pol II) để tạo ra siêu phức chất kéo dài (SEC). Phức chất này có thể dẫn đến sự biểu hiện bất thường của gen Hox do MLL1 điều hòa, sự bất thường này gây ra một loạt các hậu quả nghiêm trọng cảm ứng sự khởi phát bệnh bạch cầu MLL.

Sự tái sắp xếp gen MLL1 diễn ra trên một alen và MLL1 kiểu dại vẫn có mặt. Khi alen MLL1 kiểu dại bị bất hoạt, protein dung hợp MLL đơn độc sẽ không dẫn đến bệnh bạch cầu, và hoạt tính enzym của MLL1 kiểu dại là cần thiết cho protein dung hợp MLL1 gây ra bệnh bạch cầu. Do đó, việc ức chế đặc hiệu hoạt tính enzym của MLL1 kiểu dại sẽ chữa khỏi bệnh bạch cầu.

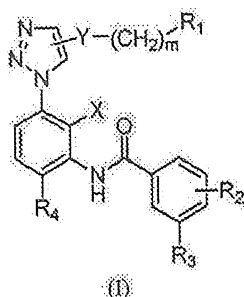
Hoạt tính xúc tác trên sự methyl hóa H3K4 bởi MLL1 đơn độc là rất yếu và có thể chỉ dẫn đến monomethyl hóa; hoạt tính xúc tác cải thiện đáng kể khi có sự tạo thành phức chất xúc tác có lõi MLL1, nhất là hoạt tính xúc tác trên H3K4me2. Kiểu (motif) WIN ở đầu tận cùng C của MLL liên kết với WDR5, RbBP5, Ash2L và DPY30 tạo ra các phức chất. MLL1 tương tác với WDR5 trực tiếp thông qua kiểu WIN ở đầu tận cùng C, để làm

trung gian cho tương tác giữa vùng (miền) xúc tác của MLL1SET và các phức chất protein khác. Khi WDR5 bị bất hoạt, mức H3K4me2/3 giảm và mức biểu hiện gen Hox giảm.

Do đó, sử dụng phân tử nhỏ để ngăn cản tương tác protein-protein MLL1-WDR5 là phương pháp hữu hiệu để ức chế hoạt tính enzym MLL1 và làm giảm mức biểu hiện gen Hox và Meis-1 và ngăn chặn sự tiến triển của bệnh bạch cầu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất phân tử nhỏ mà điều hòa các tương tác protein-protein MLL1-WDR5, thông qua việc ngăn cản chúng, nó ức chế hoạt tính enzym xúc tác, giảm điều hòa mức methyl hóa của H3K4, và mức biểu hiện gen của các gen Hox và Meis-1, việc này dẫn đến cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào gây bệnh bạch cầu cho các ứng dụng điều trị bệnh bạch cầu. Cấu trúc của hợp chất theo sáng chế là:



Trong đó, X là các nhóm hydro, methyl, metoxy hoặc halogen;

Y là $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{CONR}_6-$ hoặc $-\text{NR}_7\text{CO}-$, trong đó, R_5 , R_6 và R_7 độc lập là hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyl được thế, phenyl hoặc phenyl được thế, các nhóm được thế là các nhóm halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, hydroxy, dexyl, carboxy, xyano, triflometyl hoặc imidazolyl;

m là 0~6;

R_1 là các nhóm hydro, amino, hydroxy, dexyl, carboxy, xyano, $-\text{CONH}_2$, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, phenyl, phenyl được thế, dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được thế hoặc không được thế, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ hoặc $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, trong đó R_8 là hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, phenyl hoặc phenyl được thế, R_9 là amino,

hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, phenyl hoặc phenyl được thế, dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được thế hoặc không được thế, R₁₀ và R₁₁ độc lập là các nhóm hydro, C₁-C₄ alkyl, phenyl hoặc phenyl được thế, dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được tạo ra bằng cách liên kết R₁₀ và R₁₁, các nhóm thế đã nêu là các nhóm halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, hydroxy, dexyl, carboxy, xyano, triflometyl hoặc imidazolyl;

R₂ là halogen được thế hai lần hoặc được thế ba lần, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, triflometyl, nitro hoặc xyano;

R₃ là amino, metylamino, aminometyl, hydroxy, hydroxymetyl, dexyl hoặc -CONH₂;

R₄ là N-metylpiperazin, 1,2-dimetyl piperazin hoặc N-metylhomopiperazin.

X tốt hơn là các nhóm hydro, flo, clo hoặc alkyl.

Y tốt hơn là các nhóm -NR₅-, CONR₆- hoặc -NR₇CO-; R₅, R₆ và R₇ độc lập là hydro, alkyl, etyl, propyl, xyclopropyl hoặc isopropyl.

Y còn tốt hơn là nhóm -NR₅-, -CONR₆- hoặc -NR₇CO-; R₅, R₆ và R₇ độc lập là nhóm phenyl được thế, trong đó các nhóm thế là metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, xyclopropyl, metoxy, xyano, halogen, triflometyl hoặc imidazolyl.

Các nhóm dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được thế hoặc không được thế đã nêu tốt hơn là azaxyclopropyl, azaxyclin, tetrahydropyrol, piperidin, xycloheximit, lactam, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, morpholin, 1,4-oxazinidin, hexahydropyridazin, imidazolin, imidazolium, piperazin, phần tử thế là halogen, metyl, etyl, phenyl, hydroxy, amino, hydroxymetyl hoặc aminometyl.

R₁ tốt hơn là -NR₈COR₉, -CONR₁₀R₁₁ hoặc -NR₁₀R₁₁, trong khi R₈, R₉, R₁₀ và R₁₁ là các nhóm C₁-C₄ alkyl.

R₂ tốt hơn là thế ba lần, trong đó các nhóm thế là các nhóm flo, clo, brom, metyl, metoxy, nitro, triflometyl hoặc xyano.

Sáng chế còn bao gồm các muối dược dụng của hợp chất (I) và solvat của nó, mà đều có chức năng dược lý giống như hợp chất (I).

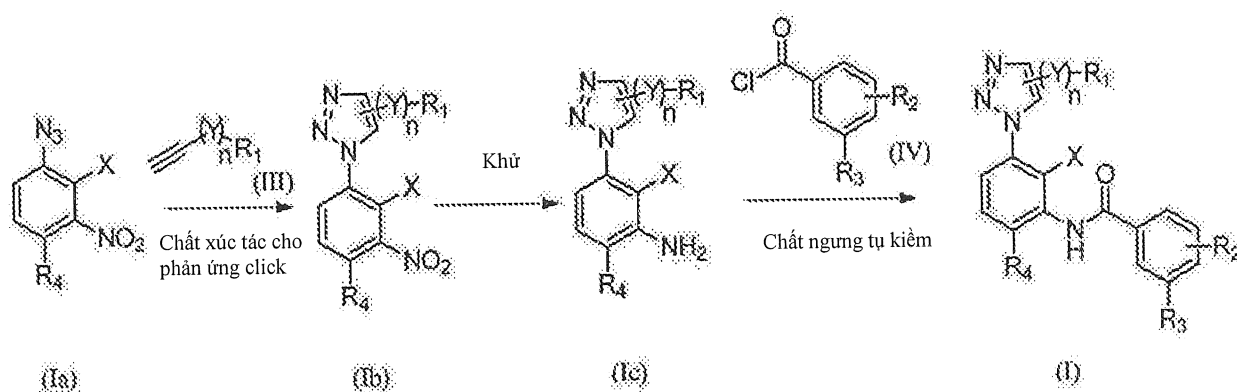
Sáng chế đề xuất thuốc kết hợp, thuốc này bao gồm hợp chất (I) hoặc các muối dược dụng của nó, hoặc solvat, và một hoặc nhiều chất mang dược dụng, chất pha loãng và tá dược.

Sáng chế còn đề xuất các ứng dụng có sử dụng hợp chất (I) hoặc các muối dược dụng của nó hoặc solvat để bào chế thuốc để điều trị các bệnh có trung gian enzym thông qua việc ức chế tương tác protein-protein MLL1-WDR5, các bệnh đã nêu là bệnh bạch cầu kiểu dung hợp gen MLL mà có thể điều trị được thông qua việc ức chế hoạt tính enzym MLL1.

Liều lượng của hợp chất theo sáng chế được sử dụng lâm sàng là 0,01mg~1000mg/ngày, mà có thể lệch khỏi giới hạn này theo mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc pha chế khác nhau.

