



(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)



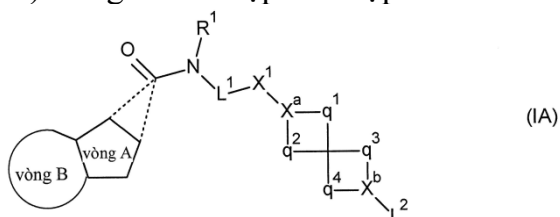
1-0041986

(51)⁷ A61P 31/06; A61K 31/437; A61K 31/438; A61K 31/519; A61P 31/04; C07D 519/00; C07D 403/12; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 487/10; C07D 513/04; A61K 31/429; C07D 401/12 (13) B

- (21) 1-2017-05052 (22) 01/07/2016
(86) PCT/EP2016/065499 01/07/2016 (87) WO 2017/001660 05/01/2017
(30) 15174936.3 02/07/2015 EP; 16174718.3 16/06/2016 EP; 16174713.4 16/06/2016 EP
(45) 25/12/2024 441 (43) 25/09/2018 366A
(73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
Eastgate Village, Eastgate Little Island, Co Cork, Ireland
(72) GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges (FR); MOTTE, Magali, Madeleine, Simone (FR); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (FR); TAHRI, Abdellah (BE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT KHÁNG KHUẨN, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất sau



trong đó các số nguyên như được xác định trong phần mô tả, và trong đó các hợp chất này có thể hữu ích để làm thuốc chữa bệnh, ví dụ để sử dụng trong điều trị bệnh lao.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới. Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất này để sử dụng làm dược chất và còn để sử dụng trong việc điều trị bệnh do vi khuẩn, bao gồm bệnh do vi khuẩn mycobacterium gây bệnh gây ra như *Mycobacterium tuberculosis*. Các hợp chất này có thể hoạt động bằng cách can thiệp vào enzym ATP synthaza trong *M. tuberculosis*, vào quá trình ức chế hoạt tính sắc tố tế bào bc_1 như là phương thức tác dụng cơ bản. Do đó, về bản chất, các hợp chất này là các chất kháng bệnh lao.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mycobacterium tuberculosis là tác nhân gây bệnh lao (TB), một bệnh lây nhiễm nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong với sự phân bố trải rộng trên toàn thế giới. Ước tính từ Tổ chức y tế thế giới cho thấy rằng hơn 8 triệu người mắc TB mỗi năm, và 2 triệu người chết vì bệnh lao hằng năm. Trong thập niên trước, các ca mắc TB đã gia tăng 20% trên toàn thế giới với gánh nặng lớn nhất ở nhóm người bản cùng nhất. Nếu các chiều hướng này tiếp diễn, tỷ lệ mắc TB sẽ tăng 41% trong hai mươi năm tới. 50 năm từ khi phát triển phép hóa trị liệu hiệu quả, TB vẫn là nguyên nhân lây nhiễm chính gây tử vong ở người lớn trên thế giới sau AIDS. Làm phức tạp bệnh dịch TB là xu hướng đang ngày càng tăng của các chủng kháng đa thuốc, và cộng sinh với HIV gây tử vong. Những người dương tính với HIV và bị lây nhiễm TB dường như phát triển TB hoạt động nhiều hơn gấp 30 lần so với những người âm tính với HIV và cứ ba người mắc HIV/AIDS trên toàn thế giới thì có một người tử vong vì TB.

Các phương pháp hiện có để điều trị bệnh lao đều liên quan đến việc kết hợp nhiều chất. Ví dụ, chế độ được khuyến dùng bởi Dịch vụ y tế công cộng Hoa Kỳ là kết hợp isoniazid, rifampixin và pyrazinamid trong hai tháng, sau đó là isoniazid và rifampixin một mình trong bốn tháng tiếp theo. Các thuốc này được tiếp tục dùng trong bảy tháng tiếp theo ở các bệnh nhân bị lây nhiễm HIV. Đối với các bệnh nhân bị lây nhiễm các chủng *M. tuberculosis* kháng đa thuốc, các chất như ethambutol, streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin, ethionamid, cycloserin, ciprofloxacin và ofloxacin được bổ sung vào phép trị liệu kết hợp. Không có chất đơn

lẽ nào có hiệu quả trong điều trị lâm sàng bệnh lao, cũng không có bất kỳ sự kết hợp của các chất nào có khả năng trị liệu trong khoảng thời gian ít hơn sáu tháng.

Có nhu cầu cao trong y tế đối với các thuốc mới có khả năng cải thiện việc điều trị hiện nay bằng cách làm cho các chế độ điều trị dễ nhận được sự ủng hộ của bệnh nhân và nhà cung cấp. Chế độ điều trị ngắn hơn và các chế độ đòi hỏi sự theo dõi ít hơn là cách tốt nhất để đáp ứng nhu cầu này. Hầu hết các lợi ích điều trị xảy ra trong 2 tháng đầu tiên, trong pha tăng liều hoặc pha diệt khuẩn khi bốn thuốc được dùng cùng nhau; gánh nặng vi khuẩn được làm giảm nhiều, và các bệnh nhân trở nên không bị lây nhiễm. Pha tiếp diễn từ 4 đến 6 tháng, hoặc pha làm kiệt trùng được yêu cầu để loại bỏ trực khuẩn vẫn còn sống sót dai dẳng và làm giảm thiểu nguy cơ tái phát. Thuốc làm kiệt trùng hiệu nghiệm rút ngắn khoảng thời gian điều trị xuống 2 tháng hoặc ít hơn sẽ cực kỳ có lợi. Cũng cần phải có các thuốc dễ nhận được sự ủng hộ do yêu cầu theo dõi kỹ lưỡng ít hơn. Rõ ràng là, hợp chất làm giảm cả tổng thời gian điều trị và tần suất dùng thuốc sẽ tạo ra lợi ích lớn nhất.

Làm phức tạp bệnh dịch TB nghĩa là tỷ lệ mắc các chủng kháng đa thuốc hoặc MDR-TB ngày càng tăng. Lên đến 4% trong số tất cả các ca trên toàn thế giới được xem là MDR-TB – các chủng kháng thuốc hiệu quả nhất trong số bốn thuốc chuẩn, isoniazid và rifampin. MDR-TB gây tử vong khi không được điều trị và không thể được điều trị một cách đầy đủ thông qua phép trị liệu chuẩn, vì vậy việc điều trị bằng thuốc "hàng thứ hai" cần phải diễn ra trong vòng 2 năm. Các thuốc này thường có độc tính, đắt tiền và hiệu quả ở mức độ vừa phải. Khi không có phép trị liệu hiệu quả, các bệnh nhân lây nhiễm MDR-TB tiếp tục lan rộng bệnh, tạo ra sự lây nhiễm mới với chủng MDR-TB. Có nhu cầu cao trong y tế đối với thuốc mới có cơ chế tác động mới, mà có khả năng thể hiện hoạt tính chống lại các chủng kháng thuốc, đặc biệt là chủng MDR.

Thuật ngữ “kháng thuốc” như được sử dụng ở trên hoặc sau đây trong bản mô tả này là thuật ngữ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực vi sinh vật học. Mycobacterium kháng thuốc là Mycobacterium không còn nhạy với ít nhất một thuốc có hiệu quả trước đây; đã phát triển khả năng chống lại sự tấn công của thuốc kháng sinh bởi ít nhất một thuốc có hiệu quả trước đây. Chủng kháng thuốc có thể truyền lại khả năng chống lại cho đời con của nó. Hiện tượng kháng này có thể là do đột biến di truyền ngẫu nhiên trong tế bào vi khuẩn khiến cho độ nhạy của nó thay

đổi đối với thuốc đơn lẻ hoặc với các thuốc khác nhau.

Bệnh lao MDR là dạng cụ thể của bệnh lao kháng thuốc do sự kháng của vi khuẩn với ít nhất isoniazid và rifampixin (có hoặc không có sự kháng với các thuốc khác), là hai thuốc kháng TB mạnh nhất hiện nay. Do đó, bất cứ khi nào được sử dụng ở trên hoặc sau đây trong bản mô tả này, “kháng thuốc” bao gồm kháng đa thuốc.

Yếu tố khác trong việc kiểm soát bệnh dịch TB là vấn đề của TB âm ỉ. Mặc dù các chương trình kiểm soát bệnh lao (TB) đã diễn ra trong hàng thập kỷ, khoảng 2 tỷ người bị lây nhiễm bởi *M. tuberculosis*, mặc dù không có triệu chứng bệnh. Khoảng 10% các cá thể này có nguy cơ phát triển TB hoạt động trong thời gian sống của họ. Bệnh dịch TB toàn cầu được châm ngòi bởi sự lây nhiễm của bệnh nhân HIV với TB và sự tăng các chủng TB kháng đa thuốc (MDR-TB). Sự tái hoạt hóa TB âm ỉ là yếu tố nguy cơ cao đối với sự phát triển bệnh và chiếm 32% ca tử vong ở các bệnh nhân nhiễm HIV. Để kiểm soát bệnh dịch TB, cần phải phát triển các thuốc mới có thể tiêu diệt trực khuẩn không hoạt động hoặc tiềm tàng. TB không hoạt động có thể trở nên được tái hoạt hóa để gây bệnh nhờ một số yếu tố như sự ức chế miễn dịch của vật chủ bằng cách sử dụng các tác nhân ức chế miễn dịch như kháng thể chống lại yếu tố hoại tử khối u α hoặc interferon- γ . Trong trường hợp bệnh nhân dương tính với HIV, việc điều trị phòng bệnh duy nhất có sẵn đối với TB âm ỉ là chế độ điều trị hai đến ba tháng bằng rifampixin, pyrazinamid. Công hiệu của chế độ điều trị vẫn không rõ ràng và ngoài ra, khoảng thời gian điều trị là yếu tố ràng buộc quan trọng trong các môi trường bị giới hạn nguồn tài nguyên. Do đó, có nhu cầu mạnh mẽ để nhận diện các thuốc mới có thể tác dụng làm chất hóa điều trị dự phòng đối với các cá thể chứa trực khuẩn TB âm ỉ.

Trực khuẩn lao thâm nhập vào các cá thể khỏe mạnh bởi việc hít vào; chúng bị thực bào bởi đại thực bào phế nang của phổi. Điều này dẫn đến đáp ứng miễn dịch có hiệu lực và sự tạo thành u hạt, gồm đại thực bào bị lây nhiễm *M. tuberculosis* được bao xung quanh bởi tế bào T. Sau khoảng thời gian 6-8 tuần, đáp ứng miễn dịch của vật chủ gây chết các tế bào đã bị lây nhiễm bởi sự hoại tử và tích lũy nguyên liệu giống như phomat trong một số trực khuẩn ngoại bào nhất định, được bao xung quanh bởi đại thực bào, các tế bào dạng biểu mô và các lớp mô bạch huyết ở vùng ngoại vi. Trong trường hợp các cá thể khỏe mạnh, hầu hết các mycobacterium bị tiêu diệt trong

các môi trường này nhưng tỷ lệ nhỏ của trực khuẩn vẫn tồn tại và được tin là tồn tại ở trạng thái không sao chép, giảm trao đổi chất và dung nạp đối với sự tiêu diệt bởi thuốc kháng TB như isoniazid. Các trực khuẩn này có thể vẫn còn trong môi trường sinh lý đã bị biến đổi thậm chí trong khoảng thời gian sống của cá thể mà không thể hiện các triệu chứng lâm sàng bất kỳ của bệnh. Tuy nhiên, trong 10% trong số các ca này, các trực khuẩn tiềm tàng này có thể tái hoạt hóa để gây bệnh. Một trong số các giả thuyết về sự phát triển của các vi khuẩn tồn tại dai dẳng này là môi trường sinh lý bệnh lý trong các thương tổn của người, cụ thể là, áp suất oxy giảm, dinh dưỡng hạn chế, và độ pH axit. Các yếu tố này được yêu cầu để làm cho các vi khuẩn này dung nạp về mặt kiểu hình với các thuốc kháng mycobacterium chính.

Ngoài việc quản lý bệnh dịch TB, đang xuất hiện vấn đề về tính kháng đối với các chất kháng sinh dòng đầu tiên. Một số ví dụ quan trọng bao gồm *Streptococcus pneumoniae* kháng penixilin, enterococci kháng vancomycin, *Staphylococcus aureus* kháng methixilin, salmonellae kháng đa thuốc.

Hậu quả của việc kháng chất kháng sinh là rất nghiêm trọng. Các bệnh lây nhiễm do các vi khuẩn có khả năng kháng gây ra không đáp ứng với điều trị, dẫn đến chứng bệnh kéo dài và nguy cơ sức khỏe lớn hơn. Điều trị không thành công cũng dẫn đến khoảng thời gian lây nhiễm dài hơn, điều này làm tăng số lượng người bị lây nhiễm di chuyển trong cộng đồng và do đó làm cho toàn bộ quần thể có nguy cơ nhiễm chủng có khả năng kháng.

Các bệnh viện là thành phần quyết định của vấn đề kháng thuốc kháng khuẩn trên toàn thế giới. Sự kết hợp của các bệnh nhân có độ nhạy cảm cao, sử dụng chất kháng khuẩn nhiều và kéo dài, và lây nhiễm chéo đã dẫn đến các bệnh lây nhiễm với mầm bệnh vi khuẩn có tính kháng cao.

Việc tự kê thuốc kháng khuẩn là yếu tố chính khác góp phần gây ra tính kháng. Các thuốc kháng khuẩn được tự kê có thể là không cần thiết, thường được định liều không đầy đủ, hoặc có thể không chứa lượng đủ của thuốc có hoạt tính.

Một vấn đề chính khác là sự tuân thủ của bệnh nhân với biện pháp điều trị khuyến dùng. Các bệnh nhân quên dùng thuốc, gián đoạn việc điều trị của họ khi họ bắt đầu cảm thấy khỏe hơn, hoặc có thể không thể thu được quá trình đầy đủ, do đó tạo ra môi trường lý tưởng cho vi khuẩn thích nghi hơn là bị tiêu diệt.

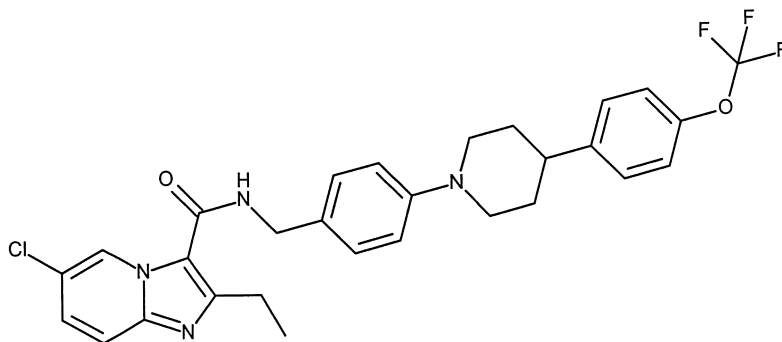
Vì xuất hiện tính kháng với nhiều chất kháng sinh, các bác sĩ phải đương đầu với các bệnh lây nhiễm mà không có trị liệu hiệu quả cho các bệnh này. Tình trạng bệnh tật, tử vong, và chi phí tài chính cho các bệnh lây nhiễm này đặt ra gánh nặng ngày càng tăng cho các hệ thống chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới.

Do đó, có nhu cầu cao đối với các hợp chất mới để điều trị các bệnh lây nhiễm vi khuẩn, đặc biệt là các lây nhiễm mycobacterium bao gồm kháng thuốc và các lây nhiễm mycobacterium âm ỉ, và cả các bệnh lây nhiễm vi khuẩn khác đặc biệt là các bệnh lây nhiễm do các chủng vi khuẩn có khả năng kháng gây ra.

Hợp chất chống lây nhiễm để điều trị bệnh lao đã được bộc lộ trong, ví dụ, công bố đơn quốc tế số WO 2011/113606. Tài liệu này liên quan đến hợp chất sẽ ngăn ngừa sự nhân lên của *M. tuberculosis* bên trong đại thực bào của vật chủ và đề cập đến hợp chất có nhân hai vòng, imidazopyridin, hợp chất này được liên kết (ví dụ thông qua gốc amido) với nhóm benzyl tùy ý được thể chẳng hạn.

Công bố đơn quốc tế số WO 2014/015167 cũng bộc lộ hợp chất mà được cho là có khả năng sử dụng trong điều trị bệnh lao. Các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này có vòng đôi (vòng đôi ngưng tụ 5,5) làm thành phần thiết yếu, mà được thể bởi nhóm liên kết (ví dụ nhóm amido), mà chính nhóm này có thể được gắn với vòng đôi hoặc nhóm thiom khác. Các hợp chất này trong tài liệu này không chứa dây nhiều hơn ba vòng.

Bài báo trong *Nature Medicine*, **19**, 1157-1160 (2013) của Pethe và các đồng tác giả “Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis” nhận diện hợp chất cụ thể được thử nghiệm chống lại *M. tuberculosis*. Hợp chất Q203 này được mô tả dưới đây.



Hợp chất ứng viên lâm sàng này cũng được bàn luận trong, *J. Medicinal*

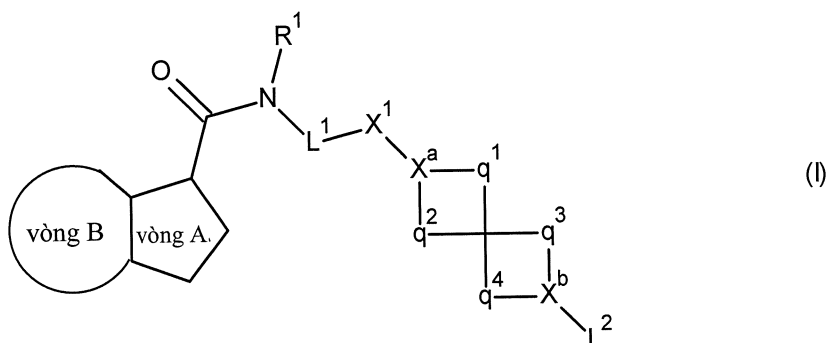
Chemistry, 2014, 57 (12), pp 5293-5305. Hợp chất này được nêu rõ là có hoạt tính chống lại bệnh lao MDR, và có hoạt tính chống lại chủng *M. tuberculosis* H37Rv ở nồng độ MIC₅₀ bằng 0,28 nM bên trong đại thực bào. Số liệu đối chứng dương (sử dụng các hợp chất kháng TB đã biết là bedaquilin, isoniazid và moxifloxacin) cũng được báo cáo. Tài liệu này cũng gợi ý phương thức tác dụng, dựa trên các nghiên cứu đối với thể đột biến. Giả thiết cho rằng nó tác động bằng cách can thiệp vào enzym ATP synthaza trong *M. tuberculosis*, và quá trình ức chế hoạt tính của sắc tố tế bào bc₁ là phương thức tác dụng chính. Sắc tố tế bào bc₁ là thành phần thiết yếu của chuỗi vận chuyển điện tử đối với quá trình tổng hợp ATP. Dường như là Q203 có hoạt tính cao chống lại cả vi khuẩn sao chép và không sao chép.

Công bố đơn quốc tế số WO 2015/014993 cũng bộc lộ các hợp chất có hoạt tính chống lại *M. tuberculosis*. Công bố đơn quốc tế số WO 2013/033070 và WO 2013/033167 bộc lộ các hợp chất khác nhau dùng làm chất ức chế kinaza.

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh do vi khuẩn, cụ thể là các bệnh gây ra do vi khuẩn gây bệnh như *Mycobacterium tuberculosis* (bao gồm bệnh tiềm tàng và bao gồm chủng *M. tuberculosis* kháng thuốc). Các hợp chất này có thể cũng mới và có thể tác động bằng cách cản trở enzym ATP synthaza trong *M. tuberculosis*, trong đó quá trình ức chế hoạt tính của sắc tố tế bào bc₁ được xem là phương thức tác dụng chính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



trong đó

R¹ là C₁₋₆ alkyl hoặc hydro;

L¹ là nhóm liên kết -C(R^a)(R^b)- (hoặc không có mặt);

X^1 là nhóm liên kết thơm tùy ý;

R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo);

X^a là $C(R^c)$ hoặc N;

X^b là $C(R^d)$, N, O (trong trường hợp này L^2 không có mặt) hoặc $C=O$ (trong trường hợp này L^2 cũng không có mặt);

R^c và R^d độc lập là H hoặc $-OR^e$ (trong đó R^e là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo);

q^1 là $-X^c-(CH_2)_{n1}-X^d-$;

$n1$ là 0, 1 hoặc 2;

q^2 là $-X^e-(CH_2)_{n2}-X^f-$;

$n2$ là 0, 1 hoặc 2, nhưng trong đó $n1$ và $n2$ không cùng là 0;

X^c (mà được gắn với X^a) hoặc không có mặt, hoặc, khi X^a là CH, thì X^c có thể là -O-, -NH- hoặc -S-;

X^d hoặc không có mặt, hoặc, khi $n1$ là 2 hoặc khi X^c không có mặt, X^a là $C(R^c)$ và $n1$ là 1, thì X^d cũng có thể là -O-, -NH- hoặc -S-;

X^e và X^f độc lập hoặc không có mặt, hoặc có thể độc lập là -O-, -NH- hoặc -S-, với điều kiện là các nguyên tử khác loại nêu trên không được gắn trực tiếp với hoặc α với nguyên tử khác loại khác;

q^3 là $-X^g-(CH_2)_{n3}-X^h-$;

q^4 là $-X^i-(CH_2)_{n4}-X^j-$;

$n3$ là 0, 1 hoặc 2;

$n4$ là 0, 1 hoặc 2, nhưng trong đó $n3$ và $n4$ không cùng là 0;

X^g , X^h , X^i và X^j độc lập hoặc không có mặt, hoặc có thể là -O-, -NH- hoặc -S-, với điều kiện là các nguyên tử khác loại nêu trên không được gắn trực tiếp với hoặc α với nguyên tử khác loại khác;

khi X^b là O hoặc $C=O$, thì L^2 không có mặt;

khi X^b là $C(R^d)$ (ví dụ CH) hoặc N, thì L^2 có thể là hydro, halo, $-OR^f$, C_{1-6} alkyl (tùy ý

được thế bằng một hoặc nhiều halo, ví dụ nguyên tử flo) hoặc nhóm thơm (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, -CF₃ và/hoặc -SF₅), -OC₁₋₆alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo), -O-phenyl (tự nó tùy ý được thế bằng halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆floalkyl và/hoặc -OC₁₋₆alkyl) hoặc -SF₅);

R^f là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo);

vòng A là vòng thơm 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại (tốt hơn là chứa ít nhất một nguyên tử nitơ);

vòng B là vòng 5 hoặc 6 cạnh, có thể là thơm hoặc không thơm, tùy ý chứa một đến bốn nguyên tử khác loại (tốt hơn là được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh);

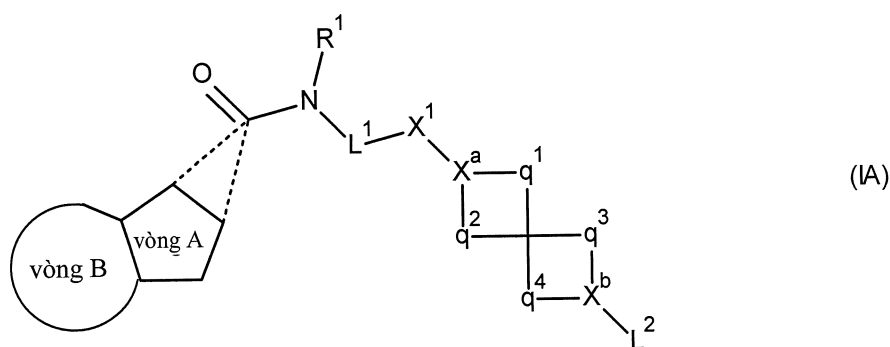
hoặc vòng A và/hoặc vòng B có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ: halo, C₁₋₆ alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, ví dụ nguyên tử flo) và/hoặc -OC₁₋₆alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo),

hoặc muối được dụng của nó;

hợp chất này có thể được đề cập đến trong bản mô tả là “hợp chất theo sáng chế”.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cụ thể, theo phương án chính của sáng chế, các hợp chất có công thức (IA) sau đây được đề xuất để sử dụng trong việc điều trị bệnh lao:



trong đó

R¹ là C₁₋₆ alkyl hoặc hydro;

L¹ là nhóm liên kết -C(R^a)(R^b)-;

X^1 là nhóm liên kết thom vòng cacbon tùy ý (nhóm liên kết này có thể tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, -OH, -OC₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ alkyl, trong đó hai gốc alkyl sau tự chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo);

R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo);

X^a là C(R^c) hoặc N;

X^b là C(R^d), N, O (trong trường hợp này L^2 không có mặt) hoặc C=O (trong trường hợp này L^2 cũng không có mặt);

R^c và R^d độc lập là H, F hoặc -OR^e (trong đó R^e là H hoặc C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo), hoặc, R^d và L^2 có thể được liên kết với nhau để tạo ra nhóm dạng vòng 4 đến 6 cạnh (nghĩa là vòng spiro), tùy ý chứa một đến ba nguyên tử khác loại;

q^1 là -X^c-(CH₂)_{n1}-X^d-;

$n1$ là 0, 1 hoặc 2;

q^2 là -X^e-(CH₂)_{n2}-X^f-;

$n2$ là 0, 1 hoặc 2, nhưng trong đó $n1$ và $n2$ không cùng là 0;

X^c (mà được gắn với X^a) hoặc không có mặt, hoặc, khi X^a là CH, thì X^c có thể là -O-, -NH- hoặc -S-;

X^d hoặc không có mặt, hoặc, khi $n1$ là 2 hoặc khi X^c không có mặt, X^a là C(R^c) và $n1$ là 1, thì X^d cũng có thể là -O-, -NH- hoặc -S-;

X^e và X^f độc lập hoặc không có mặt, hoặc có thể độc lập là -O-, -NH- hoặc -S-, với điều kiện là các nguyên tử khác loại nêu trên không được gắn trực tiếp với hoặc α với nguyên tử khác loại khác;

q^3 là -X^g-(CH₂)_{n3}-X^h-;

q^4 là -Xⁱ-(CH₂)_{n4}-X^j-;

$n3$ là 0, 1 hoặc 2;

$n4$ là 0, 1 hoặc 2, nhưng trong đó $n3$ và $n4$ không cùng là 0;

X^g , X^h , X^i và X^j độc lập hoặc không có mặt, hoặc có thể là -O-, -NH- hoặc -S-, với điều kiện là các nguyên tử khác loại nêu trên không được gắn trực tiếp với hoặc α với nguyên tử khác loại khác;

khi X^b là O hoặc C=O, thì L^2 không có mặt;

khi X^b là $C(R^d)$ (ví dụ CH) hoặc N, thì L^2 có thể là hydro, halo, $-OR^f$, $-C(O)-R^g$, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, ví dụ nguyên tử flo) hoặc nhóm thiom (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, $-CF_3$ và/hoặc $-SF_5$), $-OC_{1-6}$ alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo), -O-phenyl (tự nó tùy ý được thế bằng halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} floalkyl và/hoặc $-OC_{1-6}$ alkyl) hoặc $-SF_5$);

R^f là hydro, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo) hoặc nhóm thiom (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl và $-OC_{1-6}$ alkyl, trong đó hai gốc alkyl sau tự chúng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo);

R^g là hydro hoặc C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hoặc $-OC_{1-3}$ alkyl, gốc sau còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo) hoặc nhóm thiom (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl hoặc $-OC_{1-6}$ alkyl);

vòng A có thể được gắn với gốc amit yêu cầu (nghĩa là gốc $-C(O)-N(R^1)-$) thông qua một trong hai liên kết khả thi được biểu thị bởi đường chấm chấm, các liên kết này được liên kết với vòng A tại hai nguyên tử khác nhau (của vòng đó);

vòng A là vòng thiom 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại (tốt hơn là chứa ít nhất một nguyên tử nitơ);

vòng B là vòng 5 hoặc 6 cạnh, có thể là thiom hoặc không thiom, tùy ý chứa một đến bốn nguyên tử khác loại (tốt hơn là được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh);

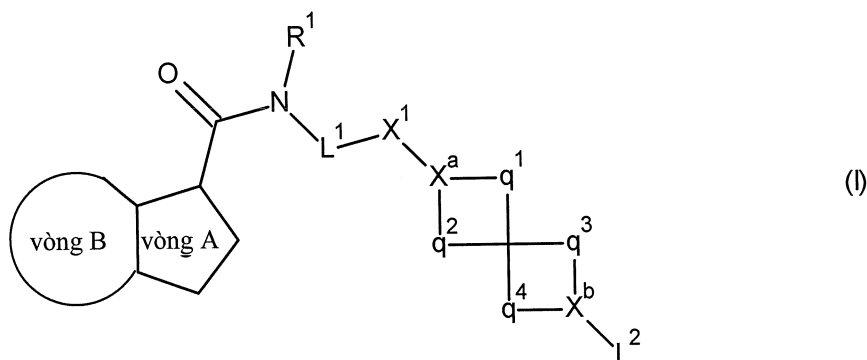
hoặc vòng A và/hoặc vòng B có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ: halo, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, ví dụ nguyên tử flo) và/hoặc $-OC_{1-6}$ alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo),

hoặc muối được dụng của nó,

các hợp chất này cũng có thể được đề cập đến trong bản mô tả là “hợp chất theo sáng

chế”.

Ví dụ, hợp chất có công thức (IA) như được mô tả ở trên, có thể là sao cho vòng A được liên kết với gốc amit thông qua nguyên tử vòng riêng, như được mô tả bởi các hợp chất có công thức (I) dưới đây:



Phương án này về cơ bản là sự mô tả bằng sơ đồ của vòng A được liên kết với gốc amido yêu cầu thông qua liên kết được biểu thị bởi một trong số các đường chấm chấm trong công thức (IA).

Muối được dụng bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ. Các muối này có thể được tạo ra bằng cách thông thường, ví dụ bằng phản ứng giữa dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất có công thức I với một hoặc nhiều dạng tương đương của axit hoặc bazơ thích hợp, tùy ý trong dung môi, hoặc trong môi trường trong đó muối không tan, sau đó loại bỏ dung môi đã nêu, hoặc môi trường đã nêu, sử dụng các kỹ thuật chuẩn (ví dụ *trong chân không*, bằng cách sấy đông hoặc bằng cách lọc). Muối cũng có thể được điều chế bằng cách trao đổi ion đối của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối với ion đối khác, ví dụ sử dụng nhựa trao đổi ion thích hợp.

Muối cộng axit được dụng như nêu trên nghĩa là bao gồm các dạng muối cộng axit không độc có hoạt tính trị liệu mà các hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra. Muối cộng axit được dụng này có thể thuận lợi thu được bằng cách xử lý dạng bazơ với axit thích hợp này. Axit thích hợp này bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalic, ví dụ axit clohydric hoặc bromhydric, axit sulfuric, nitric, phosphoric và axit tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, propanoic, hydroxyaxetic, lactic, pyruvic, oxalic (*nghĩa là etandioic*), malonic, suxinic (*nghĩa là axit butandioic*), maleic, fumaric, malic, tartaric, xitric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, *p*-toluensulfonic, xyclamic, salixylic, *p*-aminosalixylic, pamoic và axit tương tự.

Vì mục đích của sáng chế, các solvat, tiền dược chất, N-oxit và chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “tiền dược chất” của hợp chất liên quan theo sáng chế bao gồm hợp chất bất kỳ, theo đường sử dụng qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra hợp chất ở lượng phát hiện được bằng thử nghiệm, và trong thời gian định trước (ví dụ trong khoảng thời gian dùng liều từ 6 đến 24 giờ (nghĩa là một đến bốn lần mỗi ngày)). Để tránh nghi ngờ, thuật ngữ dùng “ngoài đường tiêu hóa” bao gồm tất cả các dạng sử dụng khác với sử dụng qua đường miệng.

Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách cải biến nhóm chức có mặt trên hợp chất theo cách sao cho các cải biến này được cắt, *in vivo* khi tiền dược chất này được sử dụng cho đối tượng là động vật có vú. Các cải biến này thường nhận được bằng cách tổng hợp hợp chất ban đầu với phần tử thể tiền dược chất. Tiền dược chất bao gồm hợp chất theo sáng chế trong đó nhóm hydroxyl, amino, sulfhydryl, carboxy hoặc cacbonyl trong hợp chất theo sáng chế được liên kết với nhóm bất kỳ mà có thể được cắt đứt *in vivo* để tái sinh nhóm hydroxyl, amino, sulfhydryl, carboxy hoặc cacbonyl, theo thứ tự.

Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, este và cacbamat của nhóm chức hydroxy, nhóm este của nhóm chức carboxyl, các dẫn xuất N-axyl và bazơ N-Mannich. Thông tin chung về tiền dược chất có thể tìm thấy trong, ví dụ Bundegaard, H. “Design of Prodrugs” p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa các liên kết đôi và do đó có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân hình học *E* (*entgegen*) và *Z* (*zusammen*) quanh mỗi liên kết đôi riêng rẽ. Các chất đồng phân vị trí cũng có thể được bao gồm bởi hợp chất theo sáng chế. Tất cả các chất đồng phân này (ví dụ nếu hợp chất theo sáng chế kết hợp liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, dạng *cis*- và *trans*-, được bao gồm) và hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế (ví dụ chất đồng phân vị trí đơn và hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí có thể được bao gồm trong phạm vi của sáng chế).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể thể hiện dạng hỗn biến. Tất cả các dạng hỗn biến (hoặc chất hỗn biến) và hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ “chất hỗn biến” hoặc “dạng hỗn biến” chỉ các chất đồng phân cấu trúc có các năng lượng khác nhau có thể chuyển đổi lẫn nhau thông qua hàng rào năng

lượng thấp. Ví dụ, chất hỗn biến proton (còn được biết là chất hỗn biến nguyên dưỡng) bao gồm các chuyển đổi lẫn nhau thông qua việc di chuyển proton, như đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin. Chất hỗn biến hóa trị bao gồm các chuyển đổi lẫn nhau bởi việc tổ chức lại một vài trong số các điện tử liên kết.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng và do đó có thể có dạng quang học và/hoặc đồng phân không đối quang. Chất đồng phân không đối quang có thể được tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Nhiều chất đồng phân lập thể khác nhau có thể được phân lập bằng cách tách hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp khác của hợp chất sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ kỹ thuật kết tinh phân đoạn hoặc HPLC. Theo cách khác các chất đồng phân quang học mong muốn có thể có thể được tạo ra bằng phản ứng của vật liệu khởi đầu có hoạt tính quang học thích hợp ở các điều kiện mà sẽ không gây raxemic hóa hoặc epime hóa (nghĩa là phương pháp ‘nguồn bất đối xứng’, bởi phản ứng của thích hợp vật liệu khởi đầu với ‘chất phụ trợ bất đối xứng’ mà sau đó có thể được loại bỏ ở giai đoạn thích hợp, bằng cách tạo dẫn xuất (nghĩa là phân giải, bao gồm phân giải động), ví dụ với axit bất đối xứng tương đồng sau đó tách các dẫn xuất đồng phân không đối quang bằng phương pháp thông thường như sắc ký, hoặc bằng phản ứng với chất phản ứng bất đối xứng thích hợp hoặc chất xúc tác bất đối xứng tất cả đều ở các điều kiện đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Tất cả các chất đồng phân lập thể (bao gồm nhưng không giới hạn ở chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh và atropisome) và hỗn hợp của chúng (ví dụ hỗn hợp raxemic) đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trong các cấu trúc được chỉ ra trong bản mô tả, khi hóa học lập thể của nguyên tử bất đối xứng cụ thể bất kỳ không được quy định, thì tất cả các chất đồng phân lập thể được bao gồm và được bao gồm dưới dạng hợp chất theo sáng chế. Khi hóa học lập thể được quy định bằng hình nêm đặc hoặc đường gạch thể hiện cấu hình cụ thể, thì các chất đồng phân lập thể đó được quy định và xác định theo đó.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như được solvat hóa với dung môi được dụng như nước, etanol, và dung môi tương tự, và được dự định rằng sáng chế bao gồm cả dạng được solvat hóa và không được solvat

hóa.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế giống với các hợp chất được viện dẫn trong bản mô tả, nhưng với thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (hoặc nguyên tử có nhiều nhất được tìm thấy trong tự nhiên). Tất cả các chất đồng vị của nguyên tử hoặc nguyên tố cụ thể bất kỳ như được chỉ rõ trong bản mô tả đều được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng vị lấy ví dụ mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị gồm hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo và iot, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I . Hợp chất được đánh dấu đồng vị nhất định theo sáng chế (ví dụ, các hợp chất được đánh dấu với ^3H và ^{14}C) hữu ích trong hợp chất và cho các thử nghiệm phân bố mô cơ chất. Các chất đồng vị triti hóa (^3H) và cacbon-14 (^{14}C) là hữu ích vì chúng dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, việc thế bằng các chất đồng vị nặng như đơteri (nghĩa là, ^2H có thể tạo ra các ưu điểm trị liệu nhất định thu được từ độ ổn định chuyển hóa tốt hơn (ví dụ, chu kỳ bán rã *in vivo* tăng hoặc các yêu cầu liều dùng giảm) và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các chất đồng vị phát positron như ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C và ^{18}F là hữu ích cho các nghiên cứu chụp hình cắt lớp positron (positron emission tomography-PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ thụ thể cơ chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng các quy trình sau tương tự với quy trình được bộc lộ trong phần mô tả/ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Trừ khi được quy định khác, nhóm C_{1-q} alkyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) được xác định trong bản mô tả có thể là mạch thẳng hoặc, khi có đủ số lượng (nghĩa là tối thiểu hai hoặc ba, khi thích hợp) nguyên tử cacbon, mạch phân nhánh, và/hoặc dạng vòng (do đó tạo thành nhóm C_{3-q} -xycloalkyl). Các nhóm xycloalkyl này có thể là vòng đơn hoặc vòng đôi và có thể còn được tạo cầu. Ngoài ra, khi có đủ số lượng (nghĩa là, tối thiểu là bốn) nguyên tử cacbon, các nhóm này cũng có thể có dạng vòng một phần. Các nhóm alkyl này cũng có thể là no hoặc, khi có đủ số lượng (nghĩa là, tối thiểu là hai) nguyên tử cacbon, không no (tạo thành, ví dụ, nhóm C_{2-q} alkenyl hoặc C_{2-q} alkynyl).

Nhóm C_{3-q} xycloalkyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) mà có thể được đề cập cụ thể có thể là nhóm alkyl vòng đơn hoặc vòng đôi, nhóm xycloalkyl này còn có thể được tạo cầu (để tạo ra, ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như ba nhóm xycloalkyl ngưng tụ). Các nhóm xycloalkyl có thể no hoặc không no chứa một hoặc nhiều liên kết đôi (tạo ra, ví dụ nhóm xycloalkenyl). Phần tử thế có thể được gắn ở điểm bất kỳ trên nhóm xycloalkyl. Ngoài ra, khi có đủ số lượng (nghĩa là, tối thiểu là bốn) các nhóm xycloalkyl này cũng có thể ở dạng vòng một phần.

Thuật ngữ “halo”, khi được sử dụng trong bản mô tả, tốt hơn là bao gồm flo, clo, brom và iot.

Nhóm dị vòng khi được đề cập trong bản mô tả có thể bao gồm nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, và do đó bao gồm heteroxycloalkyl và heteroaryl. Một cách tương đương, “vòng 5 hoặc 6 cạnh thơm hoặc không thơm” có thể là nhóm dị vòng (cũng như nhóm vòng cacbon) có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng.

Nhóm alkyl dị vòng có thể được nêu bao gồm nhóm alkyl dị vòng dạng vòng đơn và vòng đôi không thơm, trong đó ít nhất một (ví dụ một đến bốn) nguyên tử trong hệ vòng khác với cacbon (nghĩa là nguyên tử khác loại), và trong đó tổng số nguyên tử trong hệ vòng nằm trong khoảng từ 3 đến 20 (ví dụ từ ba đến mười, ví dụ từ 3 đến 8, như từ 5 đến 8). Nhóm alkyl dị vòng này cũng có thể được tạo cầu. Ngoài ra, nhóm alkyl dị vòng này có thể no hoặc không no chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba, tạo ra ví dụ nhóm C_{2-q} heteroxycloalkenyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng). Nhóm C_{2-q} alkyl dị vòng mà có thể được nêu bao gồm 7-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.1.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.2.1]-octanyl, 8-azabixyclo-[3.2.1]octanyl, aziridiny, azetidiny, dihydropyranyl, dihydropyridyl, dihydropyrollyl (bao gồm 2,5-dihydropyrollyl), dioxolanyl (bao gồm 1,3-dioxolanyl), dioxanyl (bao gồm 1,3-dioxanyl và 1,4-dioxanyl), dithianyl (bao gồm 1,4-dithianyl), dithiolanyl (bao gồm 1,3-dithiolanyl), imidazolidiny, imidazolinyl, morpholinyl, 7-oxabixyclo[2.2.1]heptanyl, 6-oxabixyclo-[3.2.1]octanyl, oxetanyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidiny, không thơm pyranly, pyrazolidiny, pyrrolidinonyl, pyrrolidiny, pyroliny, quinuclidiny, sulfolanyl, 3-sulfolenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyridyl (như 1,2,3,4-tetrahydropyridyl và 1,2,3,6-tetrahydropyridyl), thietanyl, thiiranyl, thiolanyl, thiomorpholinyl, trithianyl (bao gồm 1,3,5-trithianyl), tropanyl và nhóm tương tự. Phần tử thế trên nhóm alkyl dị vòng có

thể, khi thích hợp, nằm trên nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm nguyên tử khác loại. Điểm gắn của nhóm alkyl dị vòng có thể thông qua nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm (khi thích hợp) nguyên tử khác loại (như nguyên tử nitơ), hoặc nguyên tử trên vòng dạng vòng cacbon ngưng tụ bất kỳ mà có thể là một phần của hệ vòng. Nhóm alkyl dị vòng cũng có thể ở dạng được *N* hoặc *S* oxy hóa. Heteroxycloalkyl được nêu trong bản mô tả có thể được cho là vòng đơn hoặc vòng đôi cụ thể.

Nhóm thơm có thể là aryl hoặc heteroaryl. Nhóm aryl mà có thể được nêu bao gồm C₆₋₂₀, như nhóm C₆₋₁₂ (ví dụ C₆₋₁₀) aryl. Các nhóm này có thể có dạng vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba và có khoảng từ 6 đến 12 (ví dụ 6 đến 10) nguyên tử cacbon vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm. Nhóm C₆₋₁₀ aryl bao gồm phenyl, naphthyl và nhóm tương tự, như 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl. Điểm gắn của nhóm aryl có thể thông qua nguyên tử bất kỳ của hệ vòng. Ví dụ, khi nhóm aryl ở dạng nhiều vòng, điểm gắn có thể qua nguyên tử bao gồm nguyên tử của vòng không thơm. Tuy nhiên, khi nhóm aryl ở dạng nhiều vòng (ví dụ vòng đôi hoặc vòng ba), chúng tốt hơn là được liên kết với phần còn lại của phân tử qua vòng thơm. Nhóm aryl được ưu tiên nhất mà có thể được nêu trong bản mô tả là “phenyl”.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “heteroaryl” khi được sử dụng trong bản mô tả chỉ nhóm thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ một đến bốn nguyên tử khác loại) tốt hơn là được chọn từ N, O và S. Nhóm heteroaryl bao gồm các nhóm có khoảng từ 5 đến 20 cạnh (ví dụ từ 5 đến 10) và có thể có dạng vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba, với điều kiện là ít nhất một trong số các vòng thơm (để tạo ra, ví dụ, nhóm thơm khác loại một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng). Khi nhóm heteroaryl đa vòng, điểm gắn có thể qua nguyên tử bất kỳ bao gồm nguyên tử của vòng không thơm. Tuy nhiên, khi nhóm heteroaryl là nhiều vòng (ví dụ vòng đôi hoặc vòng ba), chúng tốt hơn là được liên kết với phần còn lại của phân tử qua vòng thơm. Nhóm heteroaryl mà có thể được nêu bao gồm 3,4-dihydro-1*H*-isoquinolinyl, 1,3-dihydroisoindolyl, 1,3-dihydroisoindolyl (ví dụ 3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl, 1,3-dihydroisoindol-2-yl, 1,3-dihydroisoindol-2-yl; nghĩa là nhóm heteroaryl được liên kết qua vòng không thơm), hoặc, tốt hơn là, acridinyl, benzimidazolyl, benzodioxanyl, benzodioxepinyl, benzodioxolyl (bao gồm 1,3-benzodioxolyl), benzofuranyl, benzofurazanyl, benzothiadiazolyl (bao gồm 2,1,3-benzothiadiazolyl), benzothiazolyl, benzoxadiazolyl (bao gồm 2,1,3-benzoxadiazolyl), benzoxazinyl (bao gồm 3,4-

dihydro-2*H*-1,4-benzoxazinyl), benzoxazolyl, benzomorpholinyl, benzoselenadiazolyl (bao gồm 2,1,3-benzoselenadiazolyl), benzothienyl, carbazolyl, chromanyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridyl, indazolyl, indolinyl, indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiochromanyl, isoxazolyl, naphthyridinyl (bao gồm 1,6-naphthyridinyl hoặc, tốt hơn là, 1,5-naphthyridinyl và 1,8-naphthyridinyl), oxadiazolyl (bao gồm 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl và 1,3,4-oxadiazolyl), oxazolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyreryl, quinazolinyl, quinolinyl, quinoliziny, quinoxalinyl, tetrahydroisoquinolinyl (bao gồm 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl và 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl), tetrahydroquinolinyl (bao gồm 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl và 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl), tetrazolyl, thiadiazolyl (bao gồm 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl và 1,3,4-thiadiazolyl), thiazolyl, thiochromanyl, thiophenetyl, thienyl, triazolyl (bao gồm 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl và 1,3,4-triazolyl) và nhóm tương tự. Phần tử thể trên nhóm heteroaryl có thể, khi thích hợp, nằm trên nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm nguyên tử khác loại. Điểm gắn của nhóm heteroaryl có thể qua nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm (khi thích hợp) nguyên tử khác loại (như nguyên tử nitơ), hoặc nguyên tử trên vòng dạng vòng cacbon ngưng tụ bất kỳ có thể là một phần của hệ vòng. Nhóm heteroaryl cũng có thể ở dạng *N* hoặc *S* oxy hóa. Nhóm heteroaryl được nêu trong bản mô tả có thể được cho là ở dạng vòng đơn hoặc vòng đôi cụ thể. Khi nhóm heteroaryl là nhiều vòng trong đó có mặt vòng không thơm, thì vòng không thơm này có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm =O. Nhóm heteroaryl được ưu tiên nhất mà có thể được nêu trong bản mô tả là nhóm thơm 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại (ví dụ tốt hơn là được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh).

Có thể được nêu cụ thể rằng nhóm heteroaryl là vòng đơn hoặc vòng đôi. Trong trường hợp chỉ rõ rằng heteroaryl là vòng đôi, sau đó nó có thể gồm vòng đơn vòng năm, sáu hoặc bảy cạnh (ví dụ, vòng heteroaryl dạng vòng đơn) được ngưng tụ với vòng năm, sáu hoặc bảy cạnh khác (ví dụ, vòng đơn aryl hoặc vòng heteroaryl).

Nguyên tử khác loại có thể được nêu bao gồm phospho, silic, bo và, tốt hơn là, oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Khi nhóm “thơm” được đề cập trong bản mô tả, chúng có thể là aryl hoặc

heteroaryl. Khi “nhóm liên kết thơm” được đề cập trong bản mô tả, chúng có thể là aryl hoặc heteroaryl, như được xác định trong bản mô tả, tốt hơn là vòng đơn (nhưng có thể là dạng nhiều vòng) và được gắn với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử có thể có bất kỳ của nhóm liên kết đó. Tuy nhiên, khi nhóm liên kết thơm carboxylic cụ thể được đề cập đến, thì nhóm thơm này có thể không chứa nguyên tử khác loại, nghĩa là chúng có thể là aryl (nhưng không phải là heteroaryl).

Để tránh nghi ngờ, trường hợp được cho rằng nhóm có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể (ví dụ được chọn từ C_{1-6} alkyl), thì các phần tử thể này (ví dụ nhóm alkyl) là độc lập với nhau. Tức là, các nhóm này có thể được thể với cùng phần tử thể (ví dụ cùng phần tử thể alkyl) hoặc khác phần tử thể (ví dụ alkyl).

Tất cả các dấu hiệu riêng rẽ (ví dụ, dấu hiệu được ưu tiên) được nêu trong bản mô tả có thể được dùng riêng hoặc kết hợp với dấu hiệu bất kỳ khác (bao gồm dấu hiệu được ưu tiên) được nêu trong bản mô tả (do đó, các dấu hiệu được ưu tiên có thể được dùng kết hợp với các dấu hiệu được ưu tiên khác, hoặc dùng độc lập).

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng hợp chất theo sáng chế là đối tượng của sáng chế bao gồm các hợp chất ổn định. Tức là, hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất đủ khỏe để tiếp tục tồn tại khi tách từ, ví dụ hỗn hợp phản ứng đến mức độ tinh khiết hữu ích.

Như được nêu ở trên trong bản mô tả, theo phương án chính của sáng chế, hợp chất theo sáng chế là hợp chất trong đó:

L^1 là nhóm liên kết $-C(R^a)(R^b)-$; và

X^1 là nhóm liên kết thơm vòng cacbon tùy ý; và

hợp chất có công thức (IA) là hợp chất có công thức (I).

Hợp chất được ưu tiên, hoặc các khía cạnh hoặc phương án khác, được mô tả dưới đây có thể đề cập đến phương án chính này của sáng chế (trong trường hợp này các định nghĩa không thống nhất của L^1 hoặc X^1 là thừa), trường hợp các định nghĩa về L^1 và/hoặc X^1 có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều dấu hiệu hoặc khía cạnh khác (ví dụ các dấu hiệu được mô tả dưới đây, như một số khía cạnh được ưu tiên đã mô tả).

Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế bao gồm các hợp chất trong đó:

khi X^a là $C(R^c)$, thì nó tốt hơn là CH ;

X^a là CH hoặc N ;

R^e tốt hơn là hydro;

R^c và R^d độc lập (và tốt hơn là) là H ;

L^1 tốt hơn nếu là nhóm liên kết như được xác định bởi $-C(R^a)(R^b)-$ (đối với phương án chính của sáng chế, nhóm liên kết này là cần thiết);

X^1 có thể không có mặt, nhưng tốt hơn nếu là nhóm liên kết thơm (đối với phương án chính của sáng chế, nhóm liên kết này, khi có mặt, phải là nhóm liên kết thơm vòng cacbon);

X^c (mà được gắn với X^a) hoặc không có mặt, hoặc, khi X^a là CH , thì X^c cũng có thể là $-O-$;

X^d hoặc không có mặt, hoặc, khi $n1$ là 2 hoặc khi X^c không có mặt, X^a là $C(R^c)$ và $n1$ là 1, thì X^d cũng có thể là $-O-$;

X^e và X^f độc lập hoặc không có mặt, hoặc có thể độc lập là $-O-$, với điều kiện là nguyên tử oxy đã nêu không được gắn trực tiếp với hoặc α với nguyên tử khác loại khác;

khi X^c và/hoặc X^d là $-O-$, $-NH-$ hoặc $-S-$, được hiểu là nguyên tử khác loại này không thể được gắn trực tiếp với (hoặc α với) nguyên tử khác loại khác.

Hợp chất được ưu tiên hơn của sáng chế bao gồm các hợp chất trong đó:

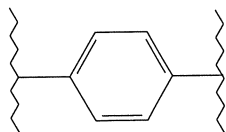
R^1 là hydro;

R^a và R^b độc lập là hydro;

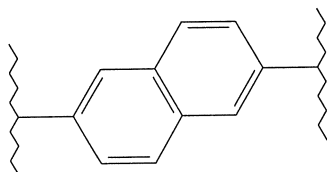
L^1 là $-CH_2-$;

khi X^1 là nhóm liên kết thơm (trong đó điểm gắn có thể qua nguyên tử bất kỳ của hệ vòng), nhóm thơm này có thể là vòng cacbon hoặc dị vòng, để tạo ra, ví dụ, phenyl, nhóm heteroaryl vòng đơn 5 hoặc 6 cạnh hoặc nhóm hai vòng thơm (như nhóm thơm 8 hoặc 10 cạnh, bao gồm hai vòng riêng rẽ được ngưng tụ với nhau, trong đó mỗi vòng có 5 hoặc 6 cạnh để tạo ra vòng dạng vòng đôi được ngưng tụ ở vị trí 6,6, 5,6 hoặc 5,5), do đó bao gồm nhóm như phenyl, naphtyl (bao gồm naphtyl thơm hoàn toàn và 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl) và tương tự, để tạo ra ví dụ cụ thể:

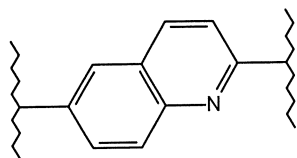
-phenylen- (cụ thể là 1,4-phenylen), ví dụ:



-naphtylen, ví dụ:



-quinolylen (như 2-quinolylen), ví dụ:



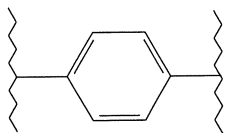
Các nhóm liên kết này là nhóm trong đó X^1 có thể là (ví dụ phenylen) có thể tùy ý được thế (ví dụ bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$ và $-\text{OCF}_3$). Theo một phương án, nhóm liên kết này là nhóm trong đó X^1 có thể không được thế.

Theo một phương án (ví dụ, phương án chính được đề cập ở trên) của sáng chế, các khía cạnh sau được áp dụng:

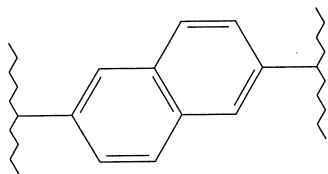
X^1 là nhóm liên kết thơm vòng cacbon tùy ý, nghĩa là nó có thể có mặt hoặc không;

khi X^1 có mặt, nó là vòng cacbon nhóm liên kết thơm, ví dụ nhóm phenyl hoặc nhóm liên kết thơm vòng đôi (vòng cacbon) (trong đó ít nhất một trong số các vòng đôi là thơm), ví dụ vòng đôi gồm hai vòng riêng biệt được ngưng tụ với nhau, trong đó mỗi vòng có 5 hoặc 6 cạnh để tạo ra vòng dạng vòng đôi được ngưng tụ ở vị trí 6,6, 5,6 hoặc 5,5), do đó bao gồm các nhóm như phenyl, naphtyl (bao gồm naphtyl thơm hoàn toàn và 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl) và tương tự, để tạo ra ví dụ cụ thể:

-phenylen- (cụ thể là 1,4-phenylen), ví dụ:

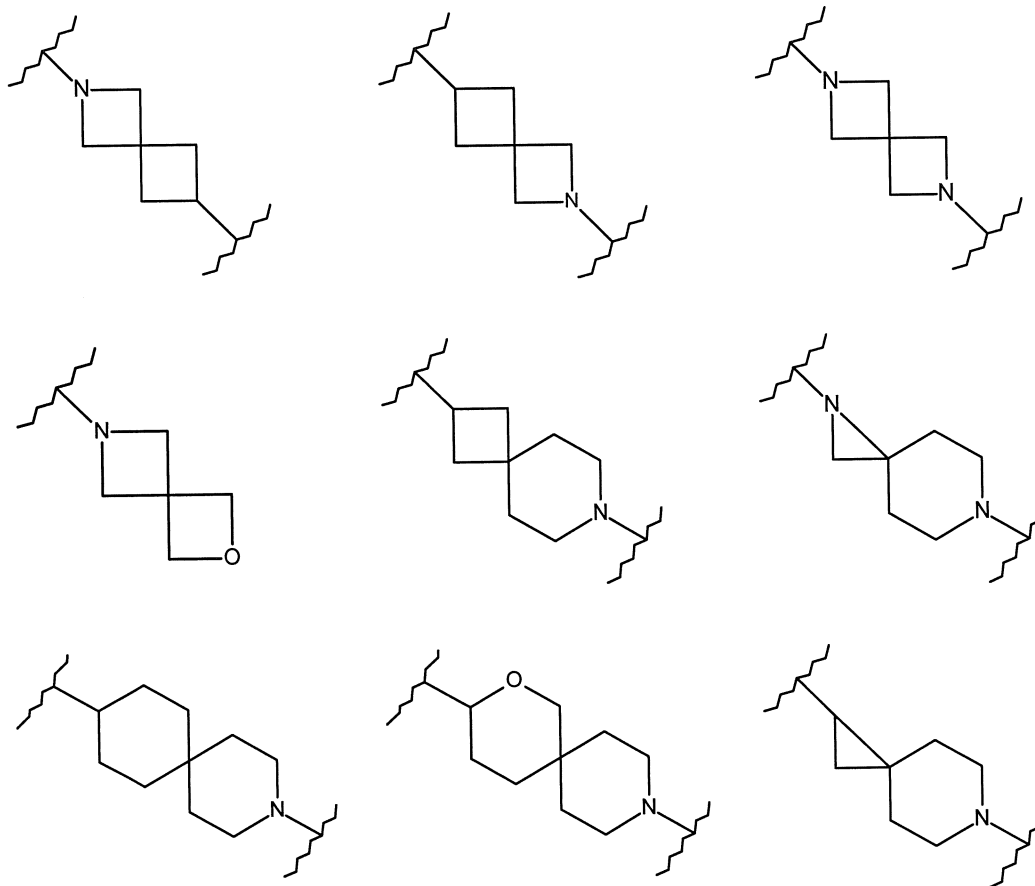


-naphtylen, ví dụ:

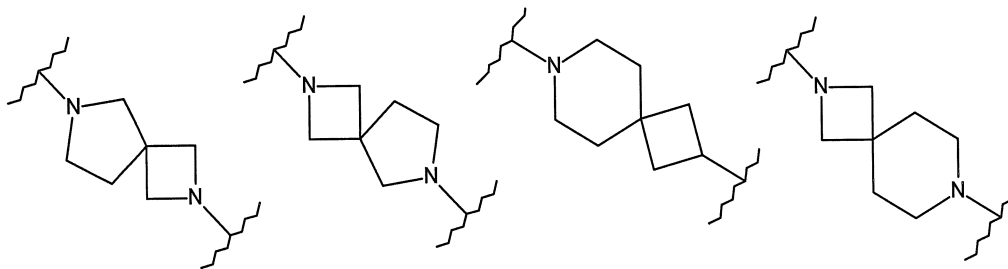


Theo một khía cạnh của sáng chế, X^1 , nghĩa là nhóm liên kết thơm (theo một phương án, nhóm liên kết thơm carboxylic, như nhóm được xác định ở trên) có mặt.

Gốc vòng spiro, nghĩa là vòng chứa X^a và X^b kết hợp có thể được biểu thị như sau:



Các gốc vòng spiro khác có thể được nêu bao gồm các gốc sau:



Do đó, có thể được ưu tiên rằng:

X^a là N hoặc $C(R^c)$ (ví dụ CH);

X^b là N, O, $C(R^c)$ (ví dụ CH) hoặc $C=O$;

ít nhất một trong số X^a và X^b là N và nhóm còn lại là $C(R^c)$, N hoặc (trong trường hợp X^b) O;

được ưu tiên là cả X^a và X^b đều không phải là $C(R^c)$;

X^c không có mặt hoặc là $-O-$;

X^d không có mặt;

X^e không có mặt;

X^f không có mặt;

X^g , X^h , X^i và X^j độc lập không có mặt;

n_1 là 0, 1 hoặc 2;

n_2 là 1 hoặc 2;

n_3 là 1 hoặc 2;

n_4 là 1 hoặc 2;

L^2 có thể là hydro, halo (ví dụ flo), $-OR^f$, hoặc nhóm thơm (tùy ý được thế bằng một hoặc hai (ví dụ một) phần tử thế được chọn từ $-OC_{1-6}alkyl$ (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo) hoặc $-SF_5$, hoặc, theo cách khác là bằng halo, ví dụ flo);

cụ thể hơn, L^2 có thể là hydro, halo (ví dụ flo), $-OH$, phenyl (tùy ý được thế bằng $-OCF_3$, $-SF_5$ và/hoặc theo cách khác là bằng $-OCH_3$ hoặc flo; theo phương án khác nữa, phần tử thế khác mà có thể được nêu bao gồm $-SCF_3$), pyridyl (ví dụ 3-pyridyl, tốt hơn là không được thế hoặc, theo cách khác là, 2- hoặc 4-pyridyl, mà cũng tốt hơn là

không được thế), triazolyl hoặc thiazolyl;

theo cách khác là, nhóm L^2 khác mà có thể được nêu bao gồm $-OR^f$, ví dụ trong đó R^f là C_{1-6} alkyl (ví dụ metyl, $-CH_3$) hoặc nhóm aryl (ví dụ phenyl) tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, để tạo ra ví dụ nhóm $-CF_3$) hoặc L^2 có thể là $-C(O)-R^g$, trong đó R^g là hydro hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ metyl; tùy ý được thế bằng flo để tạo ra ví dụ nhóm $-CF_3$) hoặc phenyl (tốt hơn là không được thế); do đó L^2 cũng có thể là $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)$ -phenyl, $-OCH_3$ hoặc $-O$ -phenyl, nghĩa là phenoxy, nhóm sau có thể được thế bằng gốc $-CF_3$ (hoặc L^2 và R^d có thể được liên kết với nhau để tạo ra nhóm dạng vòng). Theo phương án khác nữa, các nhóm L^2 khác mà có thể được nêu thêm (ví dụ, khi được gắn với nitơ, khi X^b là N) bao gồm nhóm $-S(O)_2-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo (ví dụ, tạo ra $-S(O)_2CF_3$).

Theo phương án khác nữa, X^b cũng có thể là S, $S(O)$ hoặc, theo phương án được ưu tiên, $S(O)_2$.

Được ưu tiên thêm là:

q^1 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ hoặc “-” (nghĩa là trong trường hợp sau, $n1 = 0$, X^c không có mặt và X^d không có mặt);

q^2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$;

q^3 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$;

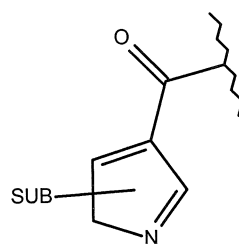
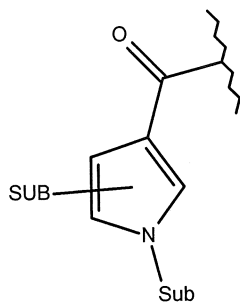
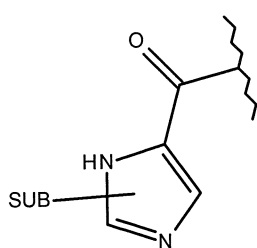
q^4 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$.

Được ưu tiên là hợp chất theo sáng chế chứa:

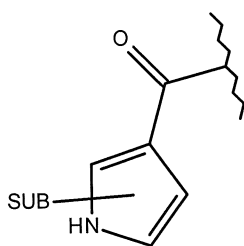
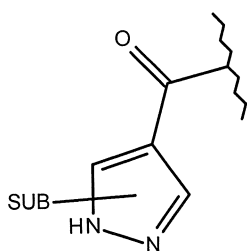
vòng A, là vòng thơm chứa ít nhất một đến ba (ví dụ, một hoặc hai) nguyên tử khác loại, tốt hơn là chứa ít nhất một nguyên tử nitơ;

vòng B tốt hơn nữa nếu cũng là vòng thơm (ví dụ, vòng thơm 5 cạnh hoặc cụ thể là 6 cạnh), tốt hơn là chứa ít nhất một nguyên tử nitơ.

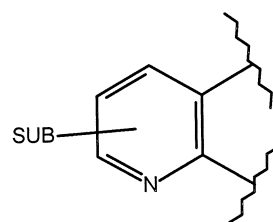
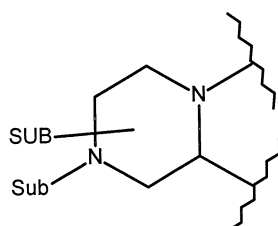
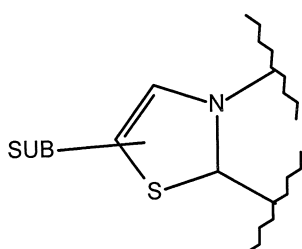
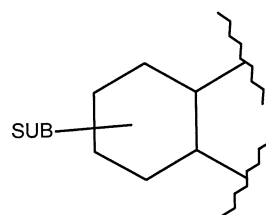
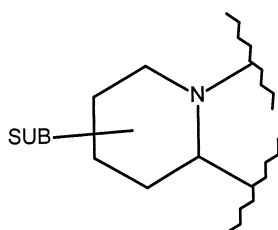
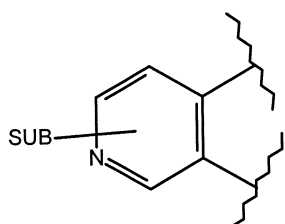
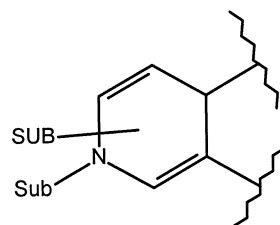
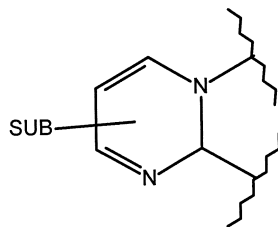
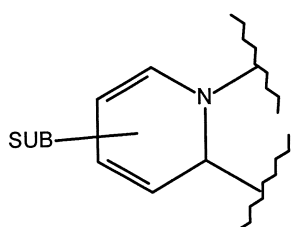
Được ưu tiên là vòng A của hợp chất theo sáng chế được biểu thị như sau:

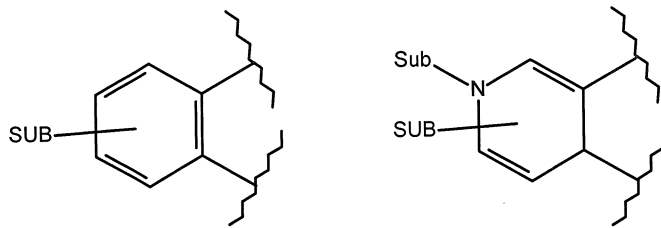


Gốc vòng A được ưu tiên khác bao gồm:



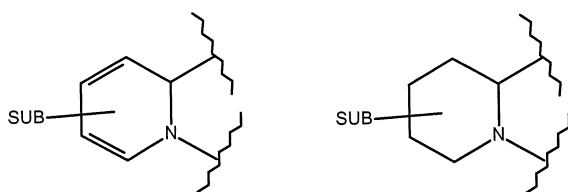
Nhóm vòng đơn heteroaryl mà có thể được nêu bao gồm vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại (tốt hơn là được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh). Được ưu tiên là vòng B của hợp chất theo sáng chế được biểu thị như sau:





trong đó “SUB” có thể là phần tử thể liên quan tùy ý (hoặc nhiều hơn khi phần tử thể liên quan, khi có thể) trên nguyên tử cacbon hoặc, khi có thể, trên nguyên tử khác loại ví dụ trên NH, do đó thay thế H.

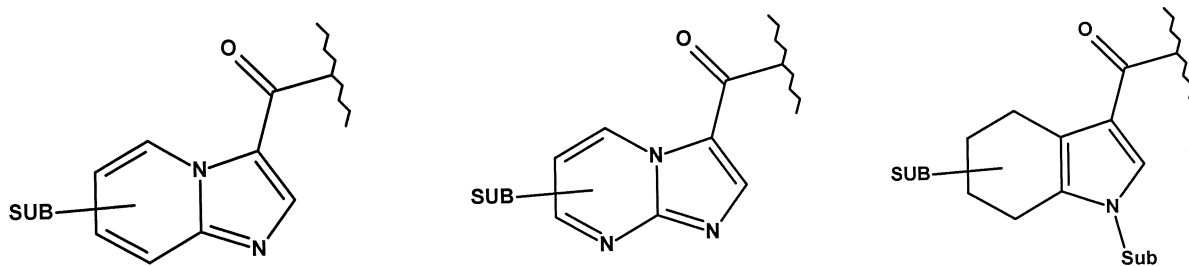
Gốc “vòng B” được ưu tiên khác bao gồm:

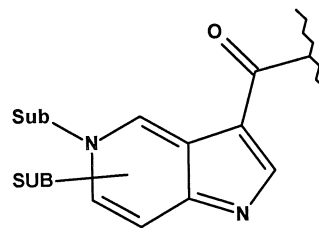
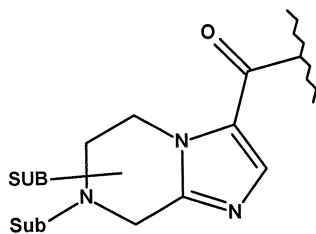
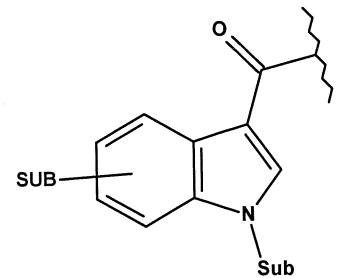
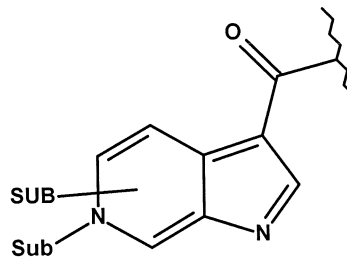
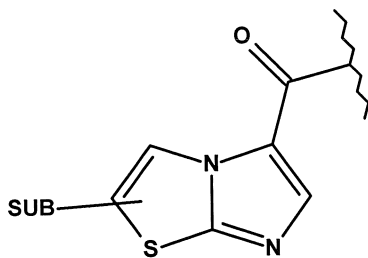
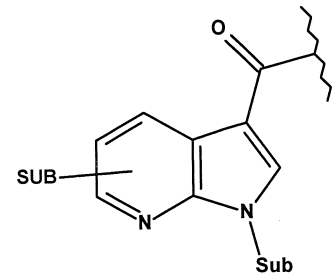
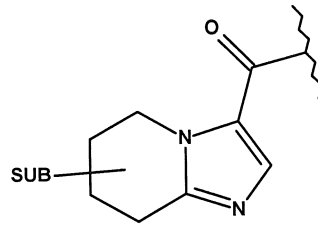
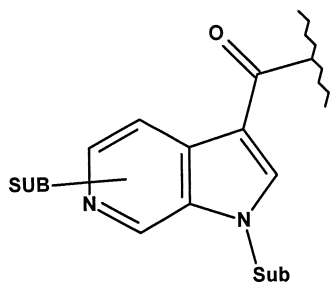


Phần tử thể được ưu tiên (khi có mặt; ví dụ phần tử thể tùy ý này có thể vắng mặt hoặc có thể có một phần tử thể) trên vòng B bao gồm C_{1-3} alkyl (ví dụ metyl) hoặc halo (ví dụ bromo hoặc, tốt hơn nữa là, clo). Phần tử thể được ưu tiên khác trên vòng B bao gồm $-OC_{1-6}$ alkyl (ví dụ $-OC_{1-3}$ alkyl, như $-OCH_3$).

Phần tử thể được ưu tiên (khi có mặt; tốt hơn là, có thể có một hoặc hai phần tử thể) trên vòng A bao gồm C_{1-3} alkyl (ví dụ metyl hoặc etyl). Khi L^2 là nhóm thơm (ví dụ phenyl hoặc pyridyl) và các nhóm này được thế, phần tử thể được ưu tiên bao gồm halo và cụ thể là $-OC_{1-3}$ alkyl (ví dụ $-O$ -metyl), trong đó nhóm sau được thế bằng flo, để tạo ra ví dụ nhóm $-OCF_3$.

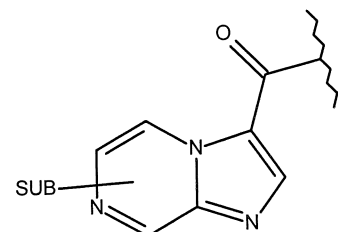
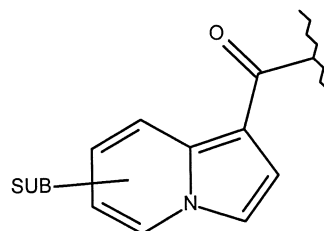
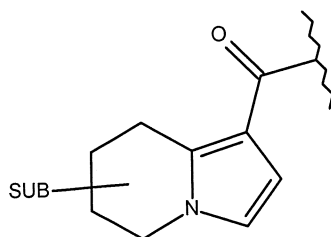
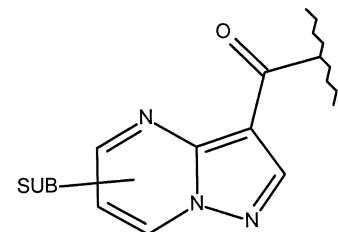
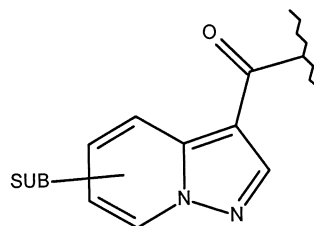
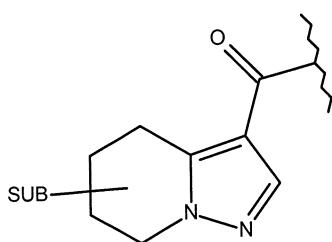
Hệ vòng kết hợp, nghĩa là vòng A và vòng B có thể được biểu thị như sau:

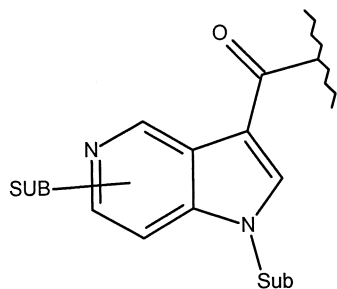




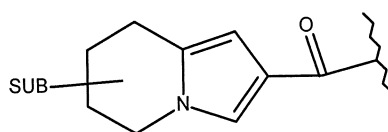
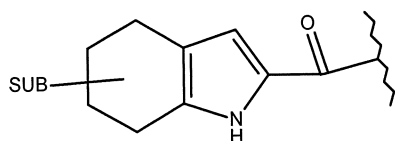
trong đó “SUB” là một hoặc nhiều phần tử thế có thể có trên vòng đôi (nghĩa là trên vòng A và/hoặc trên vòng B) và “Sub” là phần tử thế tùy ý có thể có trên nguyên tử N của vòng đôi (không được thế trong bản mô tả này nghĩa là “NH”).

Hệ vòng A và vòng B kết hợp khác có thể được nêu bao gồm các hệ vòng sau:

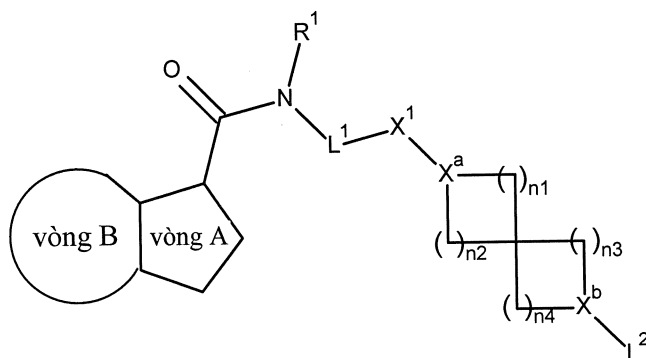




Hệ vòng A và vòng B kết hợp có thể được nêu khi vòng A được gắn với gốc amido qua nguyên tử “trung tâm” của vòng A 5 cạnh bao gồm hệ vòng sau:



Các hợp chất có công thức (IA) sau đây được ưu tiên:



trong đó

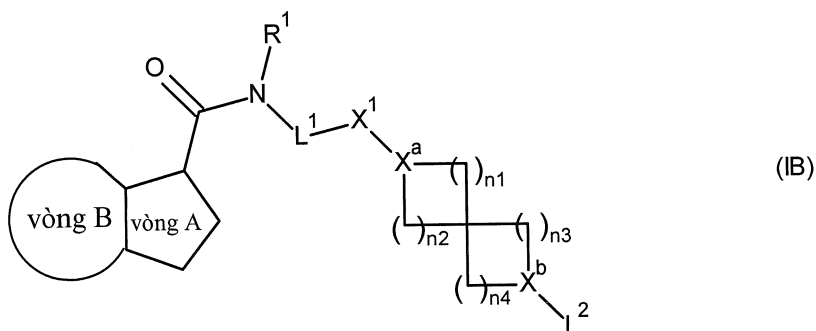
các số nguyên như được xác định ở trên, và trong đó, tốt hơn là:

n_1 , n_2 , n_3 và n_4 độc lập là 1;

ít nhất một trong số X^a và X^b là N và nhóm còn lại là CH hoặc N.

Hợp chất nhất định theo sáng chế được nêu (ví dụ ở trên) để sử dụng trong điều trị bệnh lao. Các hợp chất nhất định được nêu trong bản mô tả này cũng có thể mới về bản chất và các hợp chất được nêu trong bản mô tả này có thể mới dưới dạng thuốc chữa bệnh/dược chất (hoặc mới dưới dạng thành phần dược phẩm/chế phẩm). Do đó, theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất về bản chất hoặc hợp chất sau đây để sử dụng làm dược chất/thuốc chữa bệnh (trong trường hợp sau, các hợp chất này có thể là thành phần của dược phẩm/chế phẩm):

(I) Hợp chất có công thức (IB) như được mô tả dưới đây:



trong đó

các số nguyên như được xác định ở trên, và trong đó, tốt hơn là:

n_1, n_2, n_3 và n_4 độc lập là 1;

ít nhất một trong số X^a và X^b là N và nhóm còn lại là CH hoặc N;

(II) Hợp chất có công thức (IA) như được xác định ở trên và trong đó:

L^1 là $-\text{CH}_2-$;

X^1 không có mặt;

ít nhất một trong số X^a và X^b là N và nhóm còn lại là $\text{C}(\text{R}^c)$, N hoặc (trong trường hợp X^b) O;

vòng spiro chứa X^a và X^b 3 đến 6 cạnh vòng được gắn với vòng 4 đến 6 cạnh;

theo một khía cạnh, L^2 là nhóm thiom (như được xác định trong bản mô tả) tùy ý được thể như được xác định trong bản mô tả, và/hoặc, theo khía cạnh khác L^2 là $-\text{OR}^f$ trong đó R^f là nhóm aryl (như được xác định trong bản mô tả) tùy ý được thể như được xác định trong bản mô tả;

khi L^2 là nhóm thiom (tùy ý được thể), nó có thể là phenyl hoặc nhóm vòng khác loại 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, để tạo ra vòng pyridyl, thiazolyl hoặc triazolyl; theo phương án chính, nhóm vòng khác loại là pyridyl), trong đó phần tử thể tùy ý như được xác định trong bản mô tả;

tùy ý phần tử thể trên nhóm L^2 thiom được chọn từ halo, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ và $-\text{OCF}_3$;

khi R^f là nhóm aryl, nó tốt hơn là phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl, tự nó tùy ý được thế bằng flo);

vòng A và vòng B cùng là vòng dạng vòng đôi 8 hoặc 9 cạnh (vòng A là vòng 5 cạnh và vòng B có thể là vòng 5 hoặc 6 cạnh, trong đó cả hai vòng tốt hơn là thơm) chứa ít nhất một nguyên tử nitơ (và theo phương án chính, ít nhất một nguyên tử nitơ có chung với cả hai vòng);

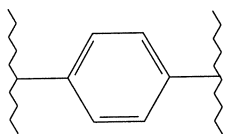
phần tử thế tùy ý trên vòng A và vòng B là halo, C_{1-3} alkyl và $-OC_{1-3}$ alkyl;

(III) Hợp chất có công thức (IA) như được xác định ở trên và trong đó:

L^1 là $-\text{CH}_2-$;

X^1 là nhóm liên kết thơm vòng cacbon;

khi X^1 là nhóm liên kết vòng cacbon, nó là phenylen (ví dụ 1,4-phenylen) ví dụ:



ít nhất một trong số X^a và X^b là N và nhóm còn lại là $C(R^c)$, N hoặc (trong trường hợp X^b) O;

vòng spiro chứa X^a và X^b 3 đến 6 cạnh được gắn với vòng 4 đến 6 cạnh;

theo một khía cạnh, L^2 là nhóm thơm (như được xác định trong bản mô tả) tùy ý được thế như được xác định trong bản mô tả, và/hoặc, theo khía cạnh khác L^2 là $-\text{OR}^f$ trong đó R^f là nhóm aryl (như được xác định trong bản mô tả) tùy ý được thế như được xác định trong bản mô tả;

khi L^2 là nhóm thơm (tùy ý được thế), nó có thể là phenyl hoặc nhóm vòng khác loại 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, để tạo ra vòng pyridyl, thiazolyl hoặc triazolyl; theo phương án chính, nhóm vòng khác loại là pyridyl), trong đó phần tử thế tùy ý như được xác định trong bản mô tả;

phần tử thế tùy ý trên nhóm L^2 thơm được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, $-\text{CF}_3$, $-OC_{1-6}$ alkyl và $-\text{OCF}_3$;

khi R^f là nhóm aryl, nó tốt hơn nếu là phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl, tự nó tùy ý được thế bằng flo);

vòng A và vòng B cùng là vòng dạng vòng đôi 8 hoặc 9 cạnh (vòng A là vòng 5 cạnh và vòng B có thể là vòng 5 hoặc 6 cạnh, trong đó cả hai vòng tốt hơn là thom) chứa ít nhất một nguyên tử nitơ (và theo phương án chính, ít nhất một nguyên tử nitơ có chung với cả hai vòng);

phần tử thế tùy ý trên vòng A và vòng B là halo, C_{1-3} alkyl và $-OC_{1-3}$ alkyl;

(IV) Hợp chất như được xác định ở trên (ví dụ ở (I), (II) hoặc (III) ở trên) và trong đó:

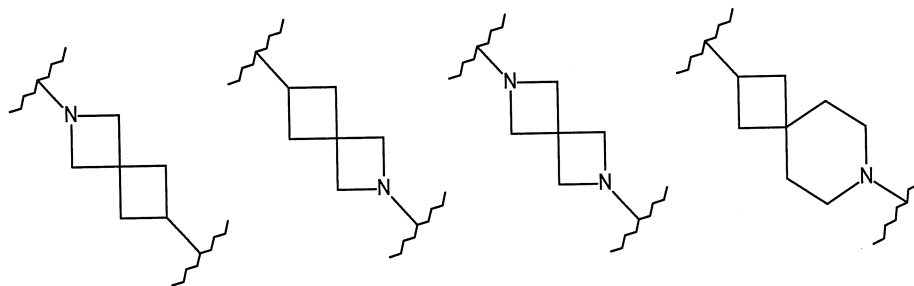
q^1 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ hoặc “-” (nghĩa là, trong trường hợp sau, $n_1 = 0$, X^c không có mặt và X^d không có mặt);

q^2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$;

q^3 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$;

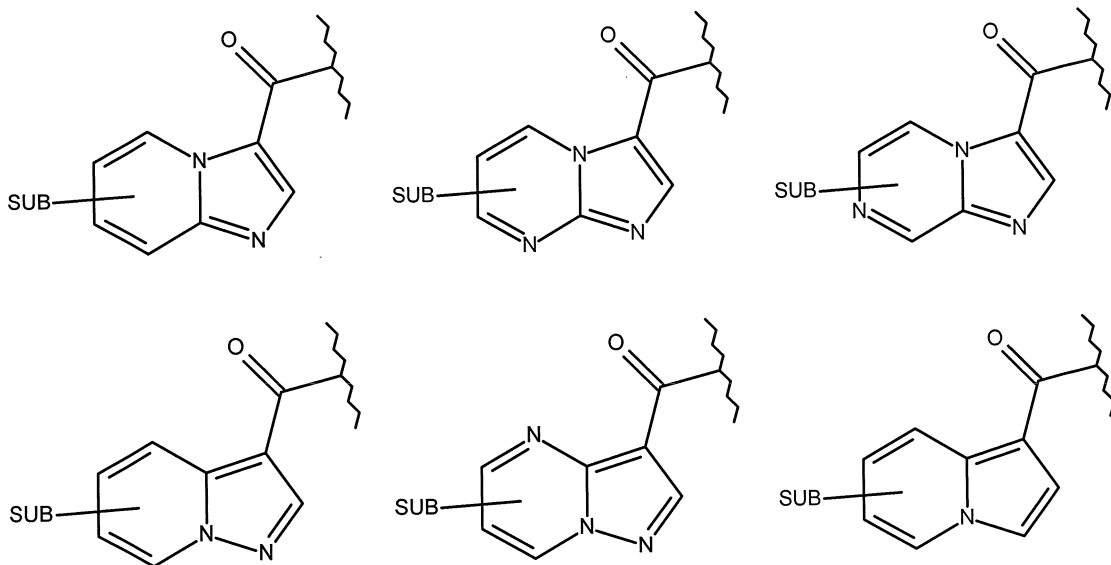
q^4 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$;

(V) Hợp chất như được xác định ở trên (ví dụ ở (I), (II), (III) hoặc (IV) ở trên) và trong đó vòng chứa X^a và X^b được biểu thị như được xác định trong bản mô tả hoặc cụ thể hơn là như sau:



(hoặc một trong số dạng trình bày bất kỳ được nêu ở trên); và/hoặc

(VI) Hợp chất như được xác định ở trên (ví dụ ở (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) nêu trên) và trong đó các vòng đôi vòng A và vòng B được biểu thị như được xác định trong bản mô tả hoặc cụ thể hơn là như sau:



(hoặc một trong số dạng trình bày bất kỳ được nêu ở trên).

Dược học

Hợp chất theo sáng chế bất ngờ được thấy là thích hợp để điều trị bệnh nhiễm khuẩn bao gồm nhiễm khuẩn mycobacterium, đặc biệt là các bệnh gây ra bởi mycobacterium gây bệnh như *Mycobacterium tuberculosis* (bao gồm cả dạng âm ỉ và dạng kháng thuốc của nó). Sáng chế còn đề cập đến hợp chất như được xác định ở trên, để sử dụng làm thuốc, cụ thể là sử dụng làm thuốc để điều trị bệnh nhiễm khuẩn bao gồm nhiễm khuẩn mycobacterium.

Hợp chất theo sáng chế có thể hoạt động bằng cách can thiệp vào ATP synthaza ở *M. tuberculosis*, với sự ức chế hoạt tính xytocrom bc_1 là phương thức tác động chủ yếu. Xytocrom bc_1 là thành phần thiết yếu của chuỗi vận chuyển điện tử cần thiết cho quá trình tổng hợp ATP.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, cũng như dược phẩm bất kỳ của nó như được mô tả dưới đây để sản xuất thuốc điều trị bệnh cho bệnh nhiễm khuẩn bao gồm nhiễm khuẩn mycobacterium.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm khuẩn hoặc có nguy cơ bị nhiễm khuẩn, bao gồm nhiễm khuẩn mycobacterium, bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế còn có hoạt tính đối với chủng vi khuẩn có tính kháng.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, hợp chất có thể điều trị bệnh nhiễm khuẩn có nghĩa là hợp chất có thể điều trị tình trạng nhiễm một hoặc nhiều chủng vi khuẩn.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa chất mang dược dụng và, lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính. Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo công thức thành nhiều dạng dược khác nhau cho mục đích sử dụng. Dùng làm chế phẩm thích hợp, có thể trích dẫn tất cả các chế phẩm thường được sử dụng cho việc sử dụng thuốc theo đường toàn thân. Để bào chế được phẩm theo sáng chế này, lượng hiệu quả của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng, làm thành phần hoạt tính được kết hợp vào hỗn hợp ban đầu với chất mang dược dụng, chất mang này có thể ở nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn sử dụng. Các dược phẩm này tốt hơn nếu ở dạng liều đơn vị thích hợp, cụ thể, để dùng qua đường miệng hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, để bào chế được phẩm ở dạng liều dùng đường miệng, bất kỳ môi trường được thông thường nào đều có thể được sử dụng như ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và môi trường tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, sirô, cồn ngọt, nhũ tương và các dung dịch; hoặc các chất mang rắn chất như tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất gây trơn, chất kết dính, chất gây rã và chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do tính dễ sử dụng, viên nén và viên nang là các dạng đơn vị liều qua đường miệng có lợi nhất, trong các trường hợp này hiển nhiên là sử dụng chất mang dược dạng rắn. Đối với các chế phẩm tiêm, chất mang sẽ thường chứa nước vô trùng, ít nhất phần lớn, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, để hỗ trợ khả năng hòa tan, có thể bao gồm. Các dung dịch tiêm, ví dụ, có thể được bào chế trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp nước muối và glucoza. Các hỗn dịch tiêm được cũng có thể được bào chế, trong trường hợp này các chất mang lỏng, chất tạo hỗn dịch thích hợp và chất tương tự có thể được sử dụng. Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng rắn mà được dự định là được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng.

Tùy vào phương thức sử dụng, dược phẩm sẽ tốt hơn là chứa từ 0,05 đến 99% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 70% trọng lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 50% trọng lượng thành phần hoạt tính, và từ 1 đến 99,95% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 30 đến 99,9% trọng lượng, còn tốt hơn nữa là từ 50 đến 99,9% trọng lượng chất mang dược dụng, tất cả các tỷ lệ phần trăm đều tính theo tổng trọng lượng của chế

phẩm.

Các dược phẩm có thể còn chứa các thành phần khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, chất gây trơn, chất làm ổn định, chất đệm, chất nhũ hoá, chất điều chỉnh độ nhớt, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu.

Đặc biệt thuận lợi nếu bào chế các dược phẩm nói trên ở dạng liều đơn vị vì dễ sử dụng và tính đồng đều của liều. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến các đơn vị vật lý riêng thích hợp làm liều đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính được tính để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn khi kết hợp với chất mang dược chất cần thiết. Ví dụ của các dạng liều đơn vị như vậy là viên nén (bao gồm viên chia vạch hoặc viên bọc), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, thuốc đạn, dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được và dạng tương tự, và nhiều liều chia nhỏ của các dạng này.

Liều dùng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế sẽ thay đổi theo hợp chất được sử dụng, cách thức sử dụng, điều trị mong muốn và bệnh do mycobacterium được chỉ định. Tuy nhiên, nhìn chung, kết quả đáp ứng sẽ đạt được khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở liều hàng ngày không quá 1g, ví dụ trong khoảng từ 10 đến 50 mg/kg thể trọng.

Do thực tế là hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) có hoạt tính chống lại tình trạng nhiễm khuẩn, các hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp với các chất kháng khuẩn khác để chống lại tình trạng nhiễm khuẩn một cách hiệu quả.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến thể kết hợp của (a) hợp chất theo sáng chế, và (b) một hoặc nhiều chất kháng khuẩn khác.

Sáng chế còn đề cập đến thể kết hợp của (a) hợp chất theo sáng chế, và (b) một hoặc nhiều chất kháng khuẩn khác, để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng thể kết hợp hoặc dược phẩm như được xác định trực tiếp ở trên để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn.

Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và, làm thành phần hoạt tính, lượng có hiệu quả điều trị của (a) hợp chất theo sáng chế, và (b) một hoặc nhiều chất kháng khuẩn khác, cũng được bao gồm trong sáng chế.

Tỷ lệ trọng lượng của (a) hợp chất theo sáng chế và (b) các chất kháng khuẩn khác khi được sử dụng ở dạng hỗn hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Tỷ lệ này và liều và tần suất sử dụng dùng chính xác phụ thuộc vào hợp chất cụ thể theo sáng chế và các chất kháng khuẩn khác được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị, tuổi tác, cân nặng, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian sử dụng và tình trạng thể chất chung của bệnh nhân cụ thể, phương thức sử dụng cũng như các loại thuốc khác mà cá nhân có thể uống, như đã biết với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hơn nữa, rõ ràng là lượng hàng ngày có hiệu quả có thể được giảm hoặc tăng tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ kê hợp chất theo sáng chế. Tỷ lệ trọng lượng cụ thể đối với chất theo sáng chế và chất kháng khuẩn khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, cụ thể hơn là từ 1/5 đến 5/1, thậm chí cụ thể hơn là từ 1/3 đến 3/1.

Hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất kháng khuẩn khác có thể được kết hợp trong một chế phẩm hoặc có thể được bào chế trong các chế phẩm riêng biệt để chúng có thể được sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt. Do đó, sáng chế còn đề cập tới sản phẩm chứa (a) hợp chất theo sáng chế, và (b) một hoặc nhiều chất kháng khuẩn khác, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Chất kháng khuẩn khác có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế là, ví dụ các chất kháng khuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất kháng khuẩn đã biết là can thiệp vào chuỗi hô hấp của *Mycobacterium tuberculosis*, bao gồm, ví dụ các chất ức chế trực tiếp của ATP synthaza (ví dụ như bedaquilin, bedaquilin fumarat hoặc hợp chất bất kỳ khác có thể được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ các hợp chất được bộc lộ trong WO2004/011436), chất ức chế của ndh2 (ví dụ clofazimin) và các chất ức chế của các xytocrom bd. Các chất của mycobacterium khác mà có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế là, ví dụ rifampixin (= rifampin); isoniazid; pyrazinamid; amikaxin; ethionamid; ethambutol; streptomycin; axit para-aminosalixylic; xycloserin; capreomycin; kanamycin; thioacetazon; PA-824; delamanid; quinolon/floquinolon như ví dụ: moxifloxacin, gatifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin; các phân tử vòng lớn như, ví dụ clarithromycin, amoxycillin với axit clavulanic; rifamycin; rifabutin;

rifapentin; cũng như các sản phẩm khác hiện đang được phát triển (nhưng có thể chưa có mặt trên thị trường; xem ví dụ <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php>).

Điều chế chung

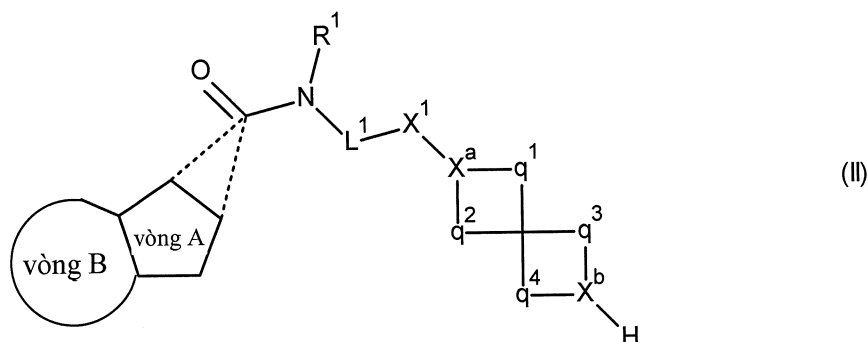
Hợp chất theo sáng chế nhìn chung có thể được điều chế bằng chuỗi lần lượt các bước, mỗi bước này có thể là đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả.

Phản thử nghiệm

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo kỹ thuật được sử dụng trong các ví dụ dưới đây (và các phương pháp này đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này), ví dụ bằng cách sử dụng các kỹ thuật dưới đây.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) trong đó X^b là N có thể được điều chế bằng cách:

(i) cho hợp chất có công thức (II),

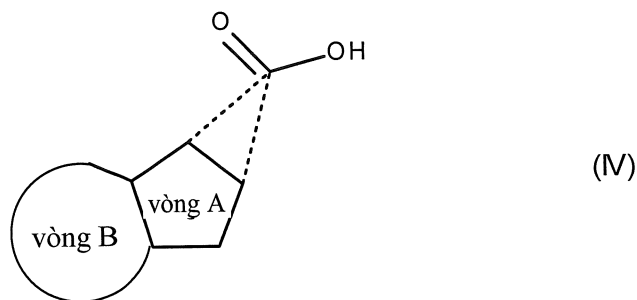


trong đó các số nguyên được xác định trước đó, phản ứng với hợp chất có công thức (III),

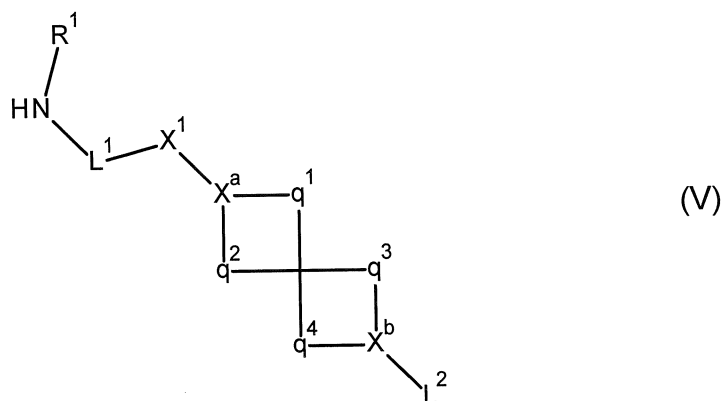


trong đó L^2 như được xác định ở trên (ví dụ khi L^2 không phải là hydro, halo hoặc được liên kết với O hoặc S), và LG^1 là nhóm rời chuyển thích hợp như clo, bromo, iot hoặc nhóm sulfonat, phản ứng này có thể đòi hỏi các điều kiện cụ thể (ví dụ điều kiện phản ứng thể thơm ái nhân, như được nêu trong bản mô tả);

(ii) cho hợp chất có công thức (IV),

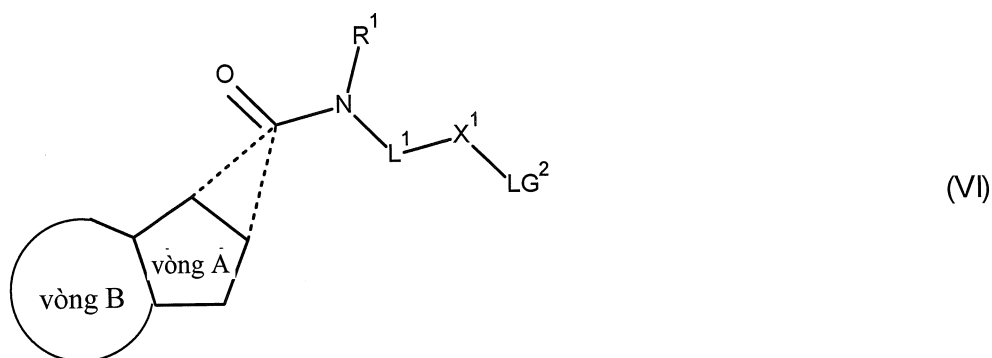


trong đó các số nguyên như được xác định ở trên, hoặc dẫn xuất thích hợp của nó, như dẫn xuất este của axit carboxylic, phản ứng với hợp chất có công thức (V)

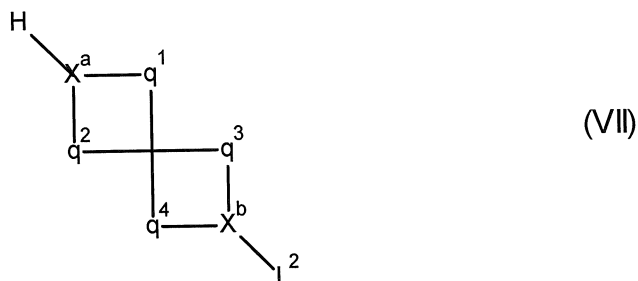


trong đó các số nguyên như được xác định ở trên, dưới điều kiện phản ứng kết hợp amit, ví dụ với sự có mặt của chất phản ứng kết hợp thích hợp (ví dụ 1,1'-carbonyldiimidazol, N, N'-dixyclohexylcarbodiimide, 1- (3-dimethylaminopropyl) -3-ethylcarbodiimide (hoặc hydroclorua của chúng) hoặc N, N'-disuxinimidyl cacbonat), tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ như natri hydrit, natri bicacbonat, kali cacbonat, pyridin, triethylamin, dimethylaminopyridin, diisopropylamin, natri hydroxit, kali tert-butoxit và/hoặc lithi diisopropylamit (hoặc biến thể của nó) và dung môi thích hợp (ví dụ tetrahydrofuran, pyridin, toluen, diclometan, cloroform, axetonitril, dimethylformamit, triflometylbenzen, dioxan hoặc triethylamin). Theo cách khác, nhóm axit carboxylic của hợp chất có công thức (IV) trước tiên có thể được chuyển hóa trong điều kiện tiêu chuẩn sang axyl clorua tương ứng (ví dụ như với sự có mặt của POCl₃, PCl₅, SOCl₂ hoặc oxalyl clorua), sau đó axyl clorua được cho phản ứng với hợp chất có công thức (V), ví dụ trong các điều kiện tương tự như được nêu ở trên;

(iii) kết hợp hợp chất có công thức (VI),

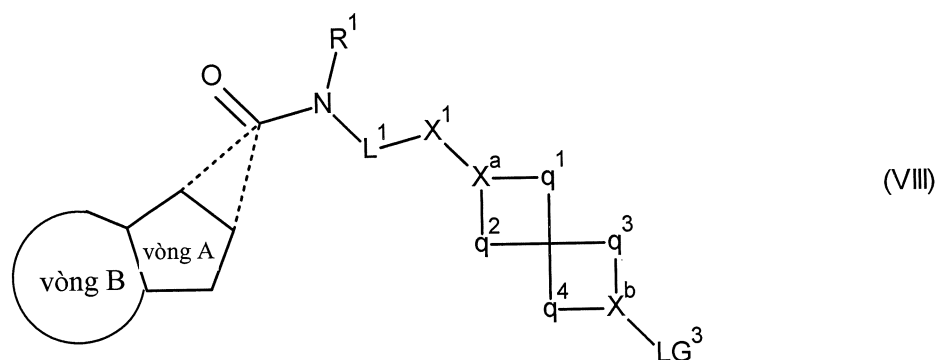


trong đó các số nguyên như được xác định ở trên, và LG^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, như iodo, bromo, clo hoặc nhóm sulfonat (ví dụ kiểu nhóm có thể được triển khai để kết hợp), với hợp chất có công thức (VI),



trong đó các số nguyên như được xác định ở trên, ở các điều kiện tiêu chuẩn, ví dụ trong sự có mặt của chất xúc tác kim loại thích hợp (hoặc muối hoặc phức chất của nó) như $Pd(dba)_2$, $Pd(OAc)_2$, Cu, $Cu(OAc)_2$, CuI , $NiCl_2$ hoặc chất tương tự, với phụ gia tùy ý như Ph_3P , X-phos hoặc tương tự, với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, $t-BuONa$, hoặc tương tự) trong dung môi thích hợp (ví dụ dioxan hoặc tương tự) dưới điều kiện phản ứng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực;

(iv) kết hợp hợp chất có công thức (VIII),



trong đó các số nguyên như được xác định ở trên, và LG^3 là nhóm rời chuyển thích hợp như được nêu ở trên trong bản mô tả đối với LG^2 (và có thể cụ thể là clo, bromo

hoặc iodo), với hợp chất có công thức (IX),

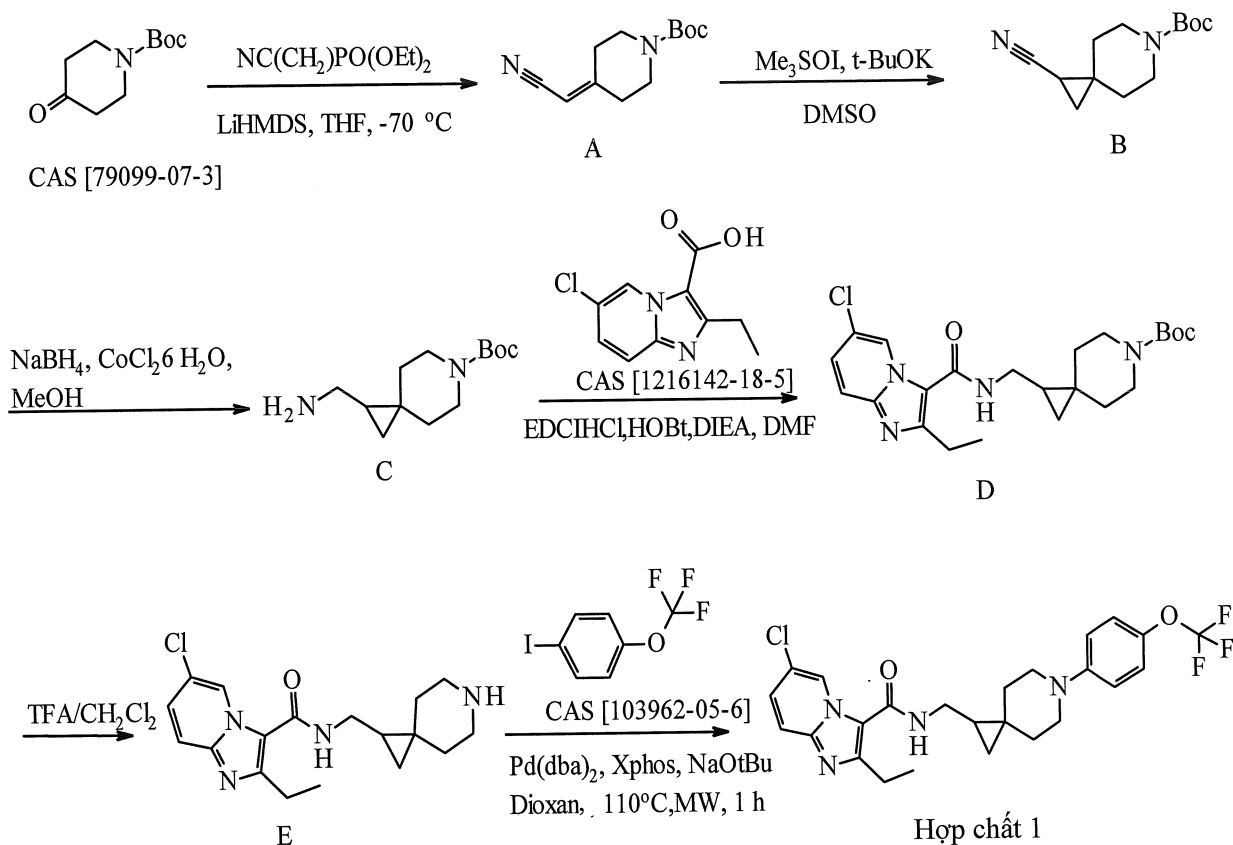


trong đó L^2 như được xác định ở trên (ví dụ khi L^2 không phải là hydro, halo hoặc được liên kết với O hoặc S), và LG^4 là nhóm thích hợp như $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{wx}})_2$ hoặc $-\text{SN}(\text{R}^{\text{wx}})_3$, trong đó mỗi R^{wx} độc lập là nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc, trong trường hợp $-\text{B}(\text{OR}^{\text{wx}})_2$, nhóm R^{wx} tương ứng có thể được liên kết với nhau để tạo ra nhóm dạng vòng 4 đến 6 cạnh, từ đó tạo ra ví dụ nhóm pinacolato boronat este (hoặc LG^4 có thể là iodo, bromo hoặc clo, với điều kiện là LG^3 và LG^4 tương thích qua lại), và trong đó phản ứng có thể thực hiện với sự có mặt của hệ chất xúc tác, ví dụ kim loại (hoặc muối hoặc phức chất của nó) như Pd, CuI, Pd/C, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ và/hoặc NiCl_2 (hoặc tương tự) và phối tử như $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.DCM, $t\text{-Bu}_3\text{P}$, $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$, Ph_3P hoặc tương tự, trong dung môi thích hợp và trong điều kiện phản ứng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Rõ ràng là trong các phản ứng nêu trên và các phản ứng sau đây, các sản phẩm phản ứng có thể được tách khỏi môi trường phản ứng và, nếu cần thiết, được tinh sạch thêm theo phương pháp đã biết chung trong lĩnh vực kỹ thuật này, như chiết, kết tinh và sắc ký. Rõ ràng hơn là các sản phẩm phản ứng tồn tại ở nhiều hơn một dạng đồng phân đối ảnh, có thể được tách ra khỏi hỗn hợp của chúng bằng kỹ thuật đã biết, cụ thể là sắc ký điều chế, như HPLC điều chế, sắc ký bất đối xứng. Các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ hoặc chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ cũng có thể thu được bằng Sắc ký lỏng siêu tới hạn (SCF).

Nguyên liệu khởi đầu và các hợp chất trung gian là các hợp chất có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các quy trình phản ứng thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tổng hợp Hợp chất 1



Điều chế hợp chất trung gian A

LiHMDS (50mL, 1M trong THF) được bổ sung vào hỗn hợp N-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidon (CAS [79099-07-3], 8,86 g, 50,0 mmol) trong THF (180mL) ở -70°C dưới dòng N_2 . Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Diethyl xyanometyl phosphonat (9 g, 45,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở -70°C . Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl , được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối biển, làm khô trên MgSO_4 và lọc. Sản phẩm lọc được cô để tạo ra A, 10,0 g, 90,0%.

Điều chế hợp chất trung gian B

Me_3SOI (10,9 g, 49,5 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch $t\text{-BuOK}$ (5,55 g, 49,5 mmol) trong DMSO (60 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Dung dịch A (10,0 g, 45,0 mmol) trong DMSO (80 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy 24 giờ ở 45°C . Dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp và được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển, làm khô trên MgSO_4 và lọc. Sản phẩm lọc được cô để tạo ra B, 10,0 g, 93%.

Điều chế hợp chất trung gian C

Bổ sung $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (463 mg, 1,95 mmol) vào dung dịch B (460 mg, 1,95 mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở -10°C trong 10 phút. NaBH_4 (368 mg, 9,74 mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp nêu trên. Sau đó, hỗn hợp được khuấy thêm 1 giờ. Dung dịch HCl 1M chứa nước được bổ sung và chất rắn được hòa tan. Pha chứa nước được bazơ hóa bằng chứa nước $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ cho đến khi $\text{pH} = 9$ và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần còn lại được tán nhỏ với dung dịch axit oxalic trong etyl axetat và được lọc để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 1N chứa nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra C, 120 mg, 26%.

Điều chế hợp chất trung gian D

Bổ sung HOBt (55,1 mg, 0,408 mmol), axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 91,7 mg, 0,408 mmol), DIEA (105 mg, 0,816 mmol) và EDCI·HCl (117 mg, 0,612 mmol) vào dung dịch được khuấy của C (100 mg, 0,416 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp được khuấy và được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O , làm khô trên MgSO_4 và lọc. Sản phẩm lọc được cô để tạo ra D, 100 mg, 51%.

Điều chế hợp chất trung gian E

Bổ sung TFA (5 mL) vào hỗn hợp D (90 mg, 0,201 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 và hỗn hợp được điều chỉnh đến $\text{pH}=7$ bằng dung dịch NaHCO_3 . Lớp hữu cơ được tách và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 1). Phần sản phẩm được gom và được cô để tạo ra E, 70 mg, 90%.

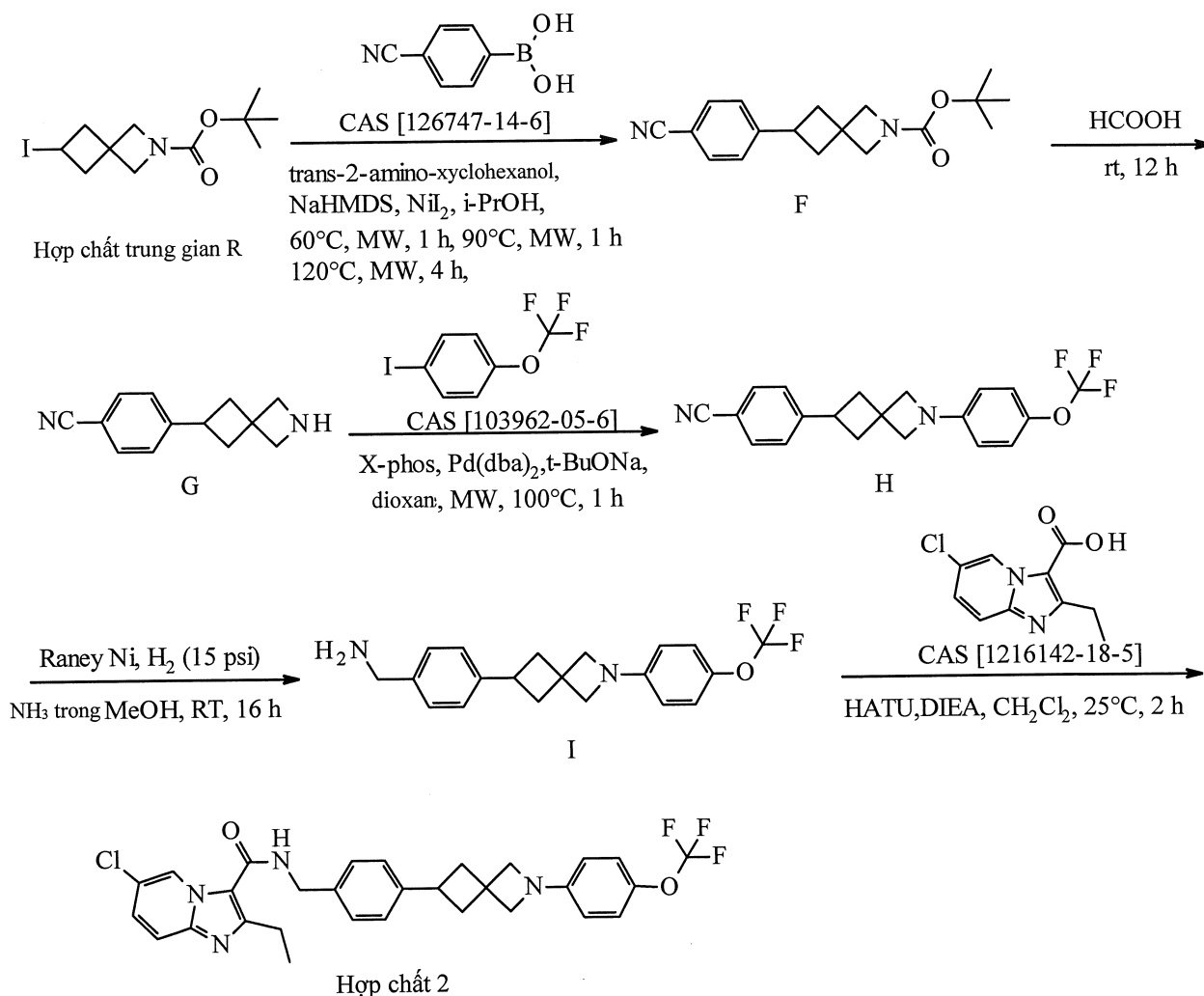
Điều chế Hợp chất 1

Dung dịch chứa E (20 mg, 0,058 mmol), 1-iodo-4-(triflometoxy)benzen (CAS [103962-05-6], 16,7 mg, 0,058 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (3,34 mg, 0,006 mmol), Xphos (4,57 mg, 0,009 mmol) và t-BuONa (22,3 mg, 0,232 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL)

được chiếu vi sóng ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini (chất giải hấp: nước NH₃/axetonitril 30/70 đến 70/30). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra Hợp chất 1, 19,3 mg, 64%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,47 (s, 1 H) 7,54(d, *J*=9,29 Hz, 1 H) 7,30 (dd, *J*=9,41, 1,83 Hz, 1 H) 7,10 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 6,91 (d, *J*=9,05 Hz, 2 H) 5,87 (br. s., 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 2 H) 3,30 - 3,42 (m, 2 H) 3,08 - 3,17 (m, 2 H) 3,02 (q, *J*=7,58 Hz, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 1 H) 1,73 - 1,82 (m, 1H) 1,64 - 1,69 (m, 1 H) 1,43 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H) 1,36 (d, *J*=13,45 Hz, 1 H) 1,01 - 1,10 (m, 1 H) 0,70 (dd, *J*=8,44, 4,77 Hz, 1 H) 0,38(t, *J*=4,89 Hz, 1 H)

Tổng hợp Hợp chất 2



Điều chế hợp chất trung gian F

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian R (364 mg, 2,47 mmol), trans-2-amino-

xyclohexanol (28,5 mg, 0,248 mmol) và niken iot (38,7 mg, 0,124 mmol) trong *i*-PrOH (4 mL) được khuấy ở 25°C trong 30 phút trong điều kiện dòng nitơ. NaHMDS (2,48 mL, 1M trong THF) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút trong điều kiện dòng nitơ. Dung dịch axit 4-xyanophenylboronic (CAS [126747-14-6], 400 mg, 1,24 mmol) trong *i*-PrOH (4 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong vi sóng trong 1 giờ, ở 90°C trong 1 giờ và ở 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (50 mL), được rửa bằng nước (2x50 mL) và nước muối biển (20 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (giải hấp: ete dầu mỏ/etyl axetat 5/1) để tạo ra hợp chất trung gian F (300 mg, hiệu suất: 37%).

Điều chế hợp chất trung gian G

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian F (300 mg, 1,01 mmol) trong axit formic (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô và CH₂Cl₂ (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ (20 mL). Lốp hữu cơ được tách, làm khô trên Na₂SO₄ và lọc. Sản phẩm lọc được cô để tạo ra hợp chất trung gian G (150 mg, hiệu suất: 64%).

Điều chế hợp chất trung gian H

Dung dịch chứa hợp chất trung gian G (100 mg, 0,504 mmol), 1-iodo-4-(triflometoxy)benzen (CAS [103962-05-6], 145 mg, 0,504 mmol), X-Phos (28,8 mg, 0,06 mmol), Pd(dba)₂ (17,4 mg, 0,03 mmol) và *t*-BuONa (194 mg, 2,02 mmol) trong dioxan (4 mL) được chiếu vi sóng ở 100°C trong 1 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 1/1). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian H (100 mg, hiệu suất: 55%).

Điều chế hợp chất trung gian I

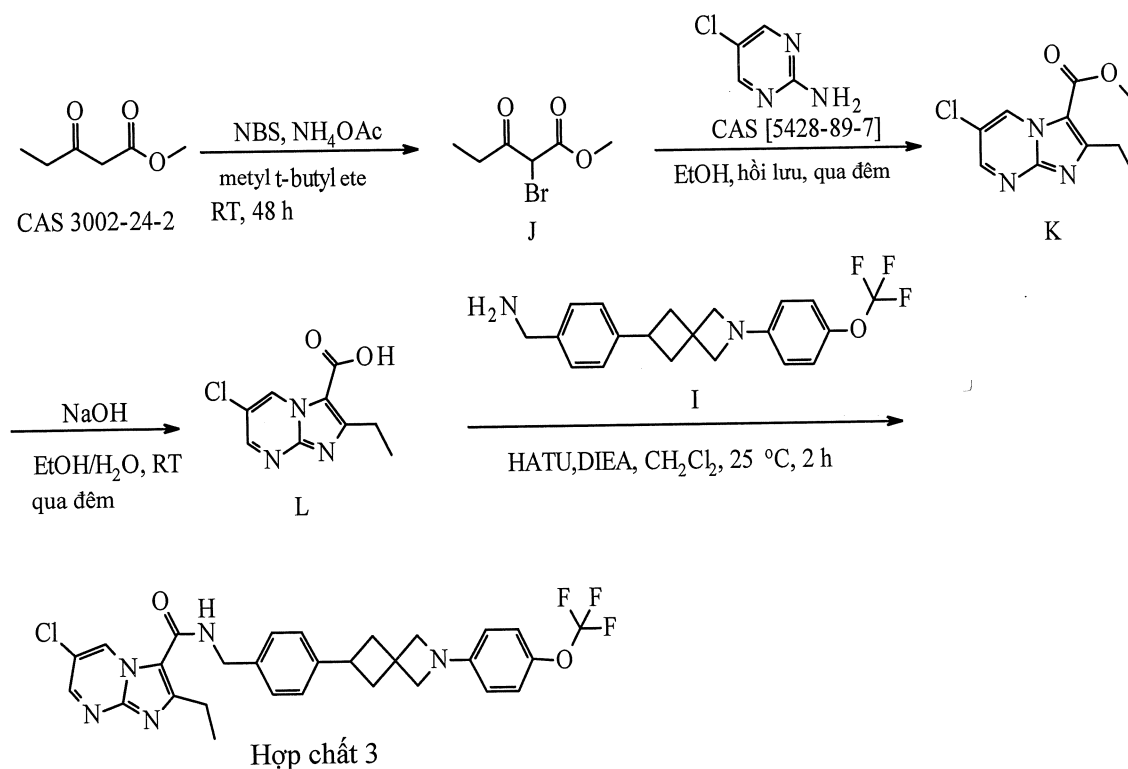
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian H (70,0 mg, 0,195 mmol) trong NH₃•MeOH (7M trong metanol, 20 mL) được hydro hóa (15 psi) với Raney niken (7 mg) làm chất xúc tác ở 25°C trong 16 giờ. Sau khi hấp thụ H₂, chất xúc tác được lọc và sản phẩm lọc được cô để tạo ra hợp chất trung gian I (50,0 mg, hiệu suất: 71%).

Điều chế Hợp chất 2

Dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 22,5 mg, 0,100 mmol), HATU (49,4 mg, 0,130 mmol), DIEA (33,6 mg, 0,260 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) được khuấy trong 30 phút ở 25°C . Hợp chất trung gian I (40,0 mg, 0,110 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 25°C . Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini (chất giải hấp: amoniac 0,05% trong nước/metanol 20/80 đến 5/95). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra hợp chất 2 (9,80 mg, hiệu suất: 17%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = ppm 9,54 (s, 1 H) 7,55 (d, $J=9,26$ Hz, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 3 H) 7,22 (d, $J=7,94$ Hz, 2 H) 7,00 - 7,10 (m, 2 H) 6,40 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H) 6,11 (br. s., 1 H) 4,68 (d, $J=5,73$ Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 3,48 (q, $J=8,93$ Hz, 1 H) 2,98 (q, $J=7,50$ Hz, 2 H) 2,59 - 2,71 (m, 2 H) 2,35 (td, $J=9,70, 2,65$ Hz, 2 H) 1,36 - 1,47 (m, 3 H)

Tổng hợp Hợp chất 3



Điều chế hợp chất trung gian J

Bổ sung NBS (45,1 g, 254 mmol) và NH_4OAc (5,33 g, 69,2 mmol) vào dung dịch methyl-3-oxovalerat (CAS[30414-53-0], 30 g, 231 mmol) trong methyl t-butylete (600 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp được

lọc và được rửa bằng H_2O , làm khô trên Na_2SO_4 và lọc. Sản phẩm lọc được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/ethyl axetat 20/1) để tạo ra hợp chất trung gian J (20,0 g, hiệu suất: 35%).

Điều chế hợp chất trung gian K

Dung dịch chứa 5-clo-2-pyridinamin (CAS [5428-89-7], 12,0 g, 93,0 mmol) và hợp chất trung gian J (25,0 g, 112 mmol) trong ethanol (60 mL) được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan vào ethyl axetat (100 mL). Dung dịch được rửa bằng nước (2x100 mL), nước muối biển (100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/ethyl axetat 3/1) để tạo ra hợp chất trung gian K (700 mg, hiệu suất: 3%).

Điều chế hợp chất trung gian L

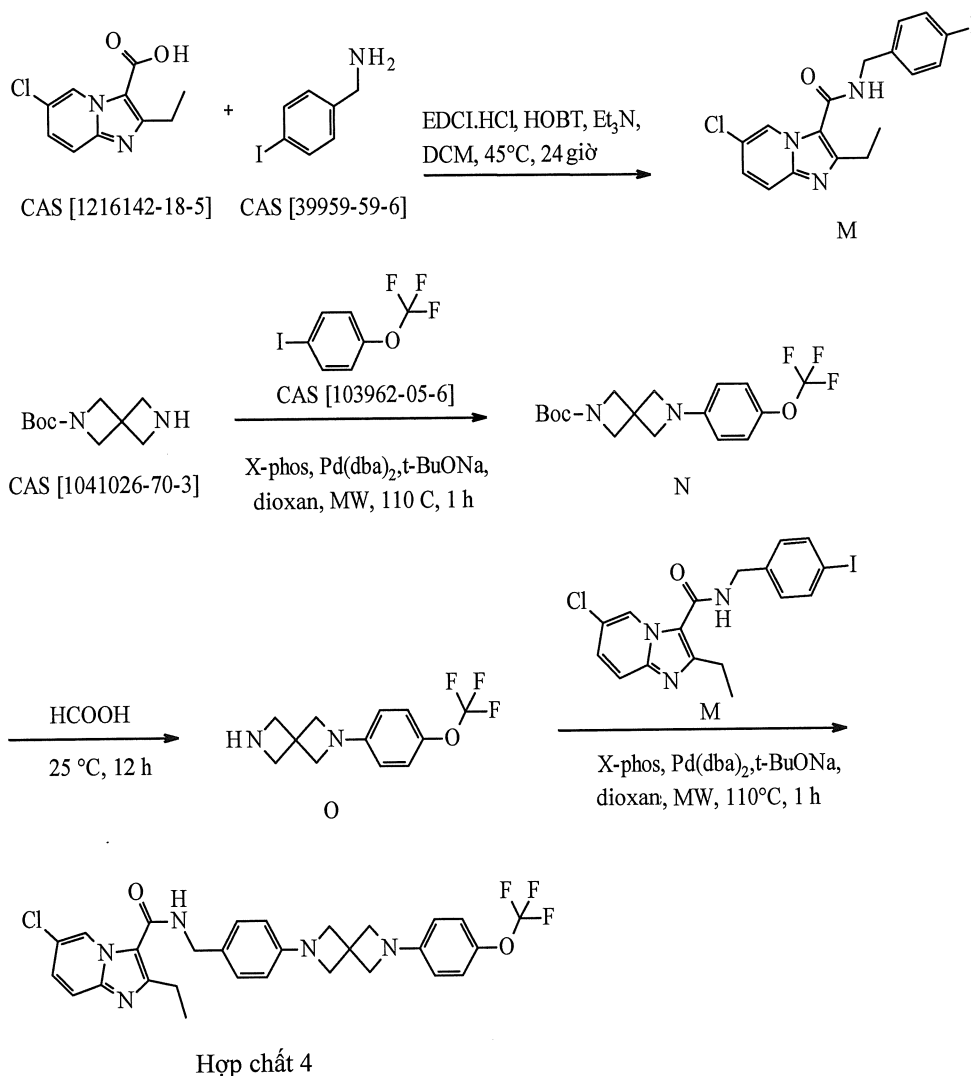
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian K (700 mg, 2,10 mmol) và natri hydroxit (252 mg, 6,30 mmol) trong ethanol (2 mL) và H_2O (2 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được axit hóa bằng hydroclorua 2M chứa nước đến pH ~3. Dung dịch được làm đông khô để tạo ra hợp chất trung gian thô L (2 g).

Điều chế Hợp chất 3

Do đó, Hợp chất 3 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 2 bắt đầu từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian I, tạo ra 9,60 mg, hiệu suất: 8%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,84 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 8,57 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 2 H) 7,22 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,06 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 6,37 - 6,43 (m, 2 H) 6,14 - 6,20 (m, 1 H) 4,68 (d, $J=5,77$ Hz, 2 H) 4,01 (s, 2H) 3,80 (s, 2 H) 3,48 (q, $J=8,85$ Hz, 1 H) 3,02 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 2,61 - 2,70(m, 2 H) 2,31 - 2,40 (m, 2 H) 1,45 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

Tổng hợp Hợp chất 4



Điều chế hợp chất trung gian M

Dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [12161242-18-5], 1 g, 4,45 mmol), 4-iodobenzenmetanamin (CAS [39959-59-6], 1,09 g, 4,67 mmol), EDCI•HCl (1,28 g, 6,68 mmol), HOBT (0,601 g, 4,45 mmol) và trietylamin (1,24 mL, 9 mmol) trong diclometan (8 mL) được khuấy và được gia nhiệt ở 45°C trong 24 giờ. Dung dịch được làm nguội đến 15°C. Chất rắn được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và axetonitril và chất rắn được làm khô (chân không, 45°C, 1 giờ) để tạo ra hợp chất trung gian M, 1,2 g, 55%.

Điều chế hợp chất trung gian N

Dung dịch chứa tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (CAS [1041026-70-3], 500 mg, 2,52 mmol), 1-iodo-4-(triflometoxy)benzen (CAS [103962-05-6], 726 mg, 2,52 mmol), X-phos (240 mg, 0,504 mmol), Pd(dba)₂ (145 mg, 0,252 mmol) và t-BuONa (969 mg, 10,1 mmol) trong dioxan (8 mL) được chiếu vi sóng ở

110°C trong 1 giờ trong môi trường N₂. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (50 mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển, làm khô trên MgSO₄ và lọc. Sản phẩm lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ethyl axetat/hexan từ 0 đến 1/5). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra N, 500 mg, 50%.

Điều chế hợp chất trung gian O

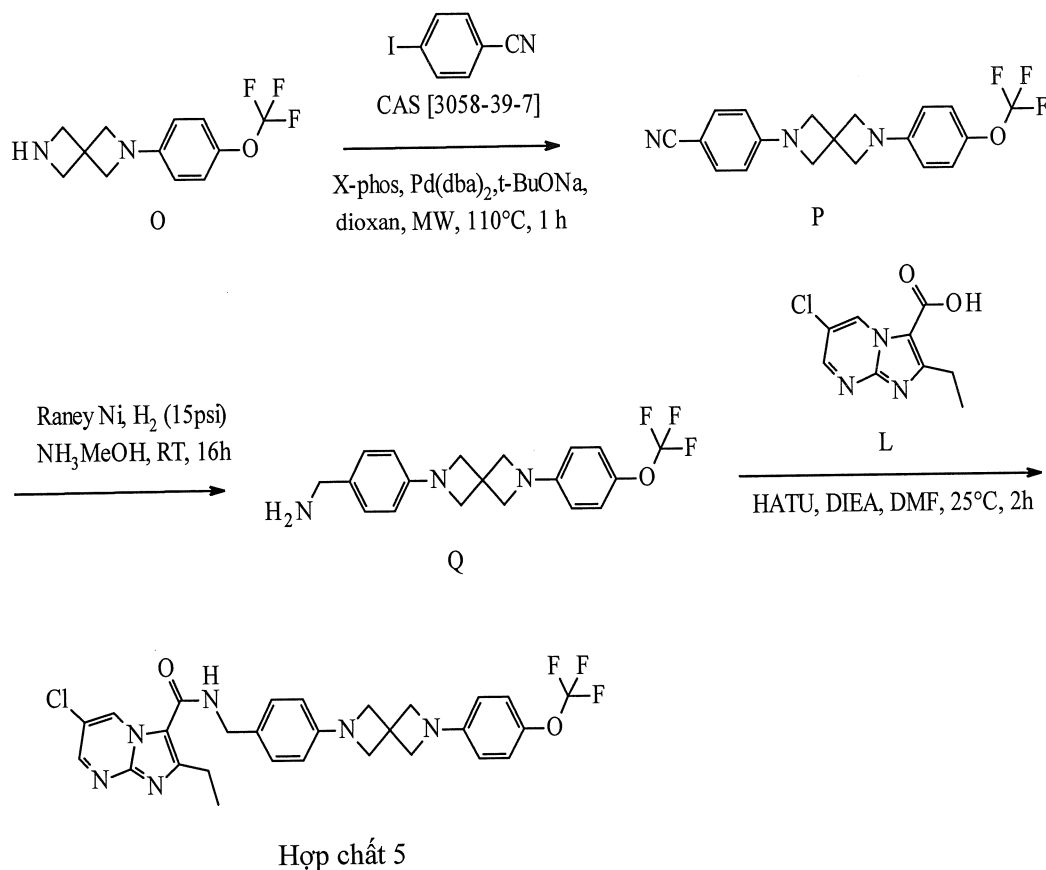
Hỗn hợp N (100 mg, 0,279 mmol) trong HCOOH (5 mL) được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô và được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Điều chế Hợp chất 4

Dung dịch chứa hợp chất trung gian O (72 mg, 0,279 mmol), hợp chất trung gian M (123 mg, 0,279 mmol), X-Phos (26,6 mg, 0,056 mmol), Pd(dba)₂ (16,0 mg, 0,028 mmol) và t-BuONa (107 mg, 1,12 mmol) trong dioxan (8 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini (chất giải hấp: amoniac trong nước/axetonitril 50/50 đến 20/80). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra hợp chất 4, 35,8 mg, 22%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 9,53 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=9,79 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J*=9,54, 2,01 Hz, 1 H) 7,24 (s, 2 H) 7,08 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H) 6,49 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H) 6,42 (d, *J*=9,03 Hz, 2 H) 6,01 (br. s., 1 H) 4,59 (d, *J*=5,27 Hz, 2H) 4,04 (s, 4 H) 4,02 (s, 4 H) 2,96 (q, *J*=7,36 Hz, 2 H) 1,39 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H)

Tổng hợp Hợp chất 5



Điều chế hợp chất trung gian P

Dung dịch chứa hợp chất trung gian O (100 mg, 0,387 mmol), 4-iodobenzonitril (CAS [3058-39-7], 115 mg, 0,503 mmol), X-phos (22,0 mg, 46,2 mmol), Pd(dba)₂ (13,3 mg, 23,1 mmol) và t-BuONa (149 mg, 1,55 mmol) trong dioxan (5 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini (chất giải hấp: amoniac 0,05% trong nước/metanol 30/70 đến 5/95). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian P (60,0 mg, hiệu suất: 35%).

Điều chế hợp chất trung gian Q

Do đó, hợp chất trung gian Q được điều chế theo cùng cách như hợp chất trung gian I bắt đầu từ hợp chất trung gian P, tạo ra 60,0 mg, hiệu suất: 99%.

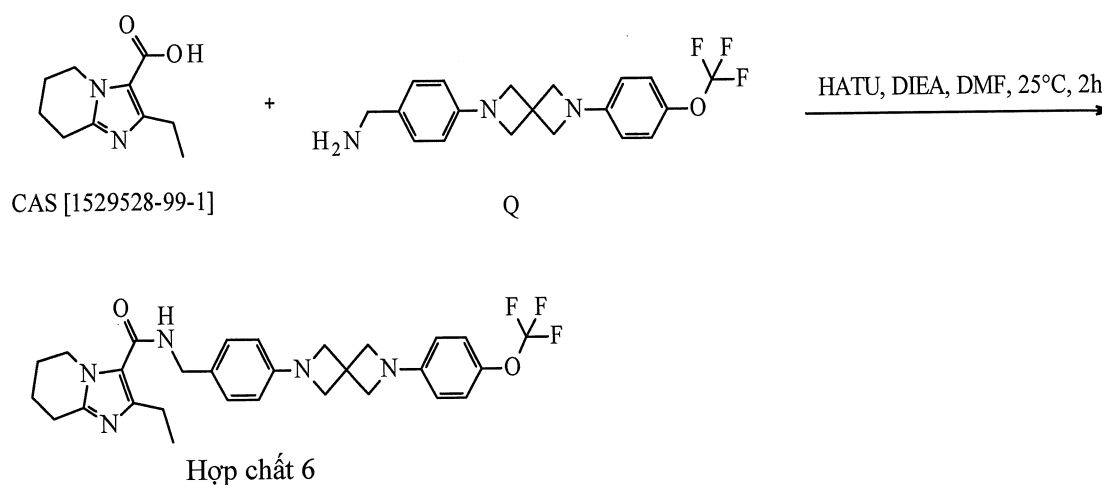
Điều chế hợp chất 5

Dung dịch chứa hợp chất trung gian L (28,3 mg, 0,125 mmol), HATU (61,8 mg, 0,162 mmol), DIEA (42,0 mg, 0,325 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy trong 30 phút ở 25°C. Hợp chất trung gian Q (50,0 mg, 0,138 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 25°C. Hỗn hợp được cô trong chân không.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini (chất giải hấp: amoniac 0,05% trong nước/metanol 25/75 đến 5/95). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra Hợp chất 5 (10,3 mg, hiệu suất: 14%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = ppm 9,84 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 7,08 (d, $J=8,78$ Hz, 2H) 6,49 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 6,43 (d, $J=9,03$ Hz, 2 H) 6,06 (s, 1 H) 4,59 (d, $J=5,27$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 4 H) 4,03 (s, 4 H) 2,99 (q, $J=7,45$ Hz, 2 H) 1,43 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

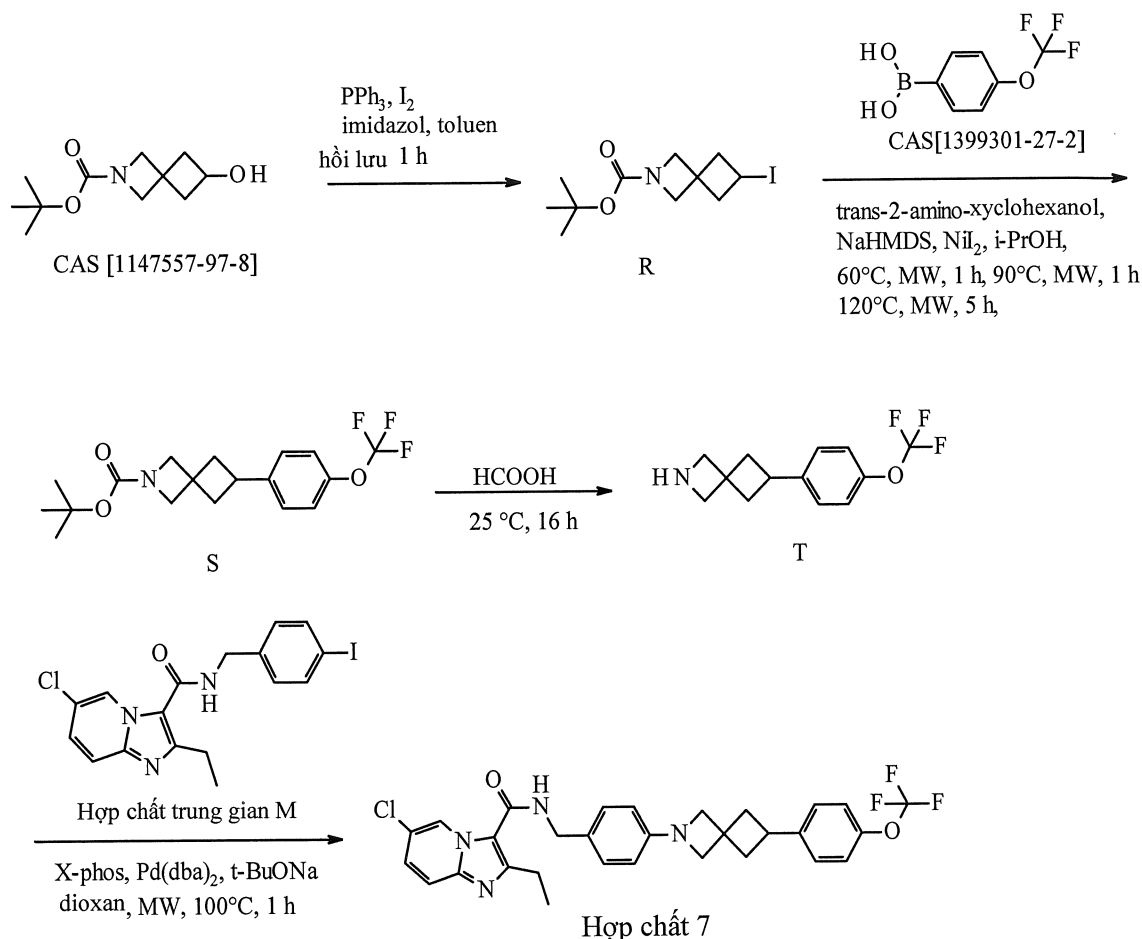
Tổng hợp hợp chất 6



Do đó, hợp chất 6 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 5 bắt đầu từ axit 2-ethyl-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1529528-99-1] và hợp chất trung gian Q, tạo ra 153,90 mg, hiệu suất: 32%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,21 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 7,08 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 6,47 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 6,40-6,45 (m, 2 H) 5,83 (br. s., 1 H) 4,50 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 4,23 (t, $J=5,77$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 8 H) 2,86 (t, $J=6,40$ Hz, 2 H) 2,68 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 1,83 - 2,01 (m, 4 H) 1,23 (t, $J=7,53$ Hz, 3H)

Tổng hợp hợp chất 7



Điều chế hợp chất trung gian R

Bổ sung triphenylphosphin (1,89 g, 7,20 mmol), imidazol (735 mg, 10,8 mmol) và iot (1,37 g, 5,40 mmol) vào dung dịch tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (CAS [1147557-97-8], 768 mg, 3,60 mmol) trong toluen (50 mL). Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 25°C, được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối biển (50 mL). Lọc hữu cơ được tách được làm khô, lọc và sản phẩm lọc được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/etyl axetat 1/0 đến 1/1) để tạo ra hợp chất trung gian R (1,20 g, hiệu suất: 93%).

Điều chế hợp chất trung gian S

Hỗn hợp gồm axit 4-(triflometoxy)phenylboronic (CAS [139301-27-2], 510 mg, 2,48 mmol), trans-2-amino-cyclohexanol (23,0 mg, 0,200 mmol) và niken iot (62,5 mg, 0,200 mmol) trong isopropanol (4 mL) được khuấy ở 25°C trong 30 phút trong điều kiện dòng nitơ. NaHMDS (2,47 mL, 1 M trong THF, 2,47 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút trong điều kiện dòng nitơ. Hợp chất trung

gian R (400 mg, 1,24 mmol) trong isopropanol (1 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong điều kiện vi sóng trong 1 giờ, ở 90°C trong 1 giờ và ở 120°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (50 mL), được rửa bằng nước (2x50 mL) và nước muối biển (20 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/ethyl axetat 5/1) để tạo ra hợp chất trung gian S (230 mg, hiệu suất: 52%).

Điều chế hợp chất trung gian T

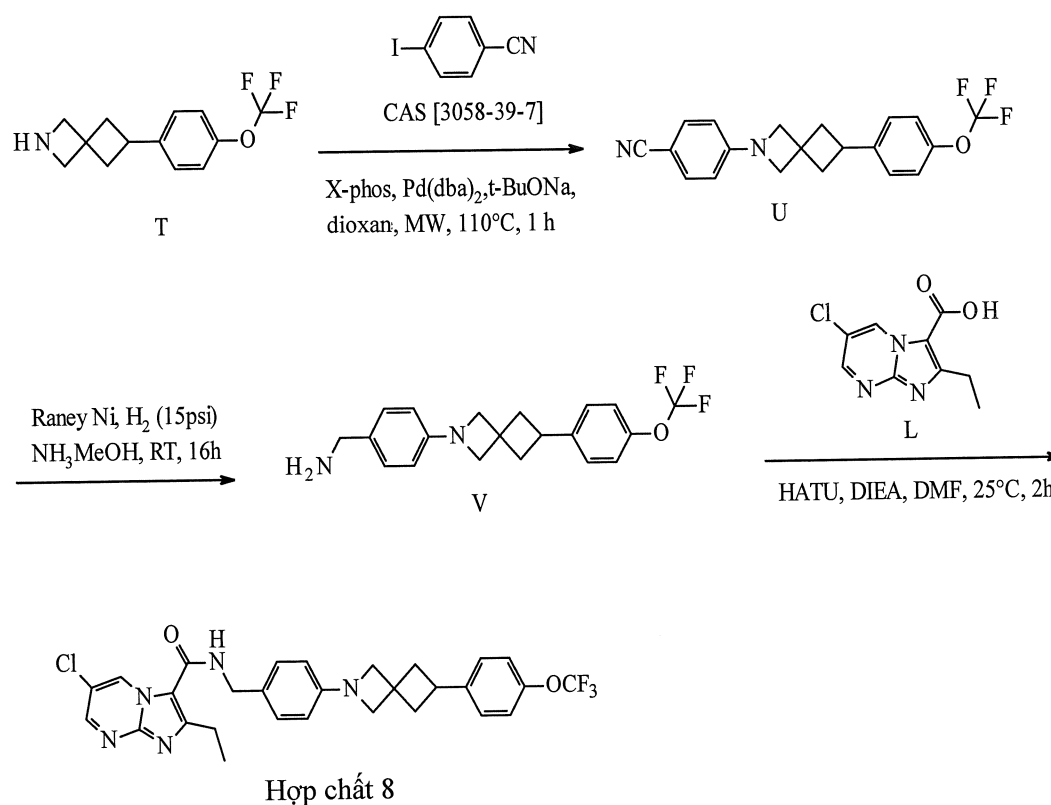
Bổ sung hợp chất trung gian S (220 mg, 0,616 mmol) vào axit formic (5 mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan vào diclometan (20 mL). Dung dịch được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa (20 mL), nước muối biển (20 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian T (150 mg, hiệu suất: 85%).

Điều chế Hợp chất 7

Dung dịch chứa hợp chất trung gian T (110 mg, 0,428 mmol), hợp chất trung gian M (226 mg, 0,514 mmol), Pd(dba)₂ (14,8 mg, 0,0260 mol), X-phos (20,4 mmol, 0,0430 mmol) và natri tert-butoxit (165 mg, 1,71 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) được chiếu vi sóng ở 100°C trong 1 giờ trong môi trường khí N₂. Ethyl axetat (30 mL) được bổ sung và hỗn hợp được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối biển (20 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/ethyl axetat 1/0 đến 0/1) để tạo ra hợp chất thô. Chất này được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Phenomenex Gemini C18 200x25mmx10µm (chất giải hấp: amoniac 0,5% trong nước/axetonitril 80/20 đến 14,5/85,5). Phần mong muốn được gom và được làm đông khô để tạo ra Hợp chất 7 (84,60 mg, hiệu suất: 35%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9,52 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*=2,0, 9,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 4H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 6,47 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 5,99 (br.s., 1H), 4,58 (d, *J*=5,3 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,47 (q, *J*=8,9 Hz, 1H), 2,94 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,38 - 2,29 (m, 2H), 1,38 (t, *J*=7,5 Hz, 3H)

Tổng hợp hợp chất 8



Điều chế hợp chất trung gian U

Do đó, hợp chất trung gian U được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian H, bắt đầu từ hợp chất trung gian T và 4-iodobenzonitril CAS [3058-39-7], tạo ra 120 mg, hiệu suất: 40%.

Điều chế hợp chất trung gian V

Do đó, hợp chất trung gian V được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian I, bắt đầu từ hợp chất trung gian U tạo ra 120 mg, hiệu suất: 92%.

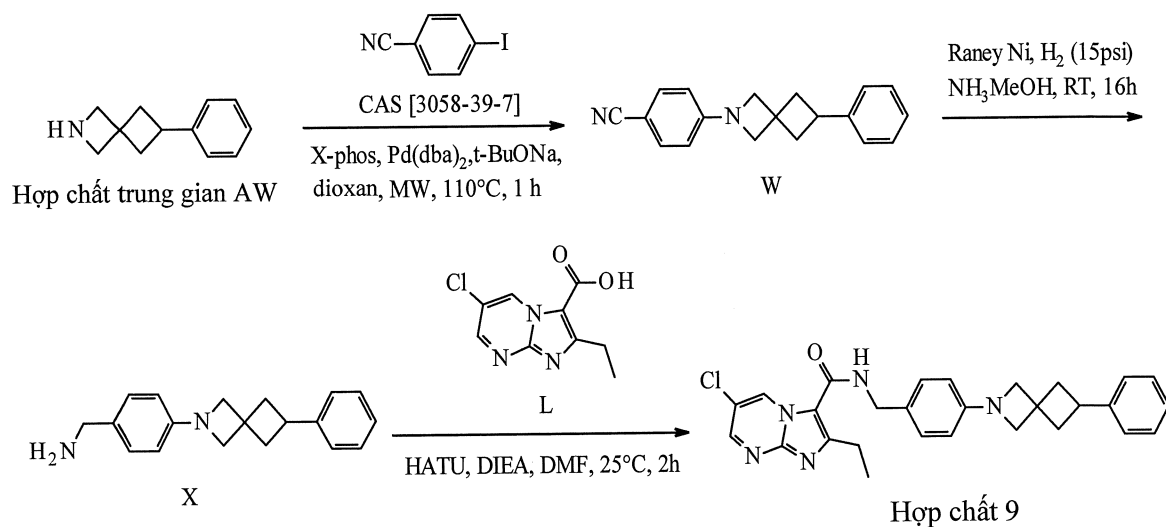
Điều chế Hợp chất 8

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian V (125 mg, 0,222 mmol), hợp chất trung gian L (80,5 mg, 0,222 mmol), HATU (110 mg, 0,289 mmol) và DIEA (74,6 mg, 0,577 mmol) trong diclometan (10 mL) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Diclometan (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối biển (50 mL). Lốp hữu cơ được tách được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: etyl axetat) để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini 150x25 5µm (chất giải hấp: nước amoni 0,05%/axetonitril

21/79). Phần mong muốn được gom và được làm đông khô để tạo ra hợp chất 8 (36,6 mg, hiệu suất: 28%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9,83 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 6H), 6,46 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 6,06 (br. s., 1H), 4,58 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,47 (q, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,98 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 1,42 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất 9



Điều chế hợp chất trung gian W

Do đó, hợp chất trung gian W được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian H bắt đầu từ hợp chất trung gian AW (120 mg, 0,693 mmol) và 4-iodobenzonitril (CAS [3058-39-7], 238 mg, 1,04 mmol) tạo ra 100 mg, 52%.

Điều chế hợp chất trung gian X

Do đó, hợp chất trung gian X được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian I bắt đầu từ hợp chất trung gian W (100 mg, 0,364 mmol) tạo ra 100 mg, 94%.

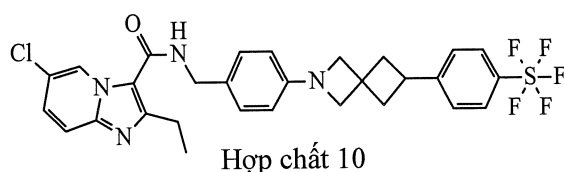
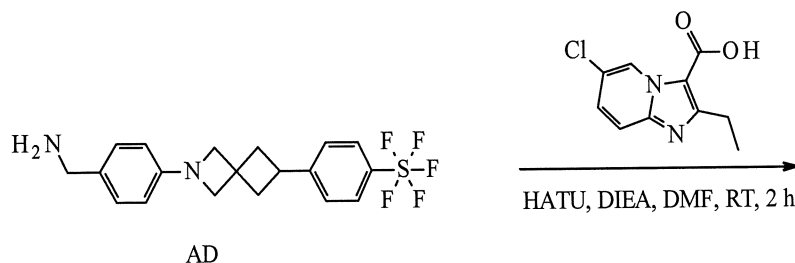
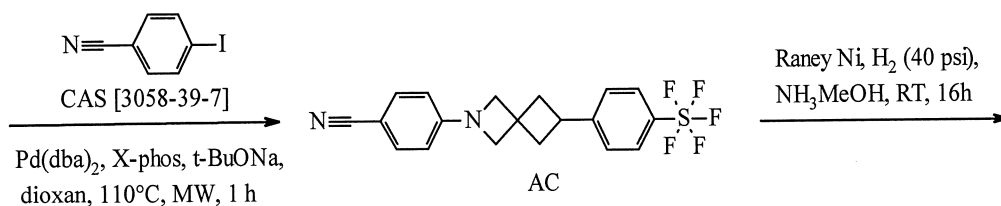
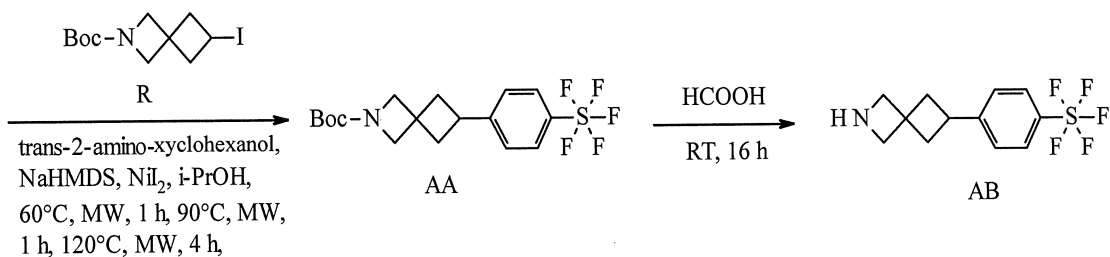
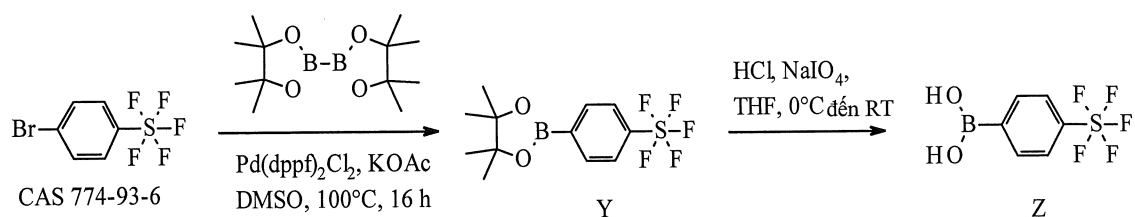
Điều chế hợp chất 9

Dung dịch chứa hợp chất trung gian L (50,0 mg, 0,222 mmol), HATU (110 mg, 0,289 mmol), DIEA (74,6 mg, 0,577 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy trong 30 phút ở 25°C . Hợp chất trung gian X (68,0 mg, 0,244 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 25°C . Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini (chất giải hấp:

gradien amoniac 0,05% trong nước/metanol từ 25/75 đến 5/95). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra hợp chất 9 (34,7 mg, hiệu suất: 31%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,82 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 8,55 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 5 H) 6,41 - 6,50 (m, 2 H) 6,08 (t, $J=5,02$ Hz, 1 H) 4,58 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 4,00 - 4,04 (m, 2 H) 3,77 - 3,83 (m, 2 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 2,98 (q, $J=7,36$ Hz, 2 H) 2,62 - 2,69 (m, 2 H) 2,33 - 2,40 (m, 2 H) 1,37 - 1,46 (m, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 10



Điều chế hợp chất trung gian Y

Hỗn hợp gồm 4-bromophenyl lưu huỳnh pentaflorua (CAS [774-93-6] 4 g, 14,1 mmol), bis(pinacolato)diboron (CAS [73183-34-3], 4,30 g, 16,9 mmol), kali axetat (2,80 g, 28,5 mmol) và $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (0,946 g, 1,29 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Etyl axetat (200 ml) được bổ sung và hỗn hợp được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối biển (100 mL). Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/etyl axetat 10/1) để tạo ra hợp chất trung gian Y (4,60 g, hiệu suất: 89%).

Điều chế hợp chất trung gian Z

Bổ sung từng phần natri periodat (3,49 g, 16,3 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian Y (1,80 g, 5,45 mmol) trong hydroclorua đặc (5 mL) và THF (20 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Etyl axetat (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri sulfit bão hòa (2x20 mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước (20 mL), nước muối biển (50 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian Z (1 g, hiệu suất: 72%).).

Điều chế hợp chất trung gian AA

Hỗn hợp của hợp chất trung gian Z (500 mg, 2,02 mmol), trans-3-amino-cyclohexanol (11,5 mg, 0,100 mmol) và niken iot (31,3 mg, 0,100 mmol) trong isopropanol (7 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trong điều kiện dòng nitơ. NaHMDS (2,02 ml, 2,02 mmol, 1M trong THF) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút trong điều kiện dòng nitơ. Dung dịch hợp chất trung gian R (326 mg, 1,01 mmol) trong isopropanol (3 ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong vi sóng trong 1 giờ, ở 90°C trong 1 giờ và ở 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (50 ml), được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối biển (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/etyl axetat 5/1) để tạo ra hợp chất trung gian AA (170 mg, hiệu suất: 43%).

Điều chế hợp chất trung gian AB

Do đó, hợp chất trung gian AB được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian G, bắt đầu từ hợp chất trung gian AA (170 mg, 0,426 mmol) tạo ra 100 mg,

78%.

Điều chế hợp chất trung gian AC

Do đó, hợp chất trung gian AC được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian H, bắt đầu từ hợp chất trung gian AB (80,0 mg, 0,267 mmol) và 4-iodobenzonitril (CAS [3058-39-7], 91,6 mg, 0,4 mmol) tạo ra 90 mg, 71%.

Điều chế hợp chất trung gian AD

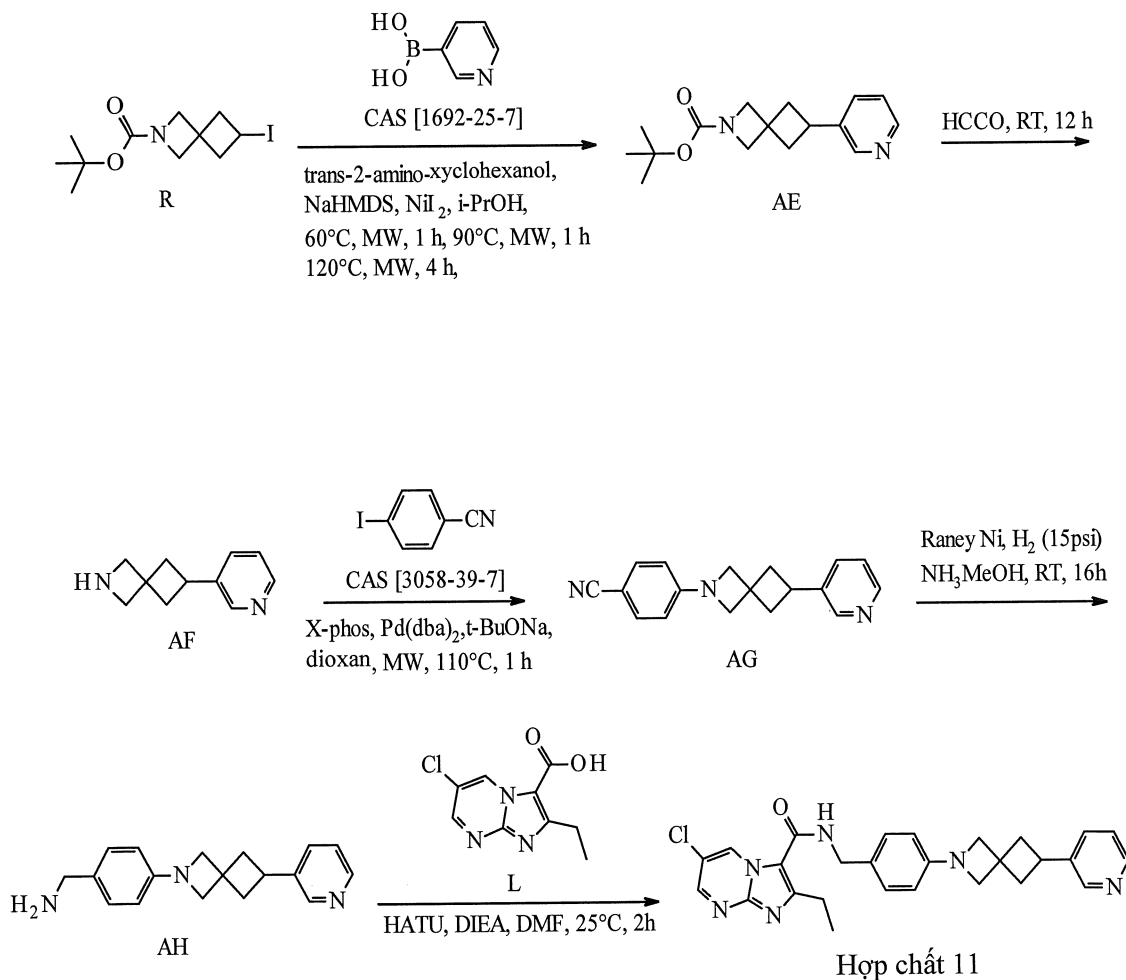
Do đó, hợp chất trung gian AD được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian I, bắt đầu từ hợp chất trung gian AC (80,0 mg, 0,200 mmol) tạo ra 80 mg, 99%.

Điều chế Hợp chất 10

Hỗn hợp gồm axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 44,5 mg, 0,198 mmol), hợp chất trung gian AD (80 mg, 0,198 mmol), HATU (97,9 mg, 0,257 mmol) và DIEA (76,8 mg, 0,594 mmol) trong DMF (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 5 μ M (chất giải hấp: nước amoni 0,05%/metanol 15/85 đến 5/95). Phần mong muốn được gom và được làm đông khô để tạo ra hợp chất 10 (36,6 mg, hiệu suất: 28%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9,52 (s, 1H), 7,69 (d, J =8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J =9,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (br. s., 3H), 6,47 (d, J =7,9 Hz, 2H), 5,99 (br. s., 1H), 4,58 (d, J =4,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,52 (quin, J =8,5 Hz, 1H), 2,94 (q, J =7,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J =9,5 Hz, 2H), 2,36 (t, J =10,1 Hz, 2H), 1,38 (t, J =7,3 Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất 11



Điều chế hợp chất trung gian AE

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian R (608 mg, 4,95 mmol), trans-2-amino-cyclohexanol (57,0 mg, 0,495 mmol) và NiI_2 (77,3 mg, 0,248 mmol) trong i-PrOH (6 mL) được khuấy ở 25°C trong 30 phút trong điều kiện dòng nitơ. NaHMDS (908 mg, 4,95 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút trong điều kiện dòng nitơ. Axit 3-pyridinboronic (CAS [1692-25-7], 800 mg, 2,48 mmol) trong i-PrOH (4 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong vi sóng trong 1 giờ, ở 90°C trong 1 giờ và ở 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (50 mL), được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối biển (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/ethyl axetat 1) để tạo ra hợp chất trung gian AE (250 mg, hiệu suất: 37%).

Điều chế hợp chất trung gian AF

Do đó, hợp chất trung gian AF được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian G, bắt đầu từ hợp chất trung gian AE (200 mg, 0,729 mmol) tạo ra 120 mg, 94%.

Điều chế hợp chất trung gian AG

Do đó, hợp chất trung gian AG được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian AG, bắt đầu từ hợp chất trung gian AF (80,0 mg, 0,459 mmol) và 4-iodobenzonitril (CAS [3058-39-7], 158 mg, 0,688 mmol) tạo ra 80,0 mg, 63%.

Điều chế hợp chất trung gian AH

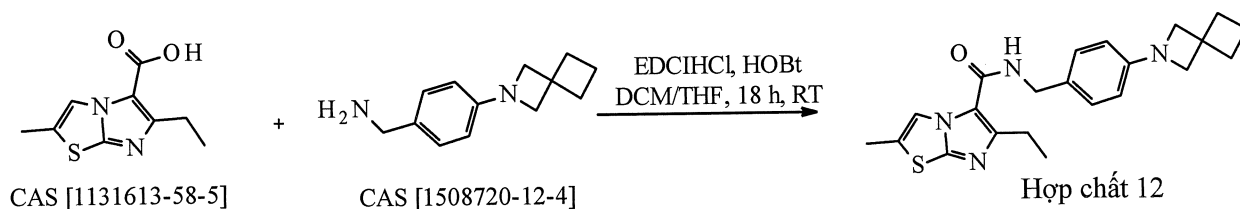
Do đó, hợp chất trung gian AH được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian I, bắt đầu từ hợp chất trung gian AG (70,0 mg, 0,254 mmol) tạo ra 70,0 mg, 99%.

Điều chế hợp chất 11

Dung dịch chứa hợp chất trung gian L (51,4 mg, 0,228 mmol), HATU (113 mg, 0,296 mmol), DIEA (76,6 mg, 0,593 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong 30 phút ở 25°C. Hợp chất trung gian AH (70,0 mg, 0,251 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 25°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini (chất giải hấp: gradien amoniac 0,05% trong nước/metanol từ 30/70 đến 5/95). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra hợp chất 11 (10,5 mg, hiệu suất: 9%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,83 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H) 8,55 (d, *J*=2,76 Hz, 1 H) 8,42 - 8,49 (m, 2 H) 7,53 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=8,53 Hz, 3 H) 6,47 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H) 6,06 (br. s., 1 H) 4,58 (d, *J*=5,27 Hz, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 3,50 (q, *J*=8,72 Hz, 1 H) 2,99 (q, *J*=7,53 Hz, 2 H) 2,65 - 2,74 (m, 2 H) 2,33 - 2,43 (m, 2 H) 1,42 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H)

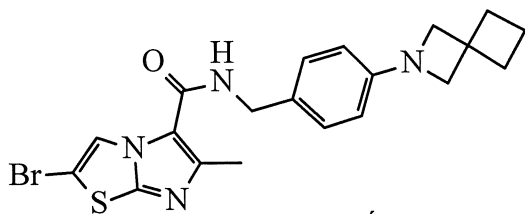
Tổng hợp hợp chất 12 và hợp chất 13



Dung dịch chứa axit 6-ethyl-2-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-carboxylic (CAS [1131613-58-5], 40 mg, 0,19 mmol), (4-{2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl}phenyl) methanamin (CAS [1508720-12-4], 46 mg, 0,23 mmol), EDCI•HCl (29 mg, 0,15 mmol), HOBt (26 mg, 0,19 mmol) và DIPEA (0,033 mL, 0,19 mmol) trong diclometan (1,3 mL) và THF (1,3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Hỗn hợp được kéo dài với silic dioxit và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 μ m, 12 g Interchim, tải khô, gradien pha động: heptan/EtOAc từ 70/30 đến 50/50) để tạo ra sau khi làm bay hơi 41 mg hợp chất 12 dưới dạng chất rắn màu trắng (55%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H) 1,70 - 1,86 (m, 2 H) 2,15 (t, $J=7,6$ Hz, 4 H) 2,42 (d, $J=1,3$ Hz, 3 H) 2,84 (q, $J=7,6$ Hz, 2 H) 3,72 (s, 4 H) 4,34 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H) 6,36 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H) 7,14 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H) 7,88 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H) 8,02 (br t, $J=6,0$ Hz, 1 H).

Hợp chất 13

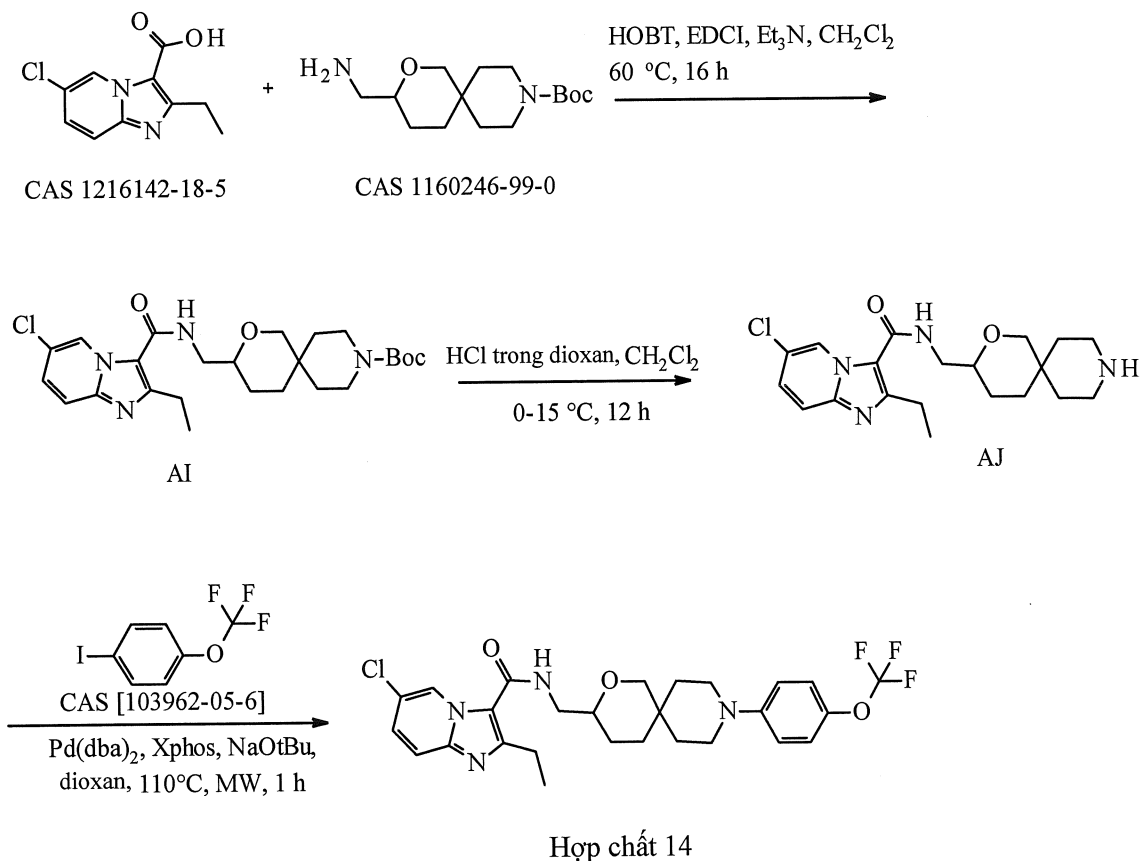


Hợp chất 13

Do đó, hợp chất 13 được điều chế theo cùng cách như hợp chất 12 bắt đầu từ axit 2-bromo-6-metylimidazo[2,3-b][1,3]thiazol-5-carboxylic CAS [86933-04-2] và (4-{2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl}phenyl)metanamin CAS [1508720-12-4], tạo ra 41 mg, 55%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H) 1,70 - 1,86 (m, 2 H) 2,15 (t, $J=7,6$ Hz, 4 H) 2,42 (d, $J=1,3$ Hz, 3 H) 2,84 (q, $J=7,6$ Hz, 2 H) 3,72 (s, 4 H) 4,34 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H) 6,36 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H) 7,14 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H) 7,88 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H) 8,02 (br t, $J=6,0$ Hz, 1 H).

Tổng hợp hợp chất 14



Điều chế hợp chất trung gian AI

Bổ sung triethylamin (0,096 mL, 0,690 mmol), tert-butyl 3-(aminometyl)-2-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat (CAS [1160246-99-0], 100 mg, 0,352 mmol), HOBT (46,6 mg, 0,345 mmol) và EDCI•HCl (99,3 mg, 0,518 mmol) vào dung dịch axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 77,5 mg, 0,345 mmol) trong diclometan (2 mL). Sau khi được khuấy ở 60°C trong 16 giờ, etyl axetat (20 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được rửa bằng nước (2x20 mL) và nước muối biển (20 mL). Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên natri sulfat, được lọc và sản phẩm lọc được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/etyl axetat 1/1 đến 0/1) để tạo ra hợp chất trung gian AI (160 mg, hiệu suất: 86%).

Điều chế hợp chất trung gian AJ

Bổ sung hydroclorua (2 mL, 8 mmol, 2M trong dioxan) vào dung dịch hợp chất trung gian AI (120 mg, 0,244 mmol) trong diclometan (2 mL) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 15°C trong 12 giờ, dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được hòa tan vào nước (20 mL) và sau đó được bazơ hóa bằng natri cacbonat bão

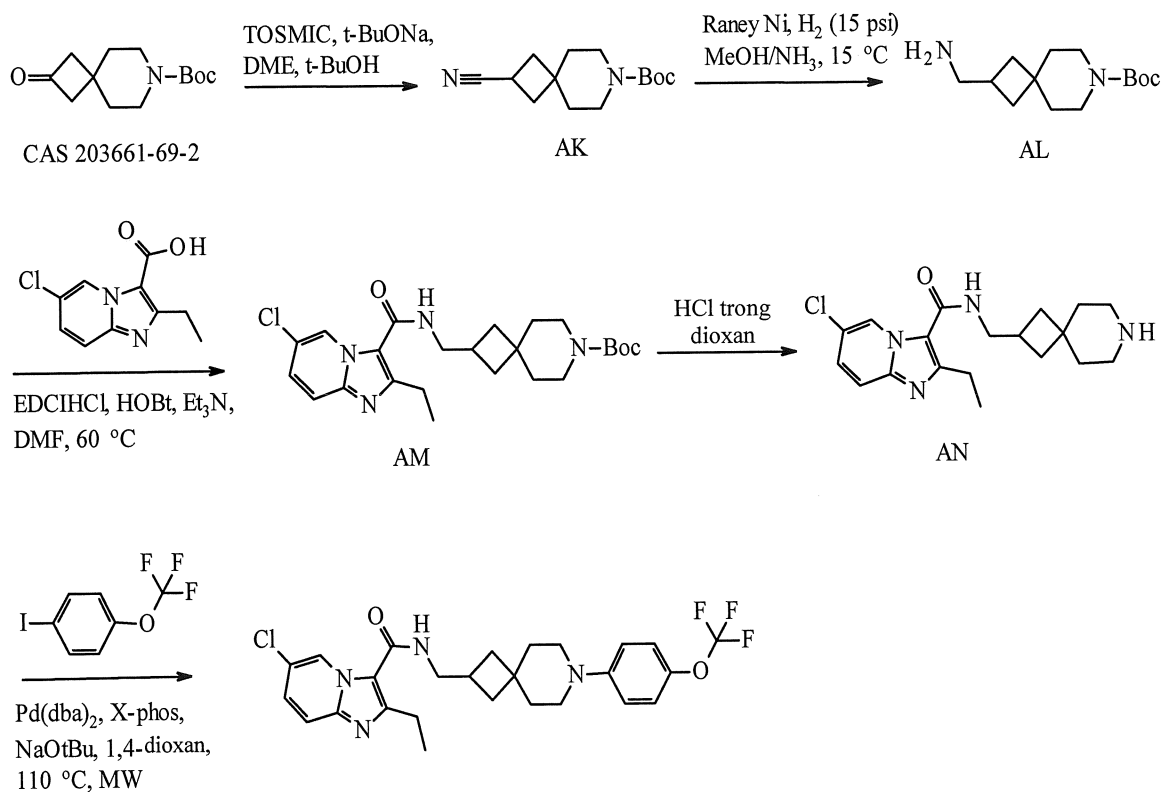
hòa chứa nước đến pH ~ 10. Dung dịch được chiết bằng diclometan/metanol (10/1, 2x20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (20 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và sản phẩm lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian AJ (50 mg, hiệu suất: 56%).

Điều chế hợp chất 14

Dung dịch gồm hợp chất trung gian AJ (30,0 mg, 0,0770 mmol), 1-iodo-4-(triflometoxy)benzen (CAS [103962-05-6], 22,2 mg, 0,0770 mmol), Pd(dba)₂ (4,60 mg, 8,00 μ mol, X-phos (7,63 mg, 16,0 μ mol) và natri tert-butoxit (29,6 mg, 0,308 mmol) trong dioxan (4 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 1 h trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp được lọc và sản phẩm lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng nước, nước muối biển, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (ete dầu mỏ/etyl axetat 10/1 đến 0/1) để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini C18 150x25mmx10 μ l (chất giải hấp: amoniac 0,5% trong nước/axetonitril 45/55 đến 15/85). Phần mong muốn được gom và được làm đông khô để tạo ra hợp chất 14 (1,30 mg, hiệu suất: 3%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9,50 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J =9,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J =2,1, 9,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J =8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J =9,3 Hz, 2H), 6,35 (br. s., 1H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,51 (br. s., 1H), 3,30 (m, 1H), 3,24 (d, J =11,3 Hz, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 4H), 3,03 (q, J =7,5 Hz, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,79 (d, J =7,0 Hz, 1H), 1,66 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,59 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,44 (t, J =7,5 Hz, 3H)

Tổng hợp hợp chất 15



Điều chế hợp chất trung gian AK

Bổ sung natri tert-butoxit (481 mg, 5,01 mmol) trong dimetoxietan (5 mL) và butanol (5 mL) vào dung dịch 7-Boc-7-azaspiro[3.5]nonan-2-on (CAS [203661-69-2], 600 mg, 2,51 mmol) và Tosmic (548 mg, 2,81 mmol) trong dimetoxietan (5 mL) trong môi trường khí nitơ ở 10 đến 15°C qua 1 giờ. Sau khi khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối biển, làm khô, và làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (20% etyl axetat–hexan) để tạo ra hợp chất trung gian AK (50,0 mg, hiệu suất: 8%).

Điều chế hợp chất trung gian AL

Dung dịch chứa hợp chất trung gian AK (50 mg, 0,200 mmol) trong NH₃•MeOH (7M trong metanol, 10 mL) được hydro hóa ở 15°C (H₂, 15 psi) bằng Raney niken (25 mg) làm chất xúc tác trong 16 giờ. Chất xúc tác được lọc và sản phẩm lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian AL (50,9 mg, Hiệu suất: 95%).

Điều chế hợp chất trung gian AM

Dung dịch hợp chất trung gian AL (44,9 mg, 0,200), axit 6-clo-2-etylimidazo[3, 2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 50,9 mg, 0,200 mmol), HOBT (27,0 mg, 0,200 mmol), EDCI (57,5 mg, 0,300 mmol) và triethylamin (0,056 ml, 0,400 mmol) trong DMF (2 ml) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Etyl axetat (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp được rửa bằng nước muối biển, làm khô, lọc và sản phẩm lọc được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (dầu mỏ/etyl axetat 1/1) để tạo ra hợp chất trung gian AM (50,0 mg, hiệu suất: 51%).

Điều chế hợp chất trung gian AN

Bổ sung hydroclorua (1,00 mL, 4,00 mmol, 4M trong etyl axetat) vào dung dịch hợp chất trung gian AM (50,0 mg, 0,108 mmol) trong C ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bởi natri cacbonat bão hòa đến pH ~10 và được pha loãng bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (10 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng qua gel silica (chất giải hấp: diclometan/metanol 10/1) để tạo ra hợp chất trung gian AN (35,0 mg, hiệu suất: 81%).

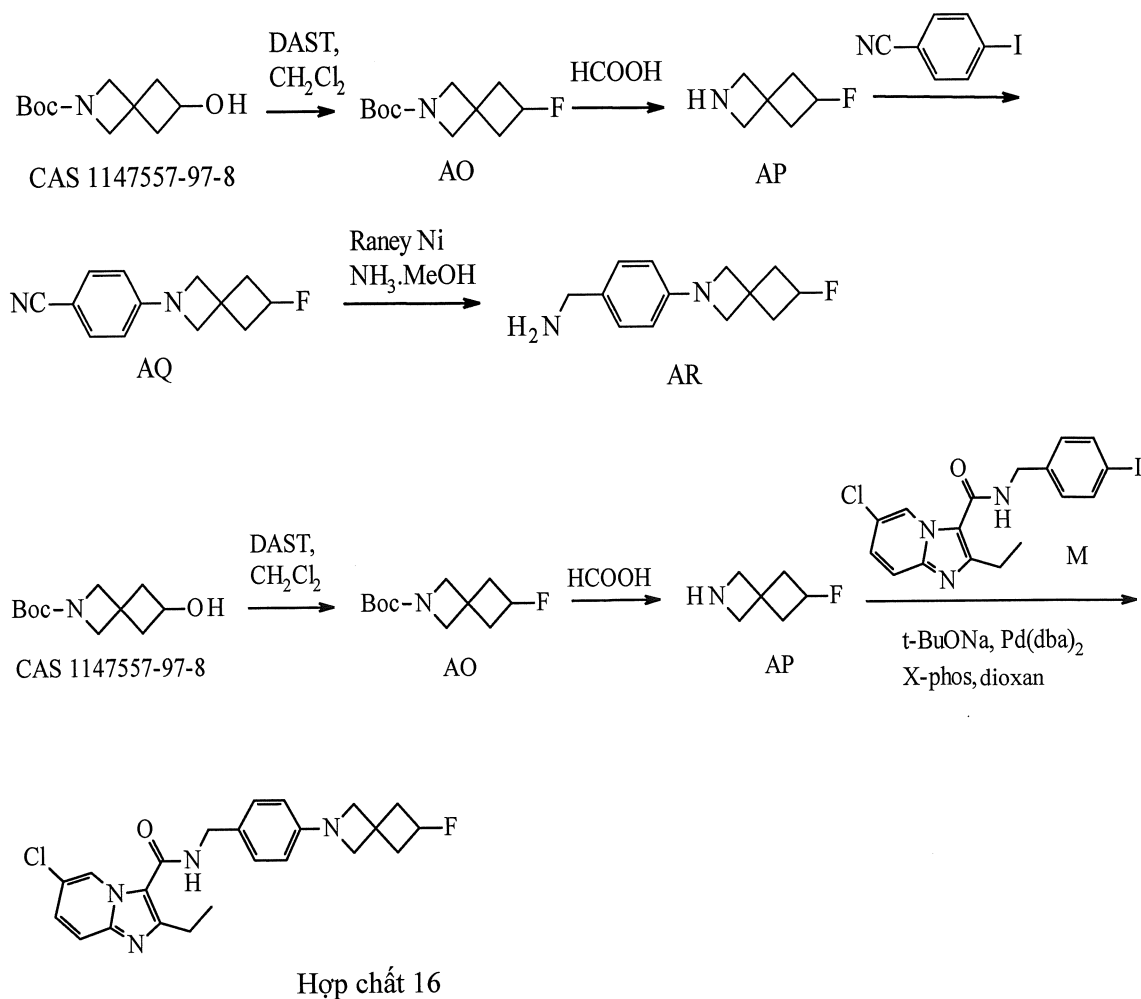
Điều chế hợp chất 15

Dung dịch hợp chất trung gian AN (15,0 mg, 0,0420 mmol), 1-iodo-4-(triflometoxy)benzen (CAS [103962-05-6], 12,1 mg, 0,042 mmol), Pd(dba)₂ (3,66 mg, 6,37 μ mol), X-phos (3,81 mg, 8,00 mmol) và natri tert-butoxit (16,1 mg, 0,168 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 60 phút trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp được lọc và sau đó sản phẩm lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/etyl axetat 1/1) để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini C18 150x25mmx10 μ l (chất giải hấp: amoniac trong nước/axetonitril 30/70 đến 0/100). Phần mong muốn được gom và được làm đông khô để tạo ra hợp chất 15 (2,30 mg, hiệu suất: 10%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9,47 (s, 1H), 7,54 (d, J =9,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J =2,0, 9,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J =9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J =9,0 Hz, 2H), 5,80 (br. s., 1H), 3,57 (t, J =6,5 Hz, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 2H), 3,00 (q, J =7,5 Hz, 2H), 2,61 (td, J =8,3, 16,1 Hz, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,71 (d, J =5,5 Hz,

2H), 1,60 - 1,54 (m, 2H), 1,45 (t, $J=7,7$ Hz, 3H)

Tổng hợp hợp chất 16, hợp chất 17, hợp chất 18 và hợp chất 19



Điều chế hợp chất trung gian AO

DAST (0,507 mL, 3,84 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (CAS [63711570], 700 mg, 3,28 mmol) trong diclometan khô (5 mL) trong môi trường khí nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến 40°C và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp thu được được rửa bằng nước và nước muối biển. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica để tạo ra hợp chất trung gian AO (200 mg, hiệu suất: 27%).

Điều chế hợp chất trung gian AP

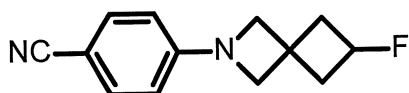
Hỗn hợp hợp chất trung gian AO (200 mg, 0,929 mmol) trong axit formic (5 mL) được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian AP (149 mg, hiệu suất: 100%).

Điều chế hợp chất 16

Dung dịch gồm hợp chất trung gian AP (59,4 mg, 0,369 mmol), hợp chất trung gian M (195 mg, 0,443 mmol), Pd(dba)₂ (21,2 mg, 0,037 mmol), X-phos (35,2 mg, 0,074 mmol) và natri tert-butoxit (177 mg, 1,85 mmol) trong 1,4-dioxan (8 ml) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 60 phút trong môi trường N₂. Diclometan (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối biển (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và sản phẩm lọc được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/ethyl axetat 1/0 đến 0/1). Phần mong muốn được gom và được cô. Phần còn lại được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Waters Xbridge C18 150x20mmx5μm (chất giải hấp: nước NH₃ 0,5%/metanol 35/65 đến 5/95). Phần mong muốn được gom và được làm đông khô để tạo ra hợp chất 16 (33,30 mg, hiệu suất: 21%).

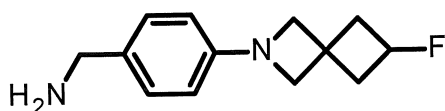
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9,52 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*=2,1, 9,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 6,43 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 5,99 (br. s., 1H), 5,10 - 4,85 (m, 1H), 4,57 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 3,87 (d, *J*=16,4 Hz, 4H), 2,94 (q, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,52 - 2,36 (m, 2H), 1,38 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian AQ



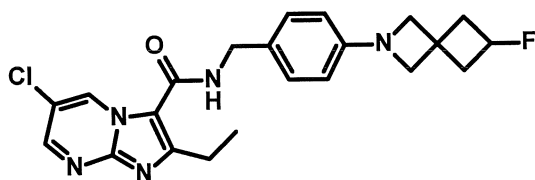
Dung dịch chứa hợp chất trung gian AP (400 mg, 3,47 mmol), 4-iodobenzonitril (1,19 g, 5,21 mmol), X-phos (199 mg, 0,42 mmol), Pd(dba)₂ (120 mg, 0,208 mmol) và t-BuONa (1,34 g, 13,9 mmol) trong dioxan (20 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (giải hấp: etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 1/5). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian AQ (450 mg, hiệu suất: 60%).

Điều chế hợp chất trung gian AR



Hỗn hợp hợp chất trung gian AQ (450 mg, 2,08 mmol) trong $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (7M trong metanol, 20 mL) được hydro hóa (15 psi) bằng Raney niken (50 mg) làm chất xúc tác ở 25°C trong 16 giờ. Sau khi hấp thụ H_2 , chất xúc tác được lọc và sản phẩm lọc được cô để tạo ra hợp chất trung gian AR (450 mg, hiệu suất: 98%).

Điều chế hợp chất 17

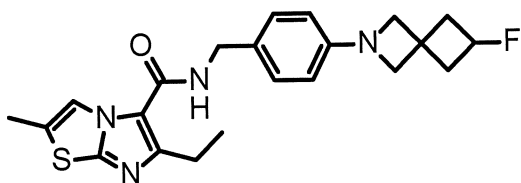


Hợp chất 17

Do đó, hợp chất 17 được điều chế theo cùng cách như hợp chất 11, bắt đầu từ hợp chất trung gian AR và hợp chất trung gian L, tạo ra 5,20 mg, hiệu suất: 3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,82 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 8,55 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 7,21 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 6,43 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 6,05 (br. s., 1 H) 5,05-4,9 (m, 1 H) 4,57 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 2,98 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 2,61 - 2,69 (m, 2 H) 2,38 - 2,50 (m, 2 H) 1,42 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

Điều chế hợp chất 18

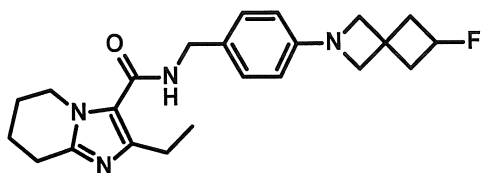


Hợp chất 18

Do đó, hợp chất 18 được điều chế theo cùng cách như hợp chất 11, bắt đầu từ hợp chất trung gian AR và axit 6-ethyl-2-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-carboxylic CAS[1131613-58-5], tạo ra 41,8 mg, hiệu suất: 27%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,99 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 6,40 - 6,45 (m, 2 H) 5,84 (br. s., 1 H) 5,05-4,9 (m, 1H) 4,54 (s, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 2,82 (q, $J=7,70$ Hz, 2 H) 2,60 - 2,70 (m, 2 H) 2,37 - 2,52 (m, 5 H) 1,29 - 1,36 (m, 3 H).

Điều chế hợp chất 19

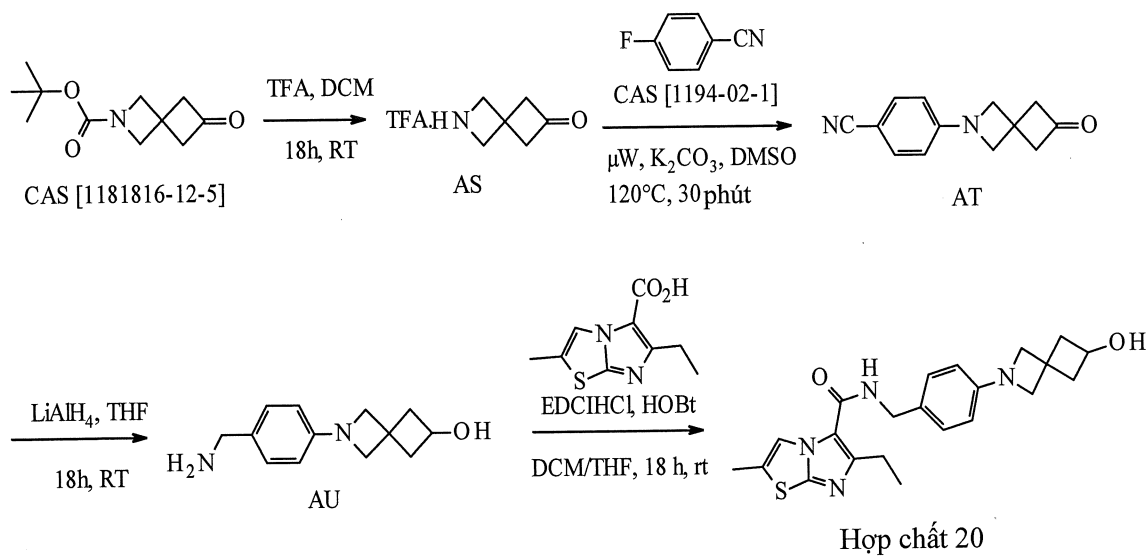


Hợp chất 19

Do đó, hợp chất 19 được điều chế theo cùng cách như hợp chất 11, bắt đầu từ hợp chất trung gian AR và axit 2-ethyl-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1529528-99-1], tạo ra 32,0 mg, hiệu suất: 21,5%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,18 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 6,41 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 5,81 (br. s., 1 H) 4,86 - 5,10 (m, 1 H) 4,48 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 4,22 (t, $J=5,90$ Hz, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 2,85 (t, $J=6,40$ Hz, 2H) 2,60 - 2,70 (m, 4 H) 2,37 - 2,51 (m, 2 H) 1,83 - 1,99 (m, 4 H) 1,22 (t, $J=7,65$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 20 và hợp chất 21



Hợp chất 21

Điều chế hợp chất trung gian AS

TFA (1,6 mL, 21 mmol) được bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (CAS [1181816-12-5], 0,3 g, 1,4 mmol) trong diclometan (9,8 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, và được làm bay hơi đồng thời hai lần bằng toluen để tạo ra 320 mg hợp chất trung gian AS dưới dạng dầu không màu (100%).

Điều chế hợp chất trung gian AT

Dung dịch gồm hợp chất trung gian AS (0,34 g, 1,5 mmol), 4-flobenzonitril (CAS [1194-02-1], 0,37 g, 3,0 mmol) và K₂CO₃ (0,62 g, 4,5 mmol) trong DMSO (5,4 mL) được gia nhiệt ở 120°C sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage initiator60) với công suất đầu ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 30 phút. Nước muối biển và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được chiết, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi. Việc tinh chế phần còn lại được tiến hành bằng LC điều chế (Interchim, 12 g, 30µm, Heptan/EtOAc 90/10). Phần tinh khiết được gom và được làm bay hơi để tạo ra 60 mg hợp chất trung gian AT dưới dạng chất rắn màu trắng (19%).

Điều chế hợp chất trung gian AU

Bổ sung từng giọt dung dịch hợp chất trung gian AT (60 mg, 0,28 mmol) trong THF khô (1,1 mL) vào hỗn hợp LiAlH₄ (64 mg, 1,7 mmol) trong THF khô (1,2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp từ từ được để quay lại nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Nước (0,24 mL) sau đó là diclometan (30 mL) được bổ sung rất từ từ và được khuấy trong 20 phút. MgSO₄ được bổ sung, phần không tan được lọc trên đệm xelit, và sản phẩm lọc được làm bay hơi đến khô để tạo ra 57 mg hợp chất trung gian AU dưới dạng chất rắn màu trắng (92%).

Điều chế hợp chất 20

Dung dịch axit 6-etyl-2-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-carboxylic (CAS [1131613-58-5], 46 mg, 0,22 mmol), hợp chất trung gian AU (57 mg, 0,26 mmol), EDCI•HCl (34 mg, 0,22 mmol), HOBt (29 mg, 0,22 mmol) và DIPEA (0,038 mL, 0,22 mmol) trong diclometan (1,5 mL) và THF (1,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được kéo dài với silic dioxit và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 µm, 12 g, tải khô, gradien pha động: DCM/MeOH từ 99/1 đến 96/4) để tạo ra sau khi làm bay hơi,

tán nhỏ trong Et₂O và làm bay hơi lần hai, 53 mg hợp chất 20 dưới dạng chất rắn màu be (59%).

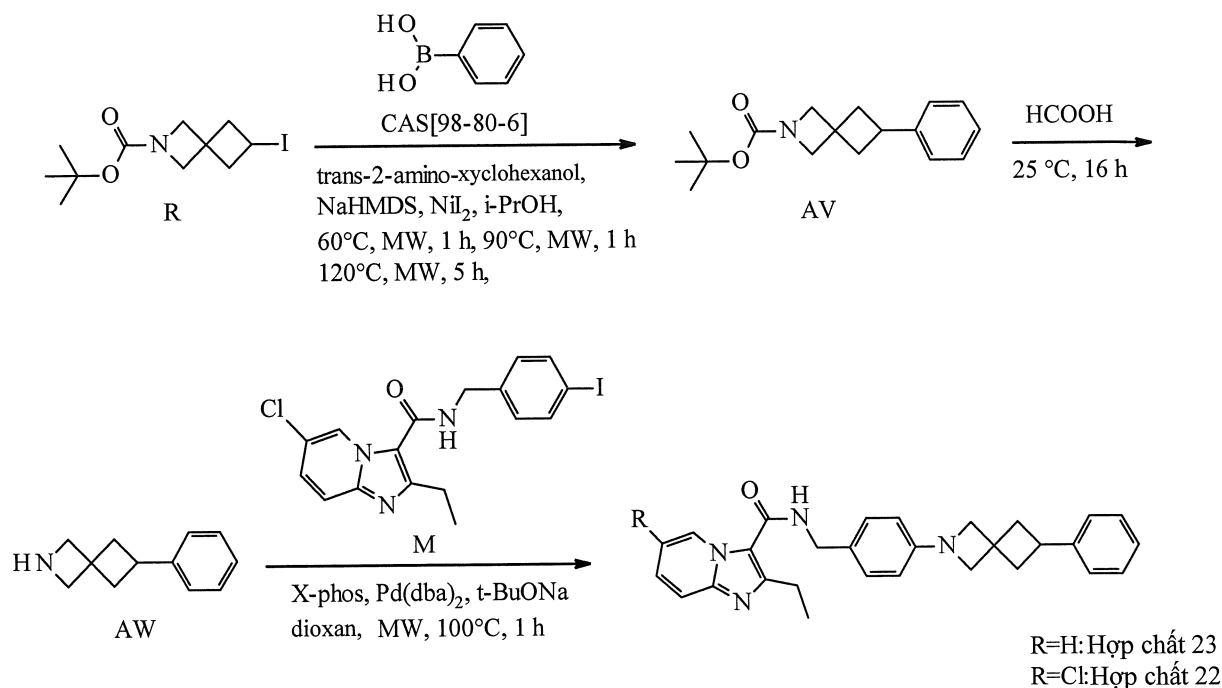
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 1,89 - 2,02 (m, 2 H) 2,38 - 2,45 (m, 2H) 2,41 (s, 3 H) 2,83 (q, *J*=7,6 Hz, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 3,90 - 4,08 (m, 1 H) 4,34 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H) 5,01 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 7,13 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H) 7,87 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 7,99 (t, *J*=6,1 Hz, 1 H).

Điều chế hợp chất 21

Trong môi trường nitơ, DMP (15%) trong diclometan (0,20 mL, 94 μmol) được bổ sung vào dung dịch hợp chất 20 (35 mg, 85 μmol) trong diclometan (2,7 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp được kéo dài với silic dioxid và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 μm, 12 g, tải khô, gradien pha động: DCM/MeOH từ 99/1 đến 97/3) để tạo ra sau khi làm bay hơi, tán nhỏ trong Et₂O và làm bay hơi, 18 mg chất rắn màu be. Chất rắn này được tinh chế nhờ pha đảo (pha tĩnh: X-Bridge-C18 5μm 30*150mm, Pha động: Gradien từ 75% NH₄HCO₃ chứa nước (0,5%), 25% MeCN đến 35% NH₄HCO₃ chứa nước (0,5%), 65% MeCN) để tạo ra 5 mg hợp chất 21 dưới dạng chất rắn màu be (14%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,84 (q, *J*=7,6 Hz, 2 H) 3,32 (s, 4 H) 3,95 (s, 4 H) 4,35 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H) 6,43 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H) 7,17 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 8,02 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H).

Tổng hợp hợp chất 23 và hợp chất 22



Điều chế hợp chất trung gian AV

Do đó, hợp chất trung gian AV được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian S, bắt đầu từ hợp chất trung gian R và axit Phenylboronic CAS [98-80-6], tạo ra 0,3 g, 62%.

Điều chế hợp chất trung gian AW

Do đó, hợp chất trung gian AW được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian T, bắt đầu từ hợp chất trung gian AV, tạo ra 0,27 g, 99%.

Điều chế hợp chất 22 và hợp chất 23

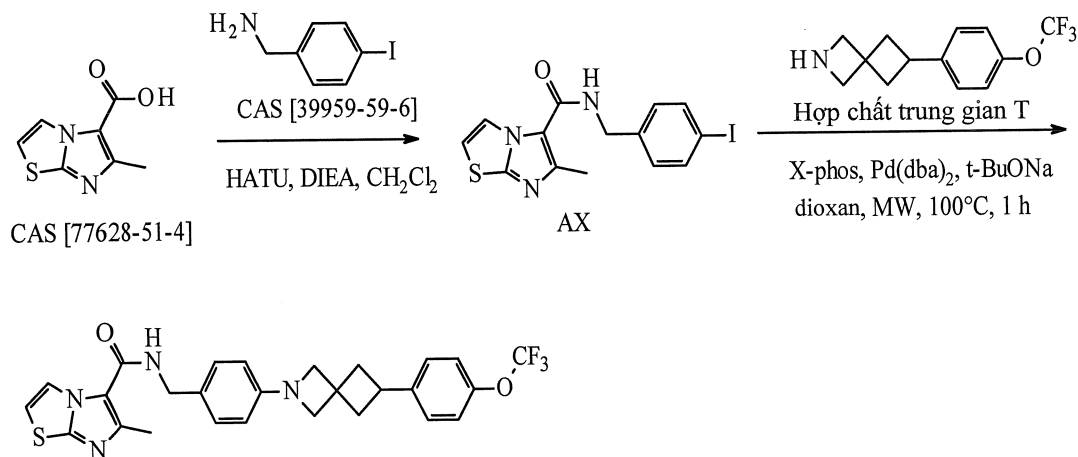
Do đó, hợp chất 22 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 7 bắt đầu từ hợp chất trung gian AW và hợp chất trung gian M. Tạo ra hợp chất 22, 0,031 g, 16% và hợp chất 23, dưới dạng sản phẩm phụ, 0,0071 g, 13%.

Hợp chất 22 ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 9,53 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,28 (d, J =2,3 Hz, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 4H), 6,47 (d, J =8,3 Hz, 2H), 5,98 (br. s., 1H), 4,58 (d, J =5,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,48 (quin, J =8,9 Hz, 1H), 2,94 (q, J =7,5 Hz, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 1,38 (t, J =7,7 Hz, 3H).

Hợp chất 23 ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 9,40 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 7,60 (d, J =9,03 Hz, 1 H) 7,34 - 7,31 (m, 3 H) 7,29 - 7,20 (m, 5 H) 6,88 - 6,95 (m, 1 H)

6,47 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 5,97 (br. s., 1 H) 4,59 (d, $J=5,27$ Hz, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 3,38 - 3,54 (m, 1 H) 2,96 (q, $J=7,61$ Hz, 2 H) 2,59 - 2,74 (m, 2 H) 2,31 - 2,42 (m, 2 H) 1,39 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 24



Hợp chất 24

Điều chế hợp chất trung gian AX

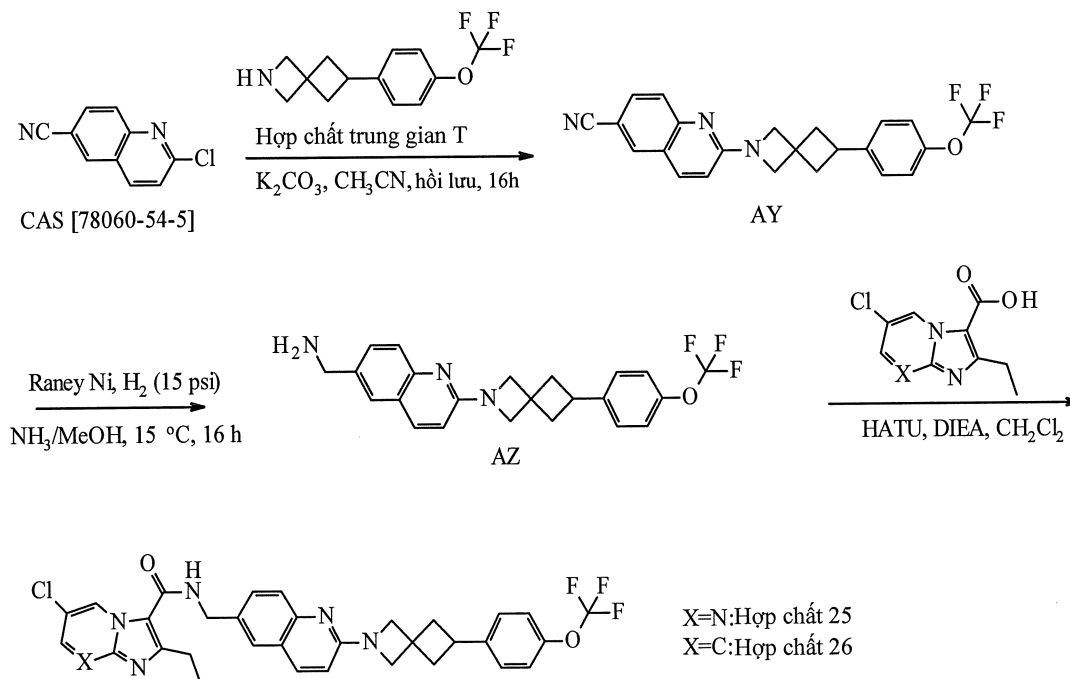
Hỗn hợp axit 6-metylimidazo[2,1-B][1,3]thiazol-5-carboxylic (CAS [77628-51-4], 200 mg, 1,10 mmol), 4-iodobenzenmetanamin (CAS [39959-59-6], 256 mg, 1,10 mmol), HATU (544 mg, 1,43 mmol), và diisopropyletylamin (425 mg, 3,29 mmol) trong diclometan (5 ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (100 ml). Dung dịch được rửa bằng nước (50 mL), nước muối biển (50 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (giải hấp: ete dầu mỏ/etyl axetat 0/1) để tạo ra hợp chất trung gian AX (220 mg, hiệu suất: 47,3%).

Điều chế hợp chất 24

Do đó, hợp chất 24 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 7 bắt đầu từ hợp chất trung gian AX và hợp chất trung gian T, tạo ra 0,029g, 17%.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,29 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 4H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 6,88 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,85 (br. s., 1H), 4,56 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,47 (quin, $J=8,9$ Hz, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 2H)

Tổng hợp hợp chất 25 và hợp chất 26



Điều chế hợp chất trung gian AY

Hỗn hợp gồm 2-clo-6-quinolincacbonitril (CAS [78060-54-5], 14,7 mg, 0,078 mmol), hợp chất trung gian T (20,0 mg, 0,078 mmol) và kali cacbonat (21,6 mg, 0,156 mmol) trong axetonitril (5 mL) được hồi lưu trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột qua gel silica (chất giải hấp: ete dầu mỏ/etyl axetat 1/1) để tạo ra hợp chất trung gian AY (20,0 mg, hiệu suất: 62,8%).

Điều chế hợp chất trung gian AZ

Dung dịch gồm hợp chất trung gian AY (20,0 mg, 0,049 mmol) trong $NH_3 \cdot MeOH$ (20 mL, 7M NH_3 trong MeOH) được hydro hóa ở 15°C (15 psi) với Raney niken (3 mg) làm chất xúc tác trong 16 giờ. Chất xúc tác được lọc và sản phẩm lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian AZ (20,0 mg, hiệu suất: 91,84%).

Điều chế hợp chất 26

Dung dịch gồm axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 9,79 mg, 0,044 mmol), HATU (21,7 mg, 0,057 mmol), DIEA (14,8 mg, 0,114 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được khuấy trong 30 phút ở 25°C. Hợp chất trung gian AZ (20 mg, 0,048 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 25°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được

tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao qua Gemini (chất giải hấp: amoniac 0,05% trong nước/metanol 35/65 đến 5/95). Phần mong muốn được gom và được cô để tạo ra hợp chất 26 (4,30 mg, 15,91%).

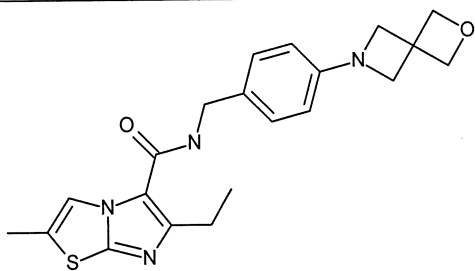
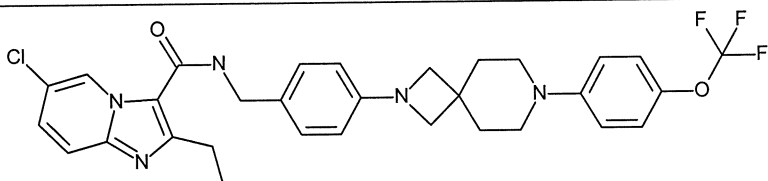
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 9,56 (s, 1 H) 7,84 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=8,56$ Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,55 (d, $J=9,29$ Hz, 2 H) 7,31 (d, $J=9,78$ Hz, 1 H) 7,22 (d, $J=8,40$ Hz, 2 H) 7,16 (d, $J=8,40$ Hz, 2 H) 6,59 (d, $J=9,05$ Hz, 1 H) 6,13 (br. s., 1 H) 4,79 (d, $J=5,62$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 3,50 (t, $J=8,68$ Hz, 1 H) 2,97 (q, $J=7,42$ Hz, 2 H) 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 2,33 - 2,44 (m, 2 H) 1,38 (t, $J=7,58$ Hz, 3 H)

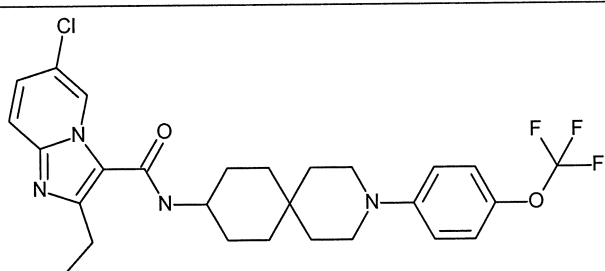
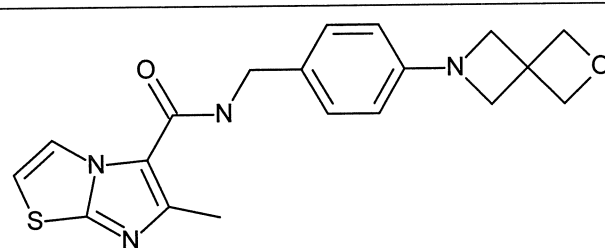
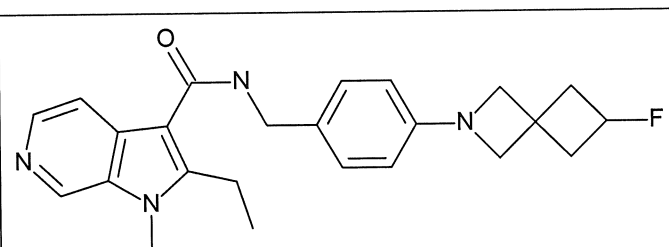
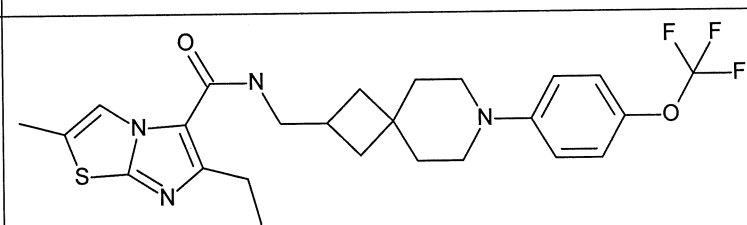
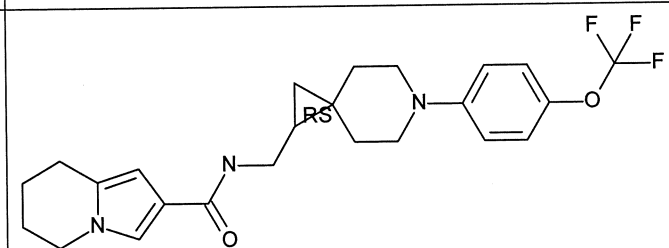
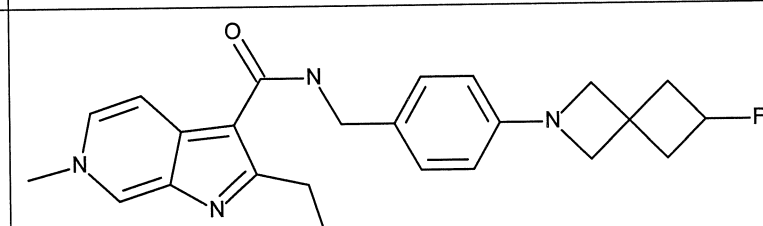
Điều chế hợp chất 25

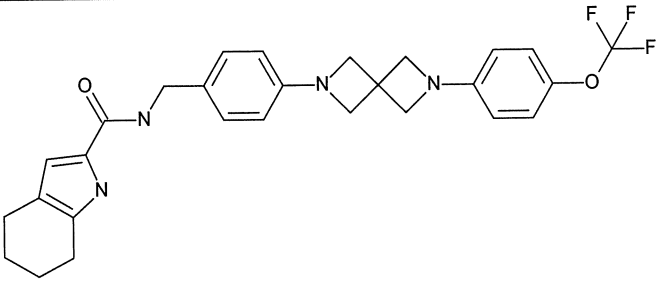
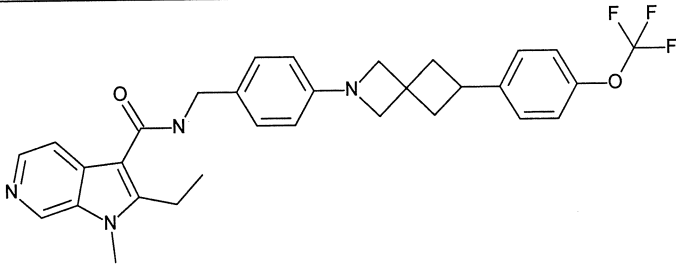
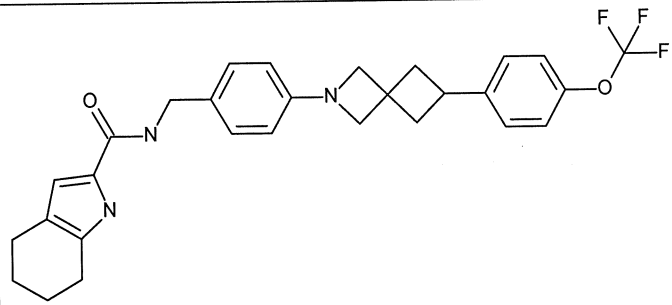
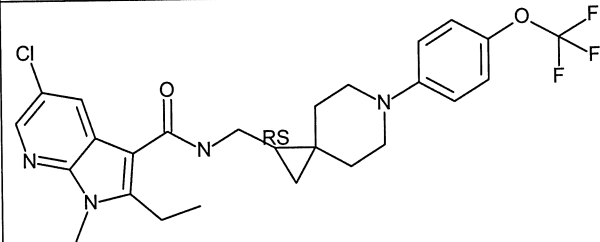
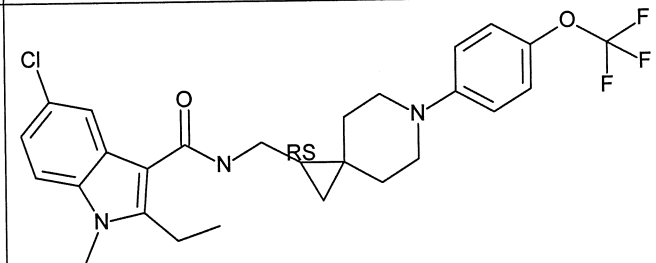
Do đó, hợp chất 25 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 26 bắt đầu từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian AZ, tạo ra 0,037 g, 25%.

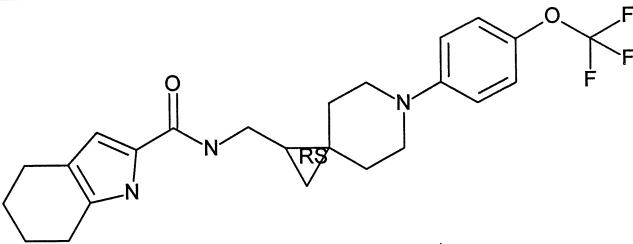
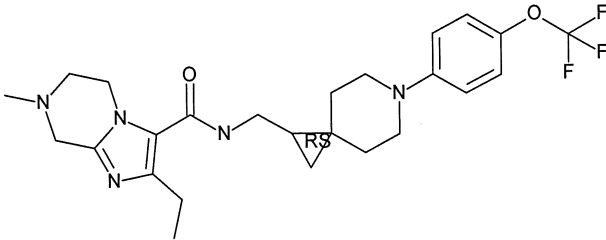
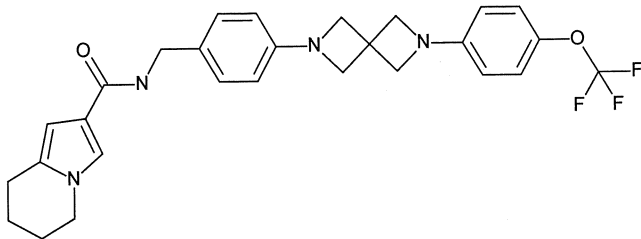
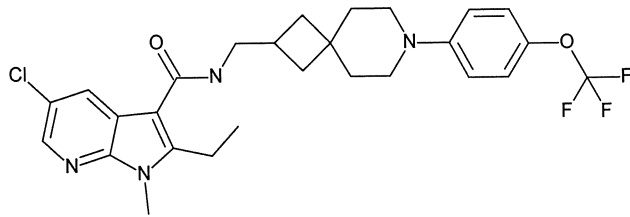
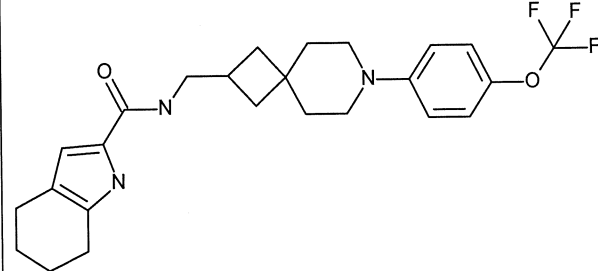
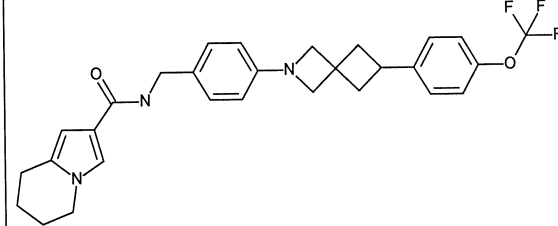
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 9,83 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 8,55 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=9,20$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=6,80$ Hz, 1 H) 7,22 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H) 7,15 (d, $J=8,40$ Hz, 2 H) 6,58 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 6,26 (t, $J=5,27$ Hz, 1 H) 4,77 (d, $J=5,60$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 3,50 (quin, $J=8,85$ Hz, 1 H) 3,01 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 2,65 - 2,74 (m, 2 H) 2,33 - 2,43 (m, 2 H) 1,41 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

Các hợp chất sau đây cũng được điều chế theo quy trình được mô tả dưới đây:

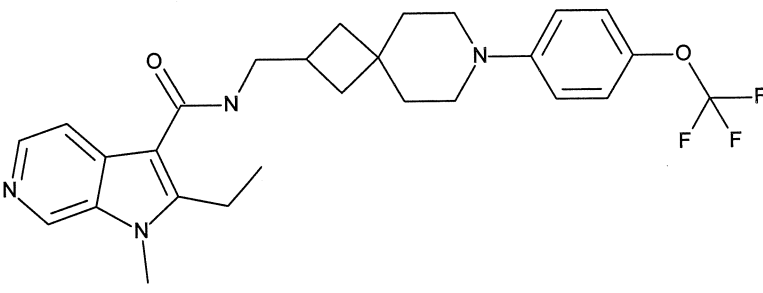
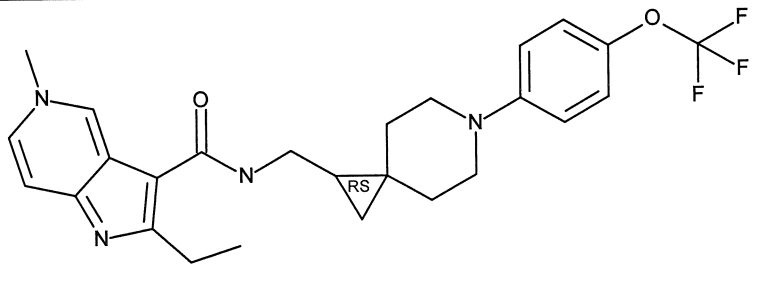
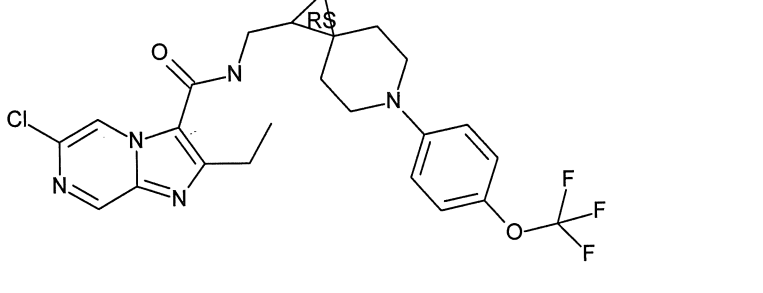
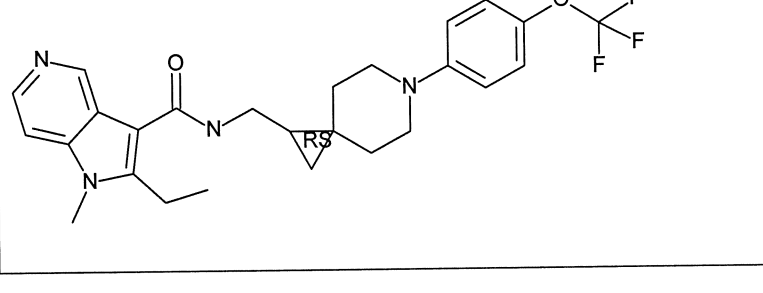
Hợp chất số	Cấu trúc
27	
28	

Hợp chất số	Cấu trúc
29	
30	
31	
32	
33	
34	

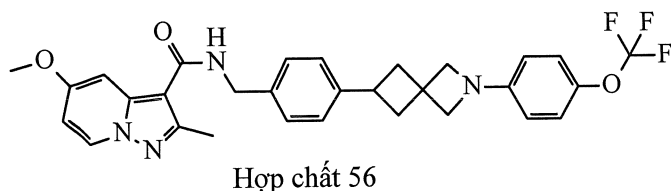
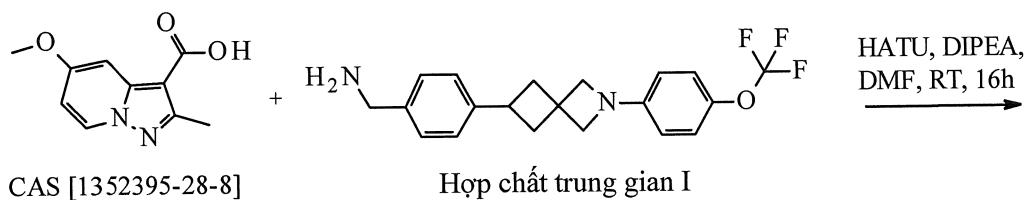
Hợp chất số	Cấu trúc
35	
36	
37	
38	
39	

Hợp chất số	Cấu trúc
40	
41	
42	
43	
44	
45	

Hợp chất số	Cấu trúc
46	
47	
48	
49	
50	
51	

Hợp chất số	Cấu trúc
52	
53	
54	
55	

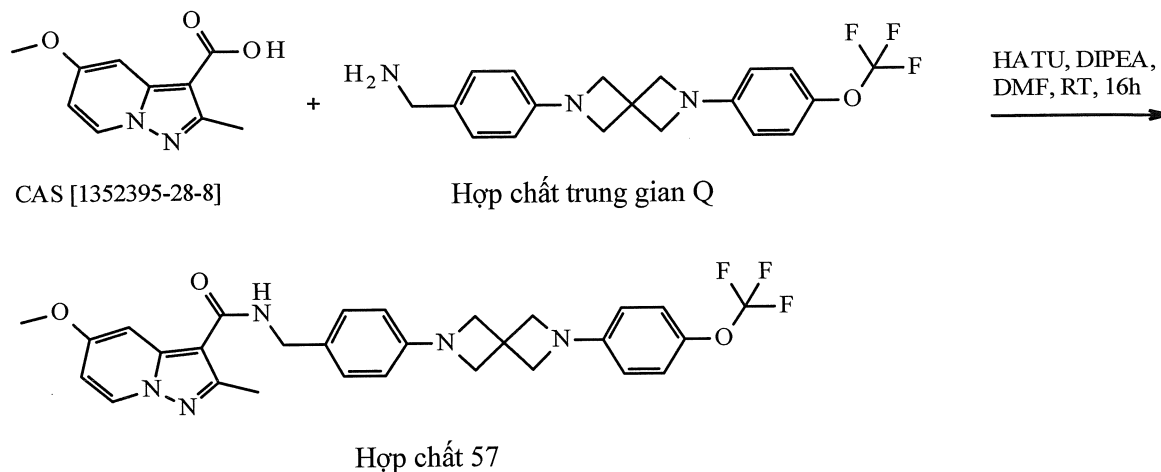
Tổng hợp hợp chất 56



Bổ sung hợp chất trung gian I (0,08 g, 0,22 mmol), HATU (0,1 g, 0,26 mmol) và diisopropyletylamin (0,085 g, 0,66 mmol) vào dung dịch axit 5-metoxi-2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1352395-28-8], 0,055 g mg, 0,26 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30x5 μ , 25mL/phút, gradien nước (chứa 0,05% NH₃.H₂O)/Axetonitril từ 85/15 đến 55/45). Phần mong muốn được gom và được làm bay hơi để loại bỏ axetonitril trong chân không. Phần còn lại được làm đông khô để tạo ra hợp chất 56, 0,027 g, 21%.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8,19 (d, J =7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J =2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J =7,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J =7,9 Hz, 2H), 7,07 (d, J =8,4 Hz, 2H), 6,54 (dd, J =2,4, 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J =8,8 Hz, 2H), 5,96 (br. s., 1H), 4,67 (d, J =5,3 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 5H), 2,41 - 2,30 (m, 2H).

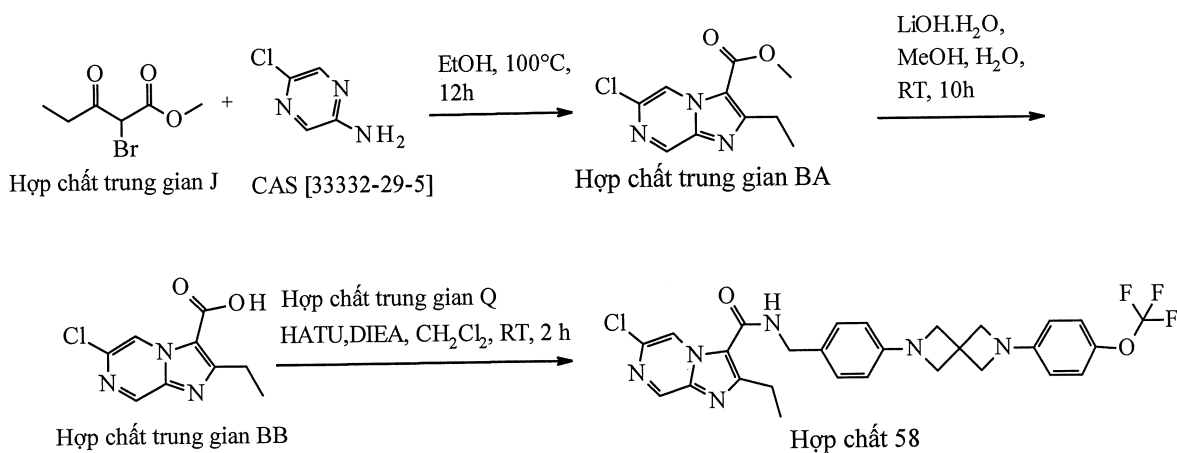
Tổng hợp hợp chất 57



Do đó, hợp chất 57 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 56 bắt đầu từ axit 5-metoxi-2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1352395-28-8], và hợp chất trung gian Q, tạo ra 0,027 g, 21%.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8,18 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,25 (br. s., 2H), 7,09 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,53 (dd, $J=2,6, 7,5$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,43 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,86 (br. s., 1H), 4,59 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 4,04 (s, 8H), 3,91 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)

Tổng hợp hợp chất 58



Điều chế hợp chất trung gian BA

Hỗn hợp 2-amino-5-clopyrazin (CAS [33332-29-5], 6 g, 46,31 mmol) và hợp chất trung gian J (14,52 g, 69,47 mmol) trong EtOH (10 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ/ethyl axetat=5/1). Phần sản phẩm được gom và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất trung gian BA, 0,81 g, 7%.

Điều chế hợp chất trung gian BB

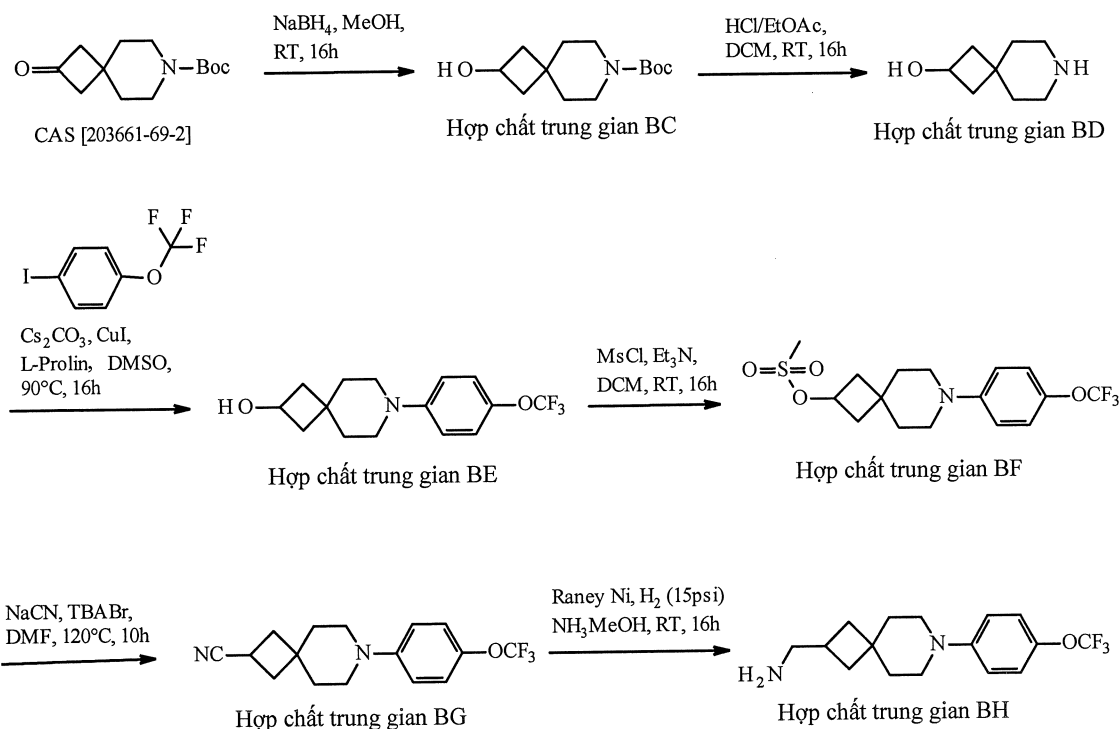
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (0,7 g, 16,69 mmol) vào dung dịch gồm hợp chất trung gian BA (0,8 g, 3,34 mmol) trong MeOH (30 mL) và nước (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl chứa nước 2N (5 mL) đến pH=3~4. Kết tủa màu trắng thu được được lọc, và được rửa bằng nước (20 mL) để tạo ra hợp chất trung gian BB, 0,65 g, 86%.

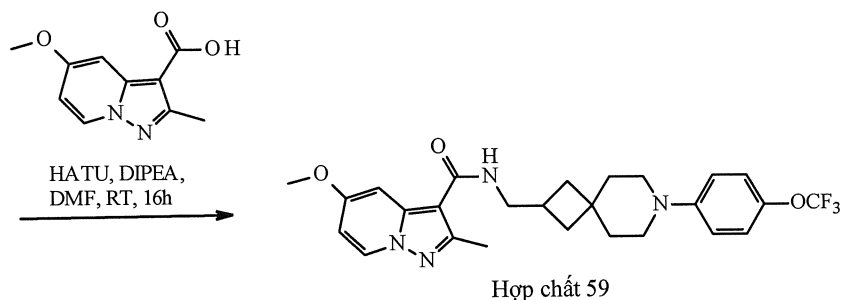
Điều chế hợp chất 58

Do đó, hợp chất 58 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 56 bắt đầu từ hợp chất trung gian BB và hợp chất trung gian Q, tạo ra 0,05 g, 29%.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 9,41 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,24 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 2H), 7,08 (d, $J=8,4\text{ Hz}$, 2H), 6,49 (d, $J=8,4\text{ Hz}$, 2H), 6,42 (d, $J=8,8\text{ Hz}$, 2H), 6,10 (br. s., 1H), 4,60 (d, $J=5,3\text{ Hz}$, 2H), 4,04 (d, $J=3,5\text{ Hz}$, 8H), 3,00 (q, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H), 1,42 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 3H)

Tổng hợp hợp chất 59





Điều chế hợp chất trung gian BC

Natri bohýdrit (2,13 g, 56,41 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-boc-7-azaspiro[3,5]nonan-2-on (CAS [203661-69-2], 2,5 g, 10,45 mmol) trong MeOH (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được pha loãng bằng ethyl axetat (50 mL), được rửa bằng nước (2x50 mL) và nước muối biển (50 mL). Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian BC, 2,5 g, 99%.

Điều chế hợp chất trung gian BD

Dung dịch HCl 4M trong EtOAc (5,18 mL, 20,72 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian BC (2,5 g, 10,36 mmol) trong CH₂Cl₂ (100 mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô trong chân không tạo ra hợp chất trung gian BD dưới dạng muối hydroclorua, 1,84 g, 100%.

Điều chế hợp chất trung gian BE

Bổ sung hợp chất trung gian BD (1,84 g, 10,36 mmol), xesi cacbonat (8,44 g, 25,9 mmol), L-Prolin (0,48 g, 4,14 mmol) và đồng iotua (0,39 g, 2,07 mmol) vào dung dịch chứa 1-iodo-4-(triflometoxy)benzen (CAS [103962-05-6], 4,48 g, 15,54 mmol) trong DMSO (50mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ trong môi trường khí argon. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng ethyl axetat (50 mLx3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/ethyl axetat=4/1) để tạo ra hợp chất trung gian BE, 1,5 g, 48%.

Điều chế hợp chất trung gian BF

Metansulfonyl clorua (0,77 mL, 9,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa

hợp chất trung gian BE (1,5 g, 4,98 mmol) và triethylamin (2,78 mL, 19,91 mmol) trong CH_2Cl_2 (20mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng nước (100 mL) và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/ etyl axetat 4/1). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất trung gian BF, 1,6 g, 85%.

Điều chế hợp chất trung gian BG

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian BF (1,6 g, 4,22 mmol), natri xyanua (0,83 g, 16,87 mmol) và tetrabutylamonium bromua (0,82 g, 2,53 mmol) trong DMF (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 10 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng etyl axetat (200 mLx3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (200 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat 4/1). Phần sản phẩm được thu gom và dung môi được làm bay hơi tạo ra hợp chất trung gian BG, 1,3 g, 99%.

Điều chế hợp chất trung gian BH

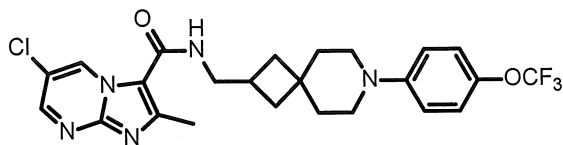
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian BG (1,3 g, 4,19 mmol) trong $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (7M trong metanol, 20 mL) được hydro hóa (15 psi) bằng Raney niken (1 g) làm chất xúc tác ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Sau khi hấp thu H_2 , chất xúc tác được lọc và sản phẩm lọc được cô để tạo ra hợp chất trung gian BH, 1,3 g, 99%.

Điều chế hợp chất 59

Do đó, hợp chất 59 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 56 bắt đầu từ axit 5-metoxi-2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1352395-28-8] và hợp chất trung gian BH, tạo ra 0,048 g, 36%.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8,18 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,53 (dd, $J=2,6, 7,5$ Hz, 1H), 5,66 (br. s., 1H), 3,90 (s, 3H), 3,53 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 3H), 2,04 (t, $J=10,4$ Hz, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,62 (br. s., 2H)

Tổng hợp hợp chất 60

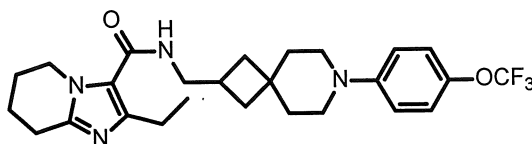


Hợp chất 60

Do đó, hợp chất 60 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 59 bắt đầu từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian BH, tạo ra 0,075 g, 45%.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9,79 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,86 (br. s., 1H), 3,57 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 4H), 2,61 (td, $J=8,0, 16,2$ Hz, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,49 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất 61

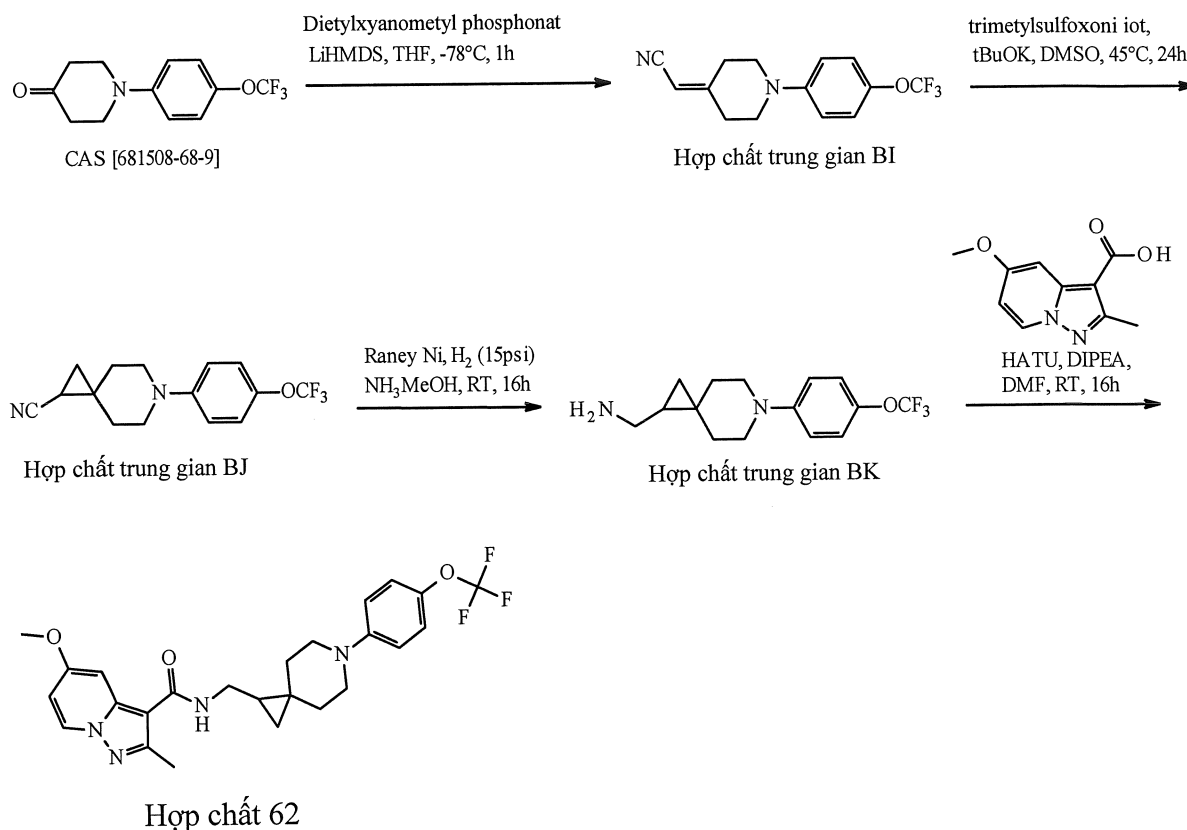


Hợp chất 61

Do đó, hợp chất 61 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 59 bắt đầu từ axit 2-ethyl-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1529528-99-1] và hợp chất trung gian BH, tạo ra 0,082 g, 65%.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,96 - 6,85 (m, 2H), 5,64 (br. s., 1H), 4,20 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,47 (dd, $J=5,8, 7,3$ Hz, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 2,86 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 2,73 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,55 (td, $J=7,9, 16,0$ Hz, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,85 (m, 4H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,61 - 1,52 (m, 2H), 1,30 (t, $J=7,7$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất 62



Điều chế hợp chất trung gian BI

LiHMDS (19,27 mL, 19,27 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa diethylcyanomethyl phosphonat (3,41 g, 19,27 mmol) trong THF (180 mL) ở nhiệt độ -70°C dưới dòng khí N_2 . Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. 1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-piperidinon (CAS [681508-68-9], 4,5 g, 17,36 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl , được chiết bằng etyl axetat (300 mL), được rửa bằng nước muối biển (200 mL), được làm khô trên MgSO_4 và lọc. Sản phẩm lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 1/3). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian BI, 7,8 g, 72%.

Điều chế hợp chất trung gian BJ

Trimethylsulfoxoni iotua (5,83 g, 26,5 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (2,97 g, 26,5 mmol) trong DMSO (50 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa hợp chất trung gian BI (6,8 g, 24,09 mmol) trong DMSO (50 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy 24 giờ ở nhiệt độ 45°C . Dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp và được

khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (70 mL), được làm khô trên MgSO_4 và được lọc. Sản phẩm lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 1/3). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian BJ, 4,5 g, 63%.

Điều chế hợp chất trung gian BK

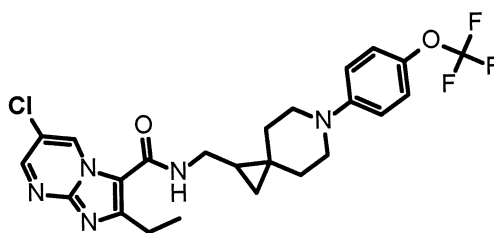
Do đó, hợp chất trung gian BK được điều chế bằng cách giống như hợp chất trung gian BH, bắt đầu từ hợp chất trung gian BJ tạo ra 0,18 g,

Điều chế hợp chất 62

Do đó, hợp chất 62 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 56 bắt đầu từ axit 5-metoxi-2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1352395-28-8] và hợp chất trung gian BK, tạo ra 0,04 g, 9%.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8,18 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 6,52 (dd, $J=2,4, 7,3$ Hz, 1H), 5,73 (br. s., 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,34 (t, $J=13,0$ Hz, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 1H), 1,10 - 1,00 (m, 1H), 0,67 (dd, $J=4,6, 8,2$ Hz, 1H), 0,36 (t, $J=4,9$ Hz, 1H)

Tổng hợp hợp chất 63



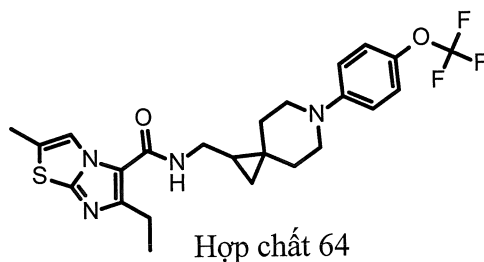
Hợp chất 63

Do đó, hợp chất 63 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 62 bắt đầu từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian BK, tạo ra 0,019 g, 16%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,78 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 2 H) 5,92 (br. s., 1 H) 3,57 (dd, $J=7,65, 5,40$ Hz, 2 H) 3,30 - 3,43 (m, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 2 H) 3,06 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 1,90 (ddd, $J=12,92, 9,16, 3,26$ Hz, 1 H) 1,74 - 1,83 (m, 1 H) 1,63 (br. s., 1 H) 1,47 (t, $J=7,65$ Hz, 3 H) 1,30 - 1,41 (m, 1 H) 0,99 - 1,10 (m, 1H) 0,71 (dd, $J=8,28, 4,77$ Hz, 1 H) 0,38 (t,

$J=5,02$ Hz, 1H)

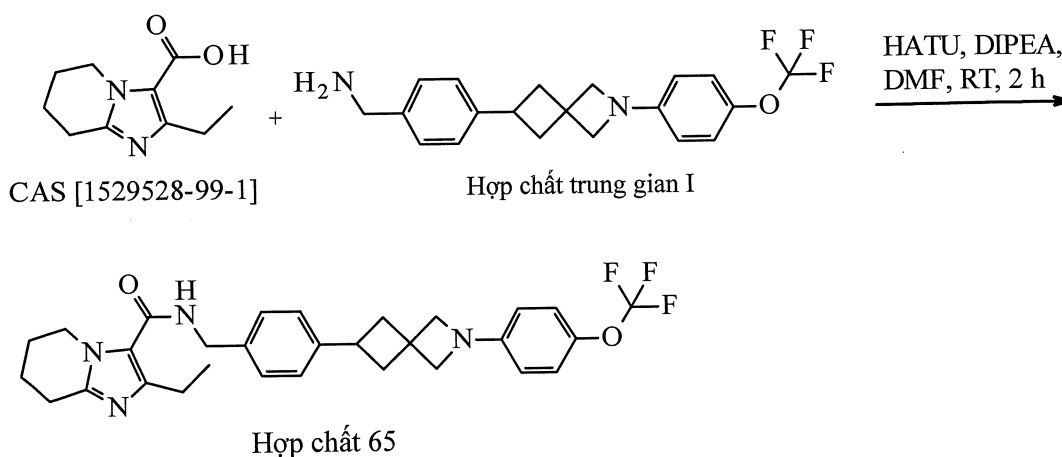
Tổng hợp hợp chất 64



Do đó, hợp chất 64 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 62 bắt đầu từ axit 6-etyl-2-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-carboxylic CAS [1131613-58-5], và hợp chất trung gian BK, tạo ra 0,048 g, 32%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,95 (d, $J=1,51$ Hz, 1 H) 7,10 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 6,91 (d, $J=8,53$ Hz 2 H) 5,72 (br. s., 1H) 3,45 - 3,58 (m, 2 H) 3,34 (t, $J=13,05$ Hz, 2 H) 3,07 - 3,18 (m, 2H) 2,89 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 2,43 (d, $J=1,51$ Hz, 3 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 1,69 - 1,80 (m, 1 H) 1,63 (br. s., 1 H) 1,38 (t, $J=7,65$ Hz, 3 H) 1,30 (t, $J=7,65$ Hz, 1 H) 0,97 - 1,07 (m, 1 H) 0,68 (dd, $J=8,91, 4,39$ Hz, 1 H) 0,35 (t, $J=4,89$ Hz, 1 H)

Tổng hợp hợp chất 65

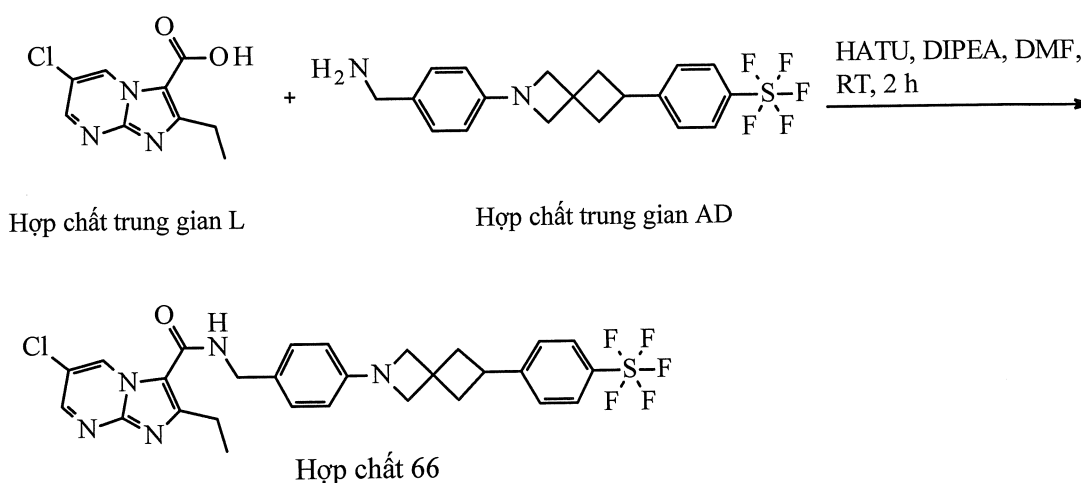


Dung dịch chứa axit 2-etyl-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1529528-99-1], 0,18 g, 0,41 mmol), HATU (0,204 g, 0,54 mmol), diisopropyletylamin (0,139 g, 1,08 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C . Hợp chất trung gian I (0,15 g, 0,41 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C . Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Waters Xbridge Prep OBD (chất giải hấp:

nước amoniac 0,05%/axetonitril 25/75 đến 5/95). Phần mong muốn được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất 65, 0,035 g, 29%.

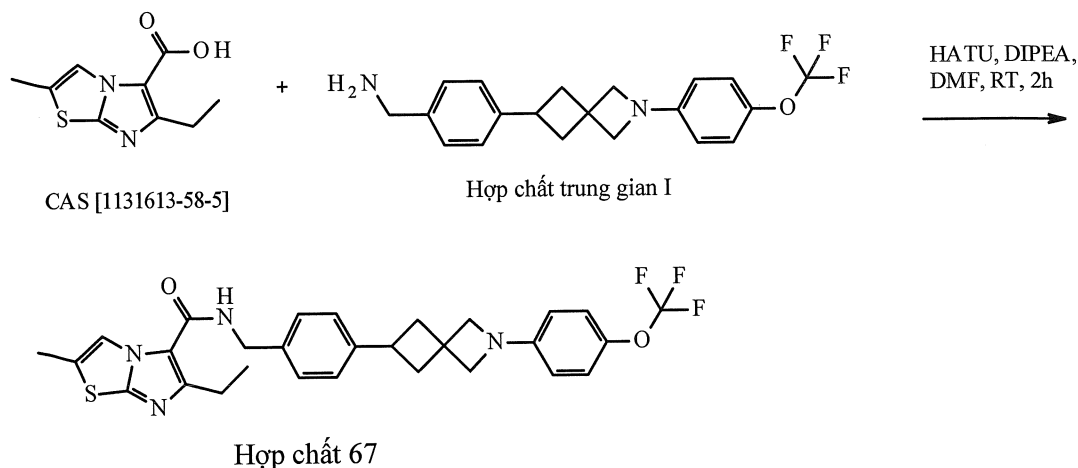
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,19 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,06 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 6,37 - 6,42 (m, 2 H) 5,92 (br. s., 1 H) 4,58 (d, $J=5,77$ Hz, 2 H) 4,23 (t, $J=5,77$ Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,47 (quin, $J=8,72$ Hz, 1 H) 2,86 (t, $J=6,40$ Hz, 2 H) 2,71 (q, $J=7,70$ Hz, 2 H) 2,61 - 2,68 (m, 2 H) 2,31 - 2,39 (m, 2 H) 1,83 - 2,00 (m, 4 H) 1,25 (t, $J=7,65$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 66



Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian L (0,011 g, 0,049 mmol), hợp chất trung gian AD (0,02 g, 0,049 mmol), HATU (0,024 g, 0,063 mmol), và diisopropyletylamin (0,032 g, 0,245 mmol) trong diclometan (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Etyl axetat (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp được rửa bằng nước (2x20 mL) và nước muối biển (20 mL). Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Phenomenex Gemini C18 250x21,2mmx5 μm (chất giải hấp: nước (amoniac hydroxit 0,05% thể tích)/metanol 25/75 đến 5/95). Phần mong muốn được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất 66, 0,011 g, 37%.

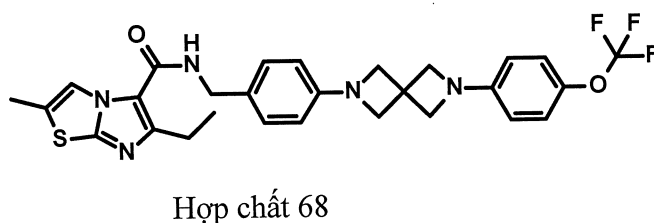
Tổng hợp hợp chất 67



Hỗn hợp gồm axit 6-etyl-2-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-carboxylic (CAS [1131613-58-5], 0,038 g, 0,18 mmol), HATU (0,082 g, 0,22 mmol), và diisopropyletylamin (0,056 g, 0,43 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Hợp chất trung gian I (0,06 g, 0,17 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Phenomenex Gemini (nước (HCl 0,05%)/ACN 60/40 đến 30/70). Phần mong muốn được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất 67, 0,036 g, 33%.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,98 (s, 1H), 7,28 (d, J =7,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J =7,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J =8,8 Hz, 2H), 6,38 (d, J =8,8 Hz, 2H), 5,96 (br. s., 1H), 4,62 (d, J =5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,45 (quin, J =8,8 Hz, 1H), 2,84 (q, J =7,5 Hz, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 3H)

Tổng hợp hợp chất 68

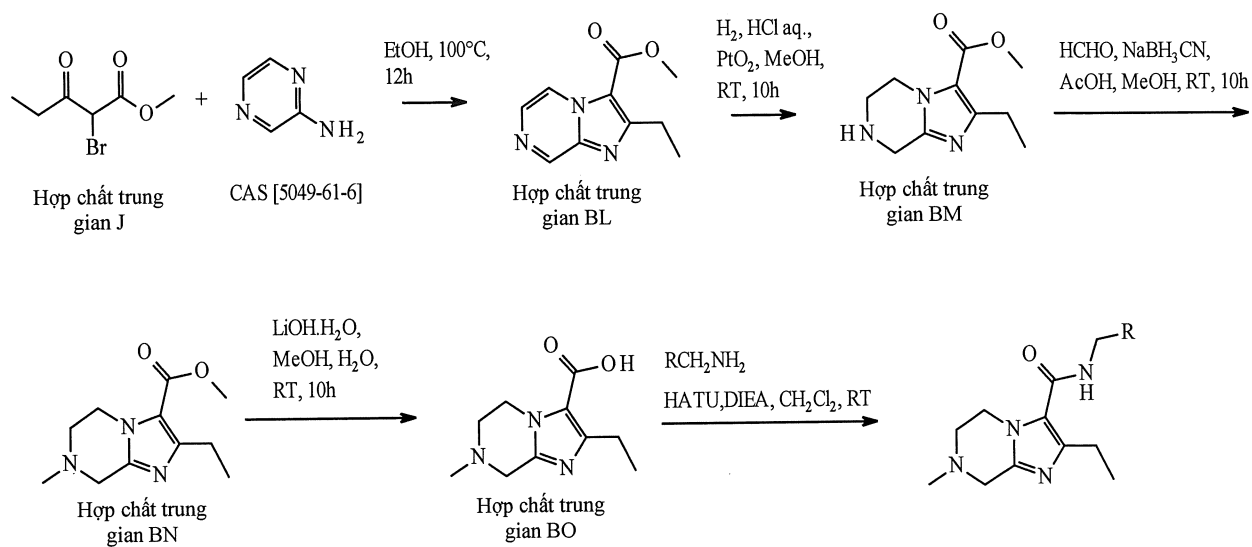


Diisopropyletylamin (0,512 mL; 2,98 mmol) và HATU (0,588 g; 1,55 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa axit 6-etyl-2-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-carboxylic (CAS [1131613-58-5], 0,25g, 1,19 mmol) trong DMF (30 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trước khi bổ sung hợp chất trung gian Q (0,432 g, 1,19 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không cho đến khi khô, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối biển (hai lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi để tạo ra 1,1 g dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (Đều SiOH 30 μm , 40 g Interchim, tải khô (celite®), gradien pha động: từ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 đến 95:5) để thu được 0,203 g dưới dạng bột màu trắng nhạt được tán nhỏ trong Et_2O , được lọc và được làm khô trong độ chân không cao để tạo ra 0,151 g hợp chất 68 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (23%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,02 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,6, 3,5$ Hz, 4 H), 6,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,35 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,94 (s, 4 H) 4,00 (s, 4 H), 2,84 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 3 H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H).

Tổng hợp hợp chất 69, hợp chất 70 và hợp chất 71



Điều chế hợp chất trung gian BL

Hỗn hợp chứa 2-aminopyrazin (CAS [5049-61-6], 12 g, 126,18 mmol) và hợp chất trung gian J (39,6 g, 189,27 mmol) trong EtOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/ethyl axetat=5/1~1/1). Phần sản phẩm được thu gom và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất trung gian BL, 2 g, 8%.

Điều chế hợp chất trung gian BM

Bổ sung platin đioxit (500 mg) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian BL (5 g,

24,36 mmol) trong MeOH (20 mL) trong môi trường N_2 , sau đó bổ sung một giọt HCl đặc. Huyền phù được loại khí trong chân không và được thổi bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường H_2 (15 psi) ở nhiệt độ $25^\circ C$ trong 10 giờ. Huyền phù được lọc qua đệm Celite® và đệm này được rửa bằng metanol (50 mL). Phần lọc kết hợp được cô đến khô để tạo ra hợp chất trung gian BM, 5 g, 98%.

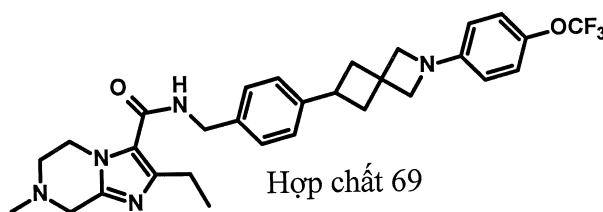
Điều chế hợp chất trung gian BN

Bổ sung dung dịch chứa nước formaldehyt (9,7 g, 119,47 mmol, 37%) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian BM (5 g, 23,89 mmol) trong MeOH (75 mL) ở nhiệt độ $0^\circ C$, sau đó bổ sung natri boxyanohydrit (7,5 g, 119,47 mmol) và một giọt axit axetic (0,2 mL). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch NH_4Cl 10% (25 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (diclometan/metanol=15:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất trung gian BN, 1,3 g, 24%.

Điều chế hợp chất trung gian BO

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (0,52 g, 12,32 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian BN (0,55 g, 2,46 mmol) trong MeOH (25 mL) và nước (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (DuraShell 150x25mmx5 μm , 25ml/phút, nước (chứa HCl 0,05%)/axetonitril từ 100/0 đến 70/30). Phần mong muốn được thu gom và được làm bay hơi để loại bỏ axetonitril trong chân không. Phần còn lại được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất trung gian BO, 0,4 g, 78%.

Điều chế hợp chất 69

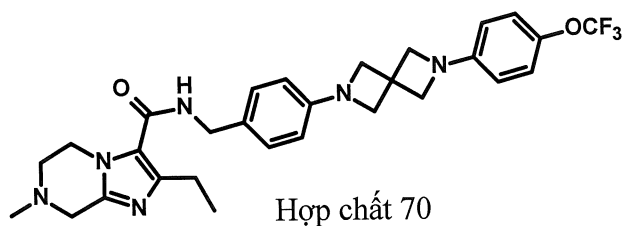


Dung dịch chứa hợp chất trung gian BO (0,04 g, 0,19 mmol), HATU (0,095 g,

0,25 mmol), diisopropyletylamin (0,064 g, 0,5 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Hợp chất trung gian I (0,069 g, 0,19 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Waters Xbridge Prep OBD (chất giải hấp: nước amoniac 0,05%/axetonitril từ 50/50 đến 20/80). Phần mong muốn được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất 69, 0,053 g, 50%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,17 - 7,22(m, 2 H) 7,06 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H) 6,37 - 6,42 (m, 2 H) 5,94 (br. s., 1 H) 4,58 (d, *J*=5,52 Hz, 2 H) 4,32 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,39 - 3,53 (m, 1 H) 2,80 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H) 2,72 (q, *J*=7,70 Hz, 2 H) 2,61 -2,68 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,29 - 2,40 (m, 2 H) 1,26 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H)

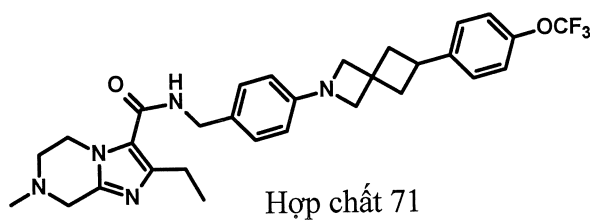
Điều chế hợp chất 70



Do đó, hợp chất 70 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 69 bắt đầu từ hợp chất trung gian BO và hợp chất trung gian Q tạo ra 0,06 g, 50%.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7,21 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 6,45 (dd, *J*=8,5, 17,8 Hz, 4H), 5,85 (br. s., 1H), 4,50 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,32 (t, *J*=5,4 Hz, 2H), 4,04 (s, 8H), 3,65 (s, 2H), 2,80 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,70 (q, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,24 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

Điều chế hợp chất 71

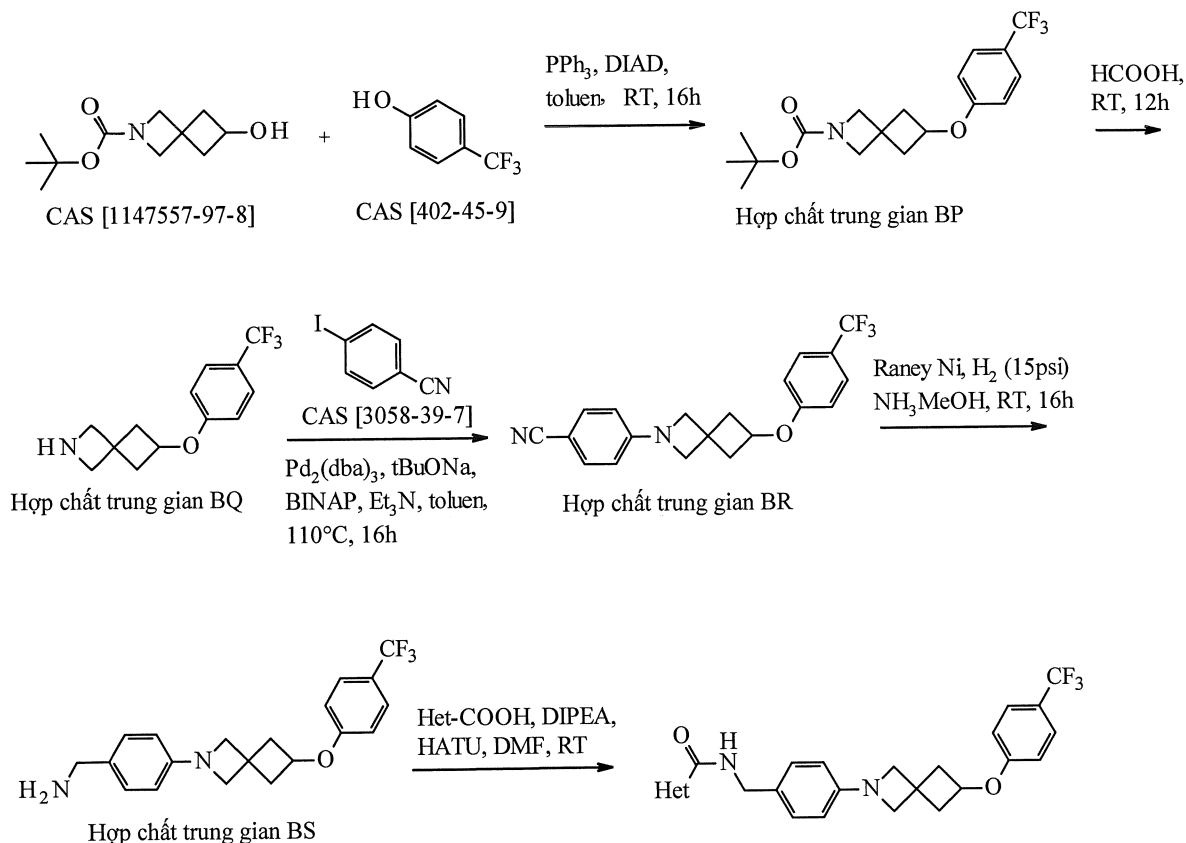


Do đó, hợp chất 71 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 69 bắt đầu từ hợp chất trung gian BO và hợp chất trung gian V tạo ra 0,035 g, 38%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,10 - 7,23 (m, 6 H) 6,45 (d, *J*=7,94 Hz, 2 H) 5,83

(br. s., 1 H) 4,48 (d, $J=5,29$ Hz, 2 H) 4,32 (t, $J=5,51$ Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 3,80(s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,43 - 3,50 (m, 1 H) 2,79 (t, $J=5,51$ Hz, 2 H) 2,67 (dt, $J=15,33, 7,99$ Hz, 4 H) 2,47 (s, 3 H) 2,28 - 2,39 (m, 2 H) 1,23 (t, $J=7,50$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 72, hợp chất 73 và hợp chất 74



Điều chế hợp chất trung gian BP

DIAD (1,40 g, 6,92 mmol) trong toluen (10 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (CAS [1147557-97-8], 1,2 g, 5,63 mmol), 4-(trifluorometyl)phenol (CAS [402-45-9], 1,10 g, 6,75 mmol), và triphenylphosphin (2,31 g, 8,80 mmol) trong toluen (40 mL) ở nhiệt độ 0°C dưới dòng N_2 . Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 1/0 đến 3/1). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian BP, 2 g, 99%.

Điều chế hợp chất trung gian BQ

Hỗn hợp hợp chất trung gian BP (2 g, 5,60 mmol) trong axit formic (10 mL) được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để tạo ra hợp chất trung gian BQ, 1,4 g,

97%.

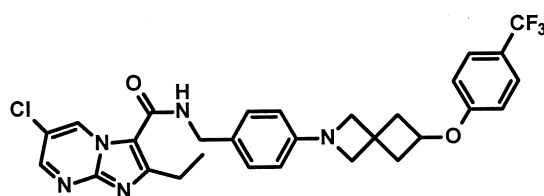
Điều chế hợp chất trung gian BR

Dung dịch chứa hợp chất trung gian BQ (1,4 g, 5,44 mmol), 4-iodobenzonitril (CAS [3058-39-7], 0,99 g, 5,44 mmol), BINAP (0,203 g, 0,33 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 g, 0,11 mmol), natri *tert*-butoxit (1,57 g, 16,33 mmol) và triethylamin (0,38 mL) trong toluen (50 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C dưới dòng N_2 . Hỗn hợp được cô. Phần còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (100 mL) và nước (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (100 mL), được làm khô trên MgSO_4 và được lọc. Sản phẩm lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 1/5). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian BR, 1,8 g, 92%.

Điều chế hợp chất trung gian BS

Hỗn hợp hợp chất trung gian BR (0,2 g, 0,56 mmol) trong amoniac 7N trong metanol (20 mL) được hydro hóa bằng Raney niken (20 mg) làm chất xúc tác ở nhiệt độ 25°C (15 Psi) trong 16 giờ. Sau khi hấp thu H_2 , chất xúc tác được lọc và sản phẩm lọc được cô để tạo ra hợp chất trung gian BS, 0,2 g, 99%.

Điều chế hợp chất 73



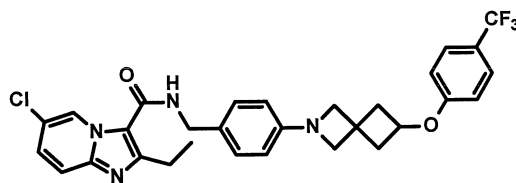
Hợp chất 73

Dung dịch chứa hợp chất trung gian L (0,112 g, 0,25 mmol), HATU (0,122 g, 0,32 mmol), diisopropyletylamin (0,083 g, 0,65 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Hợp chất trung gian BS (0,09 g, 0,25 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Phenomenex Gemini (chất giải hấp: nước amoniac 0,05%/axetonitril 35/65 đến 5/95). Phần mong muốn được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất 73, 0,016 g, 11%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,83 (d, $J=2,65$ Hz, 1 H) 8,47 - 8,60(m, 1 H) 7,53

(d, $J=8,38$ Hz, 2 H) 7,22 (d, $J=7,94$ Hz, 2 H) 6,86 (d, $J=8,38$ Hz, 2 H) 6,45 (d, $J=8,38$ Hz, 2 H) 6,05 (br. s., 1 H) 4,63 - 4,71 (m, 1 H) 4,58 (d, $J=5,29$ Hz, 2H) 3,95 (s, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 2,98 (q, $J=7,50$ Hz, 2 H) 2,76 - 2,84 (m, 2 H) 2,39 - 2,47 (m, 2 H) 1,42 (t, $J=7,50$ Hz, 3 H)

Điều chế hợp chất 72

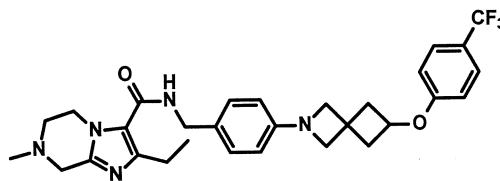


Hợp chất 72

Do đó, hợp chất 72 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 73 bắt đầu từ axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5] và hợp chất trung gian BS tạo ra 0,035 g, 28%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 7,53 (d, $J=8,38$ Hz, 3 H) 7,29 (dd, $J=9,48, 1,98$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J=8,38$ Hz, 2 H) 6,86 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H) 6,46 (d, $J=8,38$ Hz, 2 H) 5,99 (br. s., 1 H) 4,64 - 4,70 (m, 1 H) 4,58 (d, $J=5,29$ Hz, 2 H) 3,95 (s, 2H) 3,90 (s, 2 H) 2,94 (q, $J=7,50$ Hz, 2 H) 2,80 (ddd, $J=10,47, 6,95, 2,87$ Hz, 2 H) 2,43(ddd, $J=10,25, 6,73, 3,31$ Hz, 2 H) 1,38 (t, $J=7,50$ Hz, 3 H)

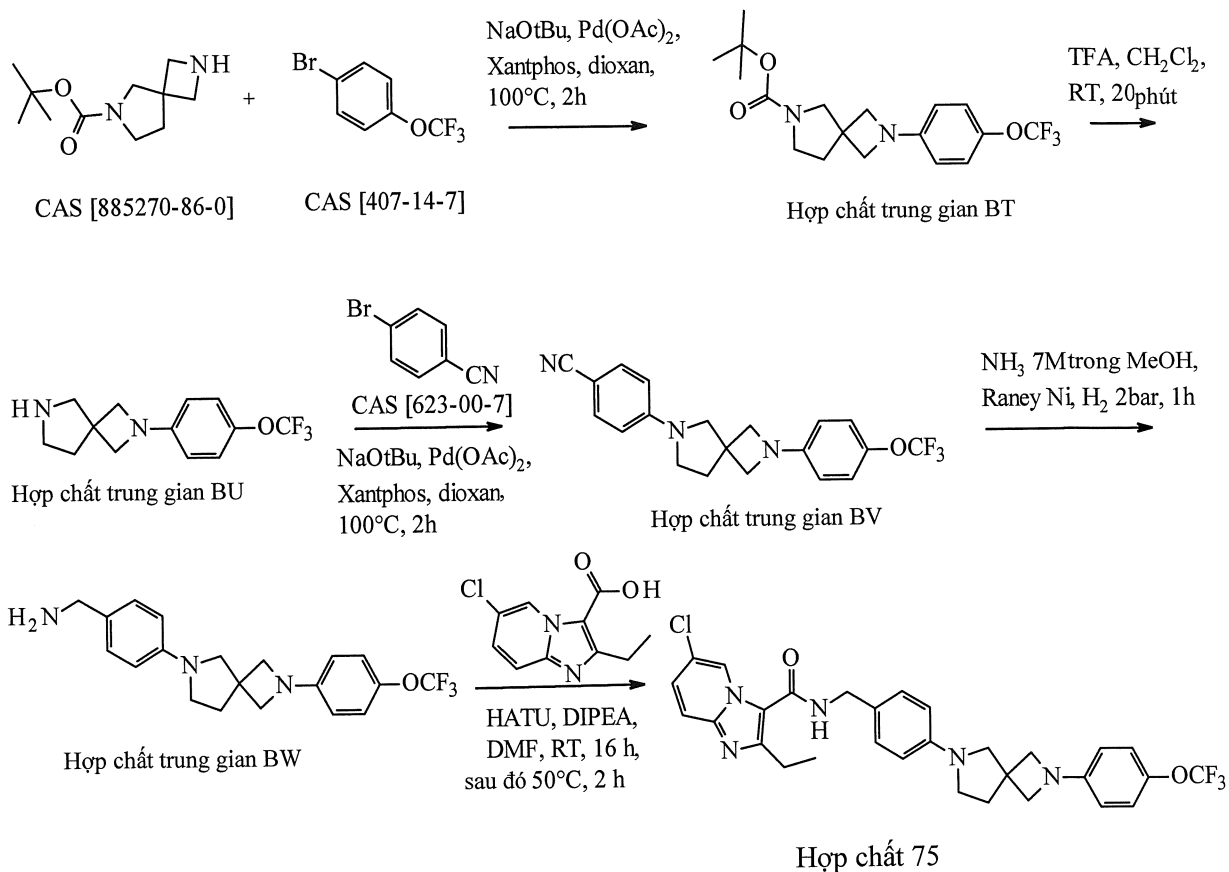
Điều chế hợp chất 74



Hợp chất 74

Do đó, hợp chất 74 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 73 bắt đầu từ hợp chất trung gian BO và hợp chất trung gian BS tạo ra 0,064 g, 70%.

Tổng hợp hợp chất 75



Điều chế hợp chất trung gian BT

Trong thiết bị phản ứng Shlenck, dung dịch chứa 6-boc-2,6-diazaspiro[3,4]octan (CAS [885270-86-0], 0,5g, 2,36 mmol), 1-brom-4-(triflometoxy)benzen (CAS [407-14-7], 525 μL , 3,53 mmol) và natri *ter*butoxit (0,453 g, 4,71 mmol) trong 1,4-dioxan (25 mL) được thổi N_2 . Sau đó, Paladi (II) axetat (52,9 mg, 0,236 mmol) và Xantphos (0,136 g, 0,236 mmol) được bổ sung, hỗn hợp được thổi lần nữa với N_2 và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc kết hợp trên đệm Celite®. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc và phần lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 1,2 g dưới dạng chất rắn màu nâu. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 50 g, Merck, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ heptan/EtOAc từ 95/5 đến 60/40) để tạo ra 0,756 g hợp chất trung gian BT dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (80%).

Điều chế hợp chất trung gian BU

Bổ sung axit trifloaxetic (7,25 mL, 94,7 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian BT (0,706 g, 1,90 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) (hỗn hợp phản ứng chuyển màu nâu) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Hỗn hợp được

đổ vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Các lớp được tách ra và lớp chứa nước được chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu màu nâu được tán nhỏ trong Et_2O và được lọc để tạo ra 0,519 g hợp chất trung gian BU dưới dạng bột màu trắng nhạt (98%).

Điều chế hợp chất trung gian BV

Trong ống được bịt kín, dung dịch chứa hợp chất trung gian BU (0,5 g, 1,84 mmol), 4-brombenzonitril (CAS [623-00-7], 0,5 g, 2,76 mmol) và natri *ter*butoxit (0,53 g, 5,51 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) được thổi N_2 . Sau đó, Paladi (II) axetat (0,041 g, 0,184 mmol) và Xantphos (0,106 g, 0,184 mmol) được bổ sung, hỗn hợp được thổi lần nữa với N_2 và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc trên đệm Celite[®] và bánh lọc được rửa bằng EtOAc . Sản phẩm lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu màu nâu. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 40 g, Grace, tải khô (Celite[®]), gradien pha động: từ Heptan/ EtOAc từ 95/5 đến 50/50) để tạo ra 0,429 g dầu màu vàng (được kết tinh khi để yên). Dầu được tinh chế bằng pha đảo (pha tĩnh: YMC-actus Triart-C18 10 μm 30x150mm, pha động: Gradien từ $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ chứa nước 0,2%)/CAN từ 50/50 đến 0/100) để tạo ra 0,328 g hợp chất trung gian BV dưới dạng chất rắn màu vàng (48%).

Điều chế hợp chất trung gian BW

Trong nồi hấp, bổ sung Raney niken vào dung dịch chứa hợp chất trung gian BV (0,28 g, 0,75 mmol) trong Amoniac 7M trong metanol (7,8 mL) và hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 2 bar (0,2 Mpa) trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc trên đệm Celite[®] và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Sản phẩm lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra chất rắn màu đen được hòa tan trong EtOAc , được lọc và sản phẩm lọc được làm bay hơi để tạo ra 0,244 g hợp chất trung gian BW dưới dạng chất rắn màu trắng (86%).

Điều chế hợp chất 75

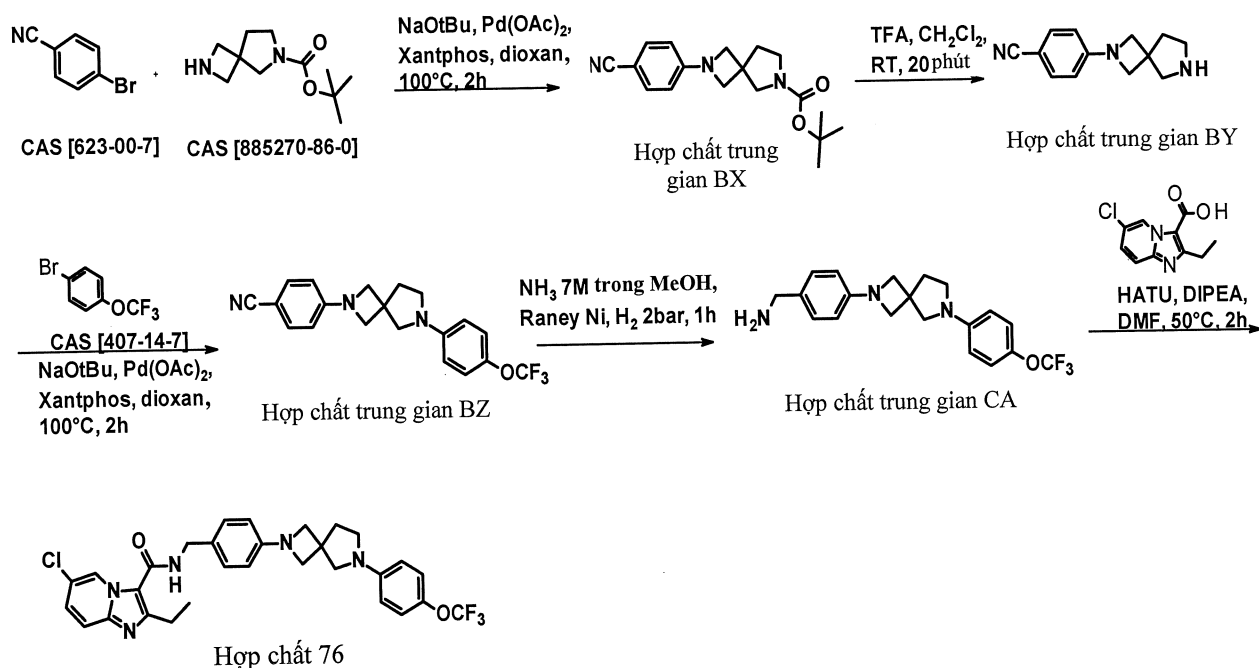
Dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,155 g, 0,647 mmol), hợp chất trung gian BW (0,244 g, 0,647 mmol), HATU (0,271 g, 0,712 mmol) và diisopropyletylamin (0,286 mL, 1,68 mmol) trong DMF (6,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được gia

nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 980 mg dầu màu đen. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 50 g, Merck, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc từ 95/5 đến 50/50) để tạo ra 0,254 g phần cặn dưới dạng chất rắn màu vàng.

Phần còn lại được tinh chế bằng pha đảo (C18 hình cầu, 25 μ m, 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động (NH₄HCO₃ chứa nước 0,2%)/MeCN từ 30/70 đến 0/100) để tạo ra chất rắn màu trắng được tán nhỏ trong pentan, được lọc và được làm bay hơi trong chân không (50°C, 16 giờ) tạo ra 0,156 g hợp chất 75 dưới dạng chất rắn màu trắng (41%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,35 (br t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,20 (br d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,16 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,53 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,49 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 4,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,82 (s, 4 H), 3,46 (s, 2 H), 3,25 - 3,29 (m, 2 H), 2,96 (q, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 76



Điều chế hợp chất trung gian BX

Do đó, hợp chất trung gian BX được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian BT bắt đầu từ 6-boc-2,6-diazaspiro[3.4]octan CAS [885270-86-0] và 4-

brombenzonitril CAS [623-00-7] tạo ra 0,673 g, 84%.

Điều chế hợp chất trung gian BY

Do đó, hợp chất trung gian BY được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian BU bắt đầu từ hợp chất trung gian BX tạo ra 0,312 g, 80%.

Điều chế hợp chất trung gian BZ

Do đó, hợp chất trung gian BZ được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian BV bắt đầu từ hợp chất trung gian BY và 1-brom-4-(triflometoxy)benzen CAS [407-14-7] tạo ra 0,369 g, 73%.

Điều chế hợp chất trung gian CA

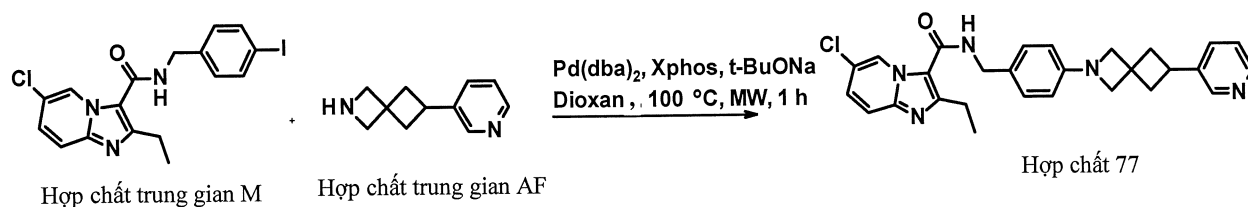
Do đó, hợp chất trung gian CA được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian BW bắt đầu từ hợp chất trung gian BZ tạo ra 0,2 g, 56%.

Điều chế hợp chất 76

Do đó, hợp chất 76 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 75 bắt đầu từ axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5] và hợp chất trung gian CA tạo ra 0,078 g, 30%.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,41 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 9,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,21 (m, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,15 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 6,46 (m, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 4,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,79 (s, 4 H), 3,47 (s, 2 H), 3,30 - 3,33 (m, 2 H), 2,97 (q, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 77

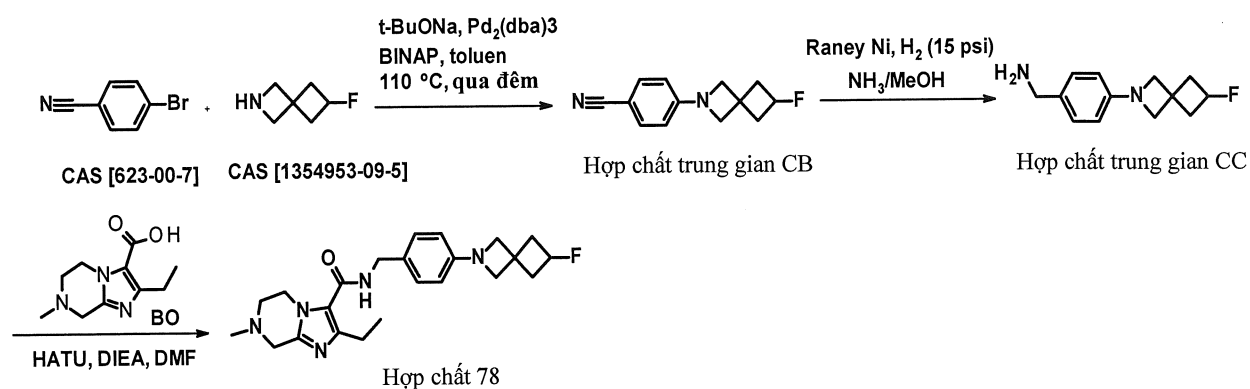


Dung dịch chứa hợp chất trung gian AF (0,1 g, 0,574 mmol), hợp chất trung gian M (0,28 g, 0,631 mmol), X-phos (0,033 g, 0,069 mmol), Pd(dba)₂ (0,02 g, 0,034 mmol) và natri *tert*-butoxit (0,221 g, 2,30 mmol) trong dioxan (4 mL) được chiếu xạ trong vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được cô.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Gemini (chất giải hấp: nước NH₃/axetonitril 45/55 đến 45/55). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất 77, 0,0076 g, 3%.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 9,53 (d, $J=1,25$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 2H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 7,30 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 7,25 (s, 1H) 7,23 (s, 1 H) 6,47 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 5,99 (s, 1 H) 4,59 (d, $J=5,27$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 3,50 (t, $J=8,78$ Hz, 1 H) 2,95 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 2,30 - 2,44 (m, 2 H) 1,39 (t, $J=7,65$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 78



Điều chế hợp chất trung gian CB

Dung dịch chứa 2-fluoro-6-azaspiro[3,3]heptan (CAS [1354953-09-5], 0,8 g, 6,95 mmol), 4-brombenzonitril (CAS [623-00-7], 1,265 g, 6,95 mmol), BINAP (0,26 g, 0,42 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,127 g, 0,14 mmol), natri *tert*-butoxit (2 g, 20,84 mmol) và triethylamin (0,48 mL) trong toluen (50 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C dưới dòng N_2 . Hỗn hợp được cô. Phần còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (300 mL) và nước (150 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (150 mL), được làm khô trên magie sulfat và được lọc. Sản phẩm lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (giải hấp: etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 1/5). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian CB, 1 g, 66%.

Điều chế hợp chất trung gian CC

Hỗn hợp hợp chất trung gian CB (0,45 g, 2,08 mmol) trong amoniac 7M trong MeOH (20 mL) được hydro hóa bằng Raney niken (40 mg) làm chất xúc tác ở nhiệt độ

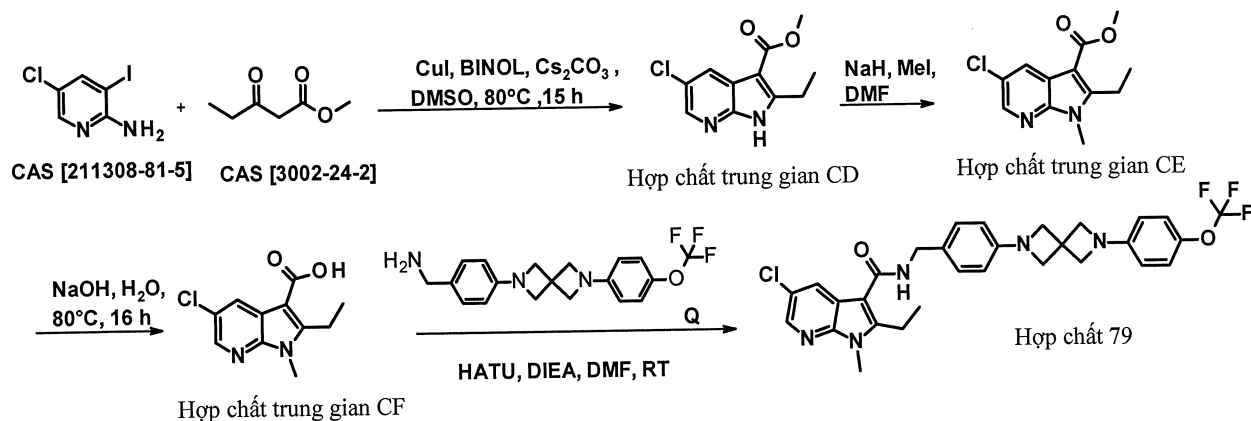
25°C (H₂, 15 Psi) trong 16 giờ. Sau khi hấp thu H₂, chất xúc tác được lọc và sản phẩm lọc được cô để tạo ra hợp chất trung gian CC, 0,45 g, 98%.

Điều chế hợp chất 78

Dung dịch chứa hợp chất trung gian BO (0,048 g, 0,23 mmol), HATU (0,112 g, 0,3 mmol), diisopropyletylamin (0,076 g, 0,59 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Hợp chất trung gian CC (0,05 g, 0,23 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Phenomenex Gemini (chất giải hấp: nước amoniac 0,05%/metanol 30/70 đến 0/100). Phần mong muốn được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất 78, 0,0134 g, 14%.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 7,18 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H) 6,38 - 6,45 (m, 2 H) 5,83 (br. s., 1 H) 4,86 - 5,09 (m, 1 H) 4,48 (d, *J*=5,52 Hz, 2 H) 4,31 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 2,79 (t, *J*=5,52 Hz, 2 H) 2,67 - 2,71 (m, 2 H) 2,60 - 2,67 (m, 2 H) 2,38 - 2,50 (m, 5 H) 1,22 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 79



Điều chế hợp chất trung gian CD

Hỗn hợp gồm 5-clo-3-iodopyridin-2-amin (CAS [211308-81-5], 4 g, 15,72 mmol), 2,4-hexadion (CAS [3002-24-2], 4,50 g, 34,58 mmol), xesi cacbonat (5,12 g, 15,71 mmol), BINOL (900,20 mg, 3,14 mmol) và đồng iodua (299,39 mg, 1,57 mmol) trong DMSO (50 mL) được khuấy trong 15 giờ dưới dòng N₂. Nước muối biển và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp. Lọc hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối biển, được làm khô trên MgSO₄ và được lọc. Sản phẩm lọc được cô. Sản phẩm thô

được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (chất giải hấp: etyl axetat/hexan từ 0 đến 1/1). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất trung gian CD, 2,5 g, 67%

Điều chế hợp chất trung gian CE

Natri hydrit (0,354 g, 8,85 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CD (2,2 g, 7,38 mmol) trong THF (40 mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được khuấy trong 30 phút, metyl ioduua (1,26 g, 8,85 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước đá. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (50 mLx2). Lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối biển, được làm khô trên MgSO₄ và được lọc. Sản phẩm lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (chất giải hấp: etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 1/3). Sản phẩm lọc được cô để tạo ra hợp chất trung gian CE, 1,6 g, 86%.

Điều chế hợp chất trung gian CF

Hỗn hợp hợp chất trung gian CE (1,6 g, 6,33 mmol) trong dung dịch chứa nước natri hydroxit (5 g, 62,51 mmol, 50% trong H₂O) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Phép sắc ký lớp mỏng (chất giải hấp: etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/3) chỉ ra nguyên liệu ban đầu được dùng. Hỗn hợp được cô. Hỗn hợp được chiết bằng metyl tert-butyl ete (25 mLx2). Lớp nước được chiết bằng dung dịch (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/3) (2x50 mL). Lớp nước được điều chỉnh bằng HCl 1 N cho đến khi pH bằng 4. Phần còn lại được lọc và được cô để tạo ra hợp chất trung gian CF, 1,3 g, 86%.

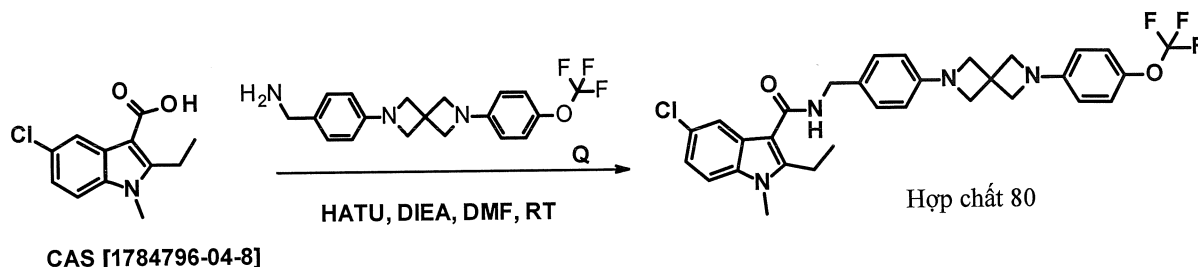
Điều chế hợp chất 79

Dung dịch chứa hợp chất trung gian CF (0,06 g, 0,25 mmol), HATU (0,123 g, 0,33 mmol), diisopropyletylamin (0,08 g, 0,62 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Hợp chất trung gian Q (0,1 g, 0,28 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Gemini (chất giải hấp: amoniac 0,05%/metanol 40/60 đến 10/90). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất 79, 0,052 g, 36%.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 8,22 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,91

(d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,28 (s, 2 H) 7,08 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H) 6,49 (d, $J=8,38$ Hz, 2 H) 6,42 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H) 5,89 (br. s., 1 H) 4,59 (d, $J=5,29$ Hz, 2 H) 4,04 (d, $J=2,21$ Hz, 7H) 3,83 (s, 3 H) 3,21 (q, $J=7,50$ Hz, 2 H) 1,33 (t, $J=7,72$ Hz, 3 H)

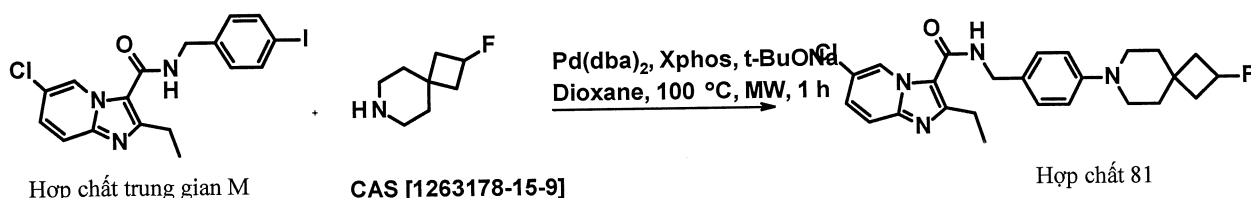
Tổng hợp hợp chất 80



Dung dịch chứa axit 5-clo-2-etyl-1-metylindol-3-carboxylic (CAS [1784796-04-8], 0,131 g, 0,55 mmol), HATU (0,272 g, 0,72 mmol), diisopropyletylamin (0,185 g, 1,43 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Hợp chất trung gian Q (0,1 g, 0,28 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30x5 μ (chất giải hấp: nước NH₃/axetonitril từ 70/65 đến 40/95). Phần mong muốn được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất 80, 0,0423 g, 13%.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 7,62 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 7,22 - 7,25 (m, 1 H) 7,14 - 7,19 (m, 1 H) 7,08 (d, $J=8,78$ Hz, 2 H) 6,49 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 6,42 (d, $J=9,03$ Hz, 2 H) 6,01 (br. s., 1 H) 4,61 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 8 H) 3,72 (s, 3 H) 3,19 (q, $J=7,19$ Hz, 2 H) 1,30 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 81

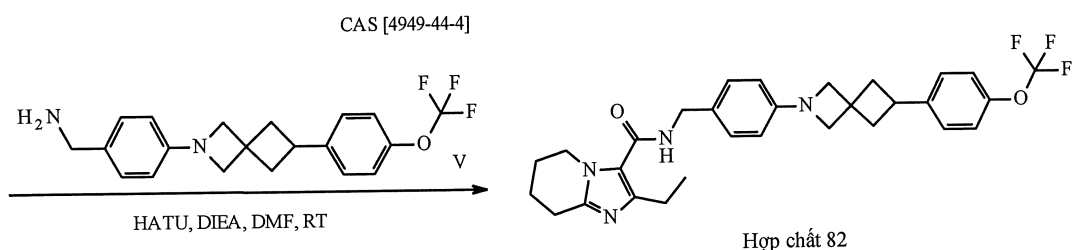
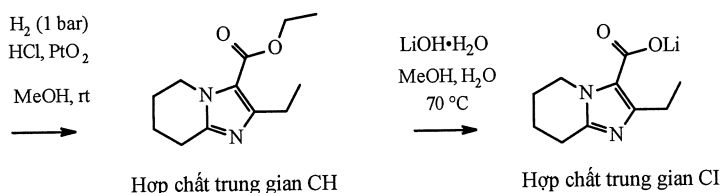
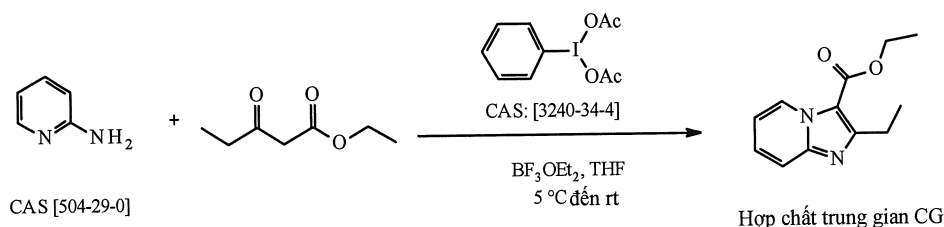


Dung dịch chứa hợp chất trung gian M (0,1 g, 0,23 mmol), 2-flo-7-aza-spiro[3,5]nonan (CAS [1263178-15-9], 0,049 g, 0,23 mmol), X-phos (0,0105 g, 0,022 mmol), Pd(dba)₂ (0,0065 g, 0,011 mmol) và natri tert-butoxit (0,055 g, 0,57 mmol)

trong dioxan (3 mL) được chiếu xạ trong vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao trên Gemini (C18 150x25mmx10μ, 25mL/phút, chất giải hấp: nước NH₃/axetonitril 45/55 đến 45/55). Phần mong muốn được thu gom và được cô để tạo ra hợp chất 81, 0,0073 g, 7%.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,53 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 6,95 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,02 (br. s., 1H), 5,86 (tdd, *J*=7,4, 10,0, 17,1 Hz, 1H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 4,61 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 3,50 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 3,10 (dt, *J*=2,4, 12,2 Hz, 2H), 2,96 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 1,99 - 1,63 (m, 4H), 1,39 (t, *J*=7,5 Hz, 3H)

Tổng hợp hợp chất 82



Điều chế hợp chất trung gian CG

Dung dịch chứa 2-aminopyridin (CAS [504-29-0], 4,0 g; 42,5 mmol) trong THF (220 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C, trước khi bổ sung ethyl propionylacetat (CAS [4949-44-4], 6,1 mL; 42,5 mmol), iodobenzen diacetat (CAS [3240-34-4], 13,7 g; 42,5 mmol) và BF₃·OEt₂ (556 μL; 2,13 mmol). Hỗn hợp thu được được cho phép để ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn

hợp được đổ vào NaHCO_3 chứa nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra 18,8 g dưới dạng chất rắn màu cam. Sản phẩm thô được hấp thụ trong Et_2O , dẫn đến bước kết tủa. Phần kết tủa được lọc để tạo ra 3,8 g sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (41%). Sản phẩm lọc được tinh chế bằng LC điều chế (silica chuẩn 30 μm , 25 g, tải lỏng (CH_2Cl_2), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc 100/0 đến 50/50) để thu được 1,7 g hợp chất trung gian 30 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt được hấp thụ trong Et_2O , chất rắn được lọc và được làm khô trong độ chân không cao để tạo ra 1,2 g hợp chất trung gian CG dưới dạng chất rắn màu trắng (13%).

Điều chế hợp chất trung gian CH

Dung dịch chứa hợp chất trung gian CG (1,2 g; 5,50 mmol) trong MeOH (27 mL) được loại khí bằng cách sục khí N_2 trong 10 phút trước khi bổ sung platin oxit (125 mg; 0,55 mmol) và HCl (125 μL ; 1,50 mmol). Hỗn hợp thu được được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 1 bar (0,1 Mpa) qua đêm. EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua đệm celite®, sản phẩm lọc được cô cho tới khi khô để tạo ra 1,4 g hợp chất trung gian CH dưới dạng dầu không màu (định lượng).

Điều chế hợp chất trung gian CI

Lithi hydroxit monohydrat (170 mg; 4,05 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CH (300 mg; 1,35 mmol) trong MeOH (3 mL) và H_2O (158 μL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 48 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không cho tới khi khô để tạo ra gôm màu trắng nhạt được làm đồng sôi bằng toluen (hai lần), sau đó, được làm khô dưới độ chân không cao để tạo ra 0,353 g hợp chất trung gian CI dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (được sử dụng luôn trong bước tiếp theo).

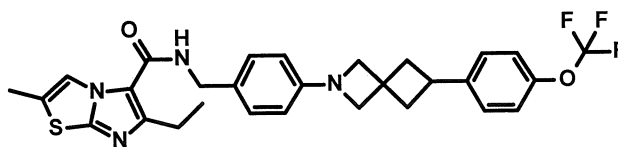
Điều chế hợp chất 82

Diisopropyletylamin (0,232 mL; 1,35 mmol) và HATU (0,267 g; 0,70 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CI (0,108 g; 0,54 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trước khi bổ sung hợp chất trung gian V (0,196 g; 0,54 mmol) trong DMF (7 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không tới khi khô, sau đó được pha loãng bằng

EtOAc và được rửa bằng nước muối biển (hai lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 585 mg dưới dạng dầu màu nâu được tinh chế bằng LC điều chế (silica chuẩn 30 μm , 12 g, tải khô (Celite®), gradien pha động Heptan/EtOAc/MeOH từ 90/8/2 đến 50/40/10) để thu được 0,131 g dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn được tán nhỏ trong Et_2O , được lọc và được làm khô dưới độ chân không cao để tạo ra 97 mg hợp chất 82 dưới dạng chất rắn màu trắng (33% trong 2 bước).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,08 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,29 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H) 7,11 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 6,39 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H) 4,28 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H) 3,96 (t, $J=5,6$ Hz, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,47 (quint, $J=8,8$ Hz, 1 H) 2,66 - 2,72 (m, 2 H) 2,52 - 2,62 (m, 4 H) 2,26 - 2,34 (m, 2 H) 1,74 - 1,87 (m, 4 H) 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 83



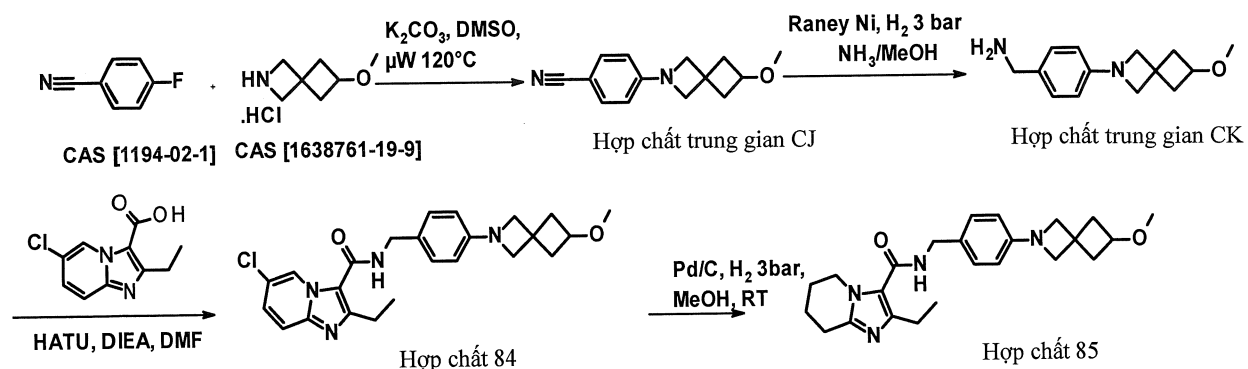
Hợp chất 83

Diisopropyletylamin (0,31 mL, 1,78 mmol) và HATU (0,353 g, 0,927 mmol) lần lượt được bổ sung vào dung dịch chứa axit 6-Etyl-2-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-carboxylic (CAS [1131613-58-5], 0,15 g, 0,713 mmol) trong DMF (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, trước khi bổ sung hợp chất trung gian V (259 mg, 0,713 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa chứa nước (hai lần) và nước muối biển (hai lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều 15-40 μm , 12 g, tải khô (silica), gradien pha động: từ heptan/EtOAc 90/10 đến 50/50) và chất rắn thu được được tán nhỏ trong pentan, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 45°C để thu được 0,167 g hợp chất 83 dưới dạng chất rắn màu trắng (42%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,01 (t, $J=5,8$ Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,28 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,15 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H) 6,40 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H)

4,35 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,47 (br t, $J=8,6$ Hz, 1 H) 2,84 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,25 - 2,35 (m, 2 H) 1,19 (t, $J=7,58$ Hz, 3 H).

Tổng hợp hợp chất 84 và hợp chất 85



Điều chế hợp chất trung gian CJ

Huyền phù chứa 6-methoxy-2-azaspiro[3,3]heptan hydroclorua (CAS [1638761-19-9], 0,47 g, 2,36 mmol), 4-flobenzonitril (CAS [1194-02-1], 0,576 g, 4,71 mmol) và kali cacbonat (0,976 g, 7,07 mmol) trong DMSO (11 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ $120^\circ C$ sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage Initiator60) với công suất đầu ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 30 phút [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong thiết bị Genevac và được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μm , 50 g, tải khô (Celite®), gradient pha động Heptan/EtOAc từ 95/5 đến 70/30) để tạo ra 0,361 g hợp chất trung gian CJ dưới dạng chất rắn màu trắng (67%).

Điều chế hợp chất trung gian CK

Trong nồi hấp, Raney niken (0,8 g, 13,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CJ (0,713 g, 3,12 mmol) trong amoniac 7N trong MeOH (15 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 3 bar (0,3 MPa) H_2 qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua Celite® và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,717 g hợp chất trung gian CK dưới dạng dầu màu xanh lam (99%).

Điều chế hợp chất 84

Diisopropyletylamin (0,461 mL, 2,71 mmol) và HATU (436 mg, 1,15 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-

3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,25 g, 1,04 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất trung gian CK (0,242 g, 1,04 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không tới khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μ m, 120 g, tải khô (silica), gradien pha động: từ DCM 100%, MeOH 0% đến DCM 90%, MeOH 10% trong 20 CV) để tạo ra 0,5 g chất rắn màu cam, lần lượt được tán nhỏ trong Et₂O, Et₂O/EtOH (9:1), iPr₂O và EtOH để tạo ra 0,317 g hợp chất 84 dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (69%).

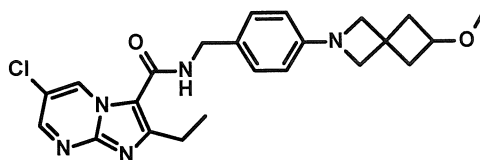
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 4,39 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,81 - 3,74 (m, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,95 (q, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,47 - 2,41 (m, 2 H), 2,02 (ddd, *J* = 10,0, 7,0, 2,8 Hz, 2 H), 1,27 - 1,21 (m, 3 H)

Điều chế hợp chất 85

Dung dịch chứa hợp chất 84 (0,08 g; 114 mmol) trong MeOH (3,5 mL) được loại khí bằng cách sục khí N₂ trong 5 phút trước khi bổ sung Pd/C (0,0032 g; 3,01 μ mol). Hỗn hợp thu được được hydro hóa nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 3 bar (0,3 MPa) qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua đệm celite®, và sản phẩm lọc được làm bay hơi trong chân không đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica chuẩn 15-40 μ m, 12 g, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ CH₂Cl₂/MeOH 100/0 đến 95/5) để thu được 0,057 g chất rắn được tán nhỏ trong heptan, được lọc và được làm khô dưới độ chân không cao ở nhiệt độ 50°C trong suốt 72 giờ để tạo ra 0,043 g hợp chất 85 dưới dạng chất rắn màu trắng (58%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,19 (br s, 1 H) 7,10 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 6,36 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 4,28 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H) 3,98 (br t, *J*=5,5 Hz, 2 H) 3,73 - 3,79 (m, 3 H) 3,70 (s, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 2,72 (br t, *J*=5,9 Hz, 2 H) 2,58 - 2,65 (m, 2 H) 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 2,03 (m, 2 H) 1,85 (br d, *J*=4,7 Hz, 2 H) 1,79 (br d, *J*=5,4 Hz, 2 H) 1,09 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H).

Tổng hợp hợp chất 86

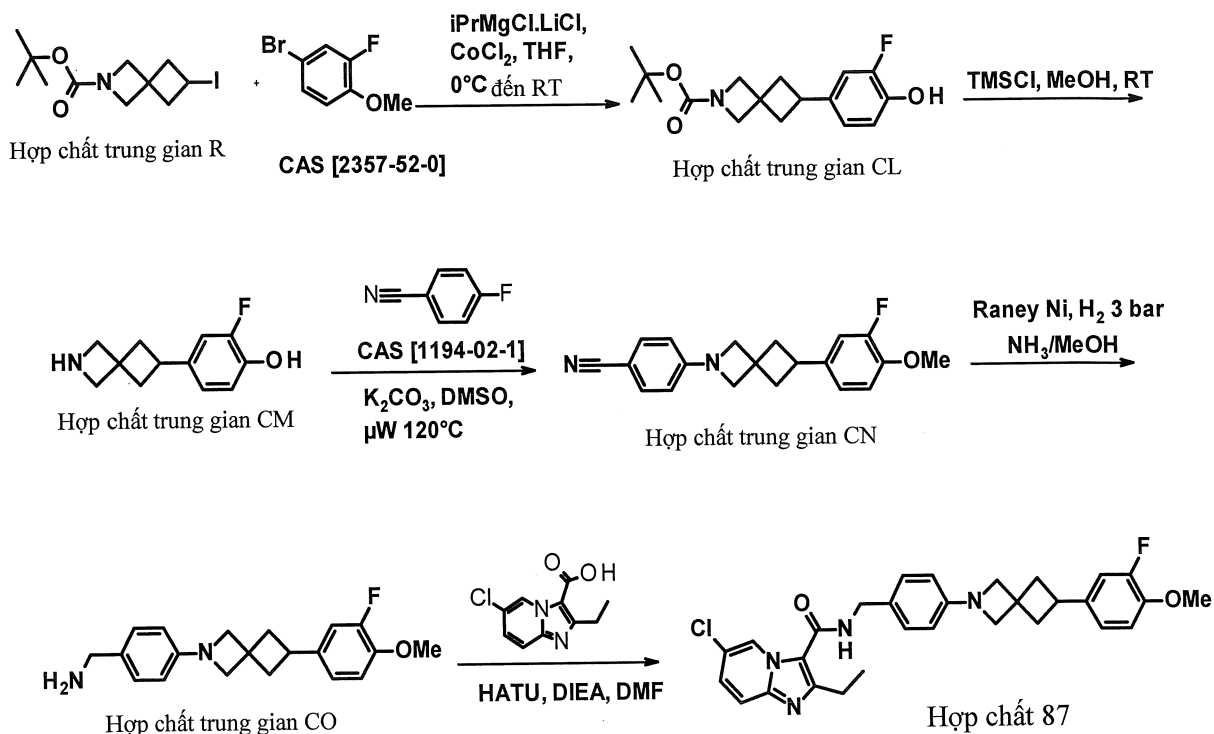


Hợp chất 86

Diisopropyletylamin (0,293 mL, 1,73 mmol) và HATU (0,402 g, 1,06 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian L (0,2 g, 0,704 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất trung gian CK (0,135 g, 0,581 mmol) trong DMF (2,3 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không tới khi khô để tạo ra 0,96 g dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều 15-40 μm , 40 g, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ DCM 99,5%, MeOH/NH₃ chứa nước (95:5) 0,5% đến DCM 94%, MeOH/NH₃ chứa nước (95:5) 6%) để thu được 0,516 g dưới dạng gôm màu cam. Sản phẩm được tinh chế bằng pha đảo (silica C18 hình cầu, 25 μm , 120 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ 60% (NH₄HCO₃ 0,2%) chứa nước, 40% MeCN đến 20% (NH₄HCO₃ 0,2%) chứa nước, 80% MeCN) để tạo ra 0,164 g chất rắn màu vàng nhạt được tán nhỏ trong Et₂O, được lọc và được làm khô dưới độ chân không cao để tạo ra 0,085 g hợp chất 86 dưới dạng chất rắn màu trắng (27%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,38 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,47 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,79 - 3,69 (m, 5 H), 3,11 (s, 3 H), 2,99 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,46 - 2,39 (m, 2 H), 2,06 - 1,97 (m, 2 H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 87



Điều chế hợp chất trung gian CL

Trong bình đáy tròn được hơ trên ngọn lửa trong môi trường N_2 , dung dịch chứa $iPrMgCl.LiCl$ 1,3 M (7,14 mL, 9,28 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-brom-2-floanisol (CAS [2357-52-0], 1,90 g, 9,28 mmol) trong THF khan (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ dưới dòng khí N_2 , sau đó được bổ sung nhỏ giọt (khoảng 15 phút) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian R (1,00 g, 3,09 mmol), N1,N1,N2,N2-tetrametylxyclohexan-1,2-diamin (CAS [38383-49-2], 0,063 g, 0,37 mmol) và Coban II clorua (0,04 g, 0,31 mmol) trong THF khan (30 mL) trong môi trường N_2 , ở nhiệt độ $0^\circ C$. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua cuối tuần, được thủy phân bằng NH_4Cl chứa nước 10% (40 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 40 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μm , 220 g, tải khô (silica), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc từ 90/10 đến 60/40) để tạo ra 0,619 g hợp chất trung gian CL dưới dạng chất rắn màu trắng (62%).

Điều chế hợp chất trung gian CM

Trimetylsilyl clorua (1,21 mL, 9,60 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CL (0,615 g, 1,91 mmol) trong metanol khan (20 mL)

dưới dòng N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,447 g hợp chất trung gian CM dưới dạng chất rắn màu trắng (91%).

Điều chế hợp chất trung gian CN

Hỗn hợp hợp chất trung gian CM (0,425 g, 1,65 mmol), 4-flobenzonitril (CAS [1194-02-1], 0,3 g, 2,47 mmol) và kali cacbonat (0,912 g, 6,60 mmol) trong DMSO khan (10 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage Initiator60) với công suất đầu ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 1 giờ [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (40 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 50 mL) và nước muối biển (2 x 50 mL), được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 µm, 120 g, tải khô (silica), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc từ 90/10 đến 40/60) để tạo ra 0,349 g hợp chất trung gian CN dưới dạng chất rắn màu trắng (65%).

Điều chế hợp chất trung gian CO

Trong nồi hấp, hỗn hợp gồm hợp chất trung gian CN (0,34 g, 1,06 mmol), và Raney niken (0,269 g, 4,58 mmol) trong amoniac 7N trong MeOH (11 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 3 bar (0,3 Mpa) H₂ qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite® và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,3 g hợp chất trung gian CO dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (87%).

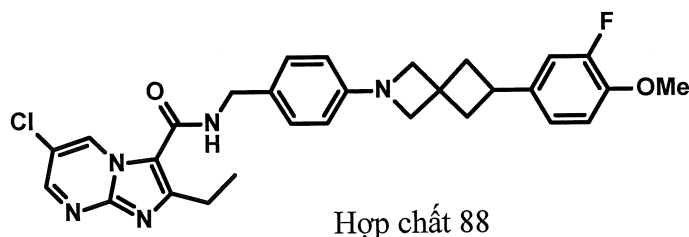
Điều chế hợp chất 87

Diisopropyletylamin (0,19 mL, 1,09 mmol) và HATU (0,175 g, 0,46 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,1 g, 0,42 mmol) trong DMF (7 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó hợp chất trung gian CO (0,15 g, 0,46 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không tới khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 µm, 40 g, tải lỏng, gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/5) để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tán nhỏ trong Et₂O để tạo ra 0,132 g chất rắn màu vàng được hòa tan

trong EtOH và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,123 g hợp chất 87 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (55%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,05 (s, 1 H), 8,39 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 7,45 (br d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,13 - 7,04 (m, 2 H), 6,99 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,40 (br d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,40 - 3,33 (m, 1 H), 2,96 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,28 - 2,23 (m, 2 H), 1,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H)

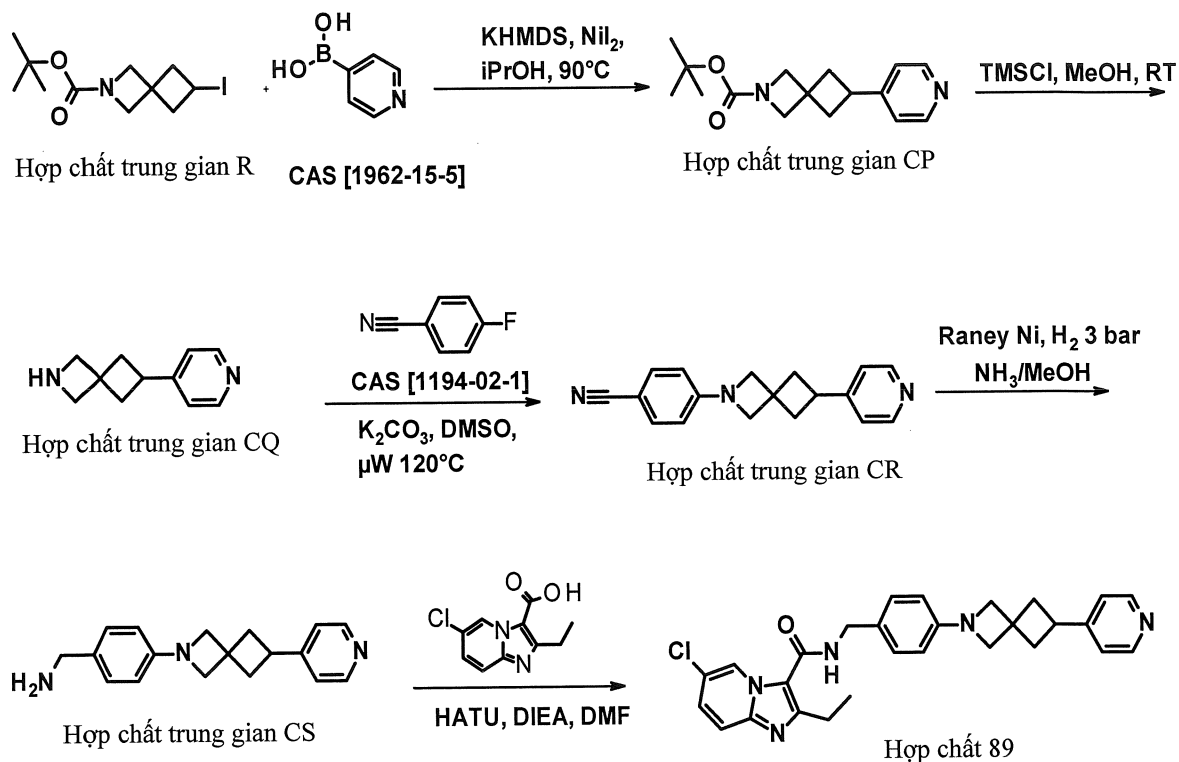
Tổng hợp hợp chất 88



Diisopropyletylamin (0,171 mL, 1,01 mmol) và HATU (0,162 g, 0,43 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian L (0,11 g, 0,39 mmol) trong DMF (4 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất trung gian 38 (0,139 g, 0,43 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không tới khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μm , 40 g, Grace, tải lỏng, gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) để tạo ra chất rắn màu hơi nâu được tán nhỏ trong Et₂O và được làm khô dưới độ chân không cao ở nhiệt độ 50°C qua đêm để tạo ra 0,098 g chất rắn màu hơi vàng. Chất rắn này được hòa tan trong ethanol và được làm bay hơi đến khô để tạo ra chất rắn màu hơi vàng được tán nhỏ trong iPr₂O để tạo ra 0,091 g hợp chất 88 dưới dạng chất rắn màu trắng (44%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,39 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,47 (br s, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,13 - 7,03 (m, 2 H), 7,02 - 6,96 (m, 1 H), 6,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 4,41 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 3,41 - 3,33 (m, 1 H), 3,00 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,27 - 2,21 (m, 2 H), 1,26 (br t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 89



Điều chế hợp chất trung gian CP

Dung dịch chứa axit pyridin-4-boronic (CAS [1692-15-5], 0,571 g, 4,64 mmol), kali bis(trimetylsilyl)amit (1,14 g, 6,19 mmol), niken II iodua (0,097 g, 0,31 mmol) và trans-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (CAS [5456-63-3], 0,036 g, 0,31 mmol) trong *i*PrOH (20 mL) được khuấy trong môi trường N₂ trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hợp chất trung gian R (1,00 g, 3,09 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thủy phân bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối biển (50 mL), được làm khô trên MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 µm, 120 g, tải lỏng, gradien pha động DCM/MeOH từ 95/5 đến 90/10) để tạo ra 0,251 g hợp chất trung gian 39 dưới dạng chất rắn màu trắng (30%).

Điều chế hợp chất trung gian CQ

Trimetylsilyl clorua (0,52 mL, 4,15 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CP (0,227 g, 0,83 mmol) trong metanol khan (10 mL) trong môi trường N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,194 g hợp chất trung gian CQ dưới dạng chất rắn màu trắng (định lượng), được sử dụng luôn trong bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất trung gian CR

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian CQ (0,179 g), 4-flobenzonitril (CAS [1194-02-1], 0,206 g, 1,70 mmol) và kali cacbonat (0,587 g, 4,25 mmol) trong DMSO khan (5,5 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage Initiator60) với công suất đầu ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 1 giờ [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (hai lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (hai lần) và nước muối biển (hai lần), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μm , 40 g, tải lỏng, gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/5) để tạo ra 0,095 g hợp chất trung gian CR dưới dạng chất rắn màu trắng (41%).

Điều chế hợp chất trung gian CS

Hỗn hợp của hợp chất trung gian CR (0,095 g, 0,35 mmol), và Raney niken (0,088 g, 1,5 mmol) trong amoniac 7N trong MeOH (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 3 bar (0,3 Mpa) H_2 qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite® và được làm bay hơi tới khi khô để tạo ra 0,078 g hợp chất trung gian CS dưới dạng chất rắn màu trắng (81%).

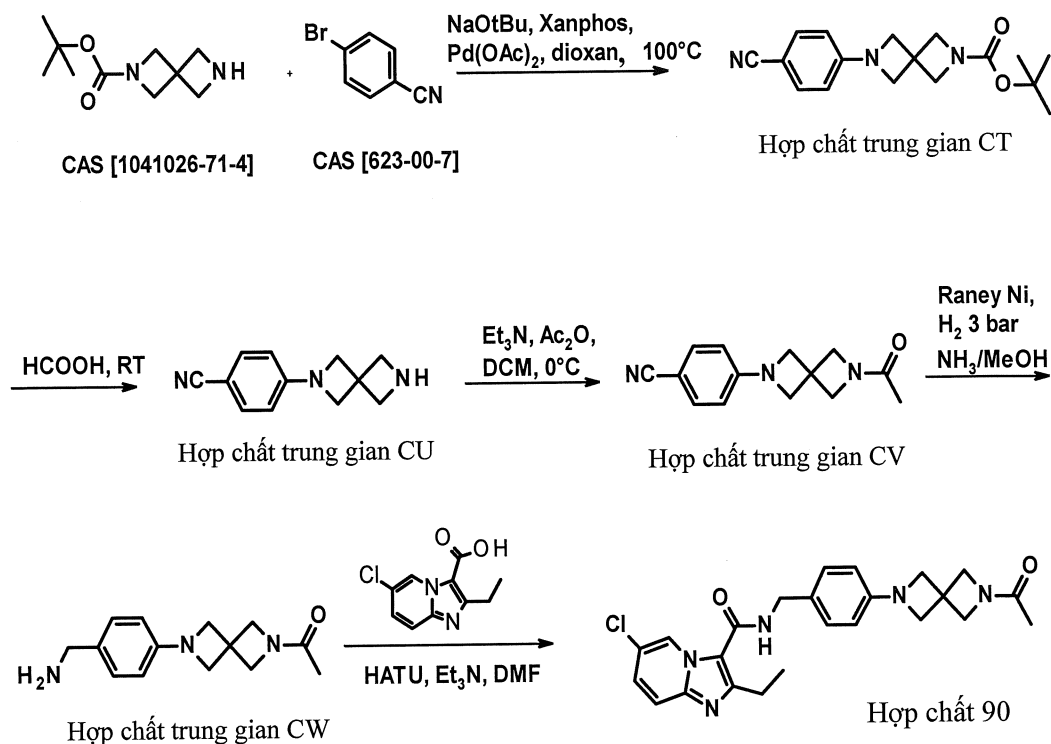
Điều chế hợp chất 89

Diisopropyletylamin (0,118 mL, 0,69 mmol) và HATU (0,112 g, 0,29 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,064 g, 0,27 mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất trung gian CS (0,078 g, 0,28 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không tới khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μm , 40 g, tải lỏng, gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) để tạo ra chất rắn dính. Chất rắn này được tán nhỏ trong Et_2O , sau đó được hòa tan trong DCM và được rửa hai lần bằng nước, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,072 g chất rắn màu trắng. Chất rắn đó được hòa tan trong etanol và được làm bay hơi đến khô, sau đó lần lượt được tán nhỏ trong Et_2O và $i\text{Pr}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (9:1). Chất rắn thu được được tinh chế bằng LC điều chế (silica C18

hình cầu, 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: 0,2% (NH_4HCO_3) chứa nước/MeCN từ 30:70 đến 0:100 trong 6 CV) và cuối cùng được tán nhỏ trong Et_2O để tạo ra 0,032 g hợp chất 89 dưới dạng chất rắn màu trắng (25%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,47 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 8,37 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,44 (br d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,41 (br d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 4,41 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,48 - 3,43 (m, 1 H), 2,96 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,62 - 2,57 (m, 2 H), 2,35 - 2,29 (m, 2 H), 1,25 (br t, $J = 7,3$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 90



Điều chế hợp chất trung gian CT

Dung dịch chứa 2-boc-2,6-diazaspiro[3,3]heptan oxalat (CAS [1041026-71-4], 2,0 g, 6,73 mmol), 4-brombenzonitril (CAS [623-00-7], 1,84 g, 10,1 mmol) và natri *ter*-butoxit (2,59 g, 26,9 mmol) trong 1,4-dioxan (70 mL) được loại khí. Sau đó, paladi axetat (0,151 g, 0,673 mmol) và Xantphos (0,389 g, 0,673 mmol) được bổ sung, hỗn hợp được thổi lần nữa với N_2 và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc trên đệm Celite®. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc và sản phẩm lọc được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm

thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μm , 120 g, tải khô (Celite®), gradien pha động Heptan/EtOAc từ 95/5 đến 60/40) để tạo ra 0,919 g hợp chất trung gian CT dưới dạng chất rắn màu trắng (48%).

Điều chế hợp chất trung gian CU

Hỗn hợp hợp chất trung gian CT (0,5 g, 1,67 mmol) trong axit formic (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,526 g hợp chất trung gian 44 dưới dạng gồm màu cam được kết tinh khi để yên (định lượng).

Điều chế hợp chất trung gian CV

Bổ sung axetic anhydrit (0,075 mL, 0,79 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CU (0,25 mg, 0,715 mmol) và triethylamin (0,5 mL, 3,60 mmol) trong DCM (7,5 mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μm , 24 g, tải lỏng (DCM), gradien pha động DCM/MeOH từ 99/1 đến 94/6) để tạo ra 0,167 g hợp chất trung gian CV dưới dạng chất rắn màu trắng (97%).

Điều chế hợp chất trung gian CW

Trong nồi hấp, bổ sung Raney niken 0,2 g, 3,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CV (0,167 g, 0,69 mmol) trong amoniac 7N trong MeOH (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 3 bar (0,3 MPa) H_2 trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,153 g hợp chất trung gian CW dưới dạng chất rắn màu trắng (90%).

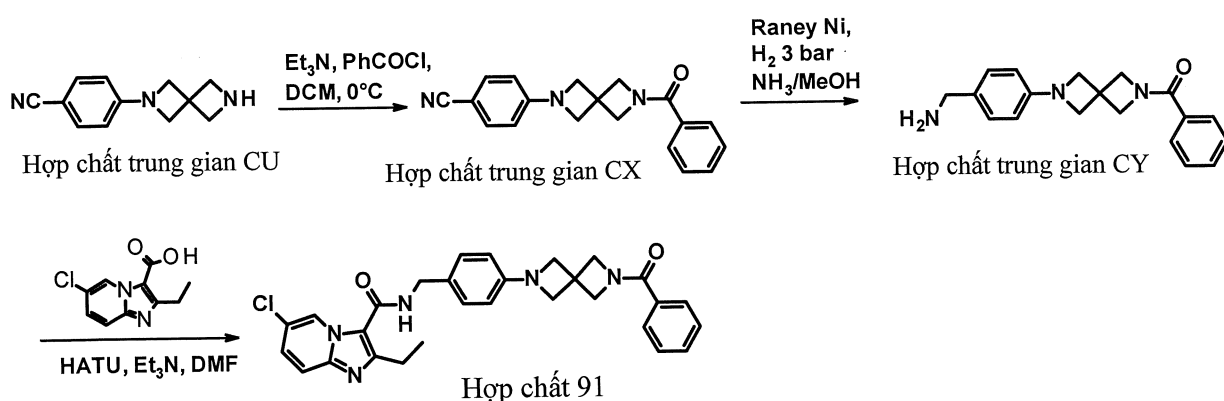
Điều chế hợp chất 90

Triethylamin (0,29 mL, 2,09 mmol) và HATU (0,285 g, 0,75 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,163 g, 0,68 mmol) trong DMF (4 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất trung gian CW (0,178 g, 0,726 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi

trong chân không tới khi khô để tạo ra 0,717 g dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều 15-40 μm , 50 g, tải khô (Celite®), gradien pha động DCM/MeOH từ 99/1% đến 95/5) để thu được 0,351 g dưới dạng gôm màu vàng. Sản phẩm được tinh chế bằng pha đảo (pha tĩnh: YMC-actus Triart-C18 10 μm 30x150mm, pha động: gradien từ 70% (NH_4HCO_3 0,2%) chứa nước, 30% MeCN đến 100% MeCN) để tạo ra 0,234 g chất rắn màu trắng được tán nhỏ trong Et_2O , được lọc và được làm khô dưới độ chân không cao để tạo ra 0,222 g hợp chất 90 dưới dạng chất rắn màu trắng (72%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,41 (br s, 1 H), 7,67 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,41 (br d, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,91 (s, 4 H), 2,96 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 91



Điều chế hợp chất trung gian CX

Bổ sung benzoyl clorua (0,09 mL, 0,78 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CU (0,25 g, 0,715 mmol) và triethylamin (0,50 mL, 3,60 mmol) trong DCM (7,5 mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 μm , 24 g, Grace, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ DCM 99%, MeOH 1% đến DCM 96%, MeOH 4%) để tạo ra 0,128 g hợp chất trung gian CX dưới dạng chất rắn màu trắng (59%).

Điều chế hợp chất trung gian CY

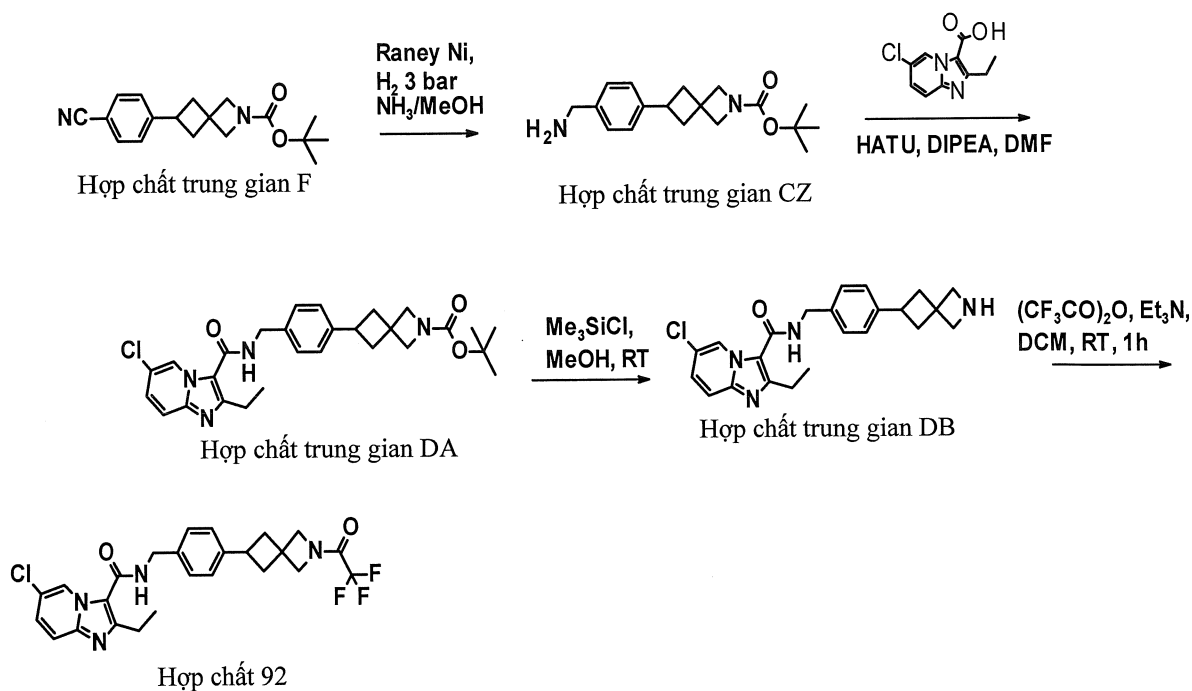
Trong nồi hấp, bổ sung Raney niken (0,12 g, 2,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian CX (0,128 g, 0,422 mmol) trong amoniac 7N trong MeOH (2,4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 3 bar (0,3 MPa) trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,108 g hợp chất trung gian CY dưới dạng dầu không màu được kết tinh khi để yên (83%).

Điều chế hợp chất 91

Diisopropyletylamin (0,168 mL, 0,99 mmol) và HATU (0,168 g, 0,44 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,09 g, 0,38 mmol) trong DMF (2,5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất trung gian CY (0,13 g, 0,42 mmol) trong DMF (1,7 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không tới khi khô để tạo ra 0,52 g dưới dạng gồm màu cam. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (Silica không đều 15-40 μ m, 40 g, tải khô (Celite®), gradien pha động DCM/MeOH từ 99/1 đến 94/6) để thu được 0,137 g dưới dạng gồm màu vàng. Sản phẩm được tinh chế bằng pha đảo (pha tĩnh: YMC-actus Triart-C18 10 μ m 30x150mm, pha động: Gradien từ 60% (NH_4HCO_3 0,2%) chứa nước, 40% MeCN đến 100% MeCN) để tạo ra 0,109 g dầu không màu được tán nhỏ trong Et_2O , được lọc và được làm khô dưới độ chân không cao để tạo ra 0,095 g hợp chất 91 dưới dạng chất rắn màu trắng (49%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,40 (br t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,68 - 7,62 (m, 3 H), 7,54 - 7,44 (m, 4 H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 4,41 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 3,99 - 3,90 (br q, 4 H), 2,96 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 1,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 92



Điều chế hợp chất trung gian CZ

Trong nồi hấp, bổ sung Raney niken (1,4 g, 23,9 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian F (1,57 g, 5,26 mmol) trong amoniac 7M trong MeOH (50 mL) và hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 3 bar (0,3 MPa) qua cuối tuần (sau 3 giờ, toàn bộ hydro được dùng. Nồi hấp được đổ đầy lại đến áp suất 3 bar (0,3 MPa) H₂). Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Gôm màu xám còn lại được hòa tan trong EtOAc, được khuấy bằng SiliaMetS(R) Imidazol (1 đương lượng trọng lượng/trọng lượng) trong 1 giờ sau đó được lọc qua đệm Celite®. Sản phẩm lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 1,29 g hợp chất trung gian CZ dưới dạng chất rắn màu trắng.

Điều chế hợp chất trung gian DA

Bổ sung HATU (0,7 g, 1,84 mmol) vào dung dịch chứa axit 6-clo-2-ethylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,4 g, 1,67 mmol) trong diisopropyletylamin (0,74 mL, 4,35 mmol) và DMF (15 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hợp chất trung gian CZ (505 mg, 1,67 mmol) được bổ sung, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để tạo ra gôm màu nâu. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 50 g, tải khô (Celite®), Heptan/EtOAc/MeOH (9:1) từ 85/15 đến 35/65) để tạo ra 0,784g hợp chất trung gian

DA dưới dạng chất rắn màu trắng (92%).

Điều chế hợp chất trung gian DB

Bổ sung clotrimetylsilan (1 mL, 7,92 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian DA (0,784 g, 1,54 mmol) trong MeOH (16 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,79 g hợp chất trung gian DA dưới dạng bột màu vàng nhạt (sản phẩm thô được sử dụng luôn trong bước tiếp theo).

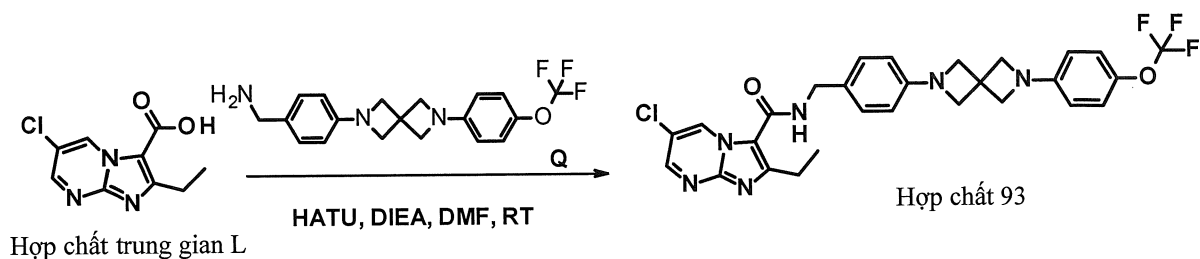
Điều chế hợp chất 92

Trifloaxetic anhydrit (0,235 mL, 1,69 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa hợp chất trung gian DB (0,79 g, 80%, 1,54 mmol) và triethylamin (1,1 mL, 7,91 mmol) trong DCM (9 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ sau đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng DCM (hai lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc sau đó được làm bay hơi trong chân không 0,75 g bột màu trắng nhạt. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 µm, 50 g, tải khô (Celite®), Heptan/EtOAc/MeOH (9:1) từ 90/10 đến 60/40) để tạo ra 0,643 g bột màu trắng.

Phần cặn được tinh chế bằng pha đảo (C18 hình cầu, 25 µm, 120 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ 35% (NH₄HCO₃ 0,2%) chứa nước, 65% MeCN đến 100% MeCN) và phần sạch được sấy đông lạnh trực tiếp. Chất rắn mịn được hòa tan trong MeCN sau đó được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu không màu. Dầu này được tán nhỏ trong Et₂O và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,593 g hợp chất 92 dưới dạng chất rắn màu trắng (76% qua 2 bước).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,46 (br t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 9,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 4,56 (s, 1 H), 4,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 4,33 (s, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,41 - 3,33 (m, 1 H), 2,99 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,68 - 2,55 (m, 2 H), 2,33 - 2,25 (m, 2 H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 4 H)

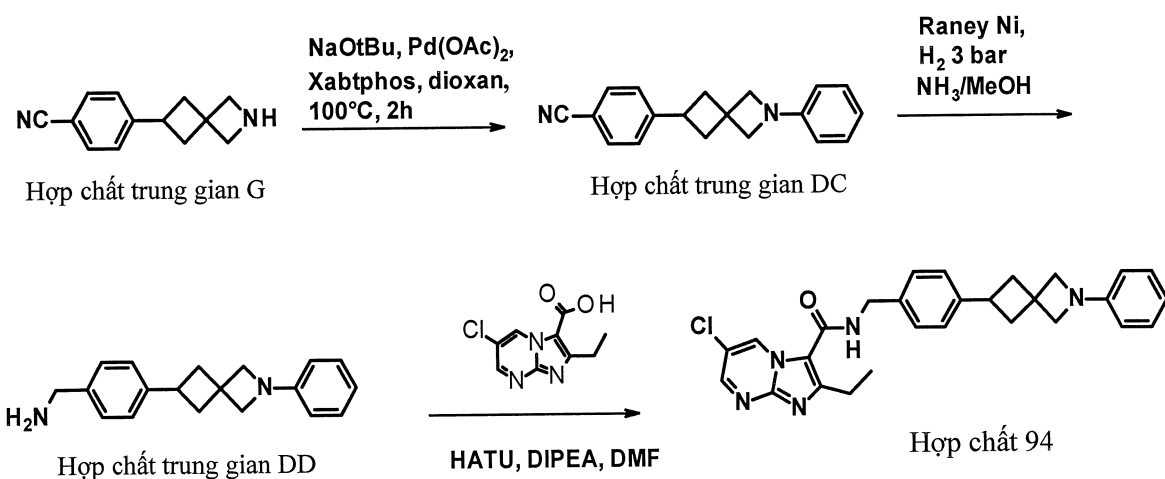
Tổng hợp hợp chất 93



Dung dịch chứa hợp chất trung gian L (0,085 g, 0,299 mmol) và HATU (0,17 g, 0,447 mmol) trong diisopropyletylamin (0,13 mL, 0,764 mmol) và DMF (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hợp chất trung gian Q (0,085 g, 0,304 mmol) trong DMF (1,4 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,543 g gồm màu nâu. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 30 g, tải khô (Celite®), Heptan/EtOAc/MeOH (9:1) từ 90/10 đến 45/55) để tạo ra 0,088 g gồm màu vàng (được kết tinh khi để yên). Phần cặn được tán nhỏ trong Et₂O/EtOH (9:1), được lọc và được làm khô trong chân không (50°C, 16 giờ) để tạo ra 0,064 g hợp chất 93 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (36%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,38 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,51 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,15 (m, 4 H), 6,68 (br t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 6,44 (br d, $J = 8,1$ Hz, 4 H), 4,41 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,95 (br s, 8 H), 3,00 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H).

Tổng hợp hợp chất 94



Điều chế hợp chất trung gian DC

Do đó, hợp chất trung gian DC được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian BV bắt đầu từ hợp chất trung gian G (0,315 g, 1,34 mmol) và brombenzen

tạo ra 0,245 g, 66%.

Điều chế hợp chất trung gian DD

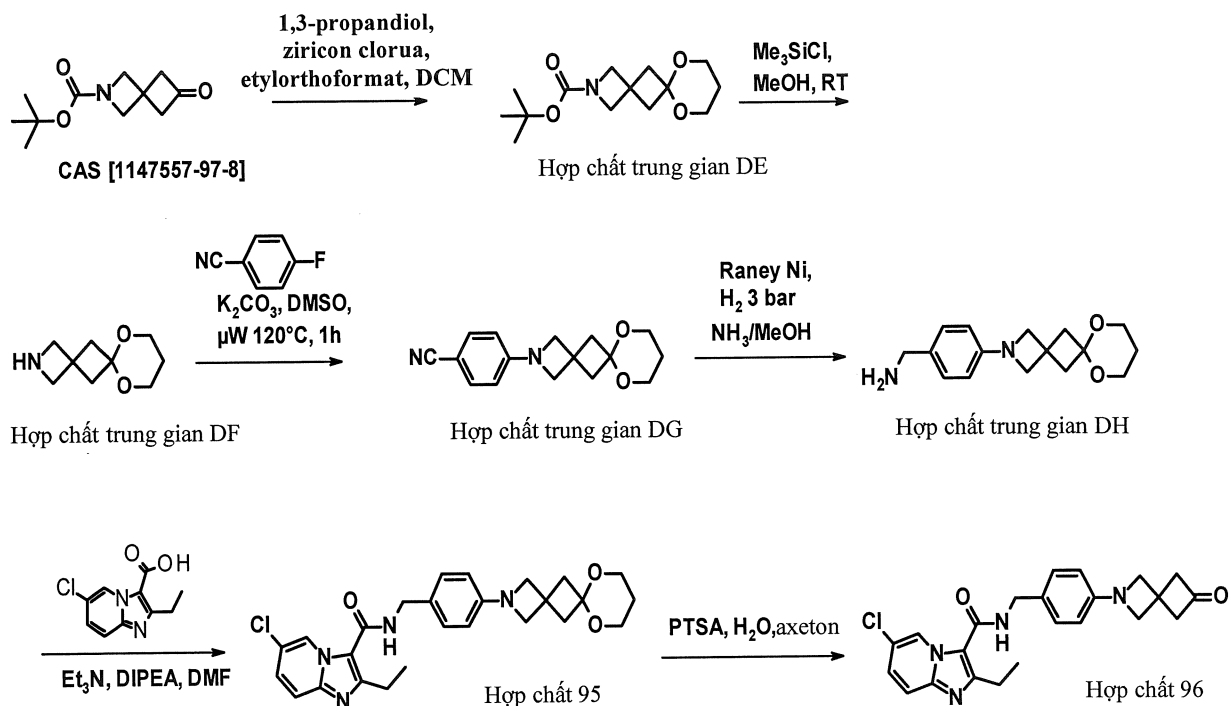
Do đó, hợp chất trung gian DD được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian CZ bắt đầu từ hợp chất trung gian DC (0,14 g, 0,51 mmol) để tạo ra 0,135 g, 83%.

Điều chế hợp chất 94

Dung dịch chứa hợp chất trung gian L (0,135 g, 0,475 mmol) và HATU (0,27 g, 0,71 mmol) trong diisopropyletylamin (200 μ L, 1,18 mmol) và DMF (2,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hợp chất trung gian 52 (0,135 g, 0,485 mmol) trong DMF (2,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,848 g dầu màu nâu. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g, tải khô (Celite®), Heptan/EtOAc/MeOH (9:1) từ 80/20 đến 35/65) để tạo ra 0,159 g chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn được tán nhỏ trong Et₂O/EtOH (9:1), được lọc và được làm khô trong chân không (50°C, 16 giờ) để tạo ra 0,118 g chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng pha đảo (pha tĩnh: YMC-actus Triart-C18 10 μ m 30x150mm, pha động: Gradient từ 40% (NH₄HCO₃ 0,2%) chứa nước, 60% ACN đến 100% ACN) sau đó được làm khô trong chân không (60°C, 16 giờ) để tạo ra 0,076 g hợp chất 94 dưới dạng chất rắn màu trắng (29%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,40 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,57 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,65 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,42 (quin, J = 8,7 Hz, 1 H), 3,03 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,61 - 2,54 (m, 2 H), 2,34 - 2,23 (m, 2 H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

Tổng hợp hợp chất 95 và hợp chất 96



Điều chế hợp chất trung gian DE

Dung dịch chứa 2-boc-2-azaspiro[3,3]heptan-6-on (CAS [1181816-12-5], 0,5 g, 2,37 mmol), 1,3-propandiol (0,26 mL, 3,55 mmol), etylorthoformat (0,39 mL, 2,37 mmol) và ziricon clorua (0,028 g, 0,118 mmol) trong DCM khan (10 mL) được khuấy trong môi trường N₂ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, 0,25 đương lượng etylorthoformat (0,099 mL, 0,59 mmol) và 0,5 đương lượng 1,3-propandiol (0,09 mL, 1,18 mmol) được bổ sung.

Sau 5 giờ: hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,633 g hợp chất trung gian DE dưới dạng dầu không màu.

Điều chế hợp chất trung gian DF

Do đó, hợp chất trung gian DF được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DB, bắt đầu từ hợp chất trung gian DE (0,63 g, 2,35 mmol) tạo ra 0,431 g, 2,1 mmol dưới dạng muối hydroclorua.

Điều chế hợp chất trung gian DG

Hỗn hợp hợp chất trung gian DF (0,426 g, 2,07 mmol), 4-flobenzonitril (0,376 g, 3,11 mmol) và kali cacbonat (0,859g, 6,21 mmol) trong DMSO khan (12 mL) được

gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage initiator60) với công suất đầu ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 1 giờ [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (30 mL), được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 30 mL) và nước muối biển (2 x 20 mL), được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra chất rắn màu xanh. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 µm, 80 g, Grace, tải khô (Silica), Heptan/EtOAc từ 90/10 đến 50/50) để tạo ra 0,369 g hợp chất trung gian DG dưới dạng chất rắn màu trắng (66%).

Điều chế hợp chất trung gian DH

Do đó, hợp chất trung gian DH được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian CZ bắt đầu từ hợp chất trung gian DG (0,334 g, 1,24 mmol) để tạo ra 0,297 g, 88%.

Điều chế hợp chất 95

Dung dịch chứa axit 6-clo-2-etylimidazo[3,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,225 g, 0,939 mmol) và HATU (0,39 g, 1,03 mmol) trong triethylamin (0,39 mL, 2,81 mmol) và DMF (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hợp chất trung gian DH (0,27 g, 0,984 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 1,22 g gồm màu cam. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 µm, 50 g, merck, tải khô (Celite®), Heptan/EtOAc/MeOH (9:1) từ 90/10 đến 45/55) để tạo ra 0,483 g dưới dạng bột màu trắng (96%).

51 mg phần còn lại được hòa tan trong MeCN, được rửa bằng pentan (hai lần) và được làm bay hơi trong chân không. Dầu không màu còn lại được tán nhỏ trong Et₂O, được lọc và được làm khô dưới độ chân không cao (50°C, 16 giờ) để tạo ra 43 mg hợp chất 95 dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,05 (s, 1 H), 8,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 4,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,77 - 3,72 (m, 8 H), 2,95 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,39 (s, 4 H), 1,60 - 1,55 (m, 2 H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H)

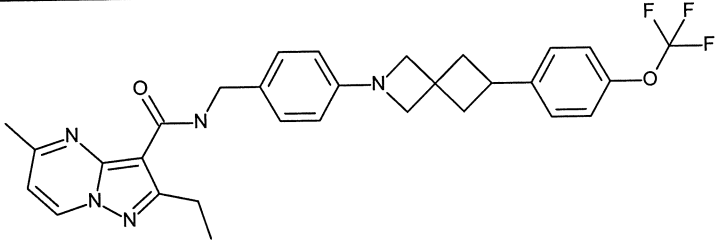
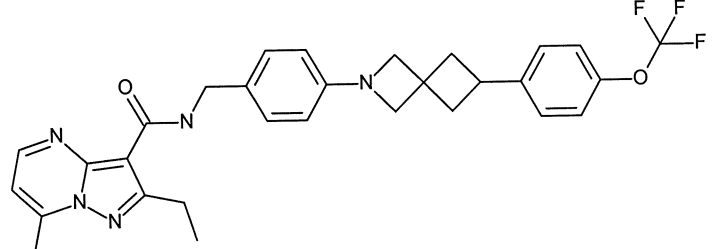
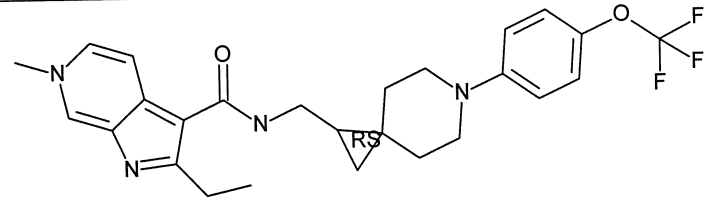
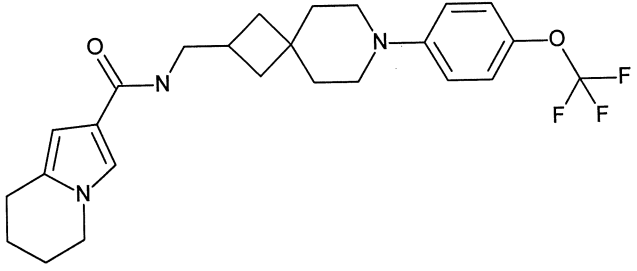
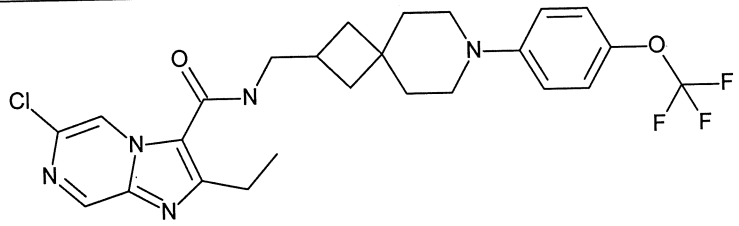
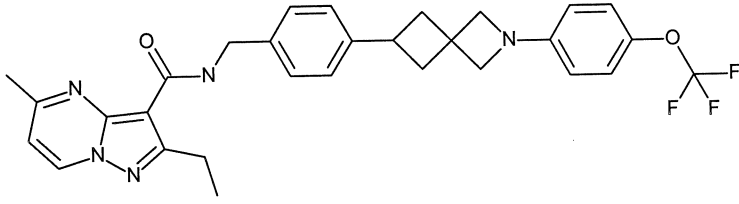
Điều chế hợp chất 96

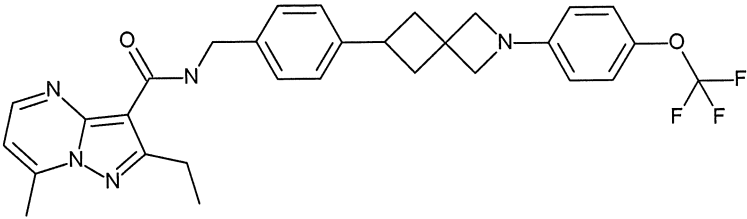
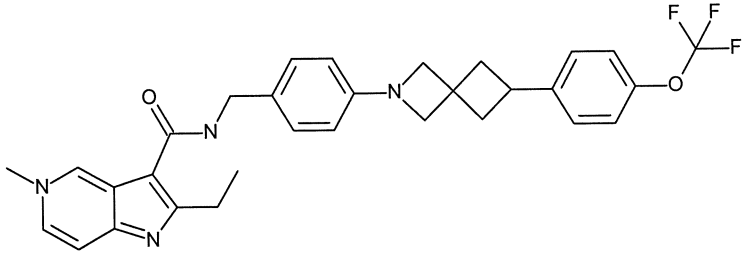
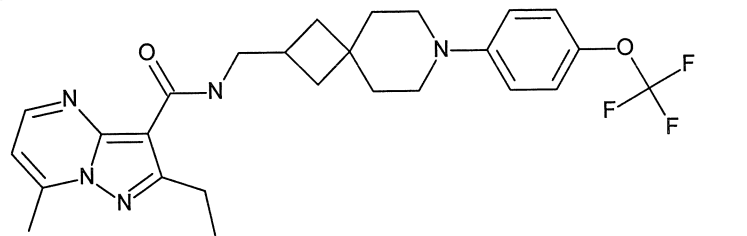
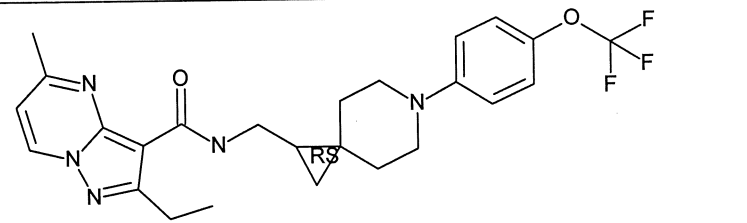
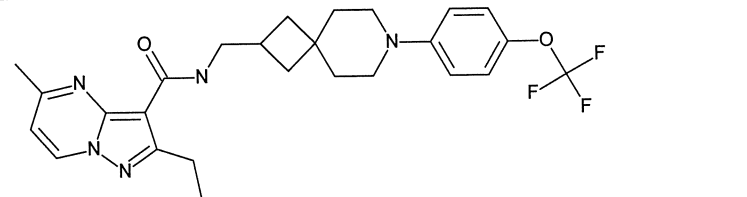
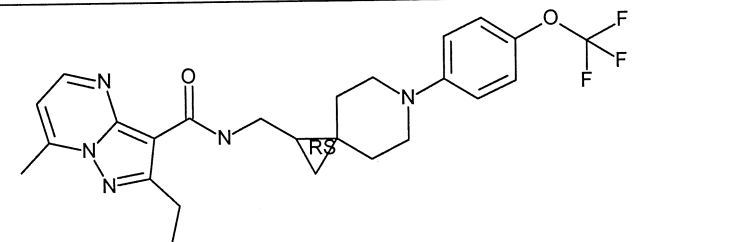
Dung dịch chứa hợp chất 95 (0,35 g, 0,673 mmol) và axit para-toluensulfonic (0,013 g, 0,0673 mmol) trong axeton (7,5 mL) và nước (1,8 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C bằng cách sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage initiator60) với công suất đầu ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 2 giờ [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp được gia nhiệt lại ở nhiệt độ 100°C bằng cách sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage initiator60) với công suất đầu ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 2 giờ [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa chứa nước, nước muối biển, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra 0,301 g chất rắn màu vàng. Phần còn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 24 g, Grace, tải khô (Celite®), Heptan/EtOAc/MeOH (9:1) từ 80/20 đến 40/60) để tạo ra 0,275 g chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn được tán nhỏ trong Et₂O (3 lần) sau đó trong Et₂O/EtOH (9:1, hai lần) và được lọc để tạo ra 0,256 g chất rắn màu trắng.

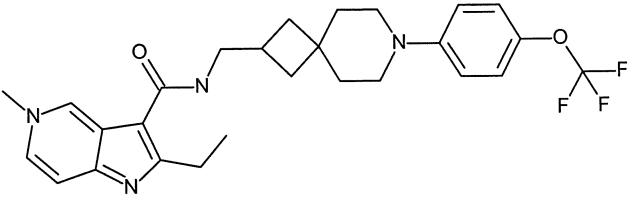
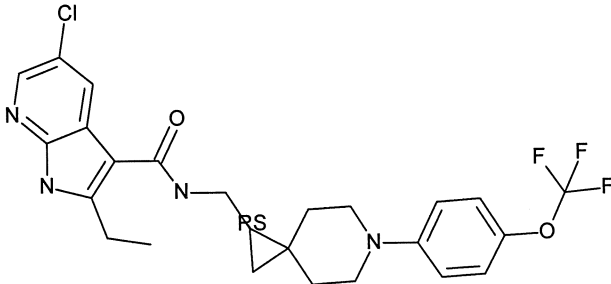
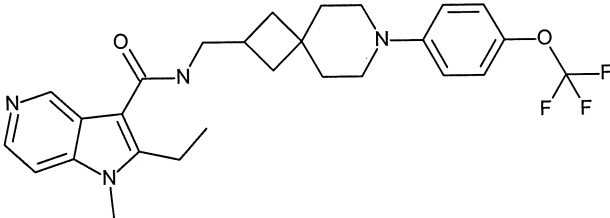
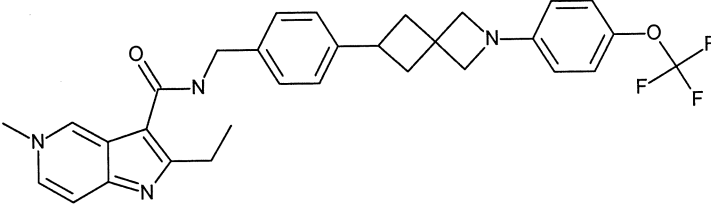
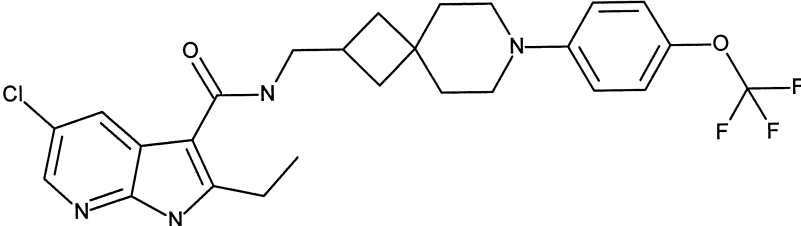
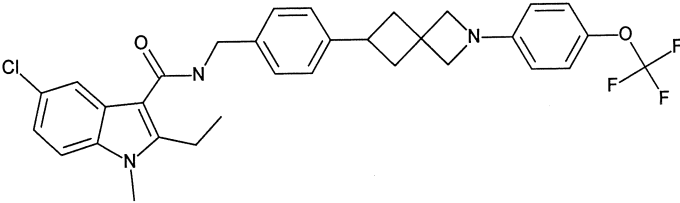
Chất rắn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 24 g, Grace, tải khô (Celite®), Heptan/EtOAc/MeOH (9:1) từ 90/10 đến 50/50) và phần sạch được kết hợp trực tiếp để tạo ra 0,151 g chất rắn màu trắng. Chất rắn được tinh chế bằng pha đảo (C18 hình cầu, 25 μ m, 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite), gradien pha động: từ 75% (NH₄HCO₃ 0,2%) chứa nước, 25% MeCN đến 35% (NH₄HCO₃ 0,2%) chứa nước, 65% MeCN) và phần sạch được sấy đông lạnh để tạo ra 0,045 g hợp chất 96 chất rắn màu trắng.

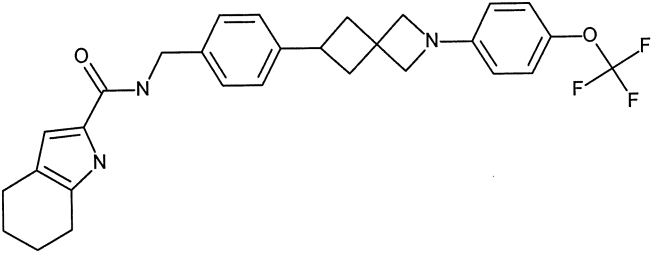
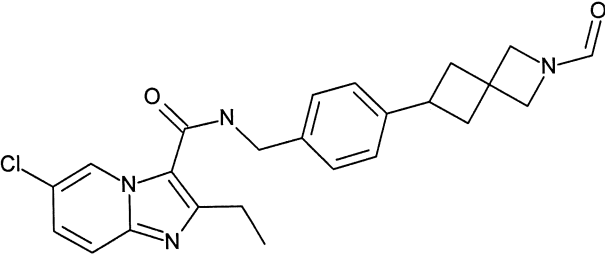
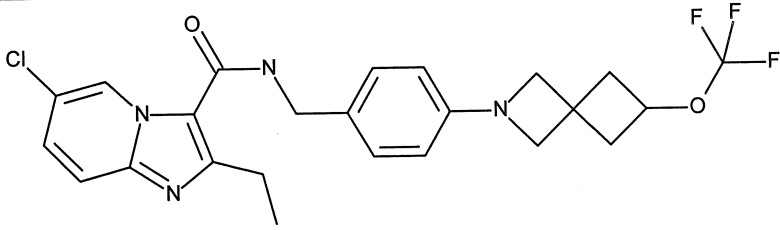
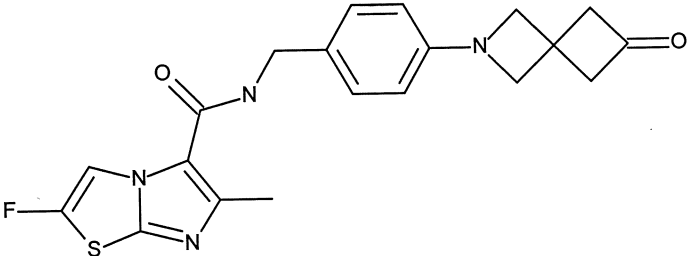
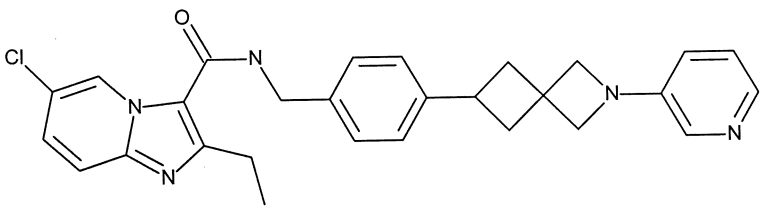
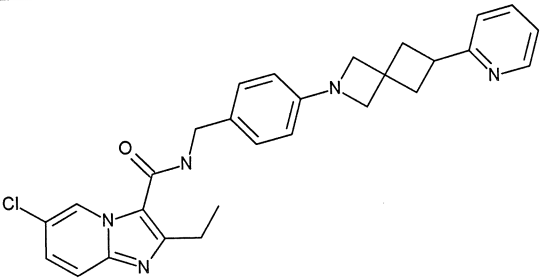
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,06 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,39 (br s, 1 H), 7,66 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 6,45 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 4,41 (br d, J = 4,6 Hz, 2 H), 3,96 (s, 4 H), 3,35-3,29 (m, 4 H), 2,96 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo các quy trình được nêu trong bản mô tả:

Hợp chất số	Cấu trúc
97	
98	
99	
100	
101	
102	

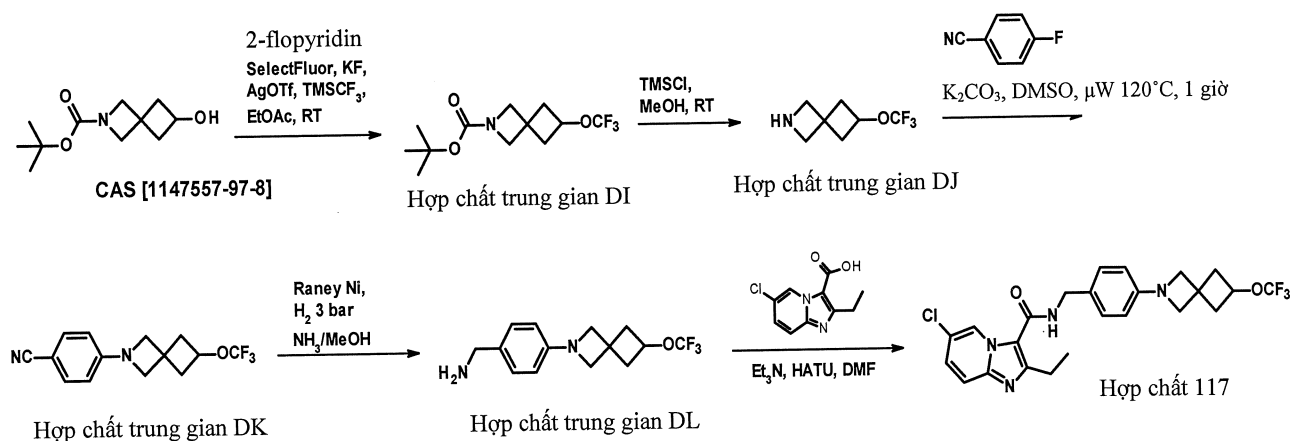
Hợp chất số	Cấu trúc
103	
104	
105	
106	
107	
108	

Hợp chất số	Cấu trúc
109	
110	
111	
112	
113	
114	

Hợp chất số	Cấu trúc
115	
116	
117	
118	
119	
120	

Hợp chất số	Cấu trúc
127	
128	
129	

Tổng hợp hợp chất 117, hợp chất 130 và hợp chất 131



Điều chế hợp chất trung gian DI

Huyền phù chứa bậc triflat (3,6 g, 14,1 mmol), Selectfluor® (2,49 g, 7,03 mmol), kali florua (1,09 g, 18,8 mmol) và 6-oxo-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (CAS [1147557-97-8], 1,00 g, 4,69 mmol) được thổi N₂. Sau đó, EtOAc (24 mL), 2-

flopyridin (1,21 mL, 14,1 mmol) và triflometyltrimetylsilan 2M trong THF (7,03 mL, 14,1 mmol) được bổ sung, hỗn hợp này được thổi lần nữa và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc trên Celite® và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 µm, 50 g, Merck, tải khô (Celite®), gradien pha động: heptan/EtOAc từ 90/10 đến 50/50) để tạo ra 0,64 g hợp chất trung gian DI dưới dạng tinh thể màu trắng (49%).

Điều chế hợp chất trung gian DJ

Clotrimetylsilan (0,9 mL, 7,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian DI (0,4 g, 1,42 mmol) trong metanol khan (9 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi trong môi trường chân không để tạo ra 0,308 g hợp chất trung gian DJ là gồm màu hồng nhạt được kết tinh khi để yên (định lượng).

Điều chế hợp chất trung gian DK

Huyền phù của hợp chất trung gian DJ (0,308 g, 1,42 mmol), 4-Flobenzonitril (CAS [1194-02-1], 0,346 g, 2,83 mmol) và kali cacbonat (0,782 g, 5,66 mmol) trong DMSO (7 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage Initiator60) với nguồn điện có công suất đầu vào nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 30 phút [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp này được pha loãng trong EtOAc, được rửa bằng nước (3x), nước muối biển (3x), được làm khô trên MgSO₄, được lọc bỏ và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica không đều, 15-40 µm, 24 g, Grace, tải khô (Celite®), gradien pha động: heptan/EtOAc từ 95/5 đến 60/40) để tạo ra 0,101 g hợp chất trung gian DK dưới dạng chất rắn màu trắng (25%).

Điều chế hợp chất trung gian DL

Trong nồi hấp, bổ sung Raney niken (~0,1 g, 1,7 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian DK (0,101 g, 0,36 mmol) trong amoniac 7N trong MeOH (1,8 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất 3 bar (0,3 MPa) H₂ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và được làm bay hơi trong môi trường chân không. Sản phẩm lọc được hấp thụ trong EtOAc và được lọc trên đệm Celite®. Sản phẩm lọc được làm bay hơi trong môi trường chân không để tạo ra 0,09 g hợp chất trung gian DL dưới

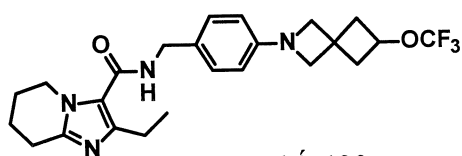
dạng dầu không màu (87%).

Điều chế hợp chất 117

Diisopropyletylamin (0,132 mL, 0,78 mmol) và HATU (125 mg, 0,33 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,072 g, 0,30 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất trung gian DL (0,09 g, 0,31 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong môi trường chân không cho đến khi khô để tạo ra 0,26 g là dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (Silica không đều 15-40 μ m, 12 g Grace, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/EtOAc/MeOH (9:1) từ 90/10 đến 50/50) để thu được 0,126 g là chất rắn màu vàng. Sản phẩm được tinh chế bằng pha đảo (C18 hình cầu, 25 μ m, 120 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: 30% (NH₄HCO₃ 0,2%) chứa nước, 70% MeCN đến 100% MeCN) để tạo ra 0,107 g chất rắn màu trắng được tán nhỏ trong Et₂O, được lọc và được làm khô trong chân không cao để tạo ra 0,085 g hợp chất 117 dưới dạng chất rắn màu trắng (57%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,05 (s, 1 H), 8,37 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 9,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,38 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,79 (m, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,78 (d, J = 11,6 Hz, 4 H), 2,95 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,68 - 2,55 (m, 2 H), 2,45 - 2,38 (m, 2 H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Điều chế hợp chất 130

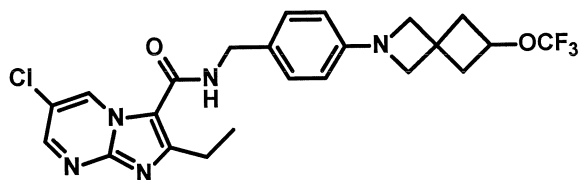


Hợp chất 130

Hợp chất 130 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 117, thu được từ hợp chất trung gian CI và hợp chất trung gian DL. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH chuẩn 30 μ m, 12 g Interchim, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/EtOAc/MeOH từ 70:25:5 đến 40:50:10) để tạo ra 0,099 g hợp chất 130 là chất rắn màu trắng nhạt (31%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,09 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,79 (quint., $J = 7,3$ Hz, 1 H), 4,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,96 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,70 - 2,63 (m, 4 H), 2,58 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,47 - 2,39 (m, 2 H), 1,86 - 1,75 (m, 4 H), 1,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

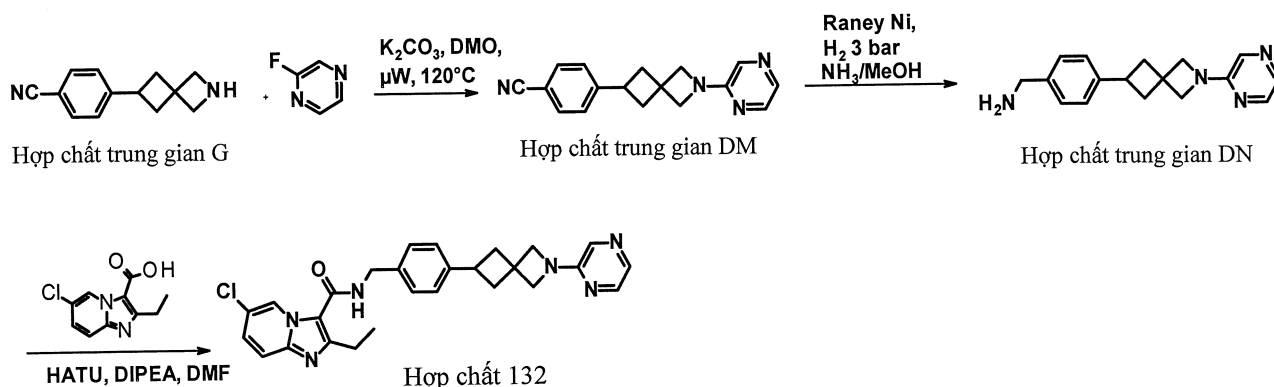
Điều chế hợp chất 131



Bổ sung EDCI (300 mg, 1,57 mmol) và HOBt (210 mg, 1,55 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian L (250 mg, 1,03 mmol) trong triethylamin (0,4 mL, 2,88 mmol) và DCM (8,5 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hợp chất trung gian DL (312 mg, 1,09 mmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này sau đó được rửa bằng nước (2x) và nước muối biển. Lỏng hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 40 g, Grace, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/EtOAc từ 80/20 đến 20/80) để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt, được tán nhỏ trong ethanol và được lọc bỏ để tạo ra 0,248 g hợp chất 131 là chất rắn màu trắng (49%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,49 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,79 (quin, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 4,40 (br d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 3,7 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,99 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,67 - 2,63 (m, 2 H), 2,43 - 2,39 (m, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 132



Điều chế hợp chất trung gian DM

Huyền phù của hợp chất trung gian G (0,238 g, 1,01 mmol), 2-flopyrazin (0,123 mL, 1,52 mmol) và kali cacbonat (420 mg, 3,04 mmol) trong DMSO (6,2 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng vi sóng một chế độ (Biotage initiator60) với nguồn điện có công suất đầu vào nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 1 giờ [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong Genevac và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g, Merck, tải khô (silic dioxit), gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) để tạo ra 0,194 g hợp chất trung gian DM là chất rắn màu vàng (69%).

Điều chế hợp chất trung gian DN

Theo đó, hợp chất trung gian DN được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DL thu được từ hợp chất trung gian DM, tạo ra 0,169 g, 88%.

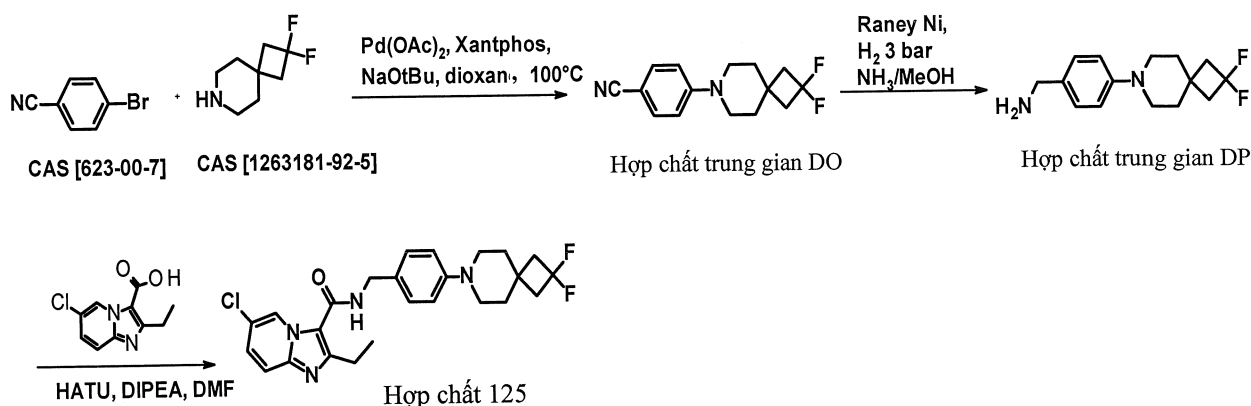
Điều chế hợp chất 132

Diisopropyletylamin (0,24 mL, 1,41 mmol) và HATU (0,227 g, 0,60 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,125 g, 0,54 mmol) trong DMF (3,2 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó dung dịch của hợp chất trung gian DN (0,152 g, 0,54 mmol) trong DMF (3,2 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hòa tan trong DCM và được rửa bằng NaHCO₃ 1% (2x), nước (2x) và nước muối biển, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g, Grace, tải khô (Silic dioxit), gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) để tạo ra chất rắn màu nâu, được tán nhỏ trong Et₂O để tạo ra 0,121 g hợp chất 132 là chất rắn màu trắng nhạt (46%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,48 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,50 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,17 (s, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,42 (quin, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,99 (q, J = 7,6 Hz,

2 H), 2,63 - 2,57 (m, 2 H), 2,33 - 2,27 (m, 2 H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 125 và hợp chất 133



Điều chế hợp chất trung gian DO

Dung dịch 2,2-diflo-7-azaspiro[3,5]nonan hydroclorua (CAS [1263181-82-5], 0,3g, 1,52 mmol), 4-Brombenzonitril (0,414 g, 2,28 mmol) và natri terbutoxit (0,583 g, 6,07 mmol) trong 1,4-dioxan (16 mL) được loại khí dưới N_2 . Sau đó, paladi II axetat (0,034 g, 0,152 mmol) và Xantphos (0,088 g, 0,152 mmol) được bổ sung, hỗn hợp này được thổi lần nữa với N_2 và được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đệm Celite®. Bánh lọc này được rửa bằng EtOAc và sản phẩm lọc được làm bay hơi trong môi trường chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 24 g, Grace, tải khô (SiOH), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 50/50 để thu được 0,343 g hợp chất trung gian DO là chất rắn màu vàng (86%).

Điều chế hợp chất trung gian DP

Theo đó, hợp chất trung gian DP được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DL thu được từ hợp chất trung gian DO, tạo ra 0,312 g, 90%.

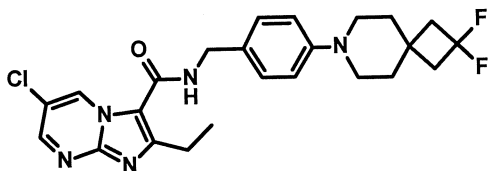
Điều chế hợp chất 125

Diisopropyletylamin (0,21 mL, 1,20 mmol) và HATU (238 mg, 0,625 mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,111 g, 0,481 mmol) trong DMF (13 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, trước khi bổ sung hợp chất trung gian DP (0,128 g, 0,481 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng

dung dịch NaHCO_3 bão hòa chứa nước (hai lần) và nước muối biển (hai lần). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,269 g. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều 15-40 μm , 40 g Grace Resolv, tải khô (SiOH), gradien pha động: heptan/EtOAc từ 90/10 đến 50/50) để thu được 0,199 g là chất rắn màu nâu trắng. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng NaHCO_3 chứa nước 1% (2x), nước và nước muối biển (2x), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi để thu được 0,183 g. Sản phẩm được tán nhỏ trong iPr_2O , được lọc và được làm khô để thu được 0,146 g là chất rắn màu trắng. Sản phẩm được hòa tan trong EtOH và được làm bay hơi đến khô (3x) và được làm khô trong chân không qua đêm để thu được 0,144 g hợp chất 125 là chất rắn màu trắng (63%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 9,3, 2,3$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,42 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,10 - 3,07 (m, 4 H), 2,96 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,39 (t, $J = 13,1$ Hz, 4 H), 1,70 - 1,67 (m, 4 H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

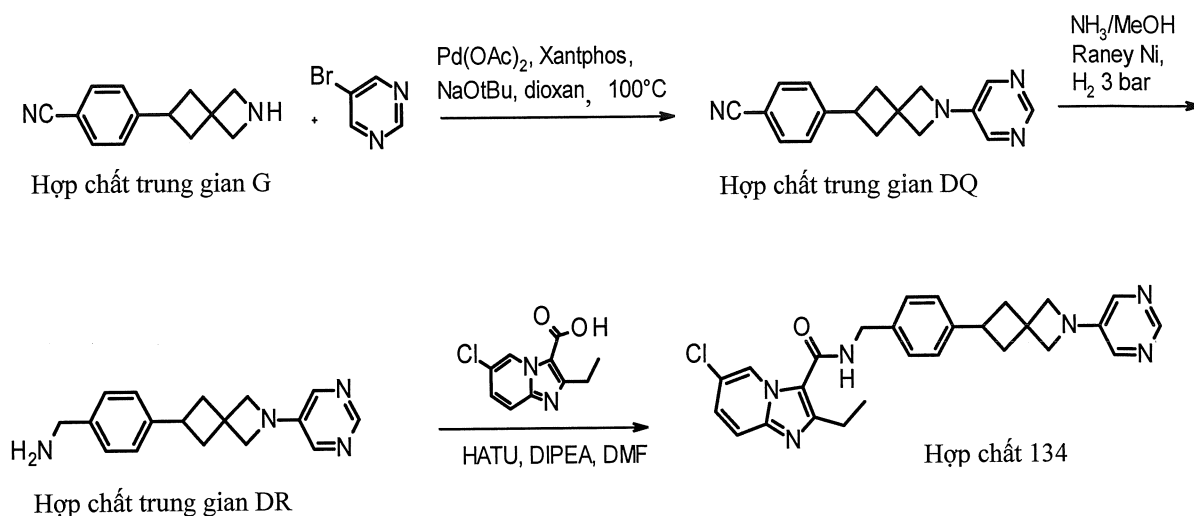
Điều chế hợp chất 133



Hợp chất 133 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 125, bắt đầu từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian DP. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều 15-40 μm , 40 g Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/(AcOEt/MeOH 9/1) từ 90/10 đến 60/40; sau đó C18 hình cầu 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: NH_4HCO_3 chứa nước 0,2%/MeCN từ 65/35 đến 25/75) để tạo ra 0,083 g hợp chất 133 là chất rắn màu trắng (36%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,39 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,51 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 4,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 3,10 - 3,06 (m, 4 H), 3,00 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,39 (t, $J = 13,5$ Hz, 4 H), 1,71 - 1,67 (m, 4 H), 1,26 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 134



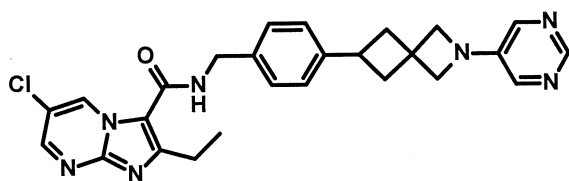
Điều chế hợp chất trung gian DQ

Paladi axetat (0,107 g, 117 μ mol) và Xantphos (0,182 g, 293 μ mol) được bổ sung vào hỗn hợp hợp chất trung gian G (0,55 g, 2,34 mmol), 5-brompyrimidin (0,373 g, 2,34 mmol) và natri t-butoxit (0,676 g, 7,03 mmol) trong 1,4-dioxan (8,3 mL). Không khí được rút cạn và được làm đầy lại bằng N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng AcOEt và DCM và được lọc qua đệm Celite®. Sản phẩm lọc được làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 120 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradient pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/5) để tạo ra 0,306 g hợp chất trung gian DQ là chất rắn màu vàng (47%).

Điều chế hợp chất trung gian DR

Theo đó, hợp chất trung gian DR được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DL thu được từ hợp chất trung gian DQ, tạo ra 0,298 g, 96% là chất rắn màu vàng.

Điều chế hợp chất 134

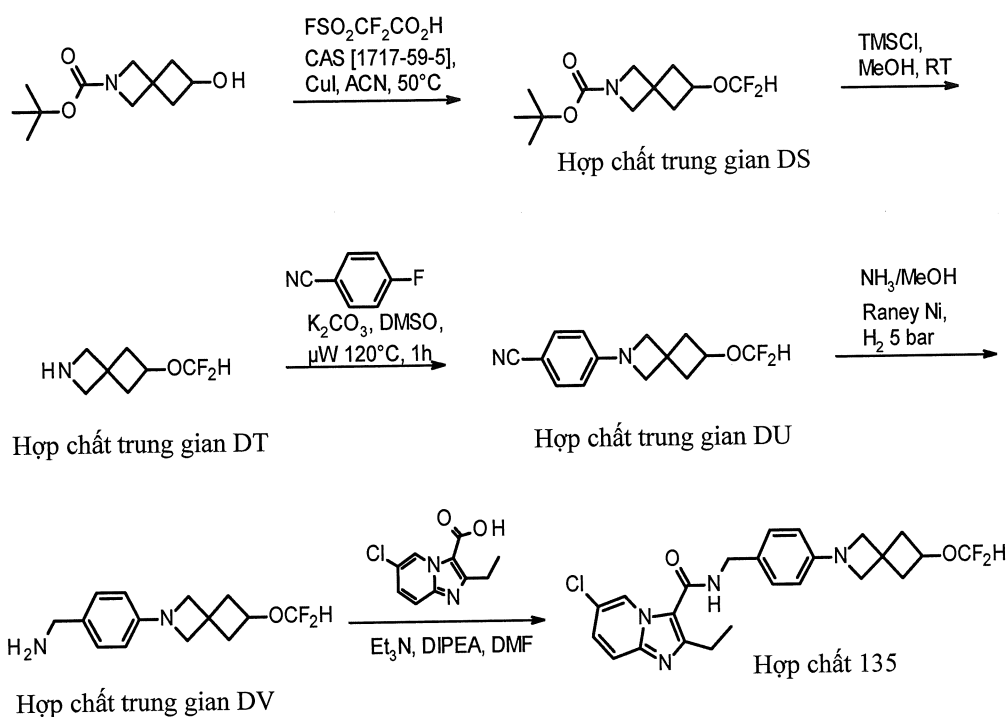


Hợp chất 134 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 132, thu được từ

axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5] và hợp chất trung gian DR. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 80 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) để tạo ra 0,268 g hợp chất 134 là chất rắn màu trắng (56%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 7,68 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J = 9,5, 1,9$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 7,88$ Hz, 2 H), 4,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,46 - 3,36 (m, 1 H), 3,00 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,62 - 2,58 (m, 2 H), 2,33 - 2,28 (m, 2 H), 1,29 - 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 135 và hợp chất 136



Điều chế hợp chất trung gian DS

Dung dịch axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (CAS [1717-59-5], 1,25 g, 7,03 mmol) trong axetonitril (6 mL) được bổ sung qua 1 giờ 30 phút vào dung dịch tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (CAS [1147557-97-8], 1,00 g, 4,69 mmol) và đồng iodua (0,179 g, 0,94 mmol) trong axetonitril (12 mL) ở nhiệt độ 50°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút, sau đó được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 80 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 100/0 đến 70/30) để tạo ra 0,788 g hợp chất trung gian DS là

chất rắn màu trắng (64%).

Điều chế hợp chất trung gian DT

Theo đó, hợp chất trung gian DT được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DJ bắt đầu từ hợp chất trung gian DS tạo ra 0,563 g, về lượng, là dầu không màu, được sử dụng nguyên dạng.

Điều chế hợp chất trung gian DU

Theo đó, hợp chất trung gian DU được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DK bắt đầu từ hợp chất trung gian DT tạo ra 0,445 g, 60% dưới dạng chất rắn màu trắng.

Điều chế hợp chất trung gian DV

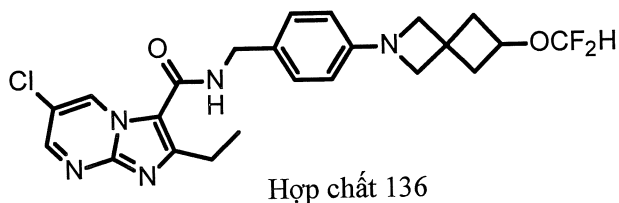
Theo đó, hợp chất trung gian DV được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DL bắt đầu từ hợp chất trung gian DU tạo ra 0,433 g, 96% dưới dạng dầu không màu.

Điều chế hợp chất 135

Hợp chất 135 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 132, bắt đầu từ axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5] và hợp chất trung gian DV. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 80 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động: từ DCM 100%, MeOH 0% đến DCM 95%, MeOH 5% để tạo ra 0,176 g hợp chất 135 dưới dạng chất rắn màu trắng (53%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,05 (s, 1 H), 8,38 (br t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,62 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,54 (quin, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,95 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,59 - 2,55 (m, 2 H), 2,30 - 2,26 (m, 2 H), 2,28, 1,24 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)

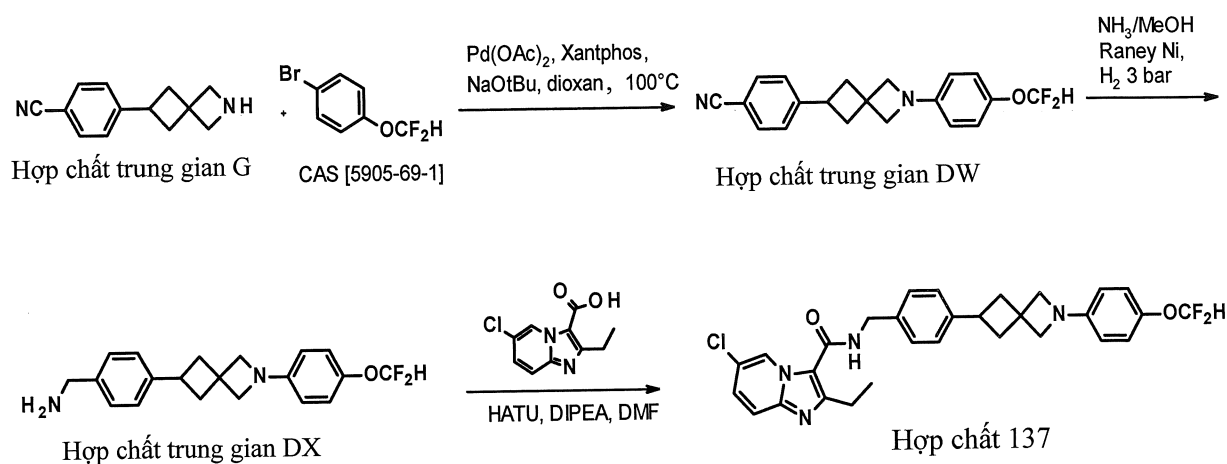
Điều chế hợp chất 136



Hợp chất 136 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 135, bắt đầu từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian DV. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 80 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) để tạo ra 0,127 g hợp chất 136 dưới dạng chất rắn màu trắng (38%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,54 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 4,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,99 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,59 - 2,54 (m, 2 H), 2,30 - 2,25 (m, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 137



Điều chế hợp chất trung gian DW

Theo đó, hợp chất trung gian DW được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DQ bắt đầu từ hợp chất trung gian G và 4-bromodifluoromethoxybenzen CAS [5905-69-1], tạo ra 0,13 g dưới dạng chất rắn màu trắng (30%).

Điều chế hợp chất trung gian DX

Theo đó, hợp chất trung gian DX được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DR bắt đầu từ hợp chất trung gian DW tạo ra 0,264 g dưới dạng chất rắn màu trắng (90%).

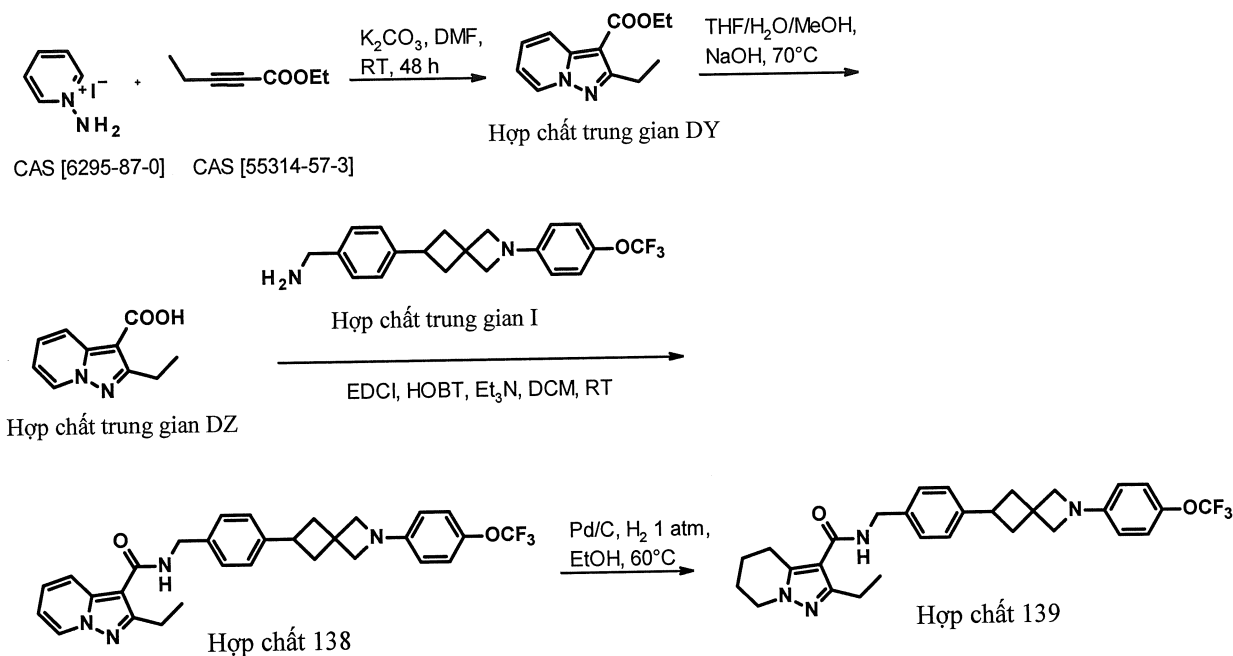
Điều chế hợp chất 137

Hợp chất 137 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 132, bắt đầu từ axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5] và hợp chất

trung gian DX. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) để tạo ra 0,132 g hợp chất 137 dưới dạng chất rắn màu trắng (69%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,07 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,47 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J = 9,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 4,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,46 - 3,36 (m, 1 H), 2,99 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,59 - 2,54 (m, 2 H), 2,30 - 2,25 (m, 2 H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 138 và hợp chất 139



Điều chế hợp chất trung gian DY

Etyl 2-pentynoat (18 mL, 135 mmol) được bổ sung vào dung dịch 1-aminopyridinium iodua (25 g, 113 mmol) và kali cacbonat (19 g, 135 mmol) trong DMF (250 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước muối biển (3x). Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 14,5 g chất rắn màu nâu, được tán nhỏ liên tục trong Et_2O , và MeCN và được lọc để tạo ra 8,1 g hợp chất trung gian DY là chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm lọc được làm bay hơi đến khô và được tinh chế bằng LC điều chế

(SiOH đều 30 μ m, 120 g Interchim, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/EtOAc từ 100/0 đến 70/30) để tạo ra thêm 1,2 g hợp chất trung gian 73 dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất tổng: 38%).

Điều chế hợp chất trung gian DZ

Natri hydroxit chứa nước 8M (20 mL, 164 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian DY (7 g, 32,1 mmol) trong THF (39 mL) và metanol (39 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. HCl (1M) được bổ sung vào hỗn hợp này cho đến khi pH~7-8. Chất kết tủa tạo thành được lọc và được làm khô trong chân không cao để tạo ra 5,3 g hợp chất trung gian DZ dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (87%).

Điều chế hợp chất 138

Bổ sung EDCI (0,152 g, 0,78 mmol) và HOBt (0,108 g, 0,78 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian DY (0,1 g, 0,52 mmol) và triethylamin (0,188 mL, 1,36 mmol) trong DCM (6 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi bổ sung hợp chất trung gian I (0,202 g, 0,56 mmol), sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước (2x). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH chuẩn 30 μ m, 25 g Interchim, tải khô (Celite®), pha động: heptan/AcOEt/MeOH 100:35:5; sau đó 25 μ m C18 hình cầu, 40 g YMC-ODS-25, tải lỏng (MeOH/MeCN), gradien pha động: NH_4HCO_3 chứa nước 0,2%/MeCN từ 50:50 đến 0:100 sau đó 100% MeCN) để tạo ra chất rắn màu trắng, được tán nhỏ tiếp trong Et_2O để tạo ra 0,145 g hợp chất 138 dưới dạng chất rắn màu trắng (52%).

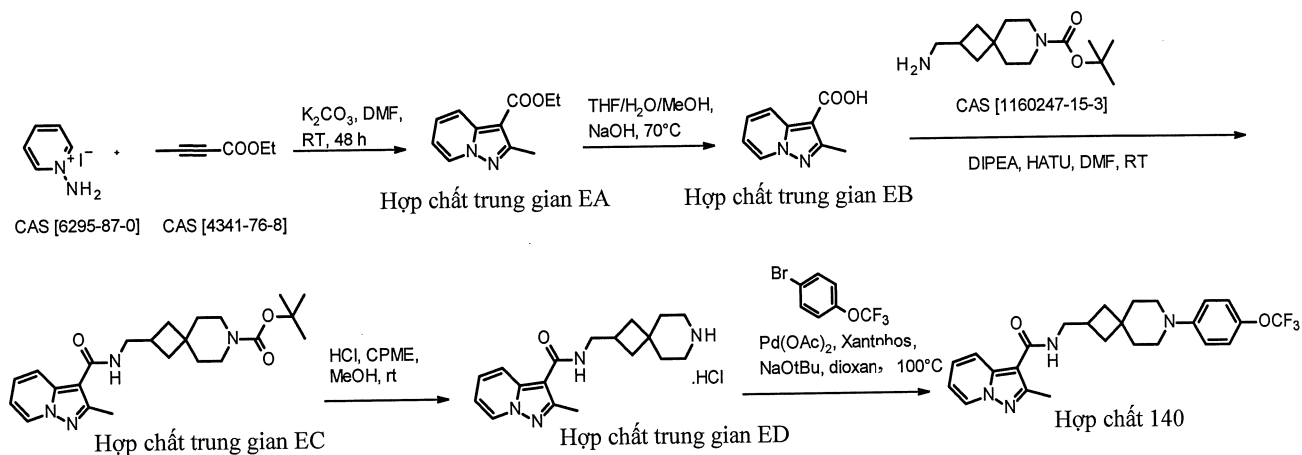
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 8,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,40 – 7,36 (m, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,95 (td, $J = 6,9, 1,3$ Hz, 1 H), 6,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 4,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,45 – 3,35 (m, 1 H), 3,01 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,59 – 2,55 (m, 2 H), 2,31 – 2,25 (m, 2 H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Điều chế hợp chất 139

Hợp chất 138 (0,1 g, 0,187 mmol) được hòa tan trong ethanol (1,3 mL) và được xử lý bằng Pd/C 10% (10 mg). Phản ứng này được khuấy trong môi trường H₂ ở áp suất khí quyển ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite® và được rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 µm, 24 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 70/30 đến 10/90) và để tạo ra 0,065 g hợp chất 139 dưới dạng chất rắn màu trắng (65%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (br t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,38 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,26 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,96 (br t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,50 - 3,43 (m, 1 H), 2,84 (br t, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,67 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,60 - 2,56 (m, 2 H), 2,31 - 2,27 (m, 2 H), 1,93-1,88 (m, 2 H), 1,76-1,72 (m, 2 H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 140, hợp chất 141 và hợp chất 142



Điều chế hợp chất trung gian EA

Etyl-2-butynoat (CAS [4341-76-8], 6,2 mL, 54,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch 1-aminopyridin iodia (CAS [6295-37-0], 10 g, 45 mmol) và kali cacbonat (7,5 g, 54 mmol) trong DMF (100 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước muối biển (3x). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 5,1 g hợp chất trung gian EA dưới dạng chất rắn màu nâu (55%).

Điều chế hợp chất trung gian EB

Theo đó, hợp chất trung gian EB được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DZ bắt đầu từ hợp chất trung gian EA tạo ra 3,7 g dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, 84%.

Điều chế hợp chất trung gian EC

Dung dịch của hợp chất trung gian EB (0,2 g, 1,14 mmol), HATU (0,475 g, 1,25 mmol) và diisopropyletylamin (0,47 mL, 3,41 mmol) trong DMF (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi bổ sung tert-butyl 2-(aminometyl)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-carboxylat (CAS [1160247-15-3], 0,303g, 1,19 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước 1% (2x), nước (2x) và nước muối biển (2x). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 µm, 12 g Interchim, tải khô (Celite®), gradien pha động: heptan/EtOAc/MeOH từ 100:0:0 đến 70:25:5; sau đó 25 µm C18 hình cầu, 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: NH₄HCO₃ chứa nước 0,2%/MeOH từ 50:50 đến 10:90 sau đó NH₄HCO₃ chứa nước 0,2%/MeOH với tỷ lệ 10:90) để tạo ra 0,318 g hợp chất trung gian EC dưới dạng dầu không màu (68%).

Điều chế hợp chất trung gian ED

HCl 3M trong CPME (0,77 mL, 2,31 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian EC (0,318 g, 0,77 mmol) trong metanol (6 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành này được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. HCl 3M bổ sung trong CPME (0,51 mL, 1,54 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,306 g hợp chất trung gian ED dưới dạng chất rắn màu trắng (định lượng).

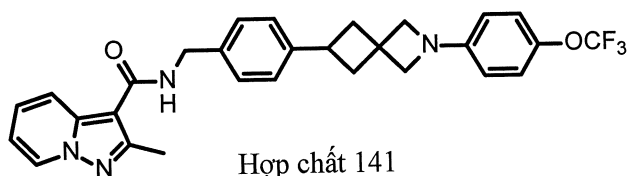
Điều chế hợp chất 140

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian ED (0,26 g, 0,745 mmol), 4-bromtriflometoxybenzen (0,166 mL, 1,12 mmol) và natri t-butoxit (0,286 g, 2,98

mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) đã loại khí bằng cách sục khí N₂ trong 10 phút trước khi bổ sung paladi axetat (0,016 g, 75 μ mol) và Xantphos (0,043 g, 75 μ mol). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm, sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đệm Celite®. Bánh lọc này được rửa bằng EtOAc và sản phẩm lọc được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước muối biển (2x). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều 15-40 μ m, 10 g Biotage, tải lỏng (DCM), gradient pha động: heptan/EtOAc/MeOH từ 80:17:3 đến 60:35:5; sau đó 25 μ m C18 hình cầu, 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradient pha động: NH₄HCO₃ chứa nước 0,2%/MeCN từ 70:30 đến 0:100 trong 10 CV, sau đó 5 CV ở NH₄HCO₃ chứa nước 0,2%/MeCN 0:100) để tạo ra 0,062 g hợp chất 140 dưới dạng chất rắn màu trắng (18%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,64 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,00 - 6,93 (m, 3 H), 3,37 - 3,30 (m, 2 H), 3,17 - 3,12 (m, 2 H), 3,07 - 3,05 (m, 2 H), 2,58 - 2,50 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,93 - 1,88 (m, 2 H), 1,69 - 1,65 (m, 2 H), 1,63 - 1,54 (m, 4 H)

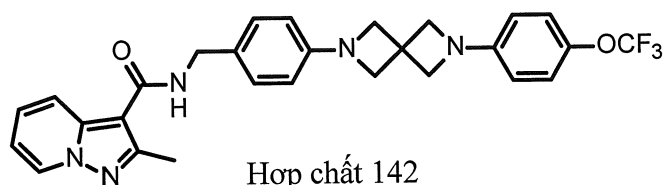
Điều chế hợp chất 141



Hợp chất 141 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 140, bắt đầu từ hợp chất trung gian EB và hợp chất trung gian I. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradient pha động heptan/EtOAc từ 70/30 đến 10/90) để tạo ra 0,056 g hợp chất 141 dưới dạng chất rắn màu trắng (43%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,08 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,40 - 7,37 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,97-6,95 (m, 1 H), 6,45 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,41 (quin, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,60 - 2,55 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,30 - 2,26 (m, 2 H)

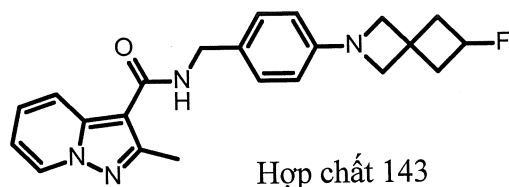
Điều chế hợp chất 142



Hợp chất 142 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 140, bắt đầu từ hợp chất trung gian EB và hợp chất trung gian Q. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 70/30 đến 10/90) và tạo ra 0,165 g hợp chất 142 dưới dạng chất rắn màu trắng (62%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 7,98 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,35 (m, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,95 (s, 4 H), 2,55 (s, 3 H)

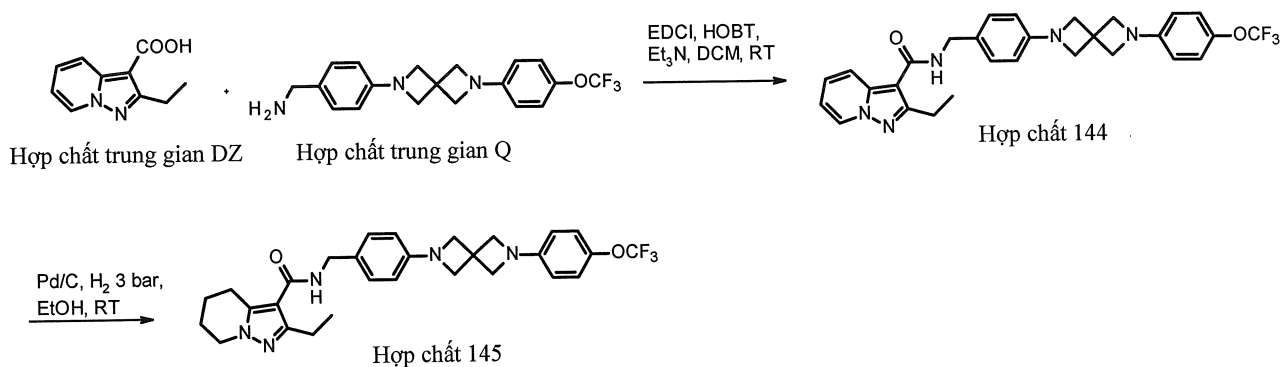
Điều chế hợp chất 143



Hợp chất 143 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 140, bắt đầu từ hợp chất trung gian EB và hợp chất trung gian CC. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 70/30 đến 10/90) để tạo ra 0,252 g hợp chất 143 dưới dạng chất rắn màu trắng (74%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 7,98 (br t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,35 (m, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,96-6,93 (m 1 H), 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,01 (dquin, $J = 56, 6,5$ Hz, 1 H), 4,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2H), 3,74 (s, 2 H), 2,61 - 2,58 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,39 - 2,30 (m, 2 H)

Tổng hợp hợp chất 144 và hợp chất 145



Điều chế hợp chất 144

Hợp chất 144 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 138, bắt đầu từ hợp chất trung gian DZ và hợp chất trung gian Q. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 70/30 đến 10/90) để tạo ra 0,128 g hợp chất 144 dưới dạng chất rắn màu trắng (51%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 8,06 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,34 (m, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,95-6,92 (m, 1 H), 6,49 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 4,37 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,95 (s, 4 H), 2,99 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

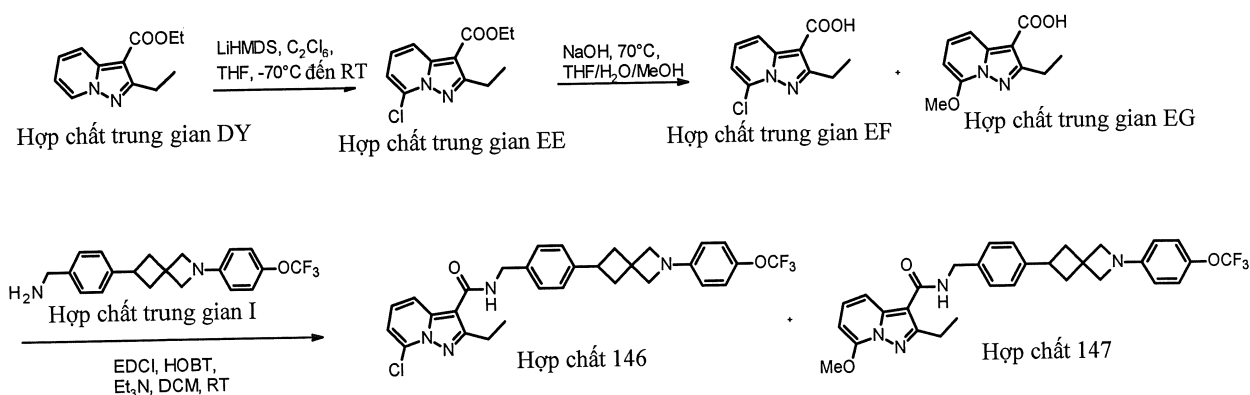
Điều chế hợp chất 145

Hợp chất 144 (0,32 g, 0,56 mmol) được hòa tan trong ethanol (5 mL) và được xử lý bằng Pd/C 10% (0,064 g, 0,060 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới áp suất 3 bar (0,3 MPa) H_2 ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày, sau đó được lọc qua đệm Celite® và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 24 g, Grace, tải lỏng (DCM), gradien pha động heptan/(EtOAc /MeOH) (9:1) từ 90/0 đến 20/80; sau đó C18 hình cầu, 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ 50% (NH_4HCO_3 chứa nước 0,2%), 50% MeCN đến 100% MeCN sau đó là 100% MeCN) để tạo ra 0,184 g hợp chất 145 dưới dạng chất rắn màu trắng (56%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,27 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 4,0 (s, 4 H), 3,99 - 3,94 (m, 2 H), 3,94 (s, 4 H), 2,85 (t, $J = 6,3$

Hz, 2 H), 2,67 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,94 – 1,88 (m, 2 H), 1,77 - 1,72 (m, 2 H), 1,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 146 và hợp chất 147



Điều chế hợp chất trung gian EE

LiHMDS 1,5M (2,64 mL, 3,96 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian DY (0,721 g, 3,30 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ -70°C trong môi trường N₂. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 2 giờ, sau đó hexacloetan (0,938 g, 3,96 mmol) trong THF (2 mL) được bổ sung từng giọt. Phản ứng này được cho phép khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và được làm dừng bằng nước và NH₄Cl nước bão hòa. Pha chứa nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,913 g hợp chất trung gian EE (định lượng), được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất trung gian EF/EG

Natri hydroxit 8M (2,05 mL, 16,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian EE (813 mg, 3,22 mmol) trong THF (3,9 mL) và MeOH (3,9 mL), hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. HCl (1 M) được bổ sung vào hỗn hợp này cho đến khi pH bằng 1. Chất kết tủa tạo thành được lọc và được làm khô trong chân không cao ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 0,612 g hỗn hợp hợp chất trung gian EF và EG, được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 146 và hợp chất 147

Các hợp chất 146 và 147 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 138, bắt đầu từ hỗn hợp hợp chất trung gian EF/EG và hợp chất trung gian I. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 24 g, Grace, tải khô

(silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 70/30 đến 10/90) để tạo ra 0,128 g (61%) hợp chất 146 và 0,037 g (17%) hợp chất 147, cả hai đều là chất rắn màu trắng.

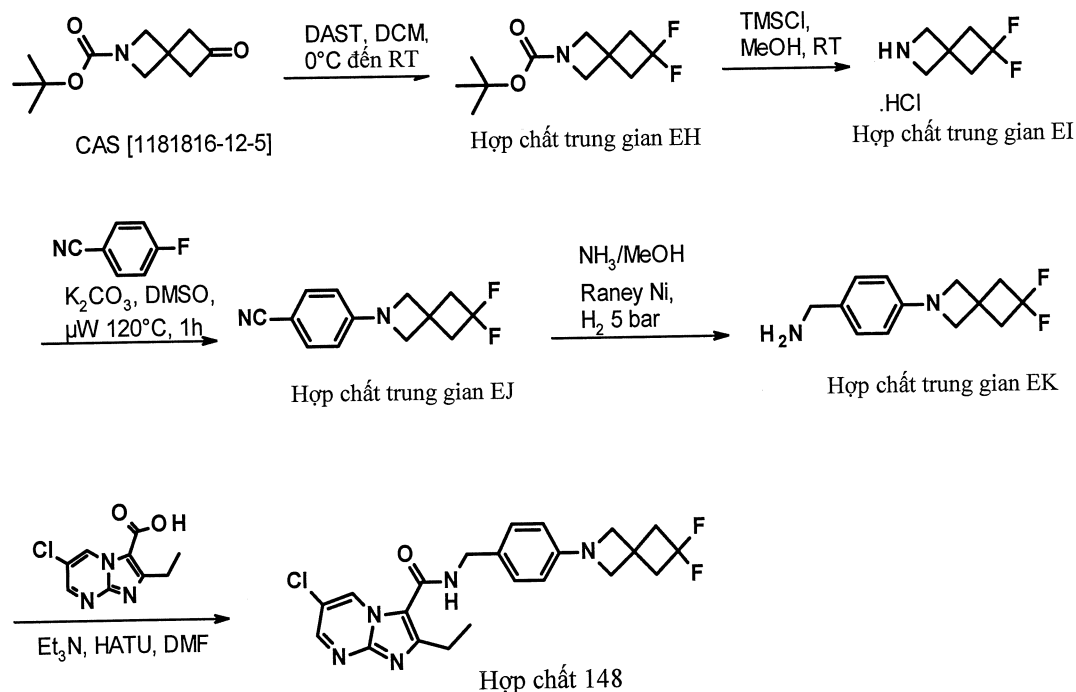
Hợp chất 146

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 7,31 - 7,26 (m, 3 H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,45 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,43 - 3,38 (m, 1 H), 3,04 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,60 - 2,54 (m, 2 H), 2,31 - 2,25 (m, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H)

Hợp chất 147

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,36 (m, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 6,46 - 6,44 (m, 3 H), 4,44 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,46 - 3,38 (m, 1 H), 3,00 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,60 - 2,54 (m, 2 H), 2,31 - 2,25 (m, 2 H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 148



Điều chế hợp chất trung gian EH

Bổ sung DAST (1,86 mL, 14,2 mmol) vào dung dịch tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (CAS [1181816-12-5], 1 g, 4,73 mmol) trong DCM

khô (50 mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ. DAST bổ sung (0,62 mL, 1 đương lượng, 4,73 mmol) được bổ sung, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng NaHCO₃ bão hòa, sau đó được khuấy trong 10 phút. Các lớp này được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (2x). Lớp hữu cơ kết hợp này được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi đến khô để tạo ra 1,02 g hợp chất trung gian EH dưới dạng chất rắn màu vàng (76%).

Điều chế hợp chất trung gian EI

Theo đó, hợp chất trung gian 83 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DJ bắt đầu từ hợp chất trung gian EH tạo ra 0,764 g dưới dạng chất rắn màu be.

Điều chế hợp chất trung gian EJ

Theo đó, hợp chất trung gian EJ được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DK và 4-flobenzonitril bắt đầu từ hợp chất trung gian EI tạo ra 0,608 g dưới dạng chất rắn màu trắng, 74%.

Điều chế hợp chất trung gian EK

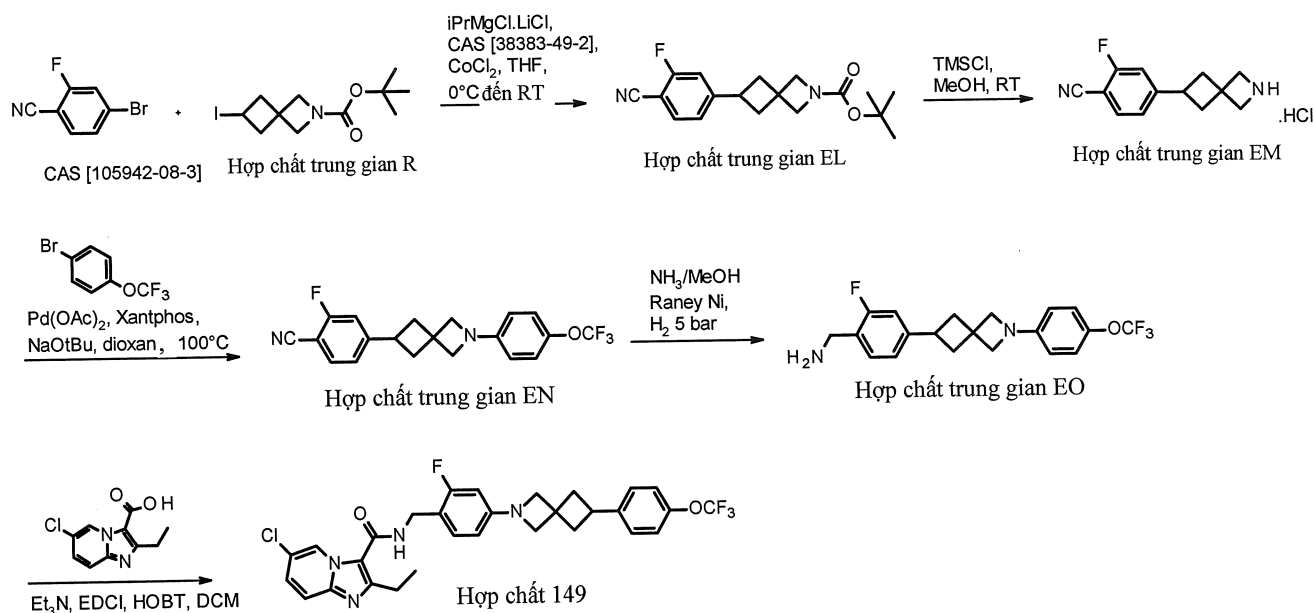
Theo đó, hợp chất trung gian EK được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DL bắt đầu từ hợp chất trung gian EJ tạo ra 0,559 g dưới dạng chất rắn màu xanh lam, 74%.

Điều chế hợp chất 148

Hợp chất 148 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 117 (bằng cách sử dụng triethylamin thay cho DIPEA), bắt đầu từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian EK. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g, Grace, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/(EtOAc /MeOH) (9:1) từ 85/15 đến 40/60) để tạo ra 0,285 g hợp chất 148 dưới dạng chất rắn màu trắng (70%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,38 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,50 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,42 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,85 (s, 4 H), 2,99 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,84 (t, J = 12,6 Hz, 4 H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 149



Điều chế hợp chất trung gian EL

$i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 1,3 M (7,14 mL, 9,28 mmol) được bổ sung vào dung dịch 2-fluoro-4-brombenzonitril trong THF khan (25 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N_2 . Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ dưới dòng N_2 , trước khi được đưa vào bằng ống thông (khoảng 30 phút) vào dung dịch của hợp chất trung gian R và N1,N1,N2,N2-tetrametylcyclohexan-1,2-diamin (CAS [38383-49-2], 0,063 g, 0,37 mmol) và CoCl_2 (0,04 g, 0,31 mmol) trong THF khan (25 mL) trong môi trường N_2 , ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, sau đó được làm dừng bằng nước. EtOAc được bổ sung, lớp nước này được tách và được chiết bằng EtOAc (2x). Lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối biển, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH chuẩn, 30 μm , 80 g, Interchim, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/EtOAc từ 95/5 đến 60/40; sau đó C18 hình cầu, 25 μm , 120 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ 20% (NH_4HCO_3 chứa nước 0,2%), 80% MeCN đến 100% MeCN) để tạo ra 0,933-g hợp chất trung gian EL dưới dạng chất rắn màu trắng, 95%.

Điều chế hợp chất trung gian EM

Theo đó, hợp chất trung gian EM được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DJ bắt đầu từ hợp chất trung gian EL tạo ra 0,608 g dưới dạng chất rắn màu trắng, 74%.

Điều chế hợp chất trung gian EN

Theo đó, hợp chất trung gian EN được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DW bắt đầu từ hợp chất trung gian EM và 4-bromtriflometoxybenzen, tạo ra 0,478 g dưới dạng chất rắn màu trắng, 44%.

Điều chế hợp chất trung gian EO

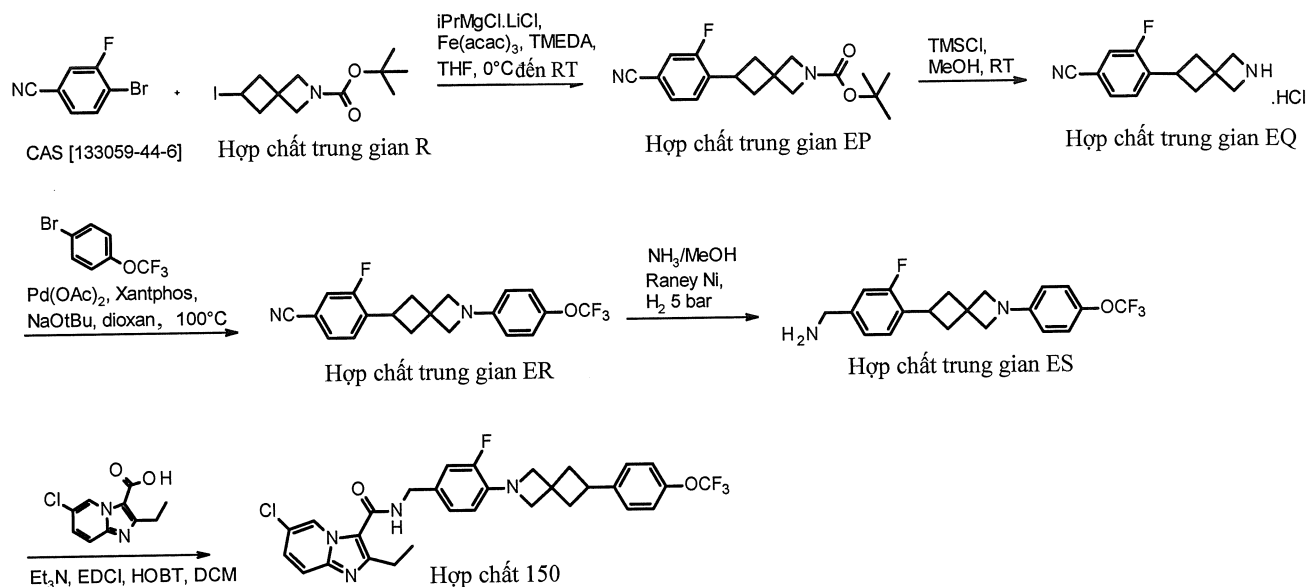
Theo đó, hợp chất trung gian EO được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DL bắt đầu từ hợp chất trung gian EN tạo ra 0,18 g dưới dạng chất rắn màu xanh lam, 89%.

Điều chế hợp chất 149

Hợp chất 149 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 131, bắt đầu từ axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5], và hợp chất trung gian EO. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 24 g, Grace, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/(EtOAc /MeOH) (9:1) từ 95/5 đến 50/50; sau đó C18 hình cầu, 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ 50% (NH_4HCO_3 chứa nước 0,2%), 50% MeCN đến 100% MeCN sau đó 100% MeCN) để tạo ra 0,148 g hợp chất 149 dưới dạng chất rắn màu trắng (41%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,06 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,46 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,15 - 7,06 (m, 4 H), 6,45 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,54 (br d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,44 (quin, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,98 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,59 - 2,55 (m, 2 H), 2,32 - 2,28 (m, 2 H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 150



Điều chế hợp chất trung gian EP

iPrMgCl.LiCl 1,3M (10,5 mL, 13,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch 4-brom-3-fluorobenzonitril (1,39 g, 6,96 mmol) trong THF khan (8 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N₂. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ dưới dòng N₂. Dung dịch này được bổ sung từng giọt qua 1 giờ vào dung dịch của hợp chất trung gian R (0,75 g, 2,32 mmol), Fe(acac)₃ (0,082 g, 0,23 mmol) và TMEDA (0,84 mL, 5,57 mmol) trong THF khan (15 mL) trong môi trường N₂, ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, sau đó được làm dừng bằng NH₄Cl. EtOAc và nước được bổ sung, lớp nước này được tách và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối biển, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 µm, 50 g, Merck, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/EtOAc từ 100/0 đến 65/35) để tạo ra 0,391 g hợp chất trung gian EP dưới dạng chất rắn màu vàng (53%).

Điều chế hợp chất trung gian EQ

Theo đó, hợp chất trung gian EQ được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian EM bắt đầu từ hợp chất trung gian EP tạo ra 0,325 g dưới dạng gồm màu xanh lục, định lượng.

Điều chế hợp chất trung gian ER

Theo đó, hợp chất trung gian ER được điều chế theo cùng một cách như hợp

chất trung gian EN bắt đầu từ hợp chất trung gian EQ và 4-bromotriflometoxybenzen, tạo ra 0,385 g dưới dạng chất rắn màu trắng, 81%.

Điều chế hợp chất trung gian ES

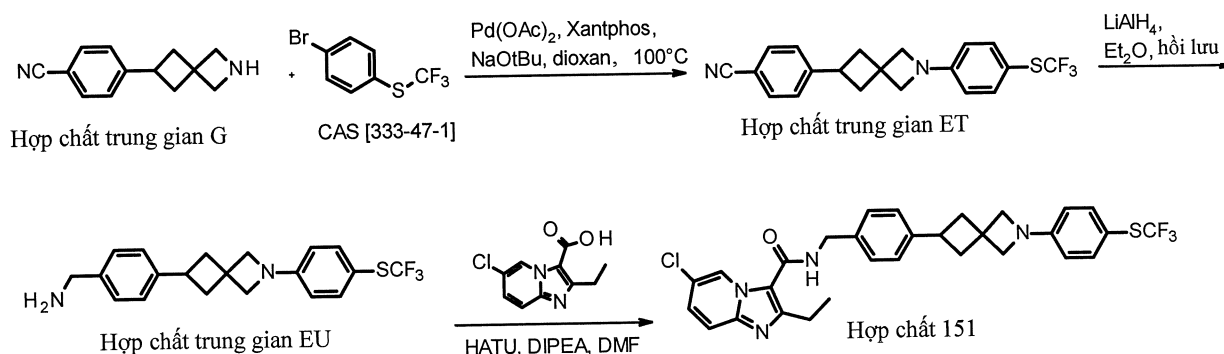
Theo đó, hợp chất trung gian ES được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian EO bắt đầu từ hợp chất trung gian ER tạo ra 0,229 g dưới dạng chất rắn màu xám, 59%.

Điều chế hợp chất 150

Hợp chất 150 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 149, bắt đầu từ axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5] và hợp chất trung gian ES. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 24 g, Grace, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/(EtOAc /MeOH) (9:1) từ 95/5 đến 50/50) để tạo ra 0,289 g hợp chất 150 dưới dạng chất rắn màu trắng (84%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,48 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,19 - 7,11 (m, 4 H), 6,45 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,51 (br d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,57 (quin, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,00 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,61 - 2,56 (m, 2 H), 2,37 - 2,31 (m, 2 H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 151



Điều chế hợp chất trung gian ET

Theo đó, hợp chất trung gian ET được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DQ bắt đầu từ hợp chất trung gian G và 1-Brom-4-(Triflometylthio) Benzen CAS [333-47-1] tạo ra 0,37 g dưới dạng chất rắn màu đỏ, 60%.

Điều chế hợp chất trung gian EU

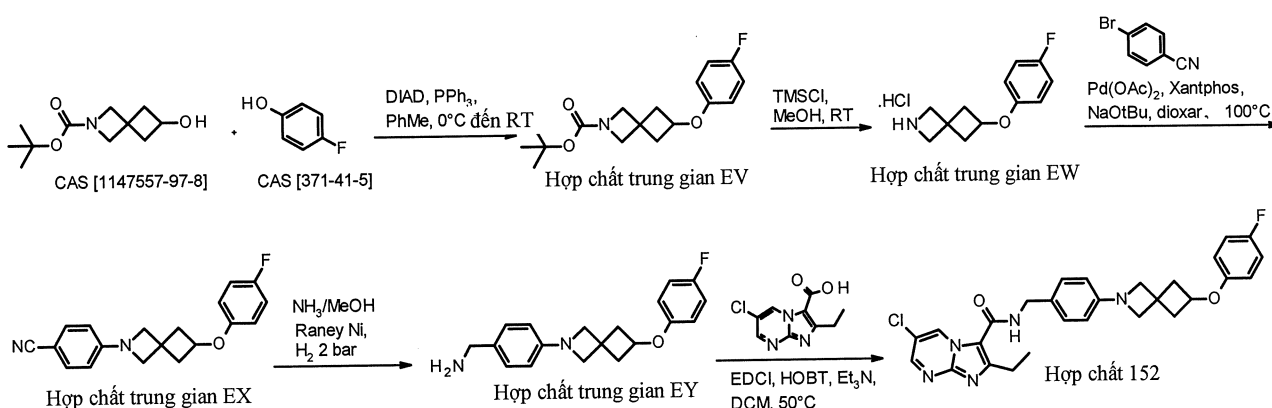
Hợp chất trung gian ET (0,32 g, 0,855 mmol) được bổ sung từng phần vào huyền phù của LiAlH_4 (0,04 g, 1,05 mmol) trong Et_2O khô (8 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng sau đó được hồi lưu trong 3 giờ, và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hấp thụ trong MeOH và được lọc qua đệm Celite®. Bánh lọc này được rửa bằng MeOH và sản phẩm lọc được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,328 g hợp chất trung gian EU dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (định lượng).

Điều chế hợp chất 151

Hợp chất 151 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 150, bắt đầu từ axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5] và hợp chất trung gian EU. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 30 g, Merck, tải khô (Celite®), gradien pha động heptan/ EtOAc từ 90/10 đến 10/90) để tạo ra 0,189 g hợp chất 151 dưới dạng chất rắn màu trắng (41%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,47 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,41 (m, 3 H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 6,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,50 (br d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,32 (quin, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 2,99 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,66 - 2,62 (m, 2 H), 2,33 - 2,27 (m, 2 H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 152



Điều chế hợp chất trung gian EV

Dung dịch DIAD (0,74 mL, 3,75 mmol) trong toluen (5 mL) được bổ sung vào dung dịch 6-oxo-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (CAS [1147557-97-8], 0,8 g, 3,75 mmol), 4-flophenol (0,421 g, 3,75 mmol) và triphenylphosphin (1,48 g, 5,63 mmol)

trong toluen (35 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm 4-flophenol (0,21 g, 1,88 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô, sau đó được hòa tan trong lượng tối thiểu ete dietyl và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Lượng lớn heptan dư được bổ sung và hỗn hợp tạo thành được làm bay hơi trong chân không gây ra sự kết tủa PPh₃O, được lọc và được rửa bằng ete dietyl. Sản phẩm lọc được làm bay hơi đến khô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 µm, 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động: heptan/EtOAc từ 90/10 đến 50/50) để tạo ra 1,07 g hợp chất trung gian EV là chất rắn màu vàng (không thu được dạng tinh khiết mà được tiến hành nguyên dạng ở bước kế tiếp).

Điều chế hợp chất trung gian EW

Dung dịch của hợp chất trung gian EV (0,945 g, 3,08 mmol) và clotrimetylsilan (1,95 mL, 15,4 mmol) trong metanol khan (31 mL) được khuấy trong môi trường N₂ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được tán nhỏ trong Et₂O, được lọc và được làm khô để tạo ra 0,543 g hợp chất trung gian EW dưới dạng chất rắn màu be (85%).

Điều chế hợp chất trung gian EX

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian EW (0,393 g, 1,90 mmol), 4-brombenzonitril (0,518 g, 2,84 mmol) và natri t-butoxit (0,729 g, 7,59 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) được loại khí trong môi trường N₂. Sau đó, paladi axetat (0,043 g, 0,190 mmol) và Xantphos (0,11 g, 0,190 mmol) được bổ sung, hỗn hợp này được thổi lần nữa bằng N₂ và được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đệm Celite®. Bánh lọc này được rửa bằng EtOAc và sản phẩm lọc được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 µm, 80 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 50/50) để tạo ra 0,24 g hợp chất trung gian EX dưới dạng chất rắn màu vàng (41%).

Điều chế hợp chất trung gian EY

Theo đó, hợp chất trung gian EY được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian ES bắt đầu từ hợp chất trung gian EX tạo ra 0,304 g dưới dạng chất rắn

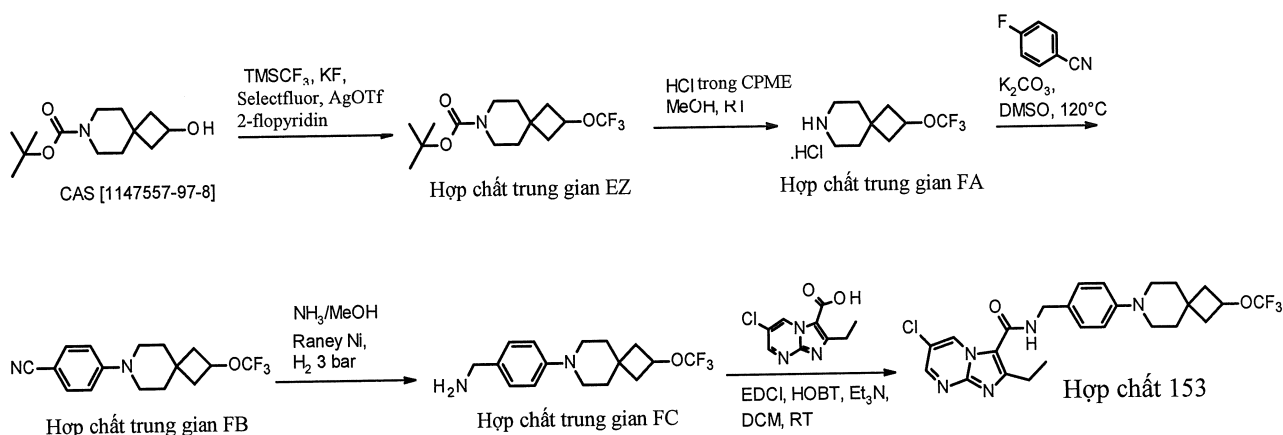
màu trắng, 97%

Điều chế hợp chất 152

Hợp chất 152 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 131 (gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C), bắt đầu từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian EY. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g Grace, tải khô (silic dioxid), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 10/90) để tạo ra 0,157 g hợp chất 152 dưới dạng chất rắn màu vàng (67%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,49 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,10 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,86 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 2 H), 6,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,63 (quin, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 4,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,99 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,75-2,72 (m, 2 H), 2,26-2,22 (m, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 153



Điều chế hợp chất trung gian EZ

Bạc triflat (4,79 g, 18,6 mmol), Selectfluor (3,30 g, 9,32 mmol), kali florua (1,44 g, 24,9 mmol) và tert-butyl 2-hydroxy-7-azaspiro[3,5]nonan-7-carboxylat (CAS [240401-28-9], 1,50 g, 6,22 mmol) được hòa tan trong etyl axetat (33 mL). 2-flopyridin (1,60 mL) và triflometyltrimetylsilan 2M (9,32 mL, 18,6 mmol) được bổ sung trong môi trường N_2 và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua Celite® và được làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 120 g, Grace, tải khô (Silic dioxid), gradien pha động: heptan/EtOAc từ 90/10 đến 80/20) để

tạo ra 0,855 g hợp chất trung gian EZ dưới dạng chất rắn màu trắng (44%).

Điều chế hợp chất trung gian FA

Hợp chất trung gian EZ (0,853 g, 2,76 mmol) được hòa tan trong metanol (21 mL) và được xử lý bằng HCl 3M trong CPME (4,6 mL, 13,8 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng này sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra 0,674 g hợp chất trung gian FA là chất rắn màu trắng (99%).

Điều chế hợp chất trung gian FB

Huyền phù của hợp chất trung gian FA (0,67 g, 3,21 mmol), 4-flobenzonitril (0,79 g, 6,45 mmol) và kali cacbonat (3,53 g, 25,5 mmol) trong DMSO (32 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3x) và nước muối biển (2x), được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều 15-40 µm, 40 g Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 70/30) để tạo ra 0,747 g hợp chất trung gian FB dưới dạng chất rắn màu trắng (70%).

Điều chế hợp chất trung gian FC

Theo đó, hợp chất trung gian FC được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian ES bắt đầu từ hợp chất trung gian FB tạo ra 0,241 g dưới dạng chất rắn màu trắng, 95%

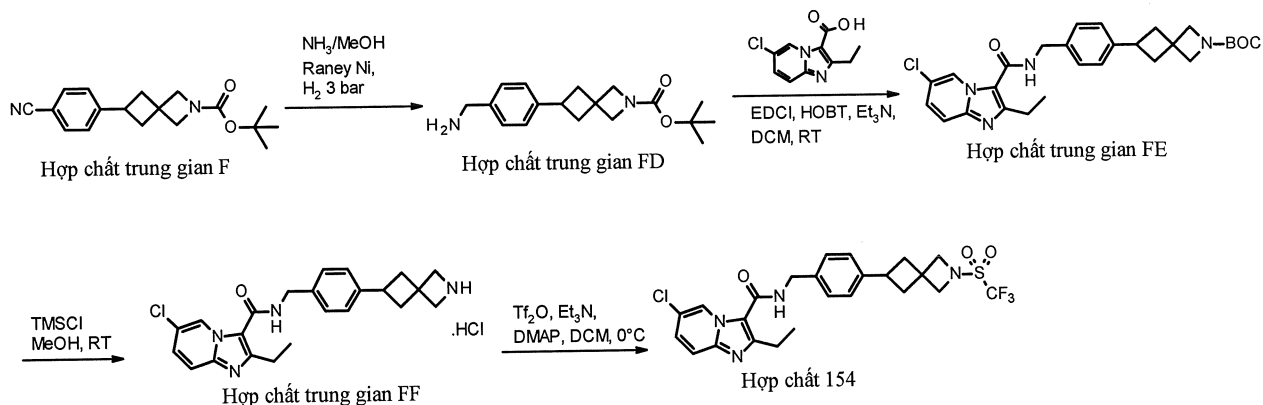
Điều chế hợp chất 153

Hợp chất 153 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 152, thu được từ hợp chất trung gian L và hợp chất trung gian 103. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 µm, 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 10/90) để tạo ra 0,222 g hợp chất 153 dưới dạng chất rắn màu vàng (59%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,39 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,50 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,89 (quin, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,09 - 3,07 (m, 2 H), 3,04 - 3,02 (m, 2 H), 3,00 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,36 - 2,32 (m, 2 H), 1,98 - 1,94 (m, 2 H), 1,66 - 1,64

(m, 4 H), 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 154



Điều chế hợp chất trung gian FD

Theo đó, hợp chất trung gian FD được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian ES thu được từ hợp chất trung gian F tạo ra 1,29 g dưới dạng chất rắn màu trắng, 81%

Điều chế hợp chất trung gian FE

Bổ sung EDCI (145 mg, 0,756 mmol) và HOBT (103 mg, 0,760 mmol) vào dung dịch axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (CAS [1216142-18-5], 0,117 g, 0,504 mmol) trong DCM (5,1 mL) và triethylamin (0,18 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hợp chất trung gian FD (0,162 g, 0,536 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (2x). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,293 g hợp chất trung gian FE là dầu không màu (định lượng), được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất trung gian FF

Bổ sung trimethylsilyl (0,37 mL, 2,94 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian FE (0,291 g, 0,572 mmol) trong metanol (5,9 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô để tạo ra 0,304 g hợp chất trung gian FF dưới dạng bột màu vàng nhạt (định lượng).

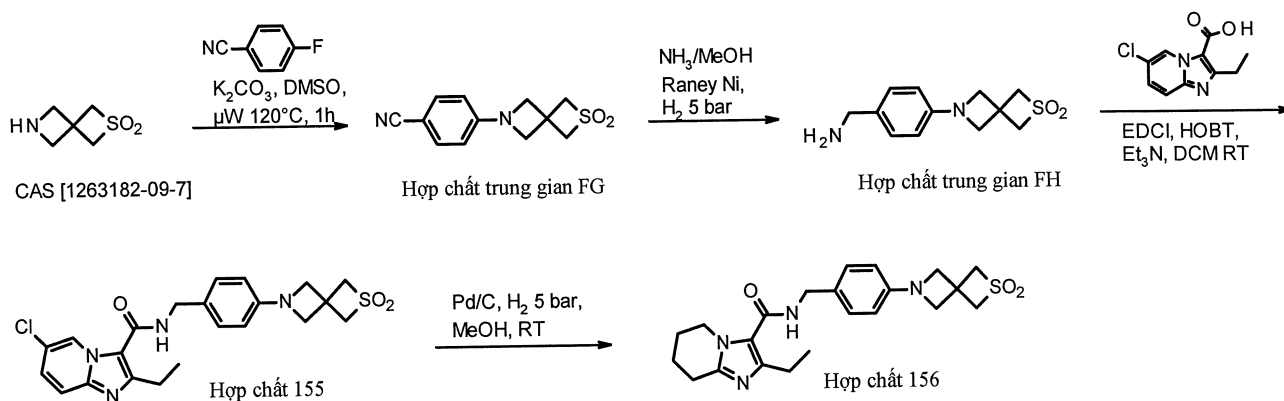
Điều chế hợp chất 154

Triflometansulfonic anhydrit (0,12 mL, 0,696 mmol) được bổ sung vào dung

dịch của hợp chất trung gian FF (155 mg, 0,348 mmol) và DMAP (2,13 mg, 17,4 μ mol) trong triethylamin (0,39 mL, 2,78 mmol) và DCM (5,3 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 6 giờ. Nước được bổ sung và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μ m, 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 10/90) để thu được 186 mg chất rắn màu vàng nhạt, được tán nhỏ trong heptan và được tinh chế bằng LC điều chế (C18 hình cầu 25 μ m, 40 g YMC-ODS-25, tải khô (Celite®), gradien pha động: $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{MeCN}$ chứa nước 0,2% từ 90/10 đến 0/100) để tạo ra 0,112 g hợp chất 154 dưới dạng chất rắn màu trắng (59%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,47 (br s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,46 (br d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,30 (br d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,20 (br d, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,49 (br d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 3,39-3,31 (m, 1 H), 2,98 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,63 - 2,58 (m, 2 H), 2,34-2,29 (m, 2 H), 1,26 (br t, J = 7,3 Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 155 và hợp chất 156



Điều chế hợp chất trung gian FG

Theo đó, hợp chất trung gian FG được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian DK thu được từ 2-Thia-6-azaspiro[3,3]heptan 2,2-dioxit CAS [1263182-09-7] và 4-flobenzonitril, tạo ra 0,206 g dưới dạng chất rắn màu trắng, 51%.

Điều chế hợp chất trung gian FH

Theo đó, hợp chất trung gian FH được điều chế theo cùng một cách như hợp chất trung gian ES thu được từ hợp chất trung gian FG tạo ra 0,208 g dưới dạng chất

rắn màu trắng, 93%.

Điều chế hợp chất 155

Hợp chất 155 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 153, thu được từ axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic CAS [1216142-18-5] và hợp chất trung gian FH. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 24 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 10/90) và tạo ra 0,252 g hợp chất 155 dưới dạng chất rắn màu trắng (69%).

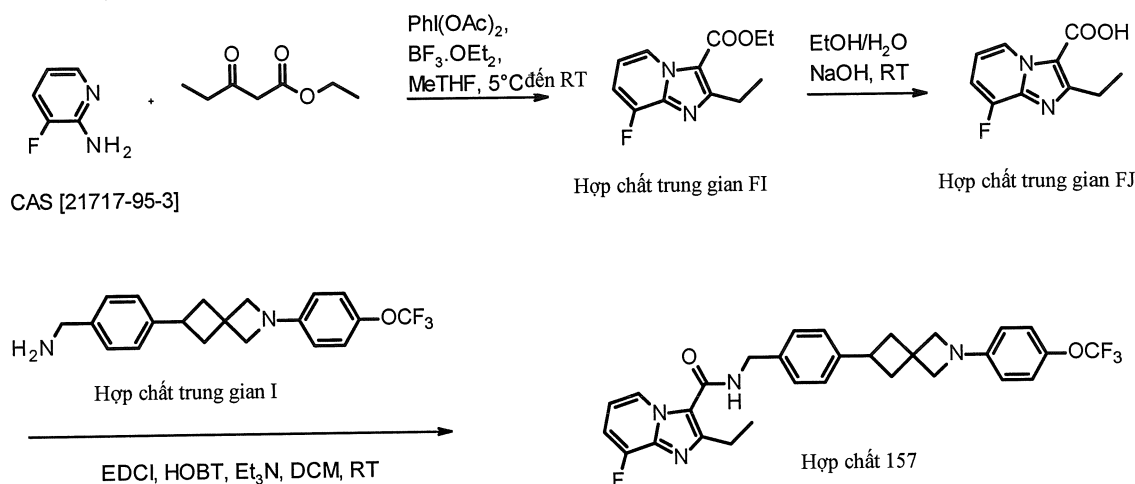
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,05 (s, 1 H), 8,40 (br s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 6,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,47 (d, $J = 1,5$ Hz, 4 H), 4,41 (br s, 2 H), 3,99 (s, 4 H), 2,96 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 1,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H)

Điều chế hợp chất 156

Dung dịch của hợp chất 155 (0,117 g, 255 μmol) trong metanol (5,6 mL) đã loại khí bằng cách sục khí N_2 trong 5 phút trước khi bổ sung Pd/C 10% (8,99 mg, 8,44 μmol). Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới 5 bar H_2 qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua đệm Celite®, được rửa bằng EtOAc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH chuẩn 15-40 μm , 24 g Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 70/30 đến 0/100 sau đó MeOH 100%) để tạo ra 0,095 g hợp chất 156 dưới dạng chất rắn màu trắng (69%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,10 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 4,46 (s, 4 H), 4,29 (br d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,98 (s, 4 H), 3,97 - 3,94 (m, 2 H), 2,71 - 2,68 (m, 2 H), 2,58 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 1,83-1,78 (m, 4 H), 1,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 157



Điều chế hợp chất trung gian FI

Dung dịch 2-amino-3-flopyridin (CAS [21717-95-3], 0,2 g, 1,78 mmol) trong Me-THF (9 mL) được làm mát xuống đến nhiệt độ 5°C . Ethyl 3-oxovaleratetyl 3-oxovalerat (0,50 mL, 3,53 mmol), iodobenzen diaxetat (0,578 g, 1,79 mmol) và bo triflorua eteat (0,024 mL, 0,089 mmol) được bổ sung liên tục. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong 2 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. EtOAc và nước bão hòa NaHCO_3 được bổ sung. Các lớp này được tách ra và lớp nước này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp này được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 120 g, Grace, tải lỏng (DCM), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 70/30) để tạo ra 0,274 g hợp chất trung gian FI dưới dạng chất rắn màu trắng (65%).

Điều chế hợp chất trung gian FJ

Bổ sung natri hydroxit (0,088 g, 2,19 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian FI (0,172 g, 0,73 mmol) trong nước (2,4 mL) và etanol (2,4 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa đến pH bằng 3 bằng HCl (3N). EtOH được làm bay hơi và phần còn lại được bazơ hóa bằng dung dịch KOH. Chất kết tủa màu trắng tạo thành được thu lại bằng cách lọc và được axit hóa bằng HCl (1M) đến pH bằng 1 và chất rắn màu trắng được lọc và được làm khô để tạo ra 0,119 g hợp chất trung gian FJ dưới dạng chất rắn màu trắng (79%).

Điều chế hợp chất 157

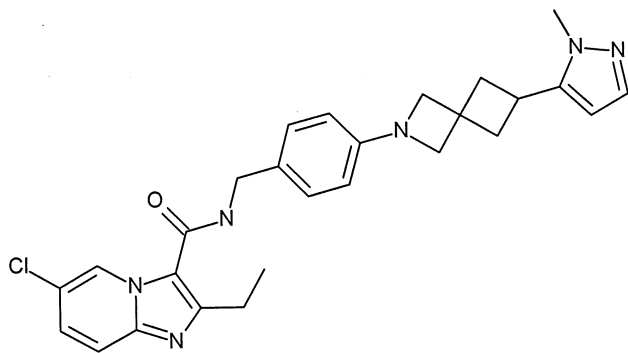
Hợp chất 157 được điều chế theo cùng một cách như hợp chất 131, thu được từ

hợp chất trung gian FJ và hợp chất trung gian I. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều, 15-40 μm , 40 g, Grace, tải khô (silic dioxit), gradien pha động heptan/EtOAc từ 90/10 đến 10/90) để tạo ra 0,091 g JNJ-65053092-AAA dưới dạng chất rắn màu trắng (42%).

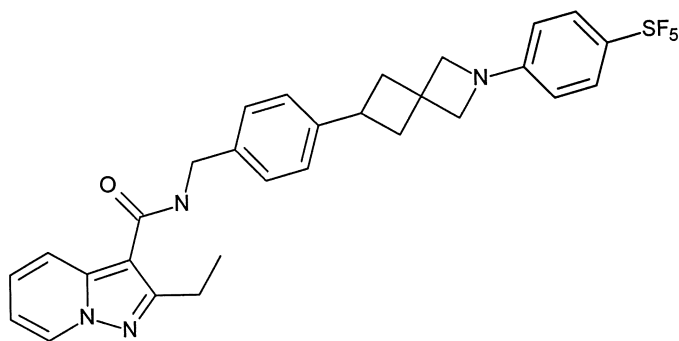
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,76 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 8,56 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,27 (m, 3 H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,00 - 6,96 (m, 1 H), 6,45 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 4,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,45-3,38 (m, 1 H), 2,99 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,60 - 2,55 (m, 2 H), 2,30 - 2,26 (m, 2 H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H)

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong bản mô tả:

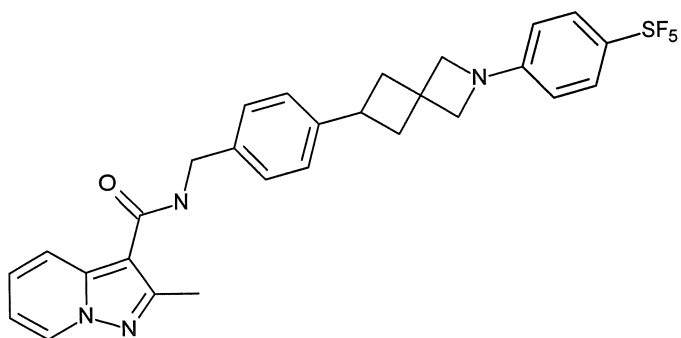
Hợp chất 158



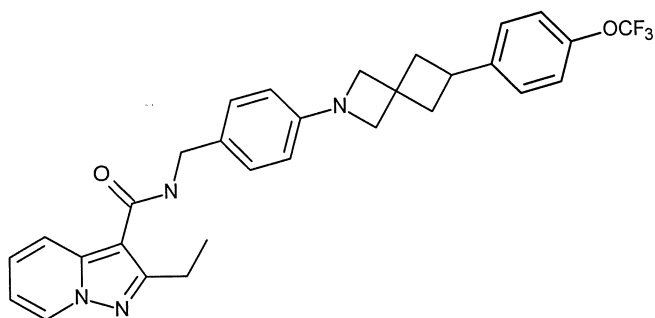
Hợp chất 159



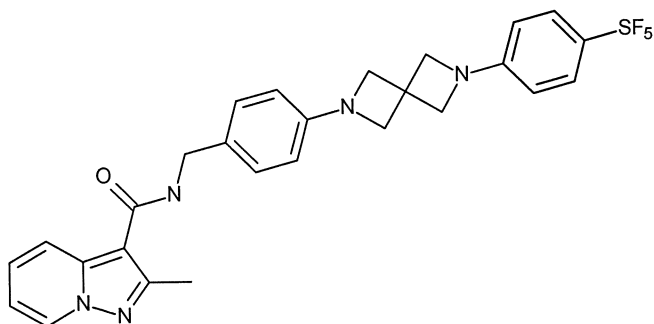
Hợp chất 160



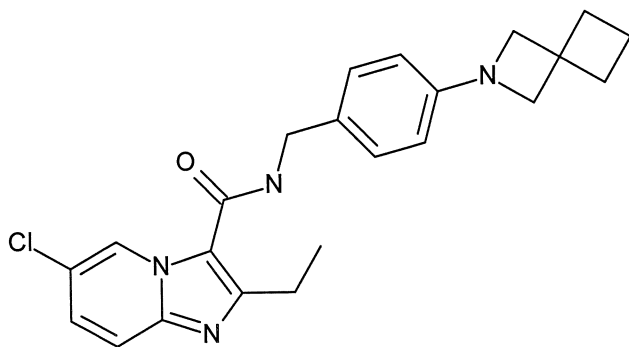
Hợp chất 161



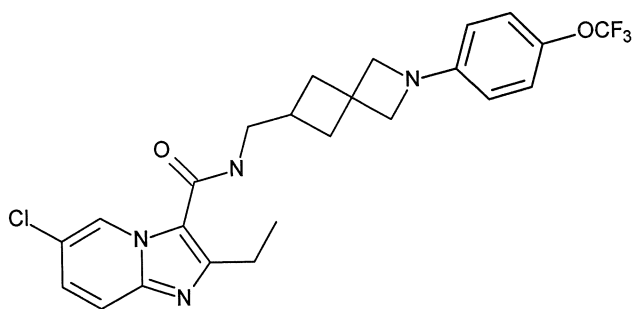
Hợp chất 162



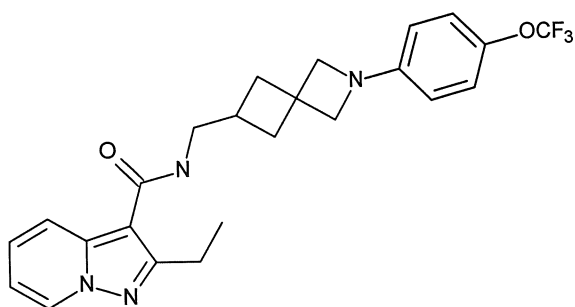
Hợp chất 163



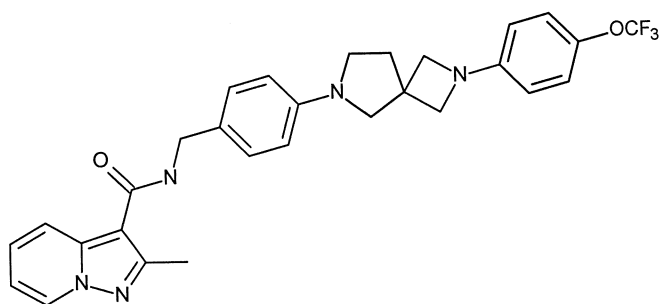
Hợp chất 164



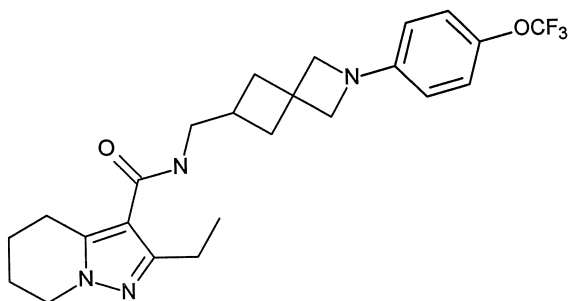
Hợp chất 165



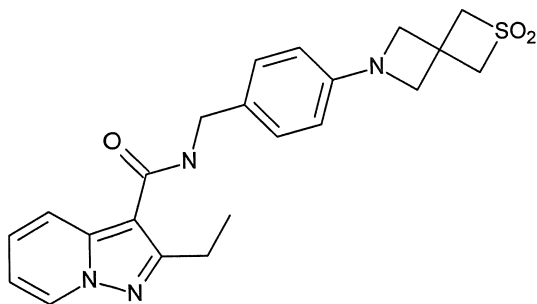
Hợp chất 166



Hợp chất 167



Hợp chất 168



Bảng dữ liệu đặc tính

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	% diện tích UV	MW chính xác	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
1		3,21	97,9	506,2	507,1	Phương pháp A
17		3,18	98,3	427,2	428,1	Phương pháp A
2		4,40	96,9	568,2	569,1	Phương pháp A
3		4,88	99,3	569,2	570,1	Phương pháp A
23		3,39	94,2	450,2	451,2	Phương pháp A
22		3,72	99,6	484,2	485,1	Phương pháp A
5		4,45	99,3	570,2	571,1	Phương pháp A
9		4,08	97,0	485,2	486,1	Phương pháp A
7		3,96	100,0	568,2	569,1	Phương pháp A
15		4,41	100,0	520,2	521,2	Phương pháp B
4		4,10	98,1	569,2	570,1	Phương pháp A
12	25°C đến 300°C /10°Cphút/40μ lAl	3,33	98,7	394,2	395,4/ 393,1	Phương pháp C
25		3,69	95,0	620,2	621,2	Phương pháp A
6		3,64	99,4	539,3	540,2	Phương pháp A
8		4,49	97,7	569,2	570,1	Phương pháp A
10		4,16	92,1	610,2	611,1	Phương pháp A
18		5,10	99,1	412,2	413,1	Phương pháp A

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	% diện tích UV	MW chính xác	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
24		3,96	96,3	526,2	527,1	Phương pháp A
13	131,37°C/ -58,88 J/g 25°C đến 350°C /10°Cphút/40µl Al	3,43	98,8	444,1	445/ 442,9	Phương pháp C
16		4,12	98,4	426,2	427,2	Phương pháp B
26		3,52	100,0	619,2	620,2	Phương pháp A
19		2,52	99,6	396,2	397,1	Phương pháp A
11		2,52	97,1	486,2	487,1	Phương pháp A
21		2,58	96,7	410,2	409/ 407	Phương pháp C
14		3,29	100,0	550,2	551,2	Phương pháp A
27	136°C (Kofler)	2,47	92,7	396,2	397,1/ 395	Phương pháp C
28		2,44	95,5	485,2	486,1	Phương pháp A
29		4,45	98,2	534,2	535,1	Phương pháp B
30	160°C (Kofler)	2,38	99,4	368,1	369/ 367	Phương pháp C
31		2,39	97,7	406,2	407,2	Phương pháp A

Dữ liệu đặc tính khác

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
28		3,78	96,6	597,2	598,1	PHƯƠNG PHÁP D
14		3,29	100,0	550,2	551,2	PHƯƠNG PHÁP

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
						D
15		4,41	100,0	520,2	521,2	PHƯƠNG PHÁP E
1		3,21	97,9	506,2	507,1	PHƯƠNG PHÁP D
7		3,96	100,0	568,2	569,1	PHƯƠNG PHÁP D
29		4,45	98,2	534,2	535,1	PHƯƠNG PHÁP E
81		3,79	100,0	454,2	455,1	PHƯƠNG PHÁP E
16		3,01	99,7	426,2	427,1	PHƯƠNG PHÁP D
4	184,57°C/-35,49 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,72	98,73	569,18	570,2/ 568,6	PHƯƠNG PHÁP F
24		3,96	96,3	526,2	527,1	PHƯƠNG PHÁP D
23		3,39	94,2	450,2	451,2	PHƯƠNG PHÁP D
26		3,52	100,0	619,2	620,2	PHƯƠNG PHÁP D
22		3,72	99,6	484,2	485,1	PHƯƠNG PHÁP D
2		4,40	96,9	568,2	569,1	PHƯƠNG PHÁP D
3		4,61	97,6	569,2	570,1	PHƯƠNG PHÁP D

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
77		2,44	95,47	485,2	486,1	PHƯƠNG PHÁP D
8		4,49	97,71	569,2	570,1	PHƯƠNG PHÁP D
9		4,08	97,02	485,2	486,1	PHƯƠNG PHÁP D
13	131,37°C/ -58,88 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,43	98,8	444,1	445/ 442,9	PHƯƠNG PHÁP F
12	xem đường cong 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μ lAl	3,33	98,7	394,2	395,4/ 393,1	PHƯƠNG PHÁP F
5	242,43°C / -52,69 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,56	98,2	570,2	571,3/ 569,5	PHƯƠNG PHÁP F
30	160°C (Kofler)	2,11	98,2	368,1	369/ 367	PHƯƠNG PHÁP F
20	xem đường cong 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μ lAl	2,38	99,4	410,2	411,1/ 409,1	PHƯƠNG PHÁP F
27	136°C (Kofler)	2,47	92,7	396,2	397,1/ 395	PHƯƠNG PHÁP F
21		2,77	99,3	408,2	409,1	PHƯƠNG PHÁP G
11		2,52	97,06	486,1	487,1	PHƯƠNG PHÁP D
18		5,1	99,14	412,2	413,1	PHƯƠNG PHÁP

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
						H
10		4,16, 4,22	92,14, 4,77	610,2	611,1, 611,1	PHƯƠNG PHÁP D
17		3,18	98,34	427,2	428,1	PHƯƠNG PHÁP D
19		2,52	99,61	396,2	397,1	PHƯƠNG PHÁP D
6		3,64	99,4	539,3	540,2	PHƯƠNG PHÁP D
31		2,39	97,7	406,2	407,2	PHƯƠNG PHÁP D
66		4,41	97,7	611,2	612,1	PHƯƠNG PHÁP D
80		4,93	100,0	582,2	583,1	PHƯƠNG PHÁP D
32		3,48	99,5	506,2	507,1	PHƯƠNG PHÁP D
79		4,86	98,7	583,2	584,1	PHƯƠNG PHÁP D
34		3,52	96,45	406,2	407,2	PHƯƠNG PHÁP E
35		4,59	98,76	510,2	511,2	PHƯƠNG PHÁP D
68	180,57°C/ -42,61 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,62	99,3	555,2	556,2/ 554,5	PHƯƠNG PHÁP F
64		3,4	98,1	492,2	493,1	PHƯƠNG PHÁP D

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
39		4,27	98,46	519,2	520	PHƯƠNG PHÁP D
40		3,72	97,68	447,2	448,1	PHƯƠNG PHÁP D
38		4,03	97,72	520,2	521,1	PHƯƠNG PHÁP D
41		2,77	98,27	491,3	492,2	PHƯƠNG PHÁP D
70		3,53	99,43	554,3	555,2	PHƯƠNG PHÁP D
43		4,02	99,14	535,0	535,1	PHƯƠNG PHÁP D
44		3,91	97,85	461,2	462,1	PHƯƠNG PHÁP D
78		3,53	99,32	411,2	412,2	PHƯƠNG PHÁP E
48		3,03	99,74	476,2	477,2	PHƯƠNG PHÁP D
49		2,93	97,41	486,2	487,2	PHƯƠNG PHÁP D
61		3	98,65	490,3	491,2	PHƯƠNG PHÁP D
46		2,83	95,62	505,3	506,2	PHƯƠNG PHÁP D
47		3,71	95	549,2	550,2	PHƯƠNG PHÁP D
51		3,67	98,3	549,6	550,1	PHƯƠNG PHÁP D
53		2,92	100,0	486,2	487,2	PHƯƠNG PHÁP

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
						D
52		3,11	93,0	500,2	501,2	PHƯƠNG PHÁP D
65		3,95	96,8	538,3	539,2	PHƯƠNG PHÁP D
69		3,79	98,8	553,3	554,2	PHƯƠNG PHÁP D
33		3,43	98,0	447,2	448,1	PHƯƠNG PHÁP D
63		5,51	95,4	507,2	508,1	PHƯƠNG PHÁP H
60		3,55	100,0	521,2	522,1	PHƯƠNG PHÁP D
71		3,55	100,0	553,3	554,2	PHƯƠNG PHÁP D
36		3,62	99,5	548,2	549,2	PHƯƠNG PHÁP D
37		4,35	98,4	509,2	510,2	PHƯƠNG PHÁP D
42		4,28	99,9	510,2	511,2	PHƯƠNG PHÁP D
45		4,16	98,8	509,2	510,1	PHƯƠNG PHÁP D
50		2,87	98,8	500,2	501,2	PHƯƠNG PHÁP D
54		3,70	99,1	507,2	508,1	PHƯƠNG PHÁP D
55		2,90	99,2	486,2	487,1	PHƯƠNG PHÁP D

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
97		4,40	99,9	549,2	550,2	PHƯƠNG PHÁP D
98		4,47	99,9	549,2	550,2	PHƯƠNG PHÁP D
99		2,85	100,0	486,2	487,2	PHƯƠNG PHÁP D
100		5,57	100,0	461,2	462,2	PHƯƠNG PHÁP H
101		3,70	100,0	522,0	522,1	PHƯƠNG PHÁP D
102		4,90	100,0	549,2	550,2	PHƯƠNG PHÁP D
103		4,97	100,0	549,2	550,2	PHƯƠNG PHÁP D
104		3,61	99,4	548,2	549,2	PHƯƠNG PHÁP D
105		3,78	100,0	501,2	502,2	PHƯƠNG PHÁP D
106		3,77	98,67	487,2	488,1	PHƯƠNG PHÁP D
107		3,75	100,0	501,2	502,2	PHƯƠNG PHÁP D
108		3,80	98,6	487,2	488,1	PHƯƠNG PHÁP D
109		3,95	96,4	500,2	501,2	PHƯƠNG PHÁP E
58		4,47	98,9	570,2	571,1	PHƯƠNG PHÁP D
67		4,39	98,9	554,2	555,1	PHƯƠNG PHÁP

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
						D
110		5,61	99,0	506,2	507,1	PHƯƠNG PHÁP H
72		4,16	99,5	568,2	569,1	PHƯƠNG PHÁP G
111		2,87	97,8	500,2	501,2	PHƯƠNG PHÁP G
73		3,61, 3,68	91,65, 7,33	569,2	570,1	PHƯƠNG PHÁP I
74		5,43	99,9	553,3	554,2	PHƯƠNG PHÁP H
112		3,74	98,9	548,2	549,2	PHƯƠNG PHÁP G
113		5,18	99,1	520,2	521,1	PHƯƠNG PHÁP J
56		4,86	96,5	550,2	551,2	PHƯƠNG PHÁP G
57		4,47	96,8	551,2	552,1	PHƯƠNG PHÁP G
59		3,67	95,3	502,2	503,1	PHƯƠNG PHÁP G
114		5,40	99,1	581,2	582,1	PHƯƠNG PHÁP G
115		5,07	98,0	509,2	510,2	PHƯƠNG PHÁP G
76	136,04°C / -55,97 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40µl Al	3,88	96,9	583,2	584,3/ 582,7	PHƯƠNG PHÁP F

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
75	183,86°C / -50,09 J/g 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μl lAl	3,89	100,0	583,2	584,3/ 582,6	PHƯƠNG PHÁP F
92	80,75°C / -33,76 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,16	100	504,2	505,1/ 503,5	PHƯƠNG PHÁP F
116		2,86	99,8	436,2	437,1	PHƯƠNG PHÁP G
84	137,48 °C / -87,44 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,06	100,0	438,2	439,1/ 437,4	PHƯƠNG PHÁP F
87	190,35°C / -55,85 J/g 25°C đến 250°C/10°Cphút/ 40μl lAl	3,61	100,0	532,2	533,2/ 531,6	PHƯƠNG PHÁP F
88	156,54°C / -49,74 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,44	97,2	533,2	534,2/ 532,4	PHƯƠNG PHÁP F
86	127,22°C / -63,46 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	2,85	96,4	439,2	440,1/ 438,3	PHƯƠNG PHÁP F
83	108,84°C / -49,64 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,86	100,0	554,2	555,2/ 613,6 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
82	190,78°C / -58,34 J/g 25°C to 350°C/10°Cphút/40μl Al	3,54	96,8	538,3	539,4/ 597,6 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
117	167,85°C / -87,32 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,48	100,0	492,2	493,1/ 491,4	PHƯƠNG PHÁP F
89	192,86°C / -45,19 J/g 25°C đến 220°C/10°Cphút/ 40μl Al	3,02	100,0	485,2	486,2/ 484,4	PHƯƠNG PHÁP F
85	147,41°C / -31,45 J/g	2,52	99,5	408,3	409,2/ 467,3 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
90	237,63°C / -116,22 J/g 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μ lAl	2,30	100,0	451,2	452,5/ 450,2	PHƯƠNG PHÁP K
91	204,21°C / -81,42 J/g 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μ lAl	2,72	100,0	513,2	514,5/ 512,3	PHƯƠNG PHÁP K
93	182,04°C / -67,31 J/g 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μ lAl	3,19	98,32	486,2	487,5/ 485,3	PHƯƠNG PHÁP K
118	201,34°C / -67,10 Jg ⁻¹ 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μ	2,39	94,45	398,1	399,4/ 397,2	PHƯƠNG PHÁP K

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
	IAI					
119	147,85°C / -51,51 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μ IAI	3	100	485,2	486,4/ 484,3	PHƯƠNG PHÁP K
120	139,57°C / -113,34 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μ IAI	3,02	100	485,2	486,5/ 484,2	PHƯƠNG PHÁP K
94	168,80°C / -55,36 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μ IAI	3,61	99,27	485,2	486,1/ 484,3	PHƯƠNG PHÁP F
95	154,23°C / -78,85 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μ IAI	2,84	100	480,2	481,4/ 497,2	PHƯƠNG PHÁP K
121	241,08°C / -75,05 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μ IAI	2,65	96,76	487,2	488,1/ 486,3	PHƯƠNG PHÁP F
122	161,23°C / -54,16 J/g 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μ IAI	2,92	96,6	486,2	487,1/ 485,4	PHƯƠNG PHÁP F
96	182,82°C / -91,28 J/g 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μ IAI	2,62	100	422,2	423,5/ 421,2	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 123	166,63°C / -55,15 J/g, 25°C đến	2,58	97,1	475,2	476,2/	PHƯƠNG PHÁP F

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
	300°C/10°Cphút/ 40μl Al (DSC: 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μlAl)				474,3	
Cpd 124	135,97°C / -75,64 J/g, 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μl Al (DSC: 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μlAl)	3,02	100,0	491,2	492,4/ 490,3	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 125	146,77°C / -81,28 Jg ⁻¹ , 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μl Al (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40μlAl)	3,35	100,0	472,2	473,1/ 471,3	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 126	187,49°C / -68,56 J/g; 289,39°C / +284,49 J/g (DSC: 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μlAl)	2,59	99,3	423,1	424/ 482,2 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 127	201,15°C / -111,61 J/g (DSC: 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μlAl)	3,39	98,7	436,2	437,1/ 495,3 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 128	160,59°C / -94,05 J/g (DSC: 25°C đến 300°C/10°Cphút/ 40μlAl)	2,97	100,0	505,2	506,1/ 504,3	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 129	188,46 °C / -42,53 J/g (DSC: 25°C đến	2,68	90,7	414,1	414,9/ 413,1	PHƯƠNG PHÁP F

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
	350°C/10°Cphút/ 40µl Al)					
Cpd 158	101,95°C / -40,87 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40µl Al)	2,93	100,0	488,2	489,1/ 487,4	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 152	xem đường cong (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40µl Al)	3,41	98,5	519,2	520,1/ 518,4	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 148	158,14°C / -65,57 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40µl Al)	3	100,0	445,1	446/ 444,3	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 133	84,29°C / -42,38 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/ 40µl Al)	3,18	100,0	473,2	474,1/ 472,3	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 159	177,08°C / -85,31 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,76	100,0	576,2	575,4/ 577,2	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 141	158,48°C / -115,36 Jg ⁻¹ 1 (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,64	98,9	520,2	521,2/ 579,5 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 142	193,19°C / -79,28 Jg ⁻¹ 1(DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,4	100,0	521,2	522,2/ 580,5 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
Cpd 131	172,76°C / -68,86 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,31	100,0	493,1	494,1/ 492,3	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 144	135,80°C / -64,11 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,51	97,8	535,2	536,2/ 594,5 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 138	105,98°C / -50,26 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,75	98,5	534,2	535,2/ 593,5 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 130	169,56°C / -68,85 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	2,91	100,0	462,2	463,5/ 521,3 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 134	188,07°C / -99,63 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	2,89	100,0	486,2	487,2/ 485,5	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 160	166,29°C / -77,23 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,52	100,0	562,2	563,4/ 621,4 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 143	130,31°C/-83,46 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	2,73	97,9	378,2	379/ 437,3	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 153	150,61°C / -64,88 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến	3,5	98,7	521,2	522,2/ 520,5	PHƯƠNG PHÁP F

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
	350°C/10°Cphút/40µl Al)					
Cpd 161	126,57°C / -47,92 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,61	100,0	534,2	535,5/ 593,3 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 162	238,06°C / -64,81 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,27	100,0	563,2	564,5/ 622,4 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 132	149,46°C / -64,76 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	2,99	100,0	486,2	487,1/ 485,4	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 163	142,39°C / -61,91 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,37	100,0	408,2	409,4/ 407,4	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 149	141,92°C / -60,55 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,98	100,0	586,2	587,4/ 585,3	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 164	165,12°C / -58,86 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,52	100,0	492,15	493,5/ 491,2	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 157	144,55°C / -60,51 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,67	99,5	552,2	553,5/ 551,4	PHƯƠNG PHÁP K

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
Cpd 139	135,21°C / -62,94 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,62	100,0	538,3	539,5/ 597,5 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 165	150,69°C / -73,99 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,4	100,0	458,2	459,2/ 457,3	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 150	144,49°C / -43,61 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	4,03	97,0	586,2	587,3/ 585,4	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 146	119,23°C / -38,89 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,88	100,0	568,2	569,5/ 627,4 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 147	151,74°C / -63,26 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,66	100,0	564,2	565,4/ 623,5 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 140	121,52°C / -62,48 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,45	99,4	472,2	473,2/ 531,6 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 154	132,95°C / -79,92 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,25	100,0	540,1	541,5/ 539,3	PHƯƠNG PHÁP K

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
Cpd 155	232,10°C / -88,86 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	2,44	100,0	458,1	459,5/ 457,2	PHƯƠNG PHÁP K
Cpd 166	156,21°C / -30,90 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	5,22	100,0	535,2	536,3/ 594,4 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 145	198,95°C / -102,61 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,42	100,0	539,3	540,4/ 598,7 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 167	164,95°C / -78,44 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,66	98,0	538,3	539,4/ 597,6 [M+CH ₃ COO]-	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 156	202,90°C / -47,56 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	2,13	100,0	428,2	429,2/ 427,4	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 136	163,21°C / -60,16 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	3,05	99,4	475,16	476,2/ 474,4	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 151	164,83°C / -27,18 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40μl Al)	4,32	98,9	584,2	585,3/ 583,5	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 135	148,28°C / -63,15 J/g (DSC: 25°C đến	3,22	98,8	474,16	475,2/ 473,4	PHƯƠNG PHÁP F

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (Kofler hoặc DSC)	LCMS				
		Rt	UV % diện tích	MW (lý thuyết)	BPM1/ BPM2	Phương pháp LCMS
	350°C/10°Cphút/40µl Al)					
Cpd 137	201,30°C / -41,79 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	3,65	98,9	550,2	551,3/ 549,5	PHƯƠNG PHÁP F
Cpd 168	183,37°C / -57,51 J/g (DSC: 25°C đến 350°C/10°Cphút/40µl Al)	2,33	100,0	424,2	425,1/ 423,1	PHƯƠNG PHÁP F

Phương pháp phân tích

LCMS

Khối lượng của một số hợp chất được ghi lại bằng LCMS (sắc ký lỏng quang phổ khối lượng). Phương pháp sử dụng được mô tả dưới đây.

Quy trình chung Phương pháp C

Phép đo Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng bơm LC, mảng điốt (DAD) hoặc đầu dò UV và cột như được chỉ định trong phương pháp tương ứng. Nếu cần thiết, các đầu dò khác được bao gồm (xem bảng phương pháp dưới đây).

Dòng từ cột được đưa qua khối phổ kế (MS) được cấu tạo có nguồn ion áp suất khí quyển. Trong kiến thức của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này để thiết lập các thông số điều chỉnh (ví dụ khoảng quét, thời gian dừng, v.v.) để thu được ion cho phép xác định trọng lượng phân tử (MW) đơn đồng vị danh nghĩa của hợp chất. Việc thu nhận dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm thích hợp.

Các hợp chất được mô tả bằng thời gian lưu thử nghiệm (Rt) và ion của chúng. Nếu không được quy định khác trong bảng dữ liệu, thì ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử cộng proton) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử mất proton). Trong

trường hợp hợp chất không thể trực tiếp ion hóa, loại sản phẩm cộng được xác định (nghĩa là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Đối với các phân tử có nhiều mẫu đồng vị (Br, Cl.), giá trị báo cáo là giá trị thu được cho khối lượng đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được đều có rủi ro thử nghiệm thường đi kèm phương pháp được sử dụng.

Dưới đây, “SQD” nghĩa là máy dò tứ cực đơn, “RT” nhiệt độ trong phòng, “BEH” hỗn hợp etylsiloxan/silica được tạo cầu, “HSS” Silica nồng độ cao, “DAD” đầu dò mảng điốt.

Bảng: Mã phương pháp LCMS (Dòng được biểu diễn theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; Thời gian chạy theo phút).

Mã phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	gradient	Dòng	Thời gian chạy
					Cột T	
<i>Phương pháp C</i>	Waters: Acquity UPLC® - DAD và Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100mm)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% A trong 0,49 phút, đến 10,5% A trong 2,18 phút, được giữ trong 1,94 phút, quay trở lại 84,2% A trong 0,73 phút, được giữ trong 0,73 phút.	0,343	6,2
					40	

Quy trình chung đối với phương pháp LCMS A và B

Phép đo sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng bơm LC, mảng điốt (DAD) hoặc đầu dò UV và cột như được xác định trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần thiết, các đầu dò khác cũng được bao gồm (xem bảng các phương pháp dưới đây).

Dòng từ cột được đưa qua khối phổ kế (MS) được cấu tạo có nguồn ion áp suất khí quyển. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này biết cách thiết lập các thông số điều chỉnh (ví dụ khoảng quét, thời gian dừng, v.v.) để thu được ion cho phép xác định trọng lượng phân tử đơn đồng vị danh nghĩa của hợp chất (MW). Việc thu nhận dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm thích hợp.

Hợp chất được mô tả bằng thời gian lưu thử nghiệm (Rt) và ion của chúng. Nếu không được quy định khác trong bảng dữ liệu, thì ion phân tử được báo cáo tương ứng

với $[M+H]^+$ (phân tử cộng proton) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử mất proton). Trong trường hợp hợp chất không thể trực tiếp ion hóa, loại sản phẩm cộng được xác định (nghĩa là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Đối với các phân tử có nhiều mẫu đồng vị (Br, Cl), giá trị báo cáo là giá trị thu được cho khối lượng đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được đều có rủi ro thử nghiệm thường đi kèm với phương pháp sử dụng.

Dưới đây, “MSD” là đầu dò chọn lọc khối lượng, “DAD” đầu dò mảng diốt.

Bảng: Mã phương pháp LCMS (Dòng được biểu diễn theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; Thời gian chạy theo phút).

Mã phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	gradient	Dòng	Thời gian chạy
<i>Phương pháp B</i>	Agilent: 1100/1200 - DAD và MSD	Agilent: TC-C18 (5µm, 2,1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	100% A trong 1 phút, đến 40% A trong 4 phút, đến 15% A trong 2,5 phút, quay trở lại 100% A trong 2 phút.	0,8	10,5
					50	
<i>Phương pháp A</i>	Agilent: 1100/1200 - DAD và MSD	Agilent: TC-C18 (5µm, 2,1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	90% A trong 0,8 phút, đến 20% A trong 3,7 phút, được giữ trong 3 phút, quay trở lại 90% A trong 2 phút.	0,8	10,5
					50	

Khi hợp chất là hỗn hợp của các chất đồng phân mà cho các pic khác nhau trong phương pháp LCMS, thì chỉ thời gian lưu của thành phần chính được đưa ra trong bảng LCMS.

Quy trình chung

Phép đo sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng bơm LC, mảng diốt (DAD) hoặc đầu dò UV và cột như được xác định trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần thiết, các đầu dò khác cũng được bao gồm (xem bảng các phương pháp dưới đây).

Dòng từ cột được đưa qua khối phổ kế (MS) được cấu tạo có nguồn ion áp suất khí quyển. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết cách để thiết lập

các thông số điều chỉnh (ví dụ khoảng quét, thời gian dừng ...) để có được ion cho phép xác định trọng lượng phân tử (MW) đơn đồng vị danh nghĩa của hợp chất. Việc thu nhận dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm thích hợp.

Hợp chất được mô tả bằng thời gian lưu thử nghiệm (Rt) và ion của chúng. Nếu không được quy định khác trong bảng dữ liệu, thì ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử cộng proton) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử mất proton). Trong trường hợp hợp chất không thể trực tiếp ion hóa, loại sản phẩm cộng được xác định (nghĩa là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Đối với các phân tử có nhiều mẫu đồng vị (Br, Cl), giá trị báo cáo là giá trị thu được cho khối lượng đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được đều có rủi ro thử nghiệm thường đi kèm phương pháp sử dụng.

Dưới đây, “SQD” nghĩa là máy dò tứ cực đơn, “RT” là nhiệt độ trong phòng, “BEH” hỗn hợp etylsiloxan/silica được tạo cầu, “HSS” Silica nồng độ cao, “DAD” đầu dò mảng điốt.

Bảng: Mã phương pháp LCMS (Dòng được biểu diễn theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; Thời gian chạy theo phút).

Mã phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	gradient	Dòng	Thời gian chạy
					Cột T	
Phương pháp F	Waters: Acquity UPLC® - DAD và Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100 mm)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% A trong 0,49 phút, đến 10,5% A trong 2,18 phút, được giữ trong 1,94 phút, quay trở lại 84,2% A trong 0,73 phút, được giữ trong 0,73 phút,	0.343	6,2
					40	
Phương pháp K	Waters: Acquity® H-Class - DAD và SQD2™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100 mm)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% A đến 10,5% A trong 2,18 phút, được giữ trong 1,96 phút, quay trở lại 84,2% A trong 0,73 phút, được giữ trong 0,73 phút,	0.343	6,1
					40	

Dưới đây, “MSD” là đầu dò chọn lọc khối lượng, “DAD” là đầu dò mảng điốt.

Bảng: Mã phương pháp LCMS (Dòng được biểu diễn theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; Thời gian chạy theo phút).

Mã phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	gradient	Dòng	Thời gian chạy
					Cột T	
Phương pháp E	Agilent: 1100/1200 - DAD và MSD	Agilent: TC-C18 (5µm, 2,1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	100% A trong 1 phút, đến 40% A trong 4 phút, đến 15% A trong 2,5 phút, quay trở lại 100% A trong 2 phút,	0,8	10,5
					50	
Phương pháp D	Agilent: 1100/1200 - DAD và MSD	Agilent: TC-C18 (5µm, 2,1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	90% A trong 0,8 phút, đến 20% A trong 3,7 phút, được giữ trong 3 phút, quay trở lại 90% A trong 2 phút,	0,8	10,5
					50	
Phương pháp H	Agilent: 1100/1200 - DAD và MSD	Waters: XBridge™ Shield RP18 (5µm, 2,1x50mm)	A: NH ₄ OH 0,05% trong nước, B: CH ₃ CN	100% A trong 1 phút, đến 40% A trong 4 phút, được giữ trong 2,5 phút, quay trở lại 100% A trong 2 phút,	0,8	10,5
					40	
Phương pháp G	Agilent: 1200 -DAD và MSD6110	Phenomenex : Luna-C18 (5µm, 2 x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	90% A trong 0,8 phút, đến 20% A trong 3,7 phút, được giữ trong 3 phút, quay trở lại 90% A trong 2 phút,	0,8	10
					50	
Phương pháp I	Agilent: 1200 -DAD và MSD6110	Phenomenex : Luna-C18 (5µm, 2 x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	70% A trong 0,8 phút, đến 10% A trong 3,7 phút, được giữ trong 3 phút, quay trở lại 70% A trong 2 phút,	0,8	10
					50	
Phương pháp J	Agilent: 1200 -DAD và MSD6110	Phenomenex : Luna-C18 (5µm, 2 x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	100% A trong 1 phút, đến 40% A trong 4 phút, đến 15% A trong 2,5 phút, quay trở lại 100% A trong 2 phút,	0,8	10

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ được

Xác định MIC đối với các hợp chất thử nghiệm kháng lại *M. tuberculosis*.

Thử nghiệm 1

Các dung dịch thích hợp của hợp chất thử nghiệm và hợp chất tham khảo được thực hiện trên đĩa 96 lỗ với môi trường 7H9. Các mẫu của chủng *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv được lấy từ các môi trường nuôi cấy trong giai đoạn sinh trưởng logarit. Các mẫu này trước tiên được pha loãng để thu được mật độ quang là 0,3 ở bước sóng 600 nm và sau đó được pha loãng 1/100, tạo ra chất cấy có khoảng 5×10^5 tạo ra các đơn vị trên mỗi lỗ. Các đĩa được ủ ở 37°C trong túi nhựa để ngăn sự hơi. Sau 7 ngày, resazurin được bổ sung vào tất cả các lỗ. Hai ngày sau, sự phát huỳnh quang được đo bằng đầu đọc Gemini EM Microplate với bước sóng kích thích 543 và bước sóng phát 590 nm và các giá trị MIC₅₀ và/hoặc pIC₅₀ (hoặc tương tự như IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀, vv) được (hoặc có thể được) tính toán.

Thử nghiệm 2

Các đĩa vi chuẩn độ bằng nhựa 96 lỗ, vô trùng, đáy tròn, được đổ đầy 100 µl môi trường nước thịt (1x) 7H9 Middlebrook. Sau đó, thêm 100 µl môi trường được bổ sung vào cột 2. Dung dịch gốc (200 x nồng độ thử nghiệm cuối cùng) của hợp chất được bổ sung ở thể tích 2 µl vào một loạt các giếng nhân đôi ở cột 2 để cho phép đánh giá ảnh hưởng của chúng đối với sự phát triển của vi khuẩn. Các pha loãng liên tiếp 2 lần được thực hiện trực tiếp trong các đĩa vi chuẩn độ từ cột 2 đến 11 sử dụng pipet nhiều đầu. Các đầu pipet được thay sau mỗi 3 lần pha loãng để giảm thiểu các sai số của pipet với các hợp chất kỵ nước cao. Các mẫu đối chứng không được xử lý với (cột 1) và không với (cột 12) chất cấy được bao gồm trong mỗi đĩa vi chuẩn độ. Khoảng 10000 CFU trong mỗi giếng của *Mycobacterium tuberculosis* (chủng H37RV), ở thể tích 100 µl trong môi trường nước thịt Middlebrook (1x) 7H9, được bổ sung vào các hàng A đến H, trừ cột 12. Cùng một thể tích môi trường nước thịt không chứa chất cấy được bổ sung vào cột 12 trong hàng A đến H. Các môi trường nuôi cấy được ủ ở 37°C trong 7 ngày trong môi trường không khí ẩm (tủ ủ có van không khí mở và thông gió liên tục). Vào ngày 7, sự phát triển của vi khuẩn được kiểm tra trực quan.

Nồng độ ức chế tối thiểu 90% (MIC₉₀) được xác định là nồng độ tại đó không nhìn thấy sự phát triển của vi khuẩn.

Thử nghiệm 3: Thử nghiệm thời gian giết

Tác dụng diệt khuẩn hoặc kìm hãm vi khuẩn của hợp chất có thể được xác định trong thử nghiệm thời gian giết sử dụng phương pháp pha loãng nước thịt. Trong thử nghiệm thời gian giết trên *Mycobacterium tuberculosis* (chủng H37RV), chất cấy ban đầu của *M. tuberculosis* là 10⁶ CFU/ml trong môi trường nước thịt Middlebrook (1x) 7H9. Các hợp chất kháng khuẩn được sử dụng ở nồng độ từ 0,1 đến 10 lần MIC₉₀. Các ống không nhận chất kháng khuẩn được dùng làm đối chứng sinh trưởng giống cây. Các ống chứa vi sinh vật và hợp chất thử nghiệm được ủ ở 37°C. Sau 0, 1, 4, 7, 14 và 21 ngày ủ, mẫu được lấy ra để xác định số lượng sống sót bằng cách pha loãng liên tiếp (10⁻¹ đến 10⁻⁶) trong môi trường Middlebrook 7H9 và cấy lên đĩa (100 µl) trên thạch Middlebrook 7H11. Các đĩa được ủ ở 37°C trong 21 ngày và số lượng khuẩn lạc được xác định. Đường cong giết có thể được xây dựng bằng cách vẽ biểu đồ log₁₀CFU trên mỗi ml theo thời gian. Tác dụng diệt khuẩn thường được định nghĩa là sự giảm 3-log₁₀ số lượng CFU trên mỗi ml so với chất cấy không được xử lý. Tác dụng chuyển tiếp tiềm năng của dược chất được loại bỏ bằng các pha loãng liên tiếp và đếm khuẩn lạc ở độ pha loãng cao nhất được sử dụng để cấy đĩa.

Thử nghiệm 4 (xem cả thử nghiệm 1 ở trên; trong thử nghiệm này, chủng *Mycobacterium tuberculosis* khác được sử dụng)

Các dung dịch thích hợp của hợp chất thử nghiệm và hợp chất tham khảo được thực hiện trên đĩa 96 lỗ với môi trường 7H9. Các mẫu của chủng *Mycobacterium tuberculosis* EH 4.0 (361.269) được lấy từ các môi trường nuôi cấy trong giai đoạn sinh trưởng tĩnh. Các mẫu này trước tiên được pha loãng để có mật độ quang là 0,3 ở bước sóng 600 nm và sau đó được pha loãng 1/100, tạo ra chất cấy khoảng 5x10⁵ đơn vị tạo khuẩn lạc trên mỗi lỗ. Các đĩa được ủ ở 37°C trong túi nhựa để ngăn sự bay hơi. Sau 7 ngày, resazurin được bổ sung vào tất cả các lỗ. Hai ngày sau đó, sự phát huỳnh quang được đo bằng đầu đọc Gemini EM Microplate với bước sóng kích thích 543 nm và bước sóng phát 590 nm và các giá trị MIC₅₀ và/hoặc pIC₅₀ (hoặc tương tự như IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀, vv) (hoặc có thể) tính toán. Các giá trị pIC₅₀ có thể được ghi lại dưới đây theo µg/mL.

Kết quả

Hợp chất theo sáng chế/ví dụ, ví dụ khi được kiểm tra trong thử nghiệm 1 hoặc thử nghiệm 2 nêu trên, thường có thể có giá trị IC_{90} từ 0,01 đến 10 $\mu\text{g/ml}$. Hợp chất theo sáng chế/ví dụ, ví dụ khi được kiểm tra trong thử nghiệm 1 hoặc thử nghiệm 2 được mô tả ở trên, thường có thể có một pIC_{50} từ 3 đến 10 (như ví dụ từ 4,0 đến 9,0, như từ 5,0 đến 8,0)

Hợp chất của các ví dụ đã được kiểm tra trong thử nghiệm 1 mô tả ở trên (trong phần "Ví dụ được") và kết quả sau đây đã được thu nhận:

Bảng dữ liệu sinh học

Hợp chất số	pIC_{50}	pIC_{50} *	pIC_{50} **
1	8,03	7,88	
17	7,82	6,5	6,33
2	7,79	7,83	7,93
3	7,59	7,58	7,59
23	7,32	7,35	7,35
22	7,26	7,18	7,24
5	7,16	7,13	7,13
9	7,08	7,14	7,27
7	7	7,12	7,1
15	6,99	7,02	
4	6,92		
12	6,89	7,15	6,97
25	6,87	6,88	6,96
6	6,85	6,99	6,89
8	6,83	6,73	6,77

Hợp chất số	pIC_{50}	pIC_{50} *	pIC_{50} **
10	6,83	6,85	6,97
18	6,72	6,91	6,9
24	6,7	6,56	6,94
13	6,57	6,59	6,58
16	6,55	6,61	
26	6,17	6,16	6,23
19	6,1	5,94	5,97
11	5,73	5,52	5,92
21	5,61	5,98	5,86
14	5,55	5,53	
27	5,39	5,38	5,54
28	5,22	5,12	5,13
29	5,1	5,17	5,15
30	5,05	< 4,9	4,96
31	< 4,9	< 4,9	< 4,9

* và ** là các thử nghiệm nhắc lại (lần 2 và lần 3) trong thử nghiệm liên quan; có thể có độ lệch thử nghiệm quan sát thấy trong các kết quả này

Dữ liệu sinh học thêm

Hợp chất của các ví dụ đã được kiểm tra trong thử nghiệm 4 mô tả ở trên (trong

phần " Ví dụ được") và kết quả sau đây được thu nhận:

Hợp chất số	pIC ₅₀
28	8,5
14	6,4
15	6,8
1	7,0
7	7,8
29	5,1
81	8,3
16	8,0
4	8,3
24	6,6
23	7,5
26	6,4
22	7,9
2	7,3
3	8,3
77	6,1
8	7,3
9	7,9
13	7,5
12	7,5
5	7,5
30	5,1
20	6,5
27	6,4
21	7,0
11	6,1
18	7,5
10	7,5
17	7,4
19	5,9
6	7,6
31	<4,9
66	8,1
80	<4,9
32	7,4

Hợp chất số	pIC ₅₀
79	<4,9
34	<4,9
35	5,1
68	7,2
64	7,0
39	<4,9
40	<4,9
38	<4,9
41	5,1
70	6,5
43	<4,9
44	5,1
78	5,6
48	5,2
49	<4,9
61	6,2
46	5,1
47	5,2
51	5,2
53	<4,9
52	5,1
65	8,0
69	7,5
33	<4,9
63	6,5
60	7,0
71	6,5
36	5,1
37	5,4
42	5,0
45	5,1
50	<4,9
54	5,1
55	<4,9
97	<4,9

Hợp chất số	pIC ₅₀
98	<4,9
99	<4,9
100	<4,9
101	5,8
102	5,4
103	5,1
104	<4,9
105	<4,9
106	<4,9
107	<4,9
108	<4,9
109	<4,9
58	7,0
67	8,0
110	<4,9
72	8,0
111	<4,9
73	6,7
74	7,2
112	5,5
113	<4,9
56	8,2
57	8,1
59	6,5
114	4,9
115	5,5
76	7,6
75	7,8
92	6,6
116	6,5
84	7,0
87	6,6
88	6,6
86	6,8
83	7,0

Hợp chất số	pIC ₅₀
82	7,2
117	7,7
89	5,2
85	6,0
90	4,9
91	5,0
93	6,9

Hợp chất số	pIC ₅₀
118	4,9
119	6,2
120	5,0
94	7,1
95	6,8
121	5,6
122	6,1

Hợp chất số	pIC ₅₀
96	6,9
124	7,1/7,2
126	5/4,9
127	6,9/7,0
128	7,5
129	6,4/6,5

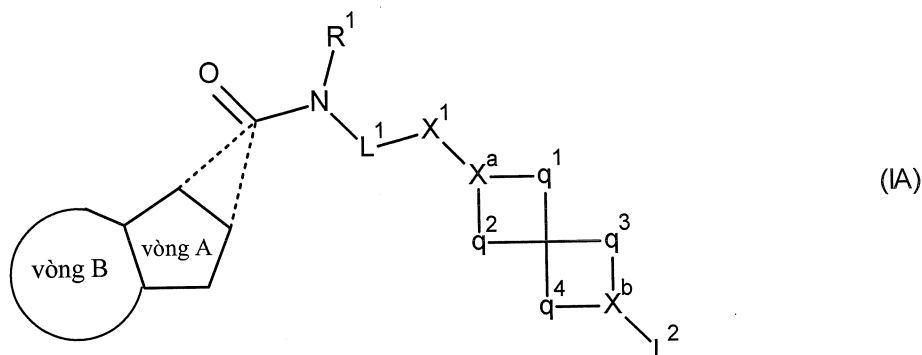
Hợp chất số	pIC ₅₀
123	5,8
125	8,7
158	6,4
152	7,8
148	7,8
133	8,7
159	7,4
141	7,5
142	6,9
131	8,3

Hợp chất số	pIC ₅₀
144	7,1
138	7,4
130	7,8
134	8,2
160	7,5
143	6,4
153	8,7
161	5,6
162	5,1
132	5,1

Hợp chất số	pIC ₅₀
163	5,1
149	8,7
164	5,1
157	5,1
139	5,1
165	5,1
150	8,7
146	6,5
147	5,9
140	5,8

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (IA) để sử dụng trong điều trị bệnh lao



trong đó:

R^1 là hydro;

L^1 là $-CH_2$;

X^1 là nhóm liên kết thơm phenylen hoặc naphtylen tùy ý (nhóm liên kết này có thể tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyl và C_{1-6} alkyl, trong đó hai gốc alkyl sau tự chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo);

X^a là $C(H)$ hoặc N ;

X^b là $C(H)$, N , O (trong trường hợp này L^2 không có mặt) hoặc $C=O$ (trong trường hợp này L^2 cũng không có mặt);

q^1 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ hoặc “-”;

q^2 là $-CH_2-$, hoặc $-CH_2-CH_2-$;

q^3 là $-CH_2-$, hoặc $-CH_2-CH_2-$;

q^4 là $-CH_2-$, hoặc $-CH_2-CH_2-$;

khi X^b là O hoặc $C=O$, thì L^2 không có mặt;

khi X^b là $C(H)$ hoặc N , thì L^2 có thể là hydro, halo, $-OR^f$, $-C(O)-R^g$, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, ví dụ nguyên tử flo) hoặc nhóm thơm (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, $-CF_3$ và/hoặc $-SF_5$), $-OC_{1-6}$ alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo), $-O$ -phenyl (tự nó tùy

ý được thế bằng halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} floalkyl và/hoặc $-OC_{1-6}$ alkyl) hoặc $-SF_5$); hoặc, khi được gắn với nitơ, nghĩa là khi X^b là N, L^2 là $-S(O)_2-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R^f là hydro, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo) hoặc nhóm thơm (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl và $-OC_{1-6}$ alkyl, trong đó hai gốc alkyl sau tự chúng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo);

R^g là hydro hoặc C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hoặc $-OC_{1-3}$ alkyl, gốc sau cũng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo) hoặc nhóm thơm (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl hoặc $-OC_{1-6}$ alkyl);

vòng A có thể được gắn với gốc amit yêu cầu (nghĩa là gốc $-C(O)-N(R^1)-$) qua một trong số hai liên kết có thể có được biểu thị bằng đường chấm chấm, các liên kết này được liên kết với vòng A ở hai nguyên tử khác nhau (của vòng đó);

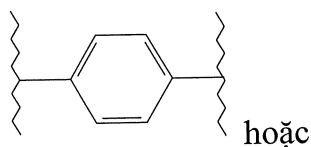
vòng A là vòng thơm 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại (tốt hơn là chứa ít nhất một nguyên tử nitơ);

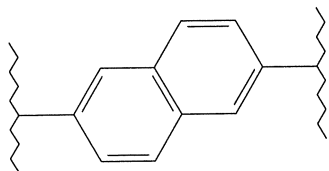
vòng B là vòng 5 hoặc 6 cạnh, có thể là thơm hoặc không thơm, tùy ý chứa một đến bốn nguyên tử khác loại (tốt hơn là được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh);

hoặc vòng A và/hoặc vòng B có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ: halo, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, ví dụ nguyên tử flo) và/hoặc $-OC_{1-6}$ alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo),

hoặc muối được dụng của nó.

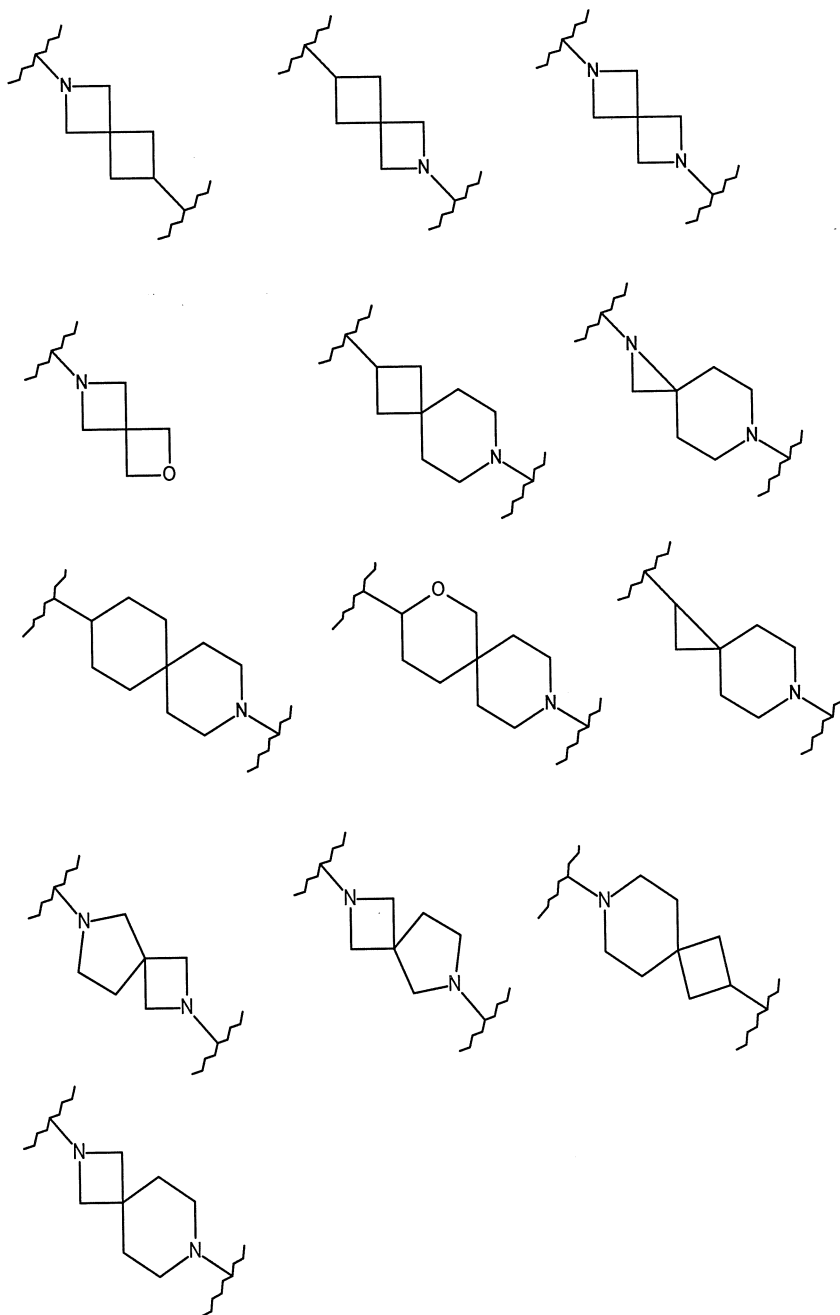
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X^1 là





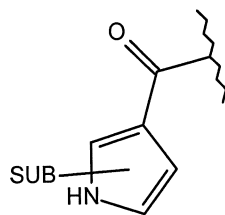
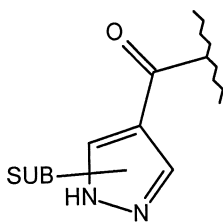
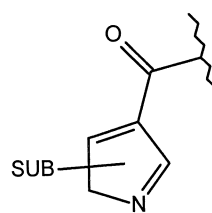
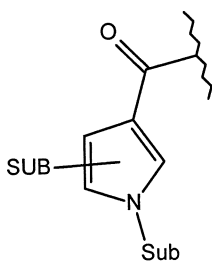
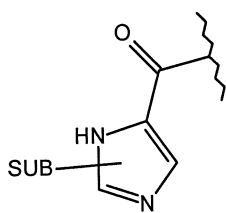
trong đó nhóm liên kết này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ flo, CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$ và $-\text{OCF}_3$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó gốc vòng spiro, nghĩa là vòng chứa X^a và X^b kết hợp có thể được biểu thị như sau:



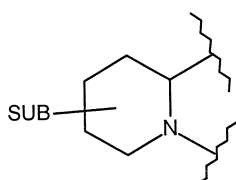
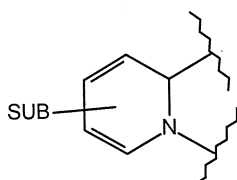
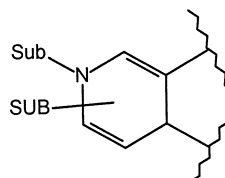
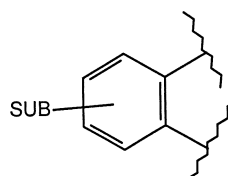
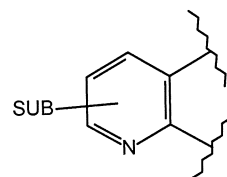
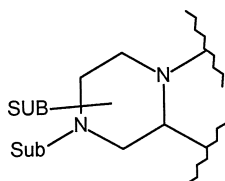
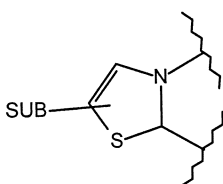
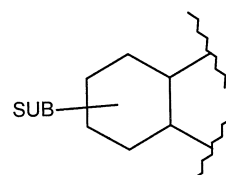
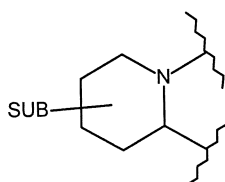
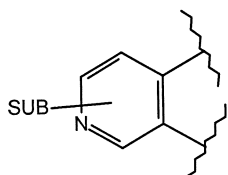
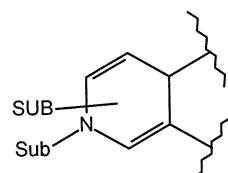
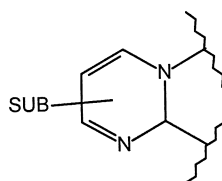
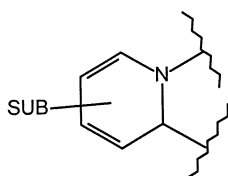
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên trong đó:

vòng A được biểu thị như sau:



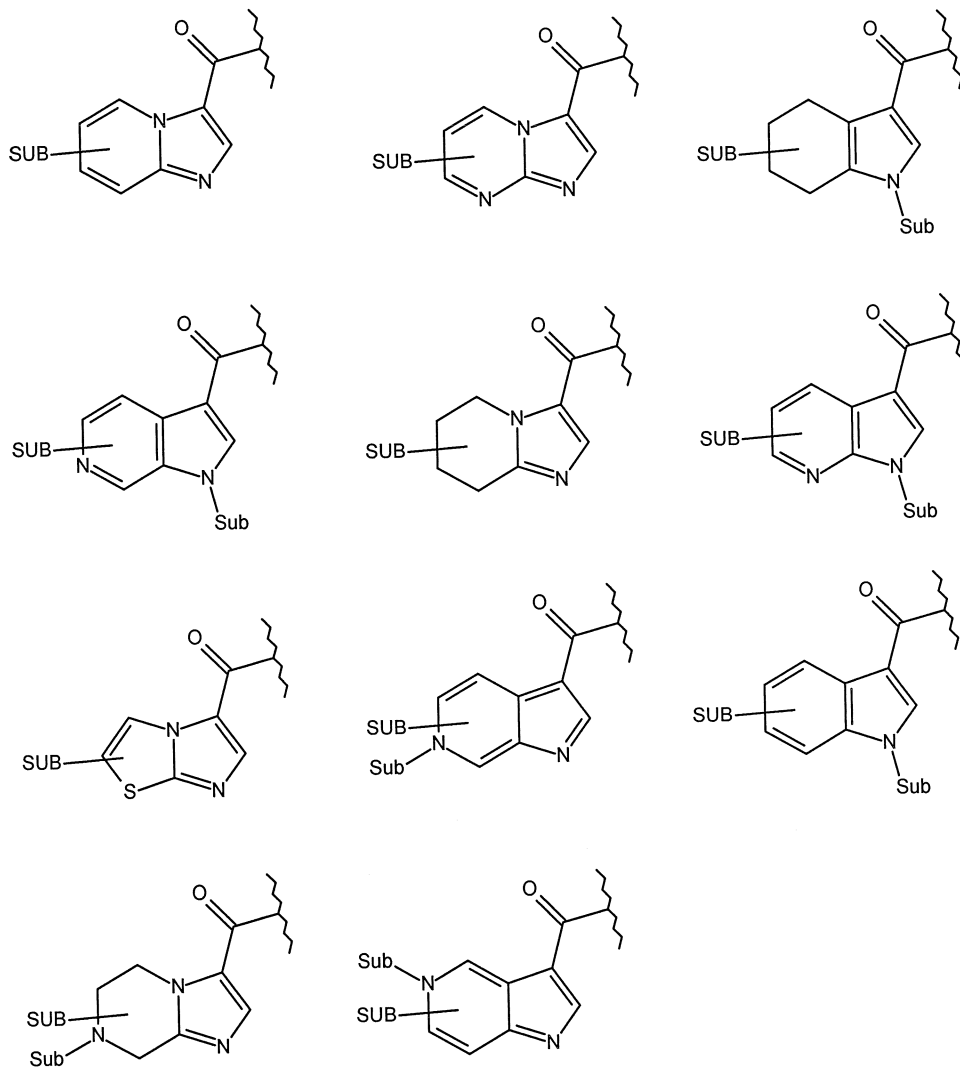
; và/hoặc

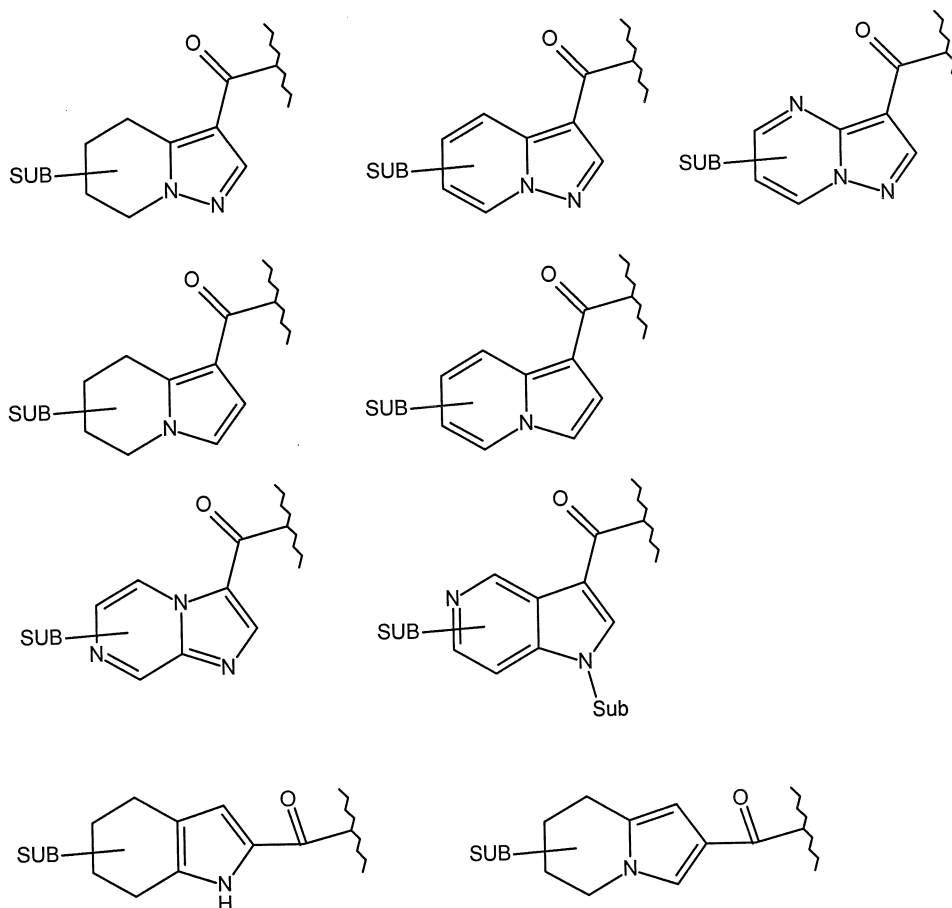
vòng B được biểu thị như sau:



trong đó “SUB” và “Sub” là một hoặc nhiều phần tử thể có thể có trên nguyên tử liên quan (ví dụ, nguyên tử cacbon hoặc nitơ).

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hệ vòng kết hợp, nghĩa là vòng A và vòng B được biểu thị như sau:





trong đó “SUB” là một hoặc nhiều phần tử thế có thể có trên vòng đôi (nghĩa là trên vòng A và/hoặc trên vòng B) và “Sub” là phần tử thế có thể có tùy ý trên nguyên tử N của vòng đôi (không được thế trong sáng chế này nghĩa là “NH”).

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

ít nhất một trong số X^a và X^b là N và gốc còn lại là C(H), N hoặc (trong trường hợp X^b) O; và/hoặc

cả X^a và X^b đều không phải là C(H).

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó L^2 là hydro, halo, -OR^f, -C(O)R^g, hoặc nhóm thơm (tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ -OC₁₋₆alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo) hoặc -SF₅, hoặc, theo cách khác là bằng halo.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R^f là C₁₋₆alkyl hoặc nhóm aryl tùy ý được thế bằng C₁₋₃alkyl (tự nó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, để tạo ra ví dụ nhóm -CF₃) và/hoặc R^g là C₁₋₃alkyl (tùy ý được thế bằng flo) hoặc phenyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó khi X^b là N và L^2

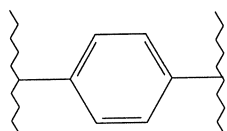
là $-S(O)_2-C_{1-6}alkyl$, thì nó là $-S(O)_2CF_3$.

10. Hợp chất có công thức (IA) theo điểm 1, trong đó:

L^1 là $-CH_2-$;

X^1 không có mặt hoặc X^1 là nhóm liên kết thơm vòng cacbon;

khi X^1 là nhóm liên kết vòng cacbon, nó là phenylen (ví dụ 1,4-phenylen), ví dụ:



ít nhất một trong số X^a và X^b là N và gốc còn lại là $C(R^c)$, N hoặc (trong trường hợp X^b) O;

vòng spiro chứa X^a và X^b có 3 đến 6 cạnh được gắn với vòng 4 đến 6 cạnh;

theo một khía cạnh, L^2 là nhóm thơm như được xác định trong điểm 1, tùy ý được thế như được xác định trong điểm 1, và/hoặc, theo khía cạnh khác L^2 là $-OR^f$ trong đó R^f là nhóm aryl như được xác định trong điểm 1, tùy ý được thế như được xác định trong điểm 1;

khi L^2 là nhóm thơm (tùy ý được thế), nó có thể là phenyl hoặc nhóm vòng khác loại 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, để tạo ra vòng pyridyl, thiazolyl hoặc triazolyl; theo phương án chính, nhóm vòng khác loại là pyridyl), trong đó phần tử thế tùy ý là như được xác định trong điểm 1;

tùy ý phần tử thế trên nhóm L^2 thơm được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, $-CF_3$, $-OC_{1-6}$ alkyl và $-OCF_3$;

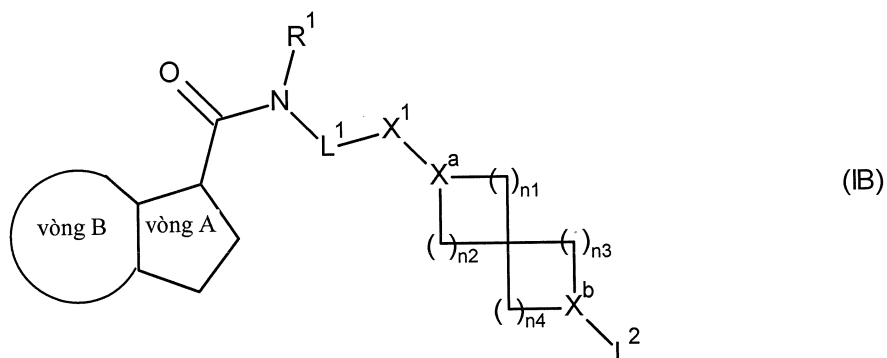
khi R^f là nhóm aryl, thì nó tốt hơn là phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl, tự nó tùy ý được thế bằng flo);

vòng A và vòng B cùng là vòng dạng vòng đôi 8 hoặc 9 cạnh (vòng A là vòng 5 cạnh và vòng B có thể là vòng 5 hoặc 6 cạnh, trong đó cả hai vòng tốt hơn là thơm) chứa ít nhất một nguyên tử nitơ (và theo phương án chính, ít nhất một nguyên tử nitơ có chung với cả hai vòng);

phần tử thế tùy ý trên vòng A và vòng B là halo, C_{1-3} alkyl và $-OC_{1-3}$ alkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất có công thức (IB) như được mô tả dưới đây:



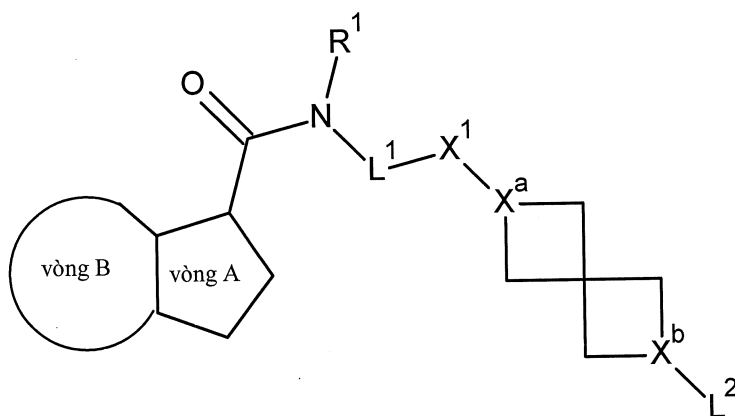
trong đó

các số nguyên là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, và trong đó:

n_1 , n_2 , n_3 và n_4 độc lập là 1;

ít nhất một trong số X^a và X^b là N và gốc còn lại là CH hoặc N;

12. Hợp chất theo điểm 11, có công thức:

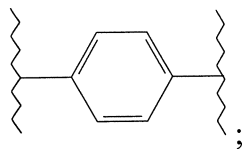


trong đó

R^1 là hydro;

L^1 là $-CH_2-$;

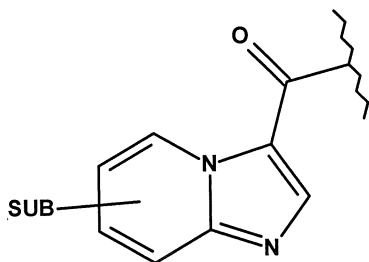
X^1 là nhóm liên kết vòng cacbon thơm mà là 1,4-phenylen:



ít nhất một trong số X^a và X^b là N và gốc còn lại là CH hoặc N;

L^2 là $-S(O)_2-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo

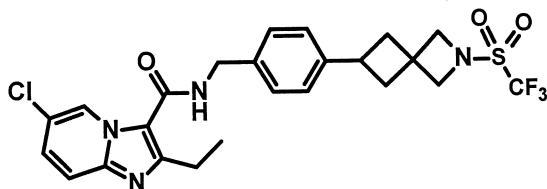
các hệ vòng được kết hợp, nghĩa là vòng A và vòng B được biểu thị như sau:



và “SUB” là các phần tử thế tùy ý trên vòng A và vòng B và là halo, C_{1-3} alkyl và $-OC_{1-3}$ alkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất:



hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và, lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 11 làm thành phần hoạt tính.

15. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và, lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm 12 làm thành phần hoạt tính.

16. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và, lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm 13 làm thành phần hoạt tính.

17. Hỗn hợp của (a) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, và (b) một hoặc nhiều chất kháng bệnh lao khác.

18. Hỗn hợp của (a) hợp chất theo điểm 12, và (b) một hoặc nhiều chất kháng bệnh lao

khác.

19. Hỗn hợp của (a) hợp chất theo điểm 13, và (b) một hoặc nhiều chất kháng bệnh lao khác.

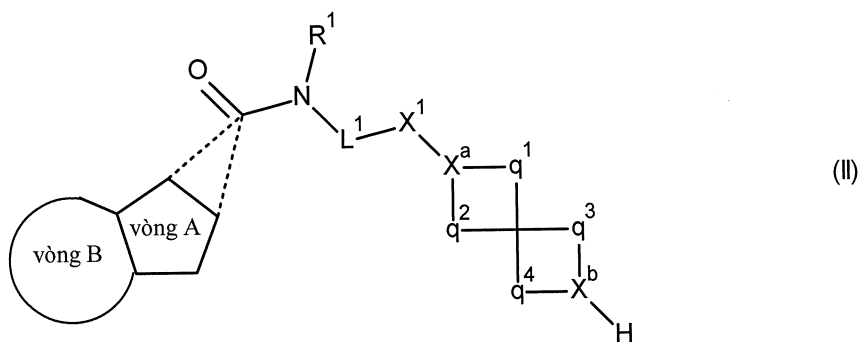
20. Sản phẩm chứa (a) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, và (b) một hoặc nhiều chất kháng bệnh lao khác, làm chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị bệnh lao.

21. Sản phẩm chứa (a) hợp chất theo điểm 12, và (b) một hoặc nhiều chất kháng bệnh lao khác, làm chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị bệnh lao.

22. Sản phẩm chứa (a) hợp chất theo điểm 13, và (b) một hoặc nhiều chất kháng bệnh lao khác, làm chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị bệnh lao.

23. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IA) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 13, quy trình này bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất có công thức (II),

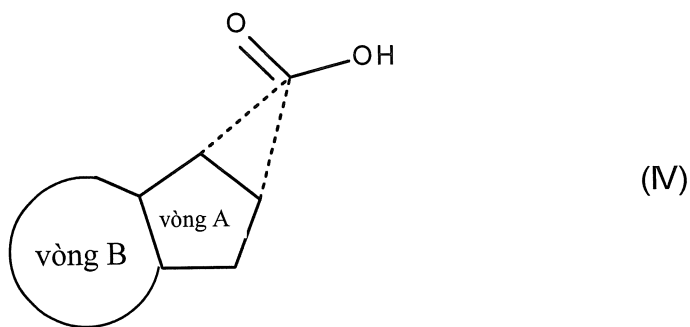


trong đó các số nguyên được xác định theo điểm 1, phản ứng với hợp chất có công thức (III),

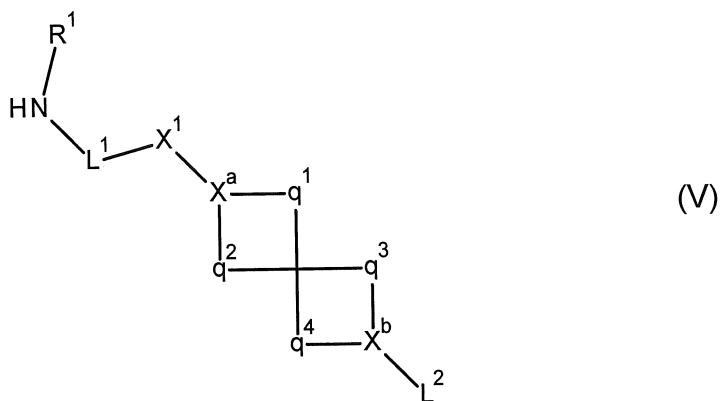


trong đó L^2 được xác định theo điểm 1 (nhưng khi L^2 không phải là hydro, halo hoặc được liên kết với O hoặc S), và LG^1 là nhóm rời chuyển thích hợp;

(ii) cho hợp chất có công thức (IV),

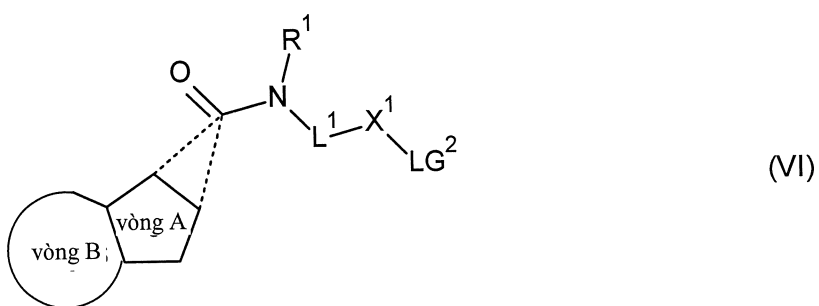


trong đó các số nguyên được xác định theo điểm 1, hoặc dẫn xuất thích hợp của nó, như dẫn xuất este của axit carboxylic, phản ứng với hợp chất có công thức (V)

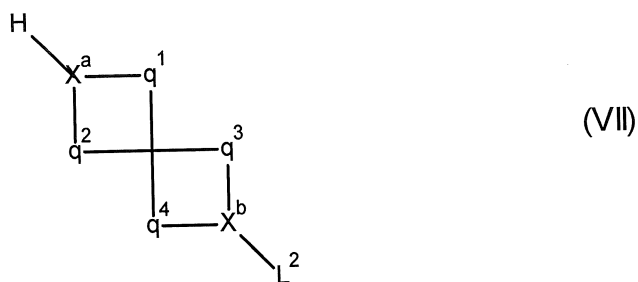


trong đó các số nguyên như được xác định ở trên, ở điều kiện phản ứng kết hợp amit;

(iii) kết hợp hợp chất có công thức (VI),

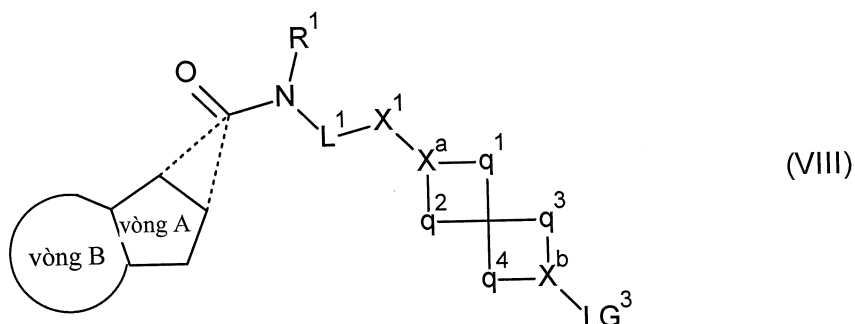


trong đó các số nguyên như được xác định theo điểm 1, và LG^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, với hợp chất có công thức (VII),



trong đó các số nguyên như được xác định theo điểm 1;

(iv) kết hợp hợp chất có công thức (VIII),



trong đó các số nguyên như được xác định theo điểm 1, và LG^3 là nhóm rời chuyển thích hợp như được nêu ở trên đối với LG^2 (và có thể cụ thể là clo, brom hoặc iot), với hợp chất có công thức (IX),



trong đó L^2 như được xác định theo điểm 1 (nhưng khi L^2 không phải là hydro, halo hoặc được liên kết với O hoặc S), và LG^4 là nhóm thích hợp.