



(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)



1-0043004

(51)<sup>2020.01</sup> C07D 401/00

(13) B

(21) 1-2020-04710

(22) 17/01/2019

(86) PCT/IB2019/050387 17/01/2019

(87) WO2019/142126 A1 25/07/2019

(30) 201841001978 17/01/2018 IN

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/12/2020 393

(73) AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED (IN)

39-40, Kiadb Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Road, Karnataka.,  
Bangalore 560100, India

(72) CHIKKANNA, Dinesh (IN); KHAIRNAR, Vinayak V. (IN); RAMACHANDRA,  
Muralidhara (US); SATYAM, Leena Khare (GB).

(74) CÔNG TY LUẬT TNHH IP MAX (IPMAX LAW FIRM)

(54) HỢP CHẤT ALKYNYLEN VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-04710

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất alkynylen được thể hiện bởi hợp chất có công thức (I), các muối có tác dụng dược dụng và các chất đồng phân lập thể của nó, và chế phẩm chứa hợp chất này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất alkynylen được thể mới có công thức (I) và các muối có tác dụng dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm có tác dụng dược dụng bao gồm các hợp chất theo sáng chế.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Ung thư được đặc trưng chủ yếu bởi sự gia tăng số lượng tế bào bất thường có nguồn gốc từ một mô bình thường nhất định, sự xâm lấn của các mô lân cận bởi các tế bào bất thường này, hoặc sự lây lan của các tế bào ác tính theo đường bạch huyết hoặc máu đến các hạch bạch huyết khu vực và đến các vị trí xa (di căn). Dữ liệu lâm sàng và các nghiên cứu sinh học phân tử cho thấy ung thư là một quá trình nhiều giai đoạn bắt đầu với những thay đổi nhỏ tiền ung thư, có thể trong một số điều kiện nhất định tiến triển thành ung thư. Tồn thương thuộc ung thư có thể tiến hóa vô tính và phát triển khả năng tăng cường xâm lấn, tăng trưởng, di căn và tính không đồng nhất, đặc biệt là trong các điều kiện trong đó các tế bào ung thư thoát khỏi sự giám sát miễn dịch của vật chủ (Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17,1 -17,12) (3<sup>rd</sup> ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Có nhiều loại ung thư đã được báo cáo trong tài liệu y khoa. Các ví dụ bao gồm ung thư phổi, đại tràng, trực tràng, tuyến tiền liệt, vú, não và ruột. Tỷ lệ mắc ung thư tiến triển khi dân số nói chung già đi, khi ung thư mới phát triển và khi dân số dễ mắc bệnh (ví dụ, những người bị nhiễm AIDS hoặc tiếp xúc quá nhiều với điều kiện môi trường khắc nghiệt) tăng. Ung thư có thể được điều trị bằng phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp hormon, liệu pháp nhắm mục tiêu và gây chết tổng hợp, tuy nhiên, những lựa chọn này để điều trị ung thư bị hạn chế và chúng cũng có tác dụng phụ quan trọng nhất. Ví dụ, trong trường hợp ung thư máu (ví dụ, u tủy nhiều chỗ), khi hóa trị thông thường thất bại và ghép tủy xương không phải là một lựa chọn thích hợp, chỉ có một vài lựa chọn điều trị có sẵn cho việc điều trị này. Do đó, có nhu cầu rất lớn đối với các phương pháp và chế phẩm mới có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhân ung thư.

Có một số ấn phẩm cho thấy sự đa dạng của các hợp chất hữu ích để làm các chất chống ung thư như WO2017177316A1 được nộp bởi 3R VALO, S.E.C., có tiêu đề "Các dẫn xuất axit aminobenzoic để sử dụng làm các chất chống viêm, các chất chống di căn và/hoặc các chất chống ung thư"; WO2016161342A2 được nộp bởi Threshold Pharmaceuticals, có

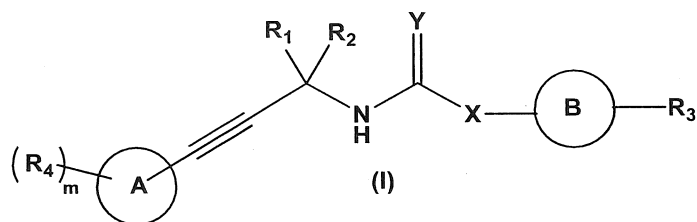
tiêu đề "Các dẫn xuất nitrobenzyl của các chất chống ung thư"; WO2008039489 A2 được nộp bởi Celgene Corporation, có tiêu đề "Các dẫn xuất quinazolinone thế năm lần và các chế phẩm chứa và các phương pháp sử dụng chúng"; WO2005047266 A1 được nộp bởi Lorus Therapeutics Inc. có tiêu đề "Các aryl imidazol và việc sử dụng chúng như là các chất chống ung thư"; EP2632916B1 được nộp bởi INST Medical W & E HALL (AU), có tiêu đề "Các chất chống ung thư mới"; đã được công bố.