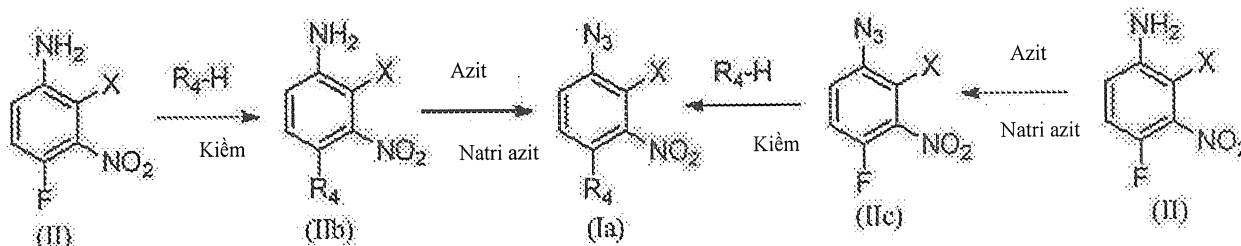
Trong một số ứng dụng ưu tiên, các hợp chất dựa trên hợp chất (I) có thể chứa các nhóm bazơ tương xứng để tạo ra muối. Các muối tiêu biểu bao gồm muối của axit vô cơ, muối của axit hữu cơ, hydrobromua và muối của axit sulfuric; muối hữu cơ dược dụng, bao gồm các muối axetat, trifloaxetat, lactat, suxinat, fumarat, maleat, xitrat, metansulfonat, p-benzoat và p-toluensulfonat.

Trong khi đó, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất liên quan đến hợp chất (I), bao gồm các bước sau:



Trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y và n là như được xác định trước đó;

Trong đó hợp chất trung gian Ia có thể thu được thông qua con đường tổng hợp sau,



Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là thí nghiệm RT-PCR đối với ví dụ ứng dụng 7 để thể hiện mức biểu hiện gen Hoxa9 và Meis-1 giảm trong tế bào.

Fig. 2 là thí nghiệm Western Blot đối với ví dụ ứng dụng 7 để thể hiện các tác dụng trên hoạt tính enzym của MLL1 trong tế bào.

Fig. 3 là so sánh độc tính của các hợp chất theo sáng chế với một số hợp chất trong bài báo 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây là một số thử nghiệm dược lực học và kết quả của hợp chất theo sáng chế:

Hoạt tính enzym của MLL1 được xác định bởi các tương tác protein-protein MLL1 và WDR5; hoạt tính enzym của MLL1 ảnh hưởng đến mức độ axetyl hóa H3K4. Mức độ axetyl hóa H3K4 tăng bất thường trong bệnh bạch cầu kiểu dung hợp MLL, trong khi các mức biểu hiện gen Hox và Meis-1 xuôi dòng tăng bất thường. Khi các tương tác protein-protein MLL1-WDR5 được ức chế, hoạt tính xúc tác của MLL1 giảm, mức độ axetyl hóa H3K4 giảm, các mức biểu hiện Hox và Meis-1 giảm, (việc này) ức chế sự tăng sinh tế bào gây bệnh bạch cầu.

Hợp chất biphenyl DDO-2084 được thông báo là có thể ức chế các tương tác protein-protein MLL1-WDR5, làm giảm hoạt tính xúc tác của MLL1, giảm điều hòa mức biểu hiện của chất ức chế phân tử nhỏ từ các gen Hox và Meis-1 (Eur. J. Med.

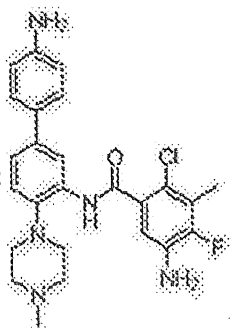
Chem. 2016, 124, 480-489.), trong đó DDO-2084 là hợp chất được sử dụng làm đối chứng dương tính.

Bảng 1: Hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế trên các tương tác protein-protein MLL1-WDR5 và hoạt tính sinh học liên quan

Số thứ tự hợp chất trong ví dụ ứng dụng ^a	Hoạt tính ức chế PPI		Giảm điều hòa mức biểu hiện của Hox và Meis-1
	MLL1- WDR5 (nM)	Ức chế mức độ axetyl hóa H3K4	
1	<80	Có	Có
2	<50	Có	Có
3	<10	Có	Có
4	<10	Có	Có
5	<10	Có	Có
6	<10	Có	Có
7	<10	Có	Có
8	<10	Có	Có
9	<50	Có	Có
10	<10	Có	Có
12	<80	Có	Có
13	<80	Có	Có
14	<10	Có	Có
15	<10	Có	Có
16	<10	Có	Có
17	<50	Có	Có
18	<50	Có	Có
19	<50	Có	Có
21	<80	Có	Có
22	<10	Có	Có

23	<50	Có	Có
24	<50	Có	Có
25	<50	Có	Có
DDO-2084 ^b	88,7±4,9	Có	Có

^a Chỉ ví dụ ứng dụng đối với cấu trúc hợp chất cụ thể; ^b Cấu trúc của DDO-2084:



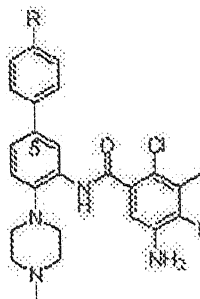
Như được thể hiện trong bảng 1, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế tương đối mạnh trên các tương tác protein-protein MLL1-WDR5.

Trong khi đó, các thí nghiệm RT-PCR ở cấp độ tế bào được thực hiện với một số hợp chất theo sáng chế, với kết quả được nêu trong bảng 1 về việc một số hợp chất có ức chế mức biểu hiện gen Hox và Meis-1 xuôi dòng hay không. Kết quả cho thấy rằng tất cả các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế trên các tương tác protein-protein MLL1-WDR5 đều có thể có ức chế mức biểu hiện gen Hox và Meis-1 xuôi dòng. Kết quả ức chế ở cấp độ tế bào của một số hợp chất đối với mức biểu hiện gen Hox và Meis-1 xuôi dòng được vẽ trên Fig. 1, trong đó Fig. 1 cho thấy, mức ức chế của hợp chất trong ví dụ ứng dụng 7 ở 2,5 μ M đạt đến mức giống như mức ức chế của đối chứng dương tính DDO-2084 ở 5 μ M, trong khi tác dụng của nó từ ví dụ ứng dụng 7 là tốt hơn so với tác dụng của DDO-2084 ở cùng mức 5 μ M.

Ngoài ra, thí nghiệm thẩm tách protein ở cấp độ tế bào được thực hiện với một số hợp chất theo sáng chế, với kết quả được nêu trong bảng 1 về việc một số hợp chất theo sáng chế có ức chế mức độ axetyl hóa H3K4 hay không. Kết quả cho thấy rằng tất cả các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế trên các tương tác protein-protein MLL1-WDR5 đều giảm điều hòa mức độ axetyl hóa H3K4. Mức ức chế hoạt tính xúc tác của MLL1 ở cấp độ tế bào đối với một số hợp chất được vẽ trên Fig. 2. Như Fig. 2 thể hiện,

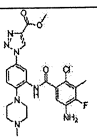
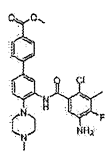
ví dụ ứng dụng 7 có thể ức chế hoạt tính xúc tác của MLL1 theo cách phụ thuộc liều để làm giảm mức biểu hiện của H3K4me1/2/3, và cho thấy rằng kết quả từ ví dụ ứng dụng 7 là tốt hơn so với kết quả của DDO-2084 ở cùng nồng độ 10 μ M.

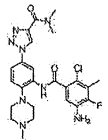
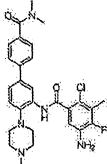
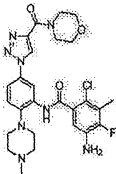
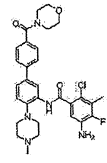
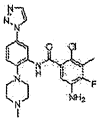
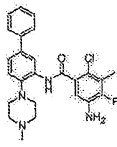
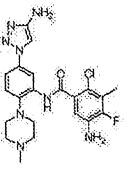
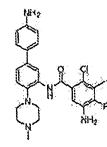
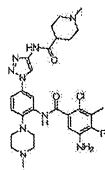
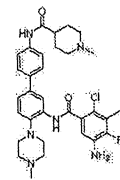
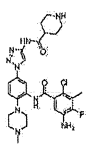
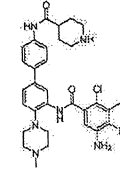
Ngoài ra, bài báo đã công bố (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489. Dưới đây gọi là bài báo 1) đã thông báo một loạt các chất ức chế biphenyl trên các tương tác

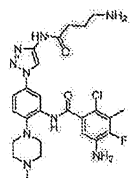


protein-protein MLL1-WDR5, có cấu trúc: , trong khi các hợp chất theo sáng chế khác với chúng bằng cách thay đổi các cấu trúc về cách hai vòng benzen liên kết với nhau, trong đó vị trí 5 được liên kết bởi các nhóm triazol, các thay đổi như vậy làm tăng độ tan trong nước một cách đáng kể của các hợp chất theo sáng chế, làm giảm độc tính của các hợp chất mà vẫn giữ được hoạt tính ức chế MLL1-WDR5 ban đầu. Các tác giả sáng chế đã chọn một số hợp chất biphenyl theo bài báo 1 và một số hợp chất biphenyl chưa công bố cho các thử nghiệm về độ tan và độc tính sử dụng các phương pháp thử nghiệm tương tự theo sáng chế, và kết quả là như sau:

Bảng 2: So sánh hoạt tính đích và độ tan của một số hợp chất theo sáng chế và một số hợp chất trong bài báo 1

Số thứ tự và cấu trúc của hợp chất theo sáng chế	Hoạt tính ức chế PPI MLL1-WDR5 (nM)	Độ tan (pH=7,4) μ g/mL	Cấu trúc của một số hợp chất từ công bố (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480- 489.)		
			Hoạt tính ức chế PPI MLL1-WDR5 (nM)		Độ tan (pH=7,4) μ g/mL
 Ví dụ ứng dụng 1	67,8	20		70,0	1,9

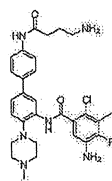
	33,9	170		73,0	21
Ví dụ ứng dụng 3					
	11,2	200		55,6	27
Ví dụ ứng dụng 4					
	65,7	30		47,9	3,1
Ví dụ ứng dụng 11					
 Ví dụ ứng dụng 13	90,3	110		88,7	9,5
	6,0	630		6,5	54
Ví dụ ứng dụng 14					
	12,3	1235		8,5	125
Ví dụ ứng dụng 15					



6,7

1303

Ví dụ ứng
dụng 16



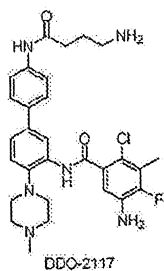
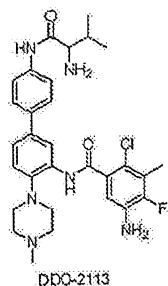
7,6

110

Lưu ý từ việc so sánh số liệu trong bảng 2 đối với các hợp chất rắn, khi các nhóm còn lại vẫn giữ nguyên, việc thay thế các vòng benzen bằng các nhóm triazol theo sáng chế vẫn giữ được hoạt tính hướng đích và cải thiện độ tan trong nước một cách đáng kể.

Trong khi đó, các thử nghiệm độc tính hơi cấp được thực hiện để đánh giá độ an toàn của một số hợp chất theo sáng chế ở chuột nhắt. Một số hợp chất triazol theo sáng chế (ví dụ ứng dụng 4, 6, 7, 16 và 22) và các hợp chất DDO-2113 và DDO-2117 theo bài báo 1 được dùng bằng cách tiêm qua đường trong màng bụng ở 80mg/kg cho chuột nhắt balb/c cái, 6 con/nhóm, trong 10 ngày liên tiếp để quan sát sự sống còn và thay đổi thể trọng trung bình của chuột. Như được thể hiện trên Fig. 3, không có trường hợp nào chết sau khi định liều trong 10 ngày đối với một số hợp chất theo sáng chế (các ví dụ ứng dụng 4, 6, 7, 16 và 22) với thể trọng tăng không đáng kể, trong khi sau khi định liều bằng các hợp chất DDO-2113 và DDO-2117 theo bài báo này (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.), tất cả các con đều chết sau khi định liều trong 5 ngày bằng DDO-2113 ở 80mg/kg và các con dùng DDO-2117 có thể trọng giảm rõ rệt. Việc so sánh sự sống còn sau định liều và thay đổi thể trọng trung bình, mà không có trường hợp nào chết sau khi định liều trong 10 ngày bằng các hợp chất triazol theo sáng chế với thể trọng tăng không đáng kể trái ngược với có các trường hợp chết và thể trọng giảm sau khi định liều bằng loạt hợp chất diphenyl DDO-2113 và DDO-2117, chỉ ra độ an toàn định liều rất tốt của phenyltriazol theo sáng chế.

Trong đó, DDO-2113 và DDO-2117 là các hợp chất theo bài báo 1 có các cấu trúc sau:



Các thí nghiệm chống tăng sinh được thực hiện với các tế bào gây bệnh bạch cầu với một số hợp chất theo sáng chế. Bảng 3 nêu kết quả đánh giá hoạt tính chống tăng sinh đối với một số hợp chất theo sáng chế được thực hiện với các tế bào gây bệnh bạch cầu cấp tính, trong đó MV4-11 là bạch cầu mono gây bệnh bạch cầu cấp tính ở người, Molm-13 là tế bào gây bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính ở người, và K562 là tế bào gây bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính ở người. Bảng 3 chỉ ra rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế rất tốt các loại tế bào gây bệnh bạch cầu khác nhau.

Bảng 3: Hoạt tính chống tăng sinh của một số hợp chất theo sáng chế trên tế bào gây bệnh bạch cầu

Số thứ tự hợp chất trong ví dụ ứng dụng ^a	GI ₅₀ /μM (MV-411)	GI ₅₀ /μM (Molm-13)	GI ₅₀ /μM (K562)
1	8,9±0,3	11,8±0,9	ND
3	44,6±1,3	22,8±5,5	>100
4	10,5±2,0	ND ^b	34,4±0,9
5	15,1±1,2	13,0±0,6	27,5±2,8
6	10,9±0,2	8,2±0,6	10,4±0,7
7	8,0±1,2	9,9±1,9	12,9±0,4
8	17,8±3,6	11,9±1,5	34,1±1,2
9	27,4±2,1	ND ^b	35,8±2,7
10	13,5±1,2	13,5±1,2	13,5±1,2
11	13,5±1,5	13,5±1,5	13,5±1,5
12	23,2±3,2	ND ^b	ND ^b
13	10,1±1,3	9,2±1,4	10,5±2,0

14	9,5±1,0	11,0±2,0	14,1±1,3
15	14,3±1,7	18,5±1,9	12,9±0,2
16	15,1±0,9	ND ^b	15,0±0,8
17	10,4±1,1	7,3±0,8	21,3±2,4
18	11,2±1,3	15,4±2,2	ND ^b
19	13,7±1,4	16,8±2,0	13,5±1,2
20	8,6±0,6	10,1±1,3	10,5±2,0

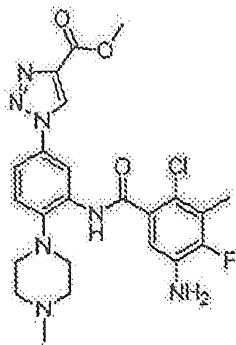
21	12,7±0,8	7,7±0,9	10,5±0,8
22	9,5±0,4	11,2±0,8	10,9±0,7
23	ND ^b	17,9±1,6	27,7±0,3
24	11,3±0,7	12,9±0,9	13,5±2,2
25	10,9±0,9	8,5±0,7	11,3±0,7
DDO-2084	17,7±2,3	ND ^b	50,5±5,5

^a Chỉ ví dụ ứng dụng đối với các cấu trúc hóa học; ^b ND chỉ việc không được thử nghiệm;

Các hợp chất phenyl triazol theo sáng chế có hoạt tính ức chế tương đối mạnh trên các tương tác protein-protein MLL1-WDR5, làm giảm hoạt tính xúc tác của MLL1 MLL1 ở cấp độ tế bào, giảm điều hòa mức biểu hiện gen Hox và Meis-1 và cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào gây bệnh bạch cầu, và các hợp chất phenyl triazol theo sáng chế cho thấy độ tan trong nước và an toàn dược lý rất tốt, và có thể được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ ứng dụng 1



1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3-metyl benzoylamino)-4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-metyl triazol-4-carboxylat

[0060] Điều chế 4-(4-metyl piperazin-1-yl)-3-nitroanilin (IIb):

Hòa tan 4-flo-3-nitroanilin (II) (6g, 38,4mmol) trong 50mL axetonitril, thêm N-metyl piperazin (5,8 g, 6,3mL, 57,6mmol) và N, N-diisopropyletylamin (9,5mL, 57,6mmol), và gia nhiệt và hồi lưu trong 12 giờ. Chất thô thu được sau khi quay khô và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan:metanol=20:1) thu được chất rắn màu nâu đỏ (8,9g, 97,8%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,06(d, J=8,6Hz, 1H), 6,76(s, 1H), 6,69(d, J=8,5Hz, 1H), 5,34(s, 2H), 2,70(t, J=4,4Hz, 4H), 2,27 (br s, 4H), 2,09 (s, 3H). m/z (EI-MS): 259.1 [M+Na] $^+$.

Điều chế 1-(4-azido-2-nitrophenyl)-4-metyl piperazin (Ia):

Hòa tan 4-(4-metyl piperazin-1-yl)-3-nitroanilin (IIb) (4,0g, 17,0mmol) trong 100mL 2M/HCl, giảm nhiệt độ xuống 0°C, thêm bằng cách nhỏ giọt 10mL dung dịch nước natri nitrit (1,76g, 25,5mmol), khuấy trong 30 phút ở 0°C, thêm bằng cách nhỏ giọt 10mL dung dịch nước natri azit (2,2g, 34,0mmol), khuấy 30 phút ở 0°C và tiếp theo khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được kết tủa bằng 2M/NaOH ở pH=9~10, lọc chân không và sấy khô thu được chất rắn màu nâu đỏ (4,0g, 91,3%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,48(d, J=2,2Hz, 1H), 7,34-7,20(m, 2H), 2,85(t, J=4,7Hz, 4H), 2,31(t, J=4,8Hz, 4H), 2,11(s, 3H). m/z (EI-MS): 261,1 [M+H] $^+$.

Điều chế 1-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)-3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-metyl carboxylat (Ib):

Hòa tan 1-(4-azido-nitrophenyl)-4-metyl piperazin (Ia) (1,0g, 3,8mmol) trong 50mL metanol, thêm methyl propiolat (0,96g, 11,4mmol), đồng (I) iodia (0,07g,

0,38mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,12mL, 0,76mmol), gia nhiệt hồi lưu trong 48 giờ, lọc, cô, và nghiền bằng etyl axetat thu được chất rắn màu nâu đỏ (0,8g, 61,5%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,45(s,1H), 8,36(d,J=2,7Hz,1H), 8,11-8,01(m, 1H), 7,42(d,J=9,1 Hz, 1H), 3,80(s, 3H), 2,99 (t,J=5,4Hz,4H), 2,35 (t,J=5,2Hz,4H), 2,13(s, 3H).m/z(EI-MS);369,2[M+Na] $^+$.

Điều chế 1-(3-amino-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-metyl triazol-4-metyl carboxylat (Ic):

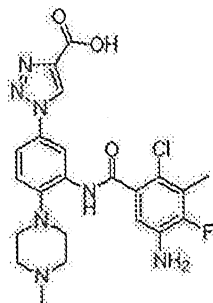
Hòa tan 1-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-metyl triazol-4-metyl carboxylat (Ib) (3,8g, 12,0mmol) trong 50mL metanol, thêm Pd/C với lượng xúc tác, bơm hydro, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ, cô bằng cách lọc trong chân không thu được chất rắn màu hồng (3,0g, 78,9%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,28(s,1H), 7,28(d,J=1,9Hz, 1H), 7,07 (d,J=1,9Hz, 2H), 5,15 (s,2H), 3,90 (s,3H), 2,87(t,J=4,5Hz,4H), 2,53 (br s, 4H), 2,26 (s,3H),m/z(ESI-MS):317,1763 [M+H] $^+$.

Điều chế 1-(3-(5-amino- 2-clo-4-flo-3-metylbenzoylamino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1, Metyl 2,3-triazol-4-carboxylat (1):

Hòa tan 1-(3-amino-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-metyl carboxylat (Ic) (1,7g, 5,3mmol) trong 100mL diclometan khan, thêm pyridin (0,43mL, 5,3mmol), thêm 20mL dung dịch diclometan chứa 2-clo-3-metyl-4-flo-5-nitrobenzoyl clorua (1,6g, 6,4mmol) từng giọt trong bể nước đá, khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc trong chân không và sấy khô thu được chất rắn màu vàng nhạt; hòa tan chất rắn màu vàng nhạt này (2,6g, 4,9mmol) trong etyl axetat, thêm thiếc (II) clorua (5,5g, 24,4mmol), gia nhiệt và hồi lưu trong 3 giờ trước khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng 100mL etyl axetat, trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa đến khi không còn kết tủa thêm dạng gel màu trắng, lọc trong chân không, rửa bánh lọc bằng etyl axetat đến khi không còn hấp thụ tia cực tím, chiết phần lọc bằng etyl axetat đến khi không còn hấp thụ tia cực tím, kết hợp các pha hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat khan, cô thu được sản phẩm thô, nghiền bằng etyl axetat, lọc trong chân không thu được chất rắn màu trắng xám 1 (2,3g, 93,9%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,52-9,45(m,2H), 8,69(s,1H), 7,73(dd,J=8,7,2,7Hz, 1H), 7,46(d,J=8,6Hz, 1H), 6,92(d,J=9,2Hz, 1H), 5,53 (s,2H), 3,92

(s, 3H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,51 (br s, 4H), 2,28 (d, J=2,6Hz, 3H), 2,24 (s, 3H). (EI-MS):502,9[M+H]⁺.

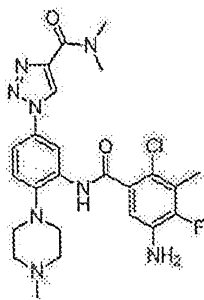
Ví dụ ứng dụng 2



Điều chế axit 1-(3-(5-amino-2-clo-3-metylbenzoylamino)-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic (2)

Hòa tan 1-(3-(5-amino-2-clo-3-metylbenzoylamino)-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-metyl format (1) (2,3g, 4,6mmol) trong THF, thêm dung dịch lithi hydroxit (1M, 15mL), khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng, quay đến khô để loại bỏ THF tiếp theo là axit hóa sử dụng axit cloric 2M thu được chất rắn màu trắng (1,7g, 80,4%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)δ 9,52-9,45(m,2H), 8,69(s,1H), 7,73(dd,J=8,7,2,7Hz, 1H), 7,46(d,J=8,6Hz, 1H), 6,92(d,J=9,2Hz, 1H), 5,53 (s,2H), 3,92 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,50 (br s, 4H), 2,28 (d, J=2,6Hz, 3H), 2,24 (s, 3H). (EI-MS):488,9[M+H]⁺.

Ví dụ ứng dụng 3

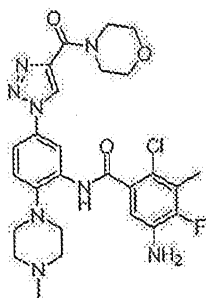


Điều chế 1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3-metylbenzoylamino)-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)-N, N-dimetyl-1H-1,2,3 triazol-4-carboxamit (3):

Hòa tan axit 1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3-metylbenzoylamino)-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic (2) (0,18g, 0,36mmol) trong

10mL DMF, thêm BOP (0,32g, 0,72mmol), trimetylamin (0,10mL, 0,72mmol) và dimetylamin hydroclorua (58,7mg, 0,72mmol), khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 50mL etyl axetat, loại bỏ DMF bằng natri clorua bão hòa, làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat khan, làm khô dung môi hữu cơ bằng cách quay thu được sản phẩm thô, tách và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Diclometan:metanol=50:1) thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 78,4%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,59(s,1H), 9,18(s,1H), 8,63(d, J=2,5Hz, 1H), 7,71(dd, J=8,6,2,6Hz, 1H), 7,42(d, J=8,6Hz, 1H), 6,83(d, J=9,2Hz, 1H), 5,50 (s,2H), 3,11 (br s, 10H), 3,02 (s, 3H), 2,70-2,69(m, 4H), 2,24 (d, J=2,5Hz, 3H). (EI-MS):515,9[M+H] $^+$.

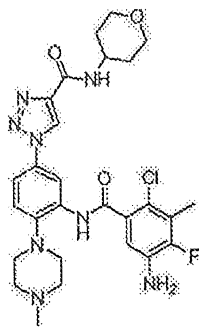
Ví dụ ứng dụng 4



Điều chế 5-amino-2-clo-4-flo-3-metyl-N-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-(4-((morpholin-4-cacbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)benzamid (4):

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế dimetylamin hydroclorua bằng morpholin thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 67,5%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,61(s,1H), 9,24(s,1H), 8,64(d, J=2,5Hz, 1H), 7,73(dd, J=8,6,2,6Hz, 1H), 7,44(d, J=8,6Hz, 1H), 6,86(d, J=9,2Hz, 1H), 5,52 (s,2H), 4,06 (s,2H), 3,68 (s,6H), 3,12 (br s, 8H), 2,69 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6Hz, 3H). (EI-MS):558,9[M+H] $^+$.

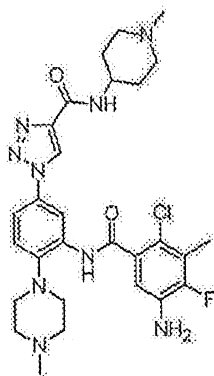
Ví dụ ứng dụng 5



Điều chế 1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3-metylbenzoylamino)-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit:

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế dimetylaminohydroclorua bằng 4-aminotetrahydropyran thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 82,9%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,52(s,1H), 9,26-9,24(m, 1H), 8,65(s,2H), 7,71(d, J=8,7Hz, 1H), 7,42(d, J=9,4Hz, 1H), 6,89(s,1H), 5,53(s, 2H), 4,06(s,1H), 3,9-3,86(m,2H), 2,99(s,6H), 2,71(s,4H), 2,38(s,3H), 2,25(s,3H), 1,71(s,4H). (EI-MS):572,0[M+H] $^+$.

Ví dụ ứng dụng 6

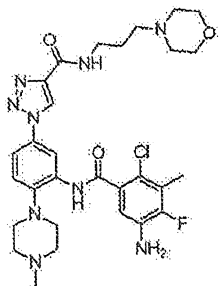


Điều chế 1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3-metylbenzoylamino)-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)-N-(1-metylpipezidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit:

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế dimetylaminohydroclorua bằng 4-amino-1-metylpipezidin thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 49,9%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,48(s,1H), 9,22(s,1H), 8,65(d, J=2,6Hz,1H), 8,52(d, J=8,2Hz,1H), 7,70(dd, J=8,5,2,7Hz,1H), 7,42(d, J=8,6Hz,1H), 6,89(d, J=9,2Hz,1H), 5,54(s,2H), 3,78(s,1H), 2,92(t, J=4,6Hz,4H), 2,82-2,78(m,2H),

2,26(d,J=2,7Hz,3H), 2,22(s,3H), 2,19(s,3H), 2,07-1,86(m,4H), 1,75-1,66(m,4H). (EI-MS):585,0[M+H]⁺.

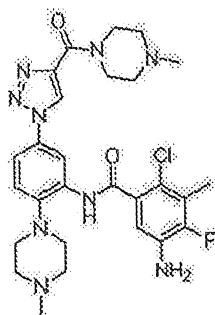
Ví dụ ứng dụng 7



Điều chế 1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3-etyl benzoylamino) 4-(4-metyl piperazin-1-yl)-N-(3-morpholinopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (7):

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế dimethylamino hydroclorua bằng N-(3-aminopropyl)morpholin, và thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 94,2%. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (t, J=5,8Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,7Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,89 (d, J=9,2Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,62 (t, J=4,6Hz, 4H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6Hz, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H). (ESI-MS):615,1[M+H]⁺.

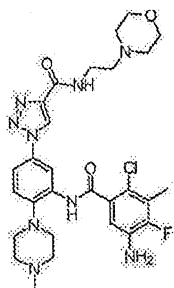
Ví dụ ứng dụng 8



Điều chế 5-amino-2-clo-4-flo-3-etyl-N-(2-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-(4-(metylpipezazin-1-cacbonyl)-1H-1,-1H-1,2,3-triazol-1-yl) Phenyl)-carboxamit (8):

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế dimetylaminohydroclorua bằng N-metylpipezazin thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 94,2%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (t, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=8,6$, $2,7\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,62 (t, $J=4,6\text{Hz}$, 4H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H). (ESI-MS):571,0[M+H] $^+$.

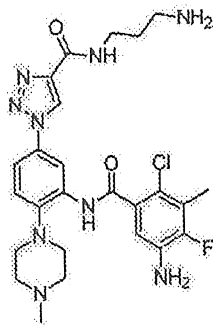
Ví dụ ứng dụng 9



Điều chế 1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3-etyl benzoylamino)-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)-N-(2-Morpholin etyl)- 1H-1,2,3-triazol-4- carboxamit (9):

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế dimetylaminohydroclorua bằng N-aminoetylmorpholin thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 72,5%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,66(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 8,56(t, $J=5,8\text{Hz}$,1H),7,71(dd, $J=8,7$, $2,6\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J=9,2\text{Hz}$,1H),5,54(s,2H),3,58(t, $J=4,6\text{Hz}$,4H),3,44(s,2H),2,96(t, $J=4,8\text{Hz}$,4H),2,59(s,4H),2,54(s,2H),2,44(s,4H),2,30(s,3H),2,26(d, $J=2,6\text{Hz}$,3H). (ESI-MS):601,0[M+H] $^+$.

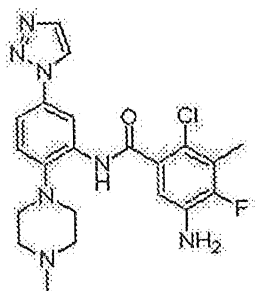
Ví dụ ứng dụng 10



Điều chế 1-(3-(5-amino-2-chloro-4-fluoro-3-ethyl benzoylamino)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-N-(3-aminopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid (10):

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế dimethylamino hydroclorua bằng 1,3-propylen diamin thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 64,5%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,70(s, 1H), 8,45(d, J=2,1Hz, 1H), 7,36(dd, J=7,5,2,0Hz, 1H), 7,25(s, 1H), 6,84(d, J=7,5Hz, 1H), 6,78(d, J=5,7Hz, 1H), 4,13(s, 2H), 3,25-3,19(m, 6H), 2,98(t, J=4,9Hz, 4H), 2,67-2,58(m, 5H), 2,39(s, 3H), 2,19-2,13(m, 2H), 1,14(s, 2H). (ESI-MS):545,0[M+H] $^+$.

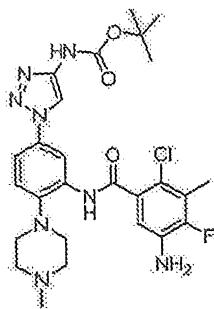
Ví dụ ứng dụng 11



Điều chế 5-amino-2-chloro-4-fluoro-3-metyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl) benzamid (11):

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 1, thay thế ethyl propiolat bằng Trimethyl etynyl silic thu được chất rắn màu trắng xám sau ba bước phản ứng. Hiệu suất của ba bước này là 23,8%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,76-8,68(m, 2H), 8,49(d, J=2,1Hz, 1H), 8,18(d, J=7,5Hz, 1H), 7,27(dd, J=7,5,2,0Hz, 1H), 6,82(d, J=7,5Hz, 1H), 6,75(d, J=5,7Hz, 1H), 4,15(s, 2H), 3,20(t, J=5,1Hz, 4H), 2,98(t, J=5,0Hz, 4H), 2,60(s, 3H), 2,39(s, 3H). (EI-MS):444,9[M+Na] $^+$.

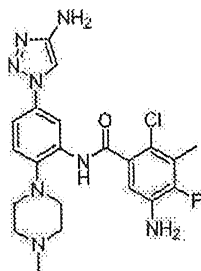
Ví dụ ứng dụng 12



Este tert-butyl(1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3- etyl benzoylamino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) aminometyl (12)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 1, thay thế Metyl propiolat bằng tert-butyl etynyl carbamat thu được chất rắn màu trắng xám sau ba bước phản ứng. Hiệu suất của ba bước này là 20,1%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,70(s,1H), 8,59(d,J=2,0Hz,1H), 8,08(s,1H), 7,25(dd,J=7,5,2,0Hz,1H), 7,18(s,1H), 6,80(dd,J=19,7,6,6Hz,2H), 4,17(s,2H), 3,20(t,J=5,1Hz,4H), 2,98(t,J=5,1Hz,4H), 2,60(s,3H), 2,39(s,3H), 1,50(s,9H). (EI-MS):560,0[M+Na] $^+$.

Ví dụ ứng dụng 13

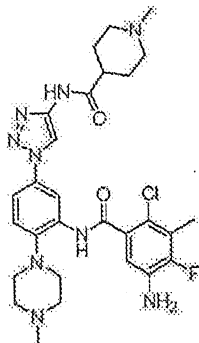


5-amino-N-(5-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-2-clo-4-flo-3-Metylbenzamid (13)

Hòa tan este tert-butyl(1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3- etyl benzoylamino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) aminometyl (1,0g, 2,2mmol) trong 20mL diclometan, thêm 10mL trifloaxetat, khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, điều chỉnh độ pH=8~9 sử dụng natri bicarbonat bão hòa, chiết bằng diclometan, làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat khan và làm khô bằng cách quay thu được chất rắn màu xám. Hiệu suất là 87,3%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,70(s,1H), 8,49(d,J=2,0Hz,1H), 8,08(s,1H), 7,25(dd,J=7,5,2,0Hz,1H), 6,80(d,J=7,5Hz,1H), 6,70(d,J=5,7Hz,1H),

5,80(s,2H), 4,15(s,2H), 3,20(t,J=5,3Hz,4H), 2,98(t,J=5,2Hz,4H), 2,60(s,3H), 2,39(s,3H).
(EI-MS):459,9[M+Na]⁺.

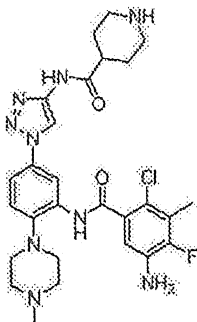
Ví dụ ứng dụng 14



N-(1-(3-(5-amino-2-clo-4-flo-3-etyl benzoylamino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1-metylpiperidin-4-formamit (14)

Hòa tan 5-amino-N-(5-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-2-clo-4-flo-3-metylbenzamid (13) (0,2g, 0,34mmol) trong 5mL DMF, thêm BOP (0,30g, 0,68 mmol), trimetylamin (0,09mL, 0,68mmol) và axit 1-metylpiperidin-4-formic (97,3mg,0,68mmol), khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 50mL etyl axetat, loại bỏ DMF bằng cách rửa bằng natri clorua bão hòa, làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat khan, làm khô dung môi hữu cơ bằng cách quay thu được sản phẩm thô, tách và tinh chế bằng sắc ký trên cột silicagel (diclometan:metanol=20:1) thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 73,9%. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)δ 8,72-8,64(m,2H), 8,08(s,1H), 7,71(s,1H), 7,25(dd,J=7,5,20Hz,1H), 6,87(d,J=7,5Hz,1H), 6,69(d,J=5,7Hz,1H), 4,16(s,2H),3,20(t,J=5,3Hz,4H), 3,05-2,95(m,6H), 2,60(s,3H), 2,50-2,45(m,1H), 2,39-2,37(m,6H), 2,14-2,09(m,2H), 2,05-1,98(m,2H), 1,81-1,70(m,2H). (EI-MS):485,1[M+Na]⁺.

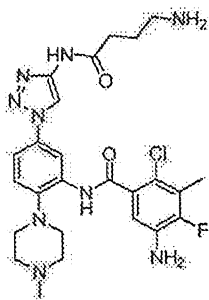
Ví dụ ứng dụng 15



N-(1-(3-(5-amino-2-chloro-4-fluoro-3-methyl benzoylamino)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-Triazopyridin-4-yl) Piperidin-4-formamit (15)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 14, thay thế axit 1-methylpiperidin-4-formic bằng axit 4-piperidinic, thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 88,7%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,70(s,1H), 8,55(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 8,08(s,1H), 7,71(s,1H), 7,26(dd, $J=7,5,2,0\text{Hz}$, 1H), 6,80(dd, $J=23,8,6,6\text{Hz}$, 2H), 4,15(s,2H), 3,27-3,17(m,6H), 2,98(t, $J=5,0\text{Hz}$, 4H), 2,82-2,65(m,3H), 2,60(s,3H), 2,39(s,3H), 2,03-1,96(m,2H), 1,74-1,69(m,2H), 1,22(s,1H). (EI-MS): 571,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

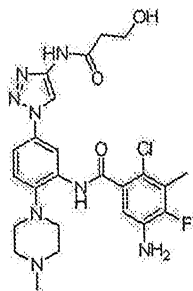
Ví dụ ứng dụng 16



5-amino-N-(5-(4-(4-aminobutyrylamino)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-2-chloro-4-fluoro-3-methyl benzoylamino (16)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 14, thay thế axit 1-methylpiperidin-4-formic bằng axit γ -aminobutyric thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 88,7%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,70(s,1H), 8,08(s,1H), 7,71(s,1H), 7,25(dd, $J=7,5,2,0\text{Hz}$, 1H), 6,80(dd, $J=21,4,6,6\text{Hz}$, 2H), 4,17(s,2H), 4,17(s,2H), 3,20(t, $J=5,1\text{Hz}$, 4H), 3,08-3,04(m,2H), 2,98(t, $J=5,1\text{Hz}$, 4H), 2,60(s,3H), 2,50(t, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 2,39(s,3H), 2,10-2,04(m,2H), 1,19(s,2H). (EI-MS): 571,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

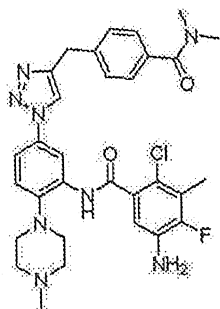
Ví dụ ứng dụng 17



5-amino-2-clo-4-flo-N-(5-(4-(3-Hydroxypropionylamino)- 1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)-3-metyl benzoylamino

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 14, thay thế axit 1-metyl piperidin-4-formic bằng axit 3-Hydroxypropionic thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất là 84,9%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,70(s,1H), 8,57(d,J=2,0Hz,1H), 8,08(s,1H), 7,71(s,1H), 7,25(dd,J=7,5,2,0Hz,1H), 6,80(dd,J=21,8,6,6Hz,2H), 4,36(t,J=5,0Hz,1H), 4,17(s,2H), 3,83-3,79(m,2H), 3,20(t,J=5,1Hz,4H), 2,98(t,J=5,0Hz,4H), 2,60(s,3H), 2,39-2,35(m,5H), (EI-MS): 532,1[M+Na] $^+$.

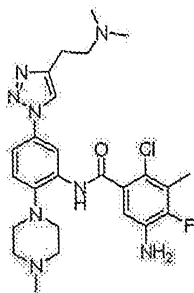
Ví dụ ứng dụng 18



5-amino-2-clo-N-(5-(4-(4-(dimethylaminometyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)-4-flo-3-Metyl benzoyl (18)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 1, thay thế methyl propiolat bằng N,N,- Dimetyl-4-(prop-2-yn-1-yl) thu được chất rắn màu trắng xám trong ba bước. Hiệu suất của ba bước này là 34,4%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,70(s,1H), 8,49-8,44(m,2H), 7,74-7,68(m,2H), 7,56-7,50(m,2H), 7,26(dd,J=7,4,1,9Hz,1H), 6,75(d,J=5,9Hz,1H), 4,16(s,2H), 3,88(d,J=1,2Hz,2H), 3,20(t,J=5,1Hz,4H), 3,0-2,95(m,10H), 2,60(s,3H), 2,38(s,3H). (EI-MS): 606,1[M+Na] $^+$.

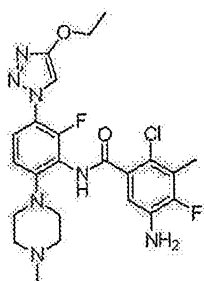
Ví dụ ứng dụng 19



5-amino-2-clo-N-(5-(4-(2-(Dimethylamino)etyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-4-flo-3-Metyl benzoyl (19)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 1, thay thế metyl propiolat bằng N,N,-dimetyl-but-3-alkyn-1-amin thu được chất rắn màu trắng xám trong ba bước. Hiệu suất của ba bước này là 31,6%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,70(s,1H), 8,48(d,J=2,0Hz,1H), 8,28(s,1H), 7,26(dd,J=7,5,2,0Hz,1H), 6,82(d,J=7,5Hz,1H), 6,74(d,J=5,7Hz,1H), 4,15(s,2H), 3,20(t,J=5,1Hz,4H), 2,98(t,J=5,0Hz,4H), 2,71-2,61(m,4H), 2,60(s,3H), 2,40-2,39(m,9H). (EI-MS): 606,1[M+Na] $^+$.

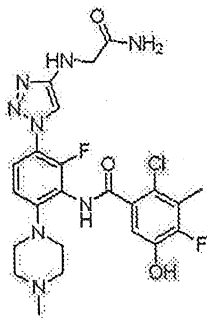
Ví dụ ứng dụng 20



5-amino-2-flo-N-(3-(4-Etoxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-4-flo-3-metyl benzoyl (20)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 1, thay thế 4-flo-3-nitroanilin bằng 2,4-diflo-3-nitroanilin và metyl propiolat bằng etyl etynyl ete thu được chất rắn màu trắng xám trong năm bước. Hiệu suất của năm bước này là 12,8%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,70(s,1H), 7,98(s,1H), 7,30(dd,J=7,5,5,7Hz,1H), 6,74(d,J=5,7Hz,1H), 6,59(d,J=7,5Hz,1H), 4,76-4,72(m,2H), 4,15(s,2H), 3,20(t,J=5,1Hz,4H), 2,98(t,J=5,0Hz,4H), 2,60(s,3H), 2,39(s,3H), 1,56(t,J=8,0Hz,3H). (EI-MS): 507,1[M+Na] $^+$.

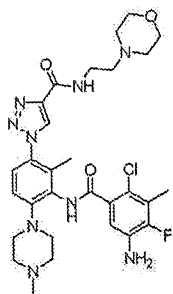
Ví dụ ứng dụng 21



N-(3-(4-((2-amino-2-oxoethyl)amino)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluoro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-2-chloro-4-fluoro-5-hydroxy-3-methyl benzoyl (21)

Sử dụng phương pháp trong ví dụ ứng dụng 1, thay thế 4-fluoro-3-nitroanilin bằng 2,4-difluoro-3-nitroanilin, methyl propiolat bằng 2-(etynylamino) Axetamit và 2-chloro-3-methyl-4-fluoro-5-nitrobenzoyl clorua bằng 2-chloro-3-methyl-4-fluoro-5-hydroxybenzoyl clorua thu được chất rắn màu trắng trong năm phản ứng. Hiệu suất của năm phản ứng này là 9,7%. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 8,70(s,1H), 8,07(d,J=10,4Hz,2H), 7,34-7,24(m,2H), 6,59(d,J=7,5Hz,1H), 5,98(s,2H), 5,93(s,1H), 4,03(s,2H), 3,20(t,J=5,1Hz,4H), 2,98(t,J=5,0Hz,4H), 2,60(s,3H), 2,38(s,3H). (EI-MS): 507,1[M+Na] $^+$.

Ví dụ ứng dụng 22

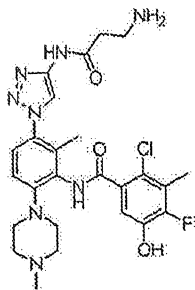


1-(3-(5-amino-2-chloro-4-fluoro-3-methyl benzoylamino)-2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-N-(2-Morpholin ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-formamit (22)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế 4-fluoro-3-nitroanilin bằng 2-fluoro-4-methyl-3-nitroanilin và Dimethylamino hydroclorua bằng N-(2-aminoethyl) Morpholin thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất của sáu bước này là 8,8%. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 8,70(s,1H), 8,52(s,1H), 7,25(s,1H), 7,13(d,J=7,5Hz, 1H), 6,78 (d, J=5,7Hz, 1H), 6,72 (d,J=7,5Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,74(t, J=4,7Hz,4H), 3,55-

3,53(m,2H), 3,20(t,J=5,1Hz, 4H), 2,98(t,J=5,1Hz, 4H), 2,61-2,59 (m, 5H), 2,51(t, J=4,7Hz, 4H), 2,40-2,39(m,6H). (EI-MS): 615,1[M+Na]⁺.

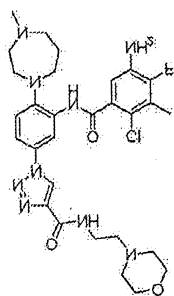
Ví dụ ứng dụng 23



N-(3-(4-(3-aminopropionylamino))-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl-2-chloro-4-fluoro-5-hydroxy-3-methyl benzoyl (23)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 14, thay thế 4-fluoro-3-nitrobenzen bằng 2-fluoro-4-methyl-3-nitrobenzen, 2-chloro-3-methyl-4-fluoro-5-nitrobenzoyl clorua bằng 2-chloro-3-methyl-4-fluoro-5-Hydroxybenzoyl clorua, axit 1-methylpiperidin-4-carboxylic bằng β-alanin thu được chất rắn màu trắng trong sáu bước. Hiệu suất của sáu bước này là 7,2%. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,70(s,1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s,1H), 7,19(d, J=7,5Hz, 1H), 7,06 (d, J=5,7Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,5Hz,1H), 5,93 (s,1H), 3,20 (t, J=5,1Hz,4H), 3,01-2,93(m,4H), 2,93-2,91 (m,1H), 2,60(s,3H), 2,45(s,3H), 2,44-2,42(m,2H), 2,38(s,3H), 1,24(s,2H). (EI-MS): 615,1[M+Na]⁺.

Ví dụ ứng dụng 24

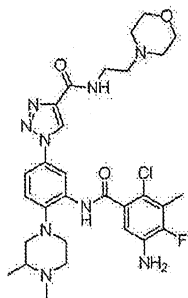


1-(3-(5-amino-2-chloro-4-fluoro-3-methyl benzoylamino)-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)-N-(2-Morpholin ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-formamit (24)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế N-Methylpiperazin bằng N-Methyl homopiperazin và Dimethylamino hydroclorua bằng N-(2-aminoethyl)morpholin thu được chất rắn màu trắng. Hiệu suất của sáu bước này là 7,3%.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,79(s,1H), 8,70 (s, 1H), 7,31 (dd, $J=7,5$, 2,0Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,74 (t, $J=4,7$ Hz, 4H), 3,60 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 4H), 2,52-2,50 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 2H). (EI-MS): 615,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ví dụ ứng dụng 25

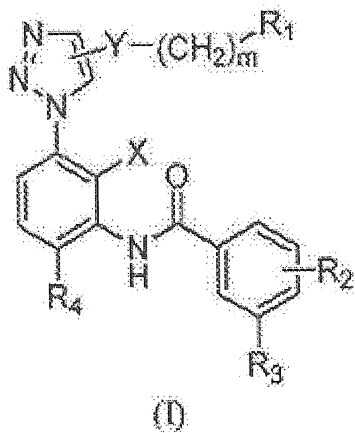


1-3-(5-amino-2-chloro-4-fluoro-3-methyl benzoylamino)-4-(3,4-Dimethylpiperazin-1-yl)phenyl)-N-(2-Morpholin ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-formamit (24)

Sử dụng các phương pháp trong ví dụ ứng dụng 3, thay thế N-Methylpiperazin bằng 1,2-Dimethylpiperazin và Dimethylamino hydroclorua bằng N-(2-aminoethyl)morpholin thu được chất rắn màu trắng xám. Hiệu suất của sáu bước này là 7,3%. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,80(s,1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=7,5$, 2,0Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,81 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,18 4,04 (m, 7H), 3,66 3,53 (m, 2H), 3,35 3,31 (m, 1H), 3,20 3,07 (m, 4H), 2,93 2,87 (m, 1H), 2,73 2,58 (m, 2H), 2,51 2,37 (m, 7H), 2,34-2,20 (m, 3H), 1,16 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). (EI MS): 615,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó X là hydro, metyl, metoxy hoặc halogen;

Y là $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{CONR}_6-$ hoặc $-\text{NR}_7\text{CO}-$, trong đó R_5 , R_6 , hoặc R_7 mỗi nhóm độc lập là hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, phenyl hoặc phenyl được thế, phần tử thế là halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, hydroxyl, thiol, carboxyl, xyano, triflometyl hoặc imidazolyl;

m là 0~6;

R_1 là hydro, amino, hydroxyl, thiol, carboxyl, xyano, $-\text{CONH}_2$, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, phenyl, phenyl được thế, dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được thế hoặc không được thế, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ hoặc $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, trong đó R_8 là hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, phenyl hoặc phenyl được thế, R_9 là amino, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, phenyl hoặc phenyl được thế, dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được thế hoặc không được thế, R_{10} , R_{11} độc lập là hydro, C_1 - C_4 alkyl, phenyl hoặc phenyl được thế, dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được thế hoặc không được thế, hoặc R_{10} và R_{11} được liên kết tạo thành dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy, trong đó phần tử thế là halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, hydroxyl, thiol, carboxyl, xyano, triflometyl hoặc imidazolyl;

R_2 là halogen được thế hai lần hoặc được thế ba lần, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, triflometyl, nitro hoặc xyano;

R_3 là amino, metylamino, aminometyl, hydroxyl, hydroxymetyl, thiol hoặc $-\text{CONH}_2$;

R_4 là N-metylpiperazin, 1,2-dimetyl piperazin hoặc N-metylhomopiperazin.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là hydro, flo, clo hoặc metyl.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là $-\text{NR}_5-$, $-\text{CONR}_6-$ hoặc $-\text{NR}_7\text{CO}-$; R_5 , R_6 hoặc R_7 mỗi nhóm độc lập là hydro, metyl, etyl, propyl, xyclopropyl hoặc isopropyl.
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là $-\text{NR}_5-$, $-\text{CONR}_6-$ hoặc $-\text{NR}_7\text{CO}-$; R_5 , R_6 hoặc R_7 mỗi nhóm độc lập là phenyl được thế, và phần tử thế là metyl, etyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, metoxy, xyano, halogen, triflometyl hoặc imidazolyl.
5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó dị vòng có 3 đến 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxy được thế hoặc không được thế đã nêu là aziridin, azetidin, tetrahydro pyrol, piperidin, xycloheximit, lactam, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, morpholin, 1,4-oxazaxan, hexahydropyridazin, imidazolin, pyrazolidin, piperazin, phần tử thế là metyl, etyl, phenyl, hydroxyl, amino, hydroxymetyl, hoặc aminometyl, phần tử thế là halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, amino, hydroxyl, thiol, carboxyl, xyano, hoặc triflometyl.
6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_1 là $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ hoặc $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, trong đó R_8 , R_9 , R_{10} hoặc R_{11} là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl.
7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_2 là thế ba lần, và phần tử thế là flo, clo, brom, metyl, metoxy, nitro, triflometyl hoặc xyano.
8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng.

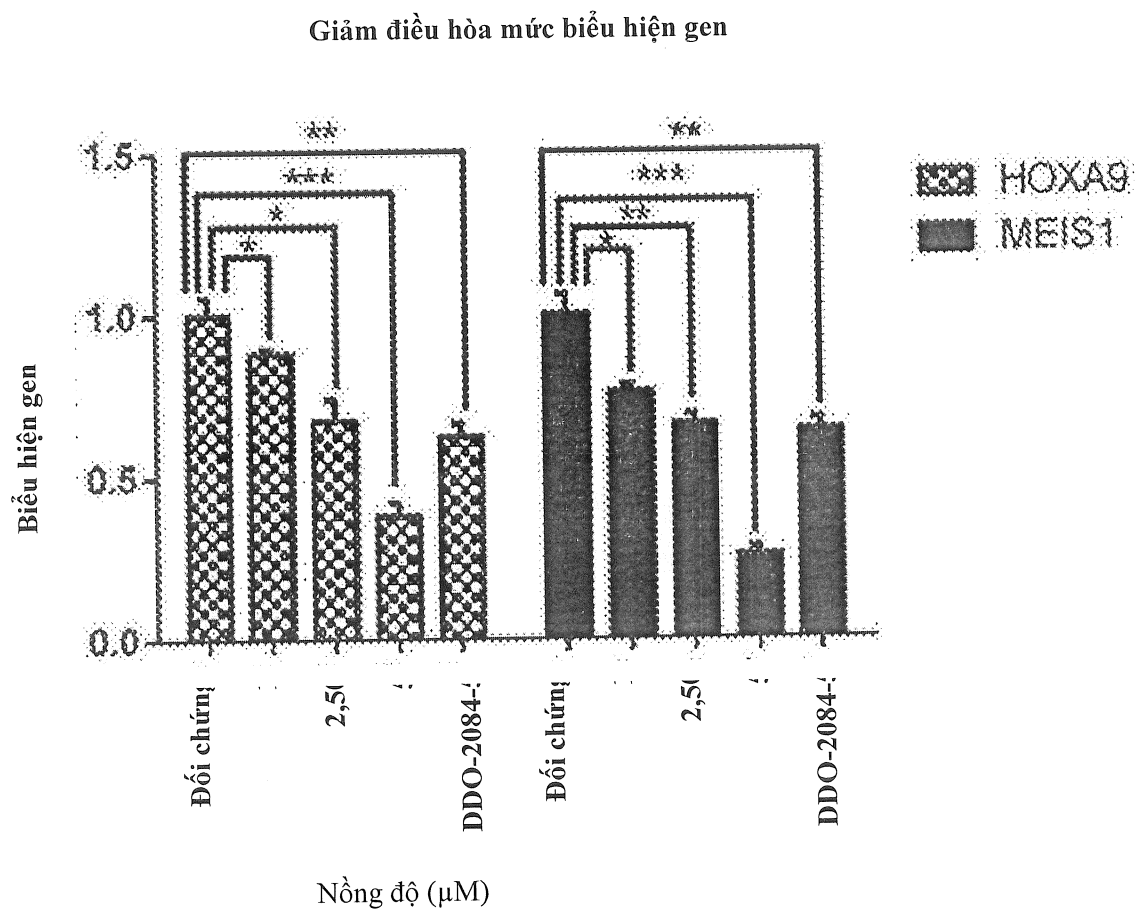


Fig. 1

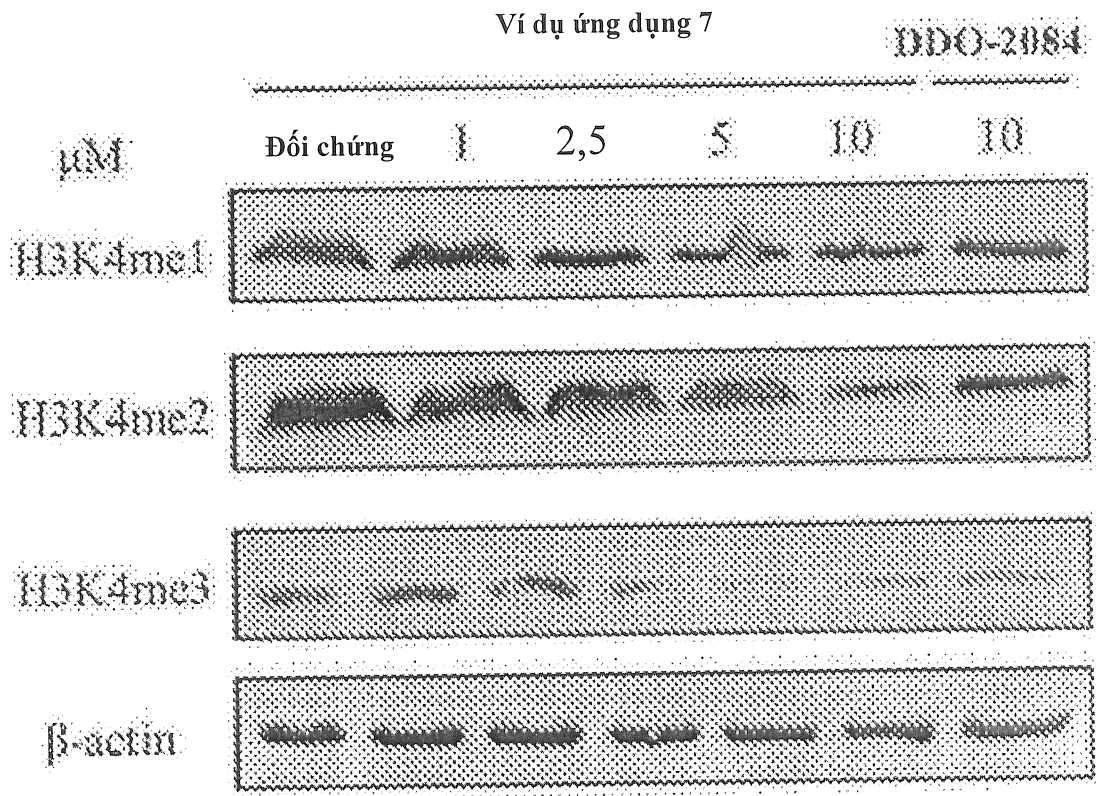


Fig. 2

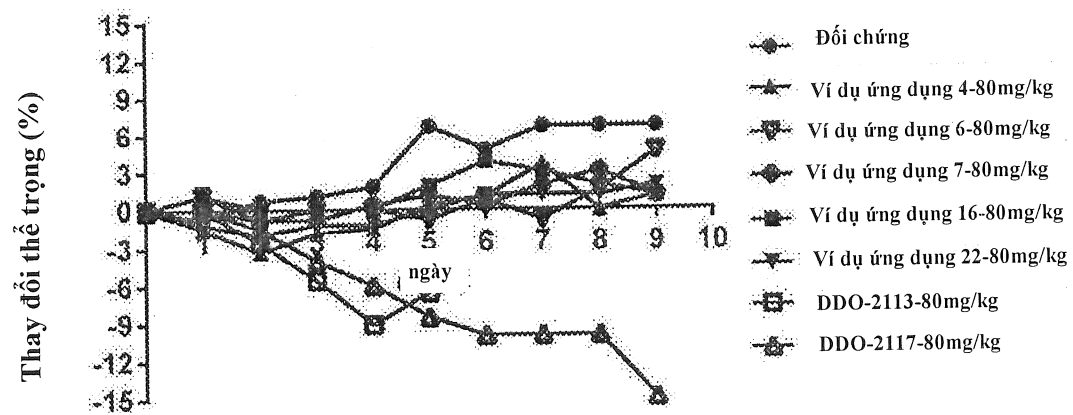


Fig. 3