Ấn phẩm của Ghorab và các đồng tác giả (Anticancer Agents Med Chem. 2017;17(10):1411-1425) có tiêu đề "Các dẫn xuất thioure mới có gốc sulfonamid làm các chất chống ung thư thông qua ức chế COX-2" mô tả hoạt động chống ung thư của các hợp chất mục tiêu đã được nghiên cứu, thông qua ức chế enzym COX-2; của Gupta MK và các đồng tác giả (World J Gastroenterol 2003; 9(6): 1144-1155) có tiêu đề "Cơ chế và quy định của nó về sự hình thành mạch do khối u" mô tả tình trạng phát triển và đánh giá của liệu pháp chống hình thành mạch trong các thử nghiệm lâm sàng ở người; của Boichuk S và các đồng tác giả (Anti-cancer Drugs, 2016, 27, No. 7, 620-34) có tiêu đề "Các etyl-2-amino-pyrol-3-carboxylat là các chất chống ung thư mạnh mới có ảnh hưởng đến phản ứng trùng hợp tubulin, gây ra sự kháng phân bào G2/M và ức chế hiệu quả sự phát triển của tế bào ung thư mô mềm in vitro" đã mô tả các hợp chất chống phân bào mới về cấu trúc cho thấy các cơ chế phân tử và tế bào phù hợp với các chất chống ung thư chống phân bào khác; của D. Rodríguez-Hernández (Eur. J. Med. Chem., 2016, 115, 257-67) có tiêu đề "Các dẫn xuất hederagenin-triazolyl mới để làm các chất chống ung thư tiềm năng", một loạt các dẫn xuất của các aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yleste và các amit của hederagenin đã được tổng hợp; của B.A. Dar và các đồng tác giả (Eur. J. Med. Chem., 2016, 111, 26-32) có tiêu đề "Tổng hợp và sàng lọc các dẫn xuất axit ursolic-benzylidin để làm các chất chống ung thư tiềm năng" mô tả hoạt động sinh học đầy hứa hẹn của axit ursolic đã dẫn đến sự biến đổi hóa học rộng rãi của nó để phát triển các chất chống ung thư mạnh hơn.

Một khía cạnh chính của điều trị ung thư là hóa trị liệu bằng cách sử dụng các chất chống ung thư. Tuy nhiên sự tiến bộ to lớn đã được thực hiện trong lĩnh vực này, vì hóa trị hiếm khi đơn giản và vẫn còn một nhu cầu chưa được đáp ứng về việc phát triển các hợp chất mới và cải tiến, và các chế phẩm để làm các chất chống ung thư hoạt động theo các cơ chế và con đường khác nhau.

#### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất các hợp chất alkynylen có công thức (I):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl;

X là N-R<sub>y</sub> hoặc không có mặt;

Y là O, S hoặc NCN;

B là aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo và oxo;

R<sub>1</sub> là alkyl; R<sub>2</sub> là hydro hoặc alkyl; hoặc R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh;

R<sub>3</sub> là -C(O)R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>, =NOR<sub>a</sub>, heteroaryl, heteroxycloalkyl hoặc (heteroxycloalkyl)alkyl-; trong đó heteroaryl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo, oxo và -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>4</sub> là alkyl, halo, haloalkyl, xyano, alkoxy, aryloxy, alkoxyaryl, hydroxyalkyl, axetylen, axyl, hydroxy, xycloalkyl hoặc -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; trong đó xycloalkyl được thế tùy ý bằng alkyl;

R<sub>a</sub> là alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo, aryl, xycloalkyl, haloalkyl, amino, amido, alkylamino, aminoalkyl, hydroxyl, xyano, alkoxy, alkoxyaryl, aryloxy, hydroxyalkyl, axit carboxylic, este, thioeste, oxo(=O) và -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>x</sub> là hydro, alkyl, alkenyl, axyl hoặc -C(O)-xycloalkyl;

R<sub>y</sub> là hydro hoặc alkyl;

R<sub>b</sub> là hydro, alkyl hoặc alkenyl;

'm' là 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm được phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), và ít nhất một tá được có tác dụng được dụng như là chất mang hoặc chất pha loãng có tác dụng được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị ung thư, trong đó phương pháp này bao gồm việc đưa lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên đây, hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc solvat, hoặc dẫn xuất có chức năng được dụng của nó, vào bệnh nhân cần điều trị ung thư.

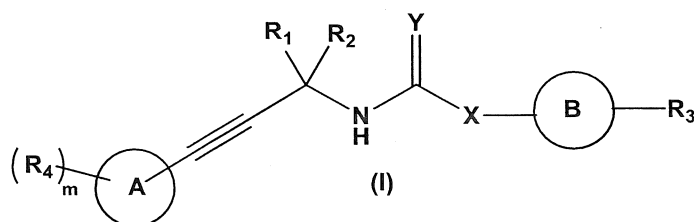
Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất alkynylen có công thức (I) để điều trị ung thư hoặc như là một tá chất/chất hỗ trợ mới trị liệu trong điều trị ung thư.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất alkynylen được thể, sau đây được gọi là các hợp chất có công thức (I), hữu ích như là các chất chống ung thư. Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm được phẩm bao gồm các hợp chất nêu trên và các dẫn xuất của chúng để làm các chất điều trị.

Mỗi phương án được đề xuất nhằm giải thích sáng chế và không nhằm giới hạn sáng chế. Trên thực tế, hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, các cải biến và các thay đổi có thể được tiến hành đối với các hợp chất, các chế phẩm và các phương pháp được mô tả ở đây mà không nằm ngoài phạm vi và nguyên lý của sáng chế. Ví dụ, các dấu hiệu được minh họa hoặc được mô tả như là một phần của một phương án nào đó có thể được áp dụng cho phương án khác để tạo ra phương án khác nữa. Do đó dự định là sáng chế bao gồm cả các cải biến và các thay đổi như vậy và các phương án tương đương của chúng. Các đối tượng, các dấu hiệu và các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả trong hoặc là hiển nhiên từ phần mô tả chi tiết dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng sự bàn luận ở đây chỉ là sự mô tả về các phương án để làm ví dụ và không được hiểu là làm giới hạn các khía cạnh rộng hơn của sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl;

X là N-R<sub>y</sub> hoặc không có mặt;

Y là O, S hoặc NCN;

B là aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo và oxo;

R<sub>1</sub> là alkyl; và R<sub>2</sub> là hydro hoặc alkyl; hoặc R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh;

R<sub>3</sub> là -C(O)R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>, =NOR<sub>a</sub>, heteroaryl, heteroxycloalkyl hoặc (heteroxycloalkyl)alkyl-; trong đó heteroaryl và heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo, oxo và -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>4</sub> là alkyl, halo, haloalkyl, xyano, alkoxy, aryloxy, alkoxyaryl, hydroxyalkyl, axetylen, axyl, hydroxy, xycloalkyl hoặc -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; trong đó xycloalkyl được thể tùy ý bằng alkyl;

R<sub>a</sub> là alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo, aryl, xycloalkyl, haloalkyl, amino, amido, alkylamino, aminoalkyl, hydroxyl, xyano, alkoxy, alkoxyaryl, aryloxy, hydroxyalkyl, axit carboxylic, este, thioeste, oxo(=O) và -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>x</sub> là hydro, alkyl, alkenyl, axyl hoặc -C(O)-xycloalkyl;

R<sub>y</sub> là hydro hoặc alkyl;

R<sub>b</sub> là hydro, alkyl hoặc alkenyl;

'm' là 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó X là NH.

Theo các phương án nhất định, X không có mặt.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó Y là O.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó A là aryl.

Theo các phương án nhất định, A là phenyl.

Theo các phương án nhất định, A là phenyl được thế bởi 'm' lần xuất hiện của R<sub>4</sub>. Theo các phương án nhất định, m là 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án cụ thể nhất định, 'm' là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó B là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo hoặc oxo.

Theo các phương án nhất định, B là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng oxo.

Theo các phương án nhất định, B là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R<sub>1</sub> là alkyl; và R<sub>2</sub> là hydro.

Theo các phương án nhất định, R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh.

Theo các phương án nhất định, R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclopentyl.

Theo các phương án nhất định, R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành xyclopropyl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R<sub>3</sub> là -C(O)R<sub>a</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> hoặc -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R<sub>3</sub> là -C(O)R<sub>a</sub>; trong đó R<sub>a</sub> là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

Theo các phương án nhất định, R<sub>a</sub> là alkenyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được

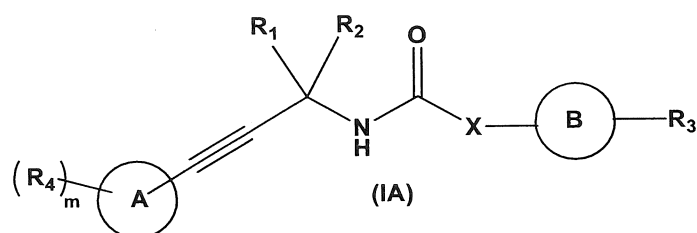
chọn từ alkyl, halo, aryl, xycloalkyl, haloalkyl, amino, amido, alkylamino, aminoalkyl, hydroxyl, xyano, alkoxy, alkoxyaryl, aryloxy, hydroxyalkyl, axit carboxylic, este, thioeste hoặc oxo(=O) hoặc  $-C(O)R_x$ .

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_3$  là heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng  $-C(O)R_x$ .

Theo các phương án nhất định,  $R_b$  là hydro, hoặc alkyl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là alkyl, halo, haloalkyl hoặc xycloalkyl, trong đó xycloalkyl được thế tùy ý bằng alkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

trong đó A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B, X và m là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IA) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó X là NH.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IA) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó A là aryl.

Theo các phương án nhất định, A là phenyl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IA) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó B là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo hoặc oxo.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IA) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó B là xycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

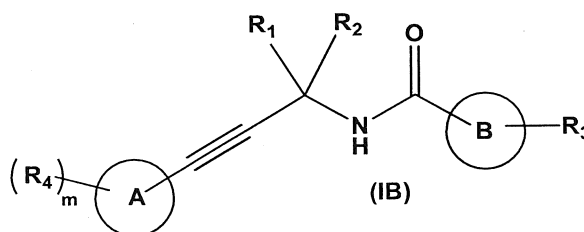
Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IA) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó B là vòng xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IA) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_3$  là  $-C(O)R_a$ ,  $-S(O)_2R_a$ ,  $-NHS(O)_2R_a$ ,  $-NR_bC(O)R_a$ , hoặc  $=NOR_a$ .

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IA) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_3$  là  $--NHS(O)_2R_a$ , hoặc  $-NR_bC(O)R_a$ ; trong đó  $R_a$ , và  $R_b$  là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IA) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là alkyl, halo, haloalkyl hoặc xycloalkyl, trong đó xycloalkyl được thế tùy ý bằng alkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IB):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

trong đó A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B, và m là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IB) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó A là aryl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IB) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó B là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo hoặc oxo.

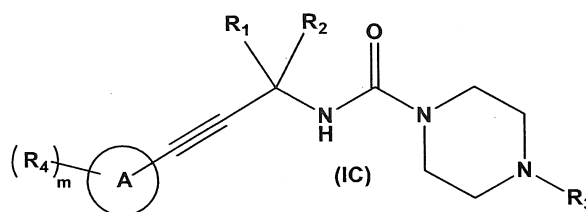
Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IB) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó B là heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo hoặc oxo.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IB) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó B là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IB) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_3$  là heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng  $-C(O)R_x$ .

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IB) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là alkyl, halo, haloalkyl hoặc xycloalkyl, trong đó xycloalkyl được thế tùy ý bằng alkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IC):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;  
trong đó A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  và m là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IC) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó A là aryl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IC) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_1$  là alkyl;  $R_2$  là hydro hoặc alkyl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IC) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_1$  và  $R_2$  cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cyclopropyl hoặc cyclopentyl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IC) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_3$  là heteroaryl, heteroxycloalkyl hoặc (heteroxycloalkyl)alkyl- được thế tùy ý.

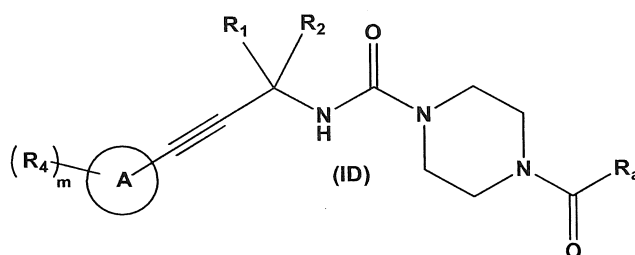
Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IC) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_3$  là heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng  $-C(O)R_x$ .

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IC) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_3$  là heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng  $-C(O)R_x$ .

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IC) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là alkyl, halo, haloalkyl hoặc xycloalkyl, trong đó xycloalkyl được thế tùy ý bằng alkyl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IC) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó 'm' là 2.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (ID):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;  
trong đó  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_a$  và 'm' là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (ID) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $A$  là aryl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (ID) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_1$  là alkyl; và  $R_2$  độc lập là hydro.

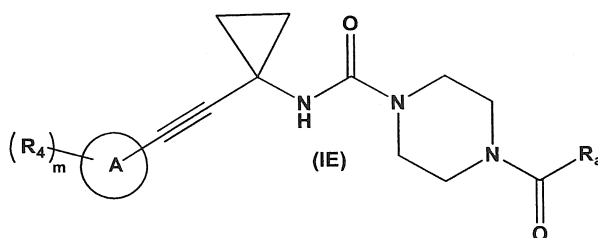
Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (ID) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_a$  là alkenyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, aryl, haloalkyl hoặc axit carboxylic.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (ID) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là alkyl, halo, haloalkyl hoặc xycloalkyl, trong đó xycloalkyl được thế tùy ý bằng alkyl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (ID) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là halo.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (ID) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $m$  là 2.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IE):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;  
trong đó A,  $R_4$ ,  $R_a$  và  $m$  là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

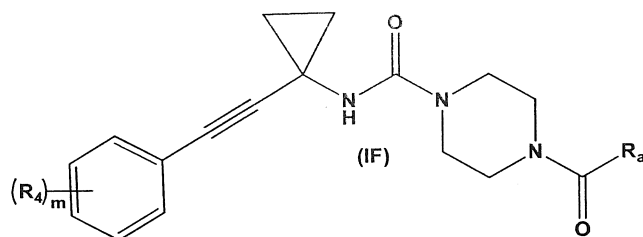
Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IE) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó A là aryl.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IE) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_a$  là alkenyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, aryl, haloalkyl hoặc axit carboxylic.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IE) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là halo.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IE) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $m$  là 2.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IF):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

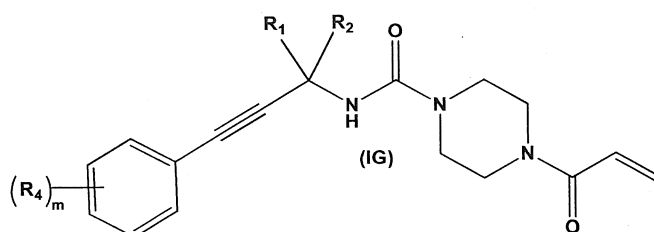
trong đó  $R_4$ ,  $R_a$  và  $m$  là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IF) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_a$  là alkenyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, aryl, haloalkyl hoặc axit carboxylic.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IF) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là halo.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IF) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $m$  là 2.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IG):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

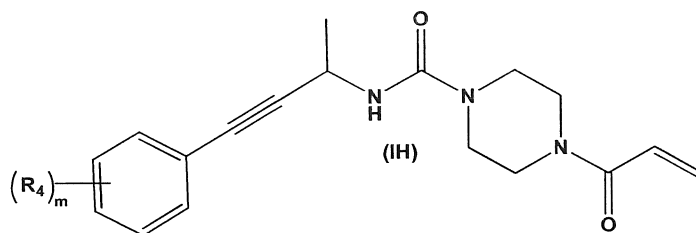
trong đó  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  và  $m$  là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IG) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_1$  là alkyl;  $R_2$  độc lập là hydro.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IG) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là halo.

Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IG) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $m$  là 2.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IH):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;  
trong đó  $R_4$  và  $m$  là như được xác định trong hợp chất có công thức (I).

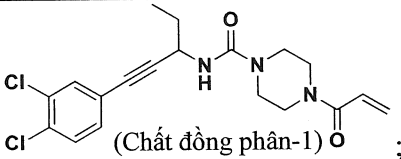
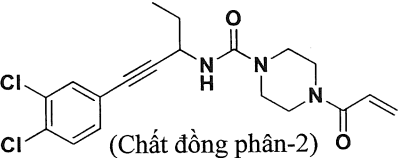
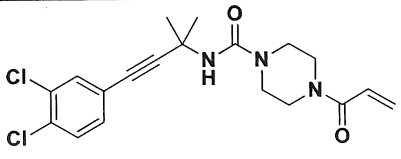
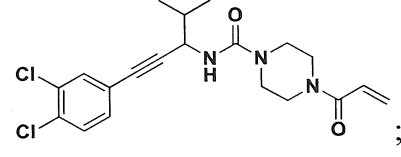
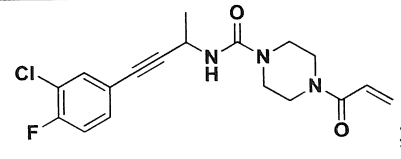
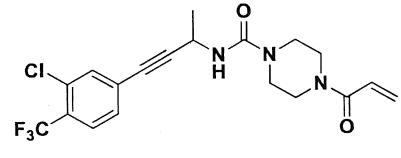
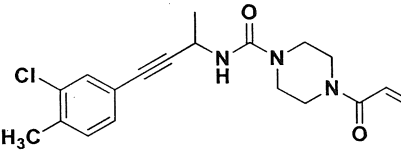
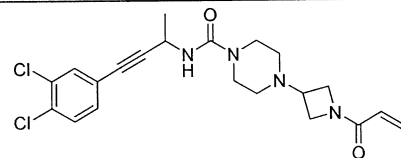
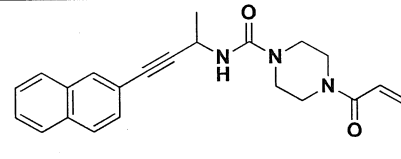
Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IH) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là halo.

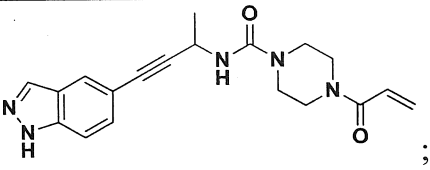
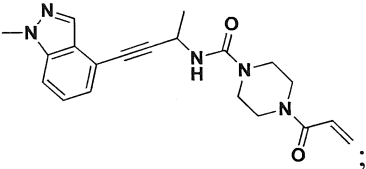
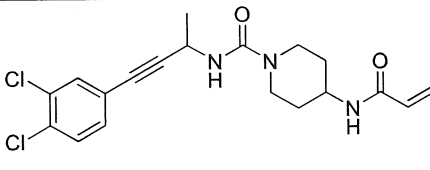
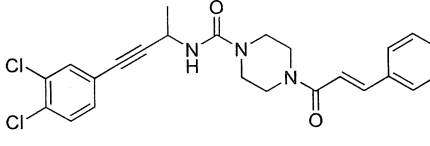
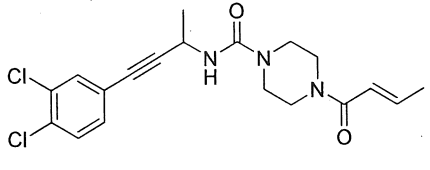
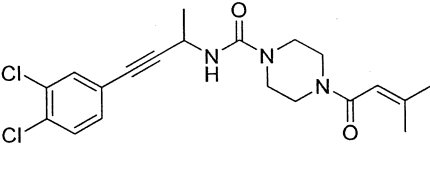
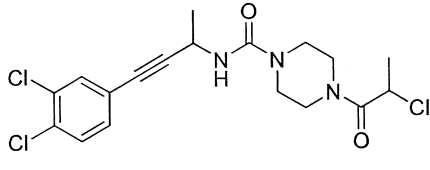
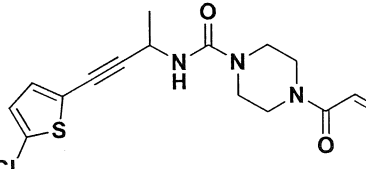
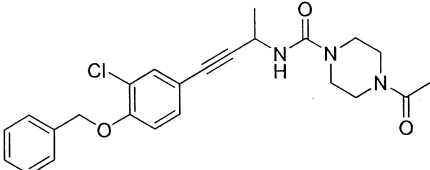
Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IH) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $R_4$  là clo.

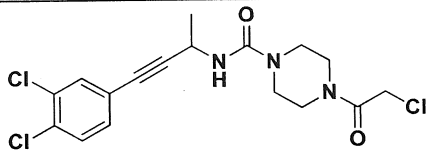
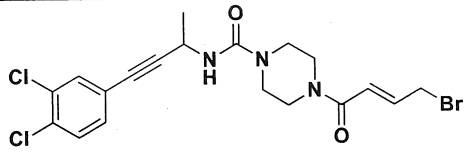
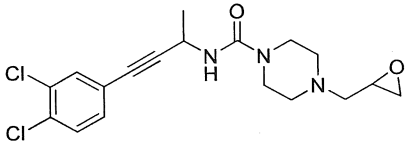
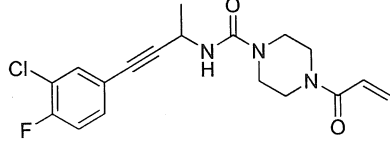
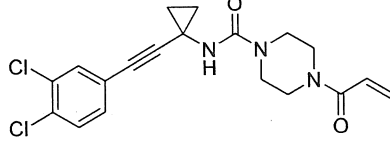
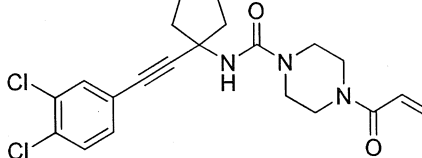
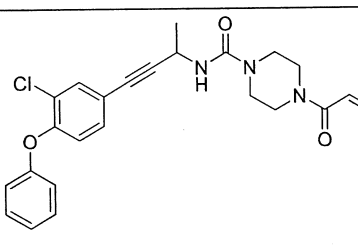
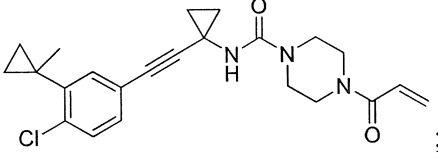
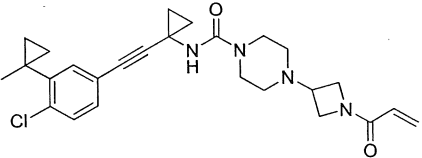
Theo một phương án, cụ thể là đề xuất hợp chất có công thức (IH) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó  $m$  là 2.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, được chọn từ:

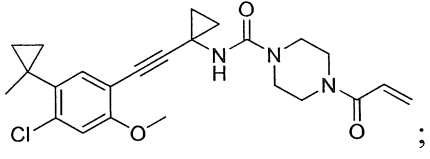
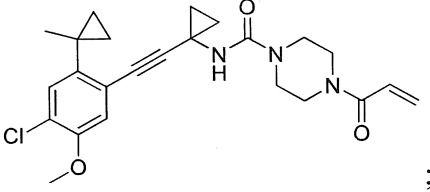
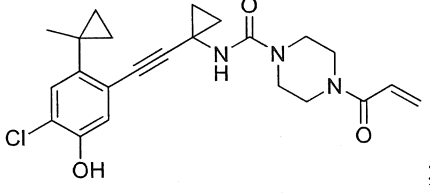
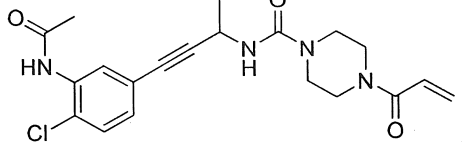
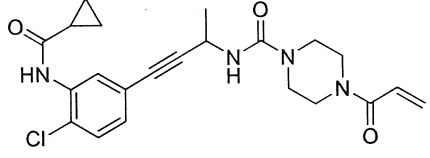
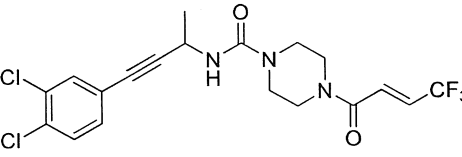
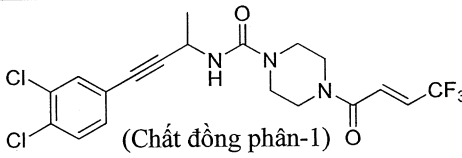
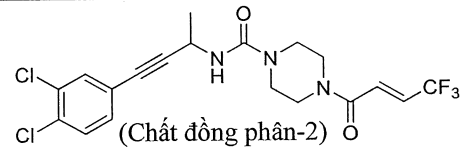
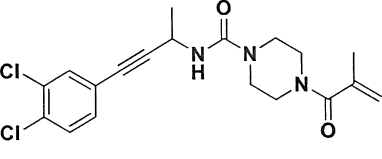
| Ví dụ | Cấu trúc |
|-------|----------|
| 1     |          |
| 1a    |          |
| 1b    |          |
| 2     |          |

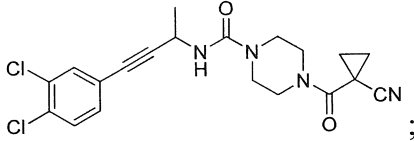
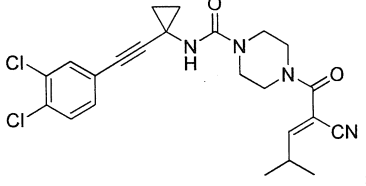
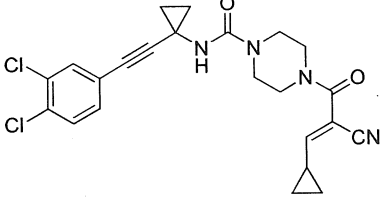
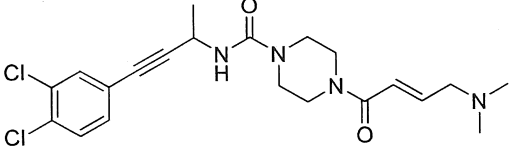
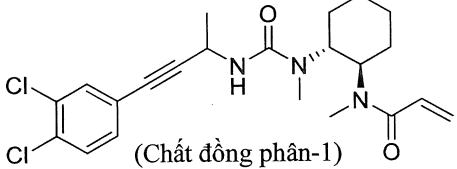
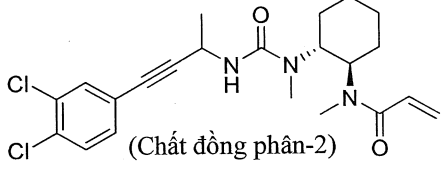
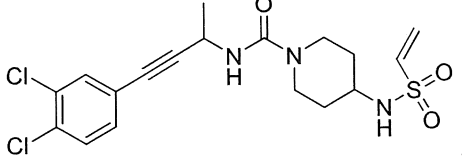
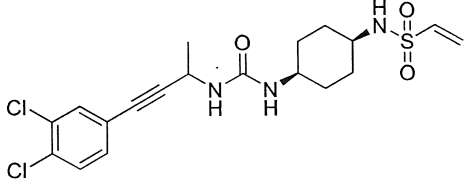
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                   |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2a    | <br>(Chất đồng phân-1) ; |
| 2b    | <br>(Chất đồng phân-2) ; |
| 3     | <br>;                    |
| 4     | <br>;                   |
| 5     | <br>;                  |
| 6     | <br>;                  |
| 7     | <br>;                  |
| 8     | <br>;                  |
| 9     | <br>;                  |

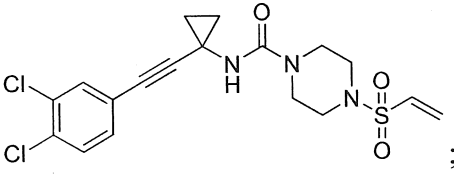
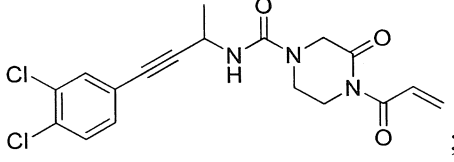
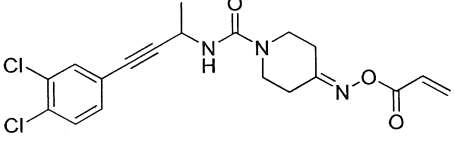
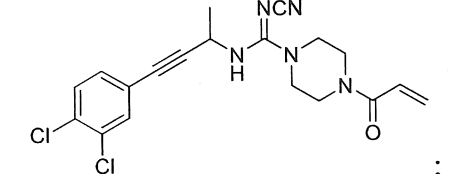
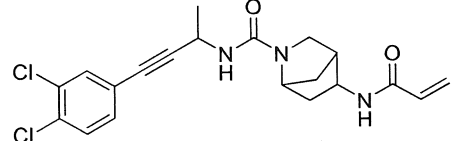
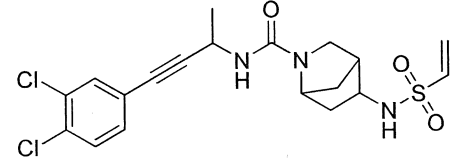
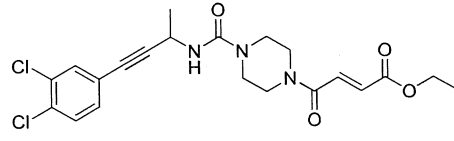
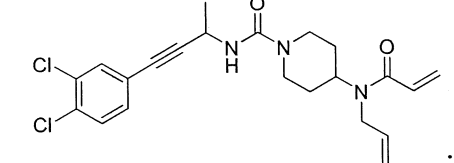
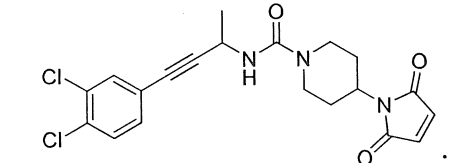
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 10    |    |
| 11    |    |
| 12    |    |
| 13    |   |
| 14    |  |
| 15    |  |
| 16    |  |
| 17    |  |
| 18    |  |

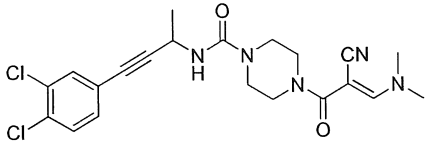
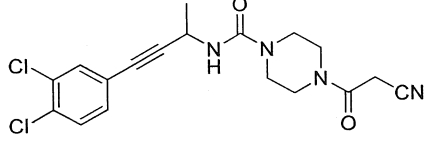
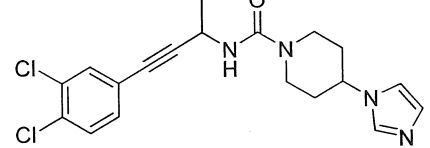
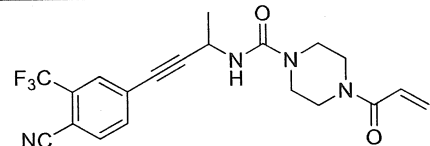
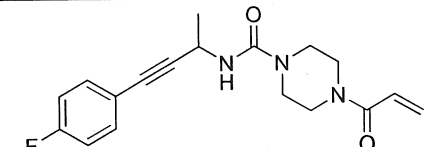
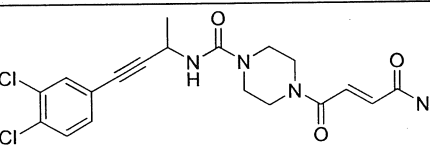
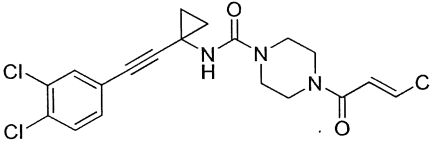
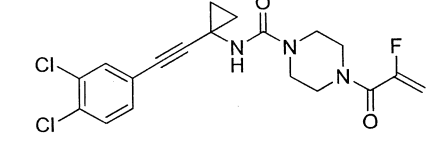
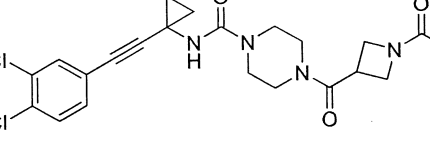
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 19    |    |
| 20    |    |
| 21    |    |
| 22    |   |
| 23    |  |
| 24    |  |
| 25    |  |
| 26    |  |
| 27    |  |

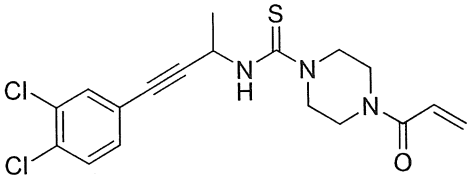
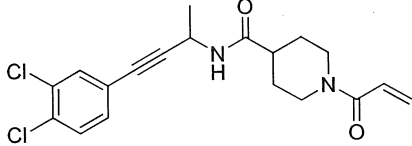
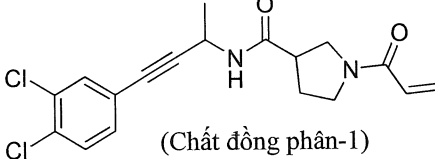
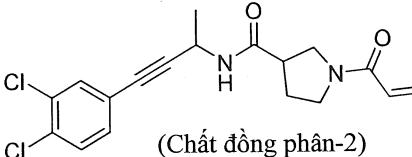
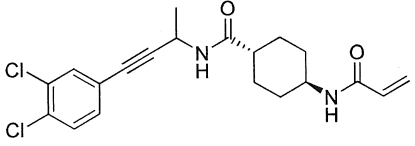
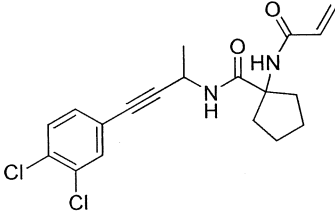
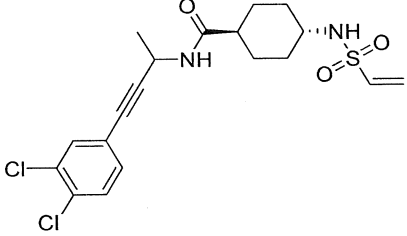
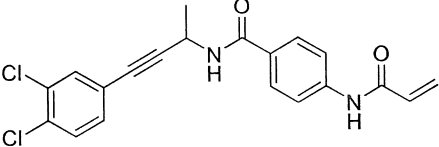
| Ví dụ | Cấu trúc |
|-------|----------|
| 28    |          |
| 29    |          |
| 30    |          |
| 31    |          |
| 32    |          |
| 33    |          |
| 34    |          |
| 35    |          |
| 36    |          |

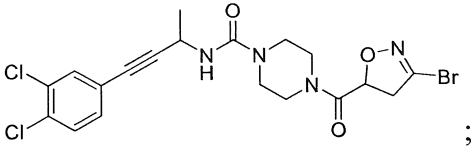
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                       |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37    |                              |
| 38    |                              |
| 39    |                              |
| 40    |                             |
| 41    |                            |
| 42    |                            |
| 42a   |  <p>(Chất đồng phân-1)</p> |
| 42b   |  <p>(Chất đồng phân-2)</p> |
| 43    |                            |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                       |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44    |                              |
| 45    |                              |
| 46    |                              |
| 47    |                             |
| 48a   |  <p>(Chất đồng phân-1)</p> |
| 48b   |  <p>(Chất đồng phân-2)</p> |
| 49    |                            |
| 50    |                            |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 51    |    |
| 52    |    |
| 53    |    |
| 54    |   |
| 55    |  |
| 56    |  |
| 57    |  |
| 58    |  |
| 59    |  |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 60    |    |
| 61    |    |
| 62    |    |
| 63    |   |
| 64    |  |
| 65    |  |
| 66    |  |
| 67    |  |
| 68    |  |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                      |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69    |                             |
| 70    |                             |
| 71    |  <p>(Chất đồng phân-1)</p>  |
| 72    |  <p>(Chất đồng phân-2)</p> |
| 73    |                           |
| 74    |                           |
| 75    |                           |
| 76    |  <p>; hoặc</p>            |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                           |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 77    |  |

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến chế phẩm dược phẩm, bao gồm ít nhất một hợp chất có công thức (I), hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang có tác dụng dược dụng hoặc tá dược.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, để sử dụng làm thuốc.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược phẩm theo hợp chất có công thức (I), trong đó chế phẩm này còn bao gồm ít nhất một chất được chọn từ chất chống ung thư, chất trị liệu hóa học, và hợp chất chống tăng sinh.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng là hữu ích trong điều trị các bệnh tăng sinh như các bệnh ung thư, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở caxinom, bao gồm caxinom của vú, gan, phổi, đại tràng, thận, bàng quang, bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, đầu và cổ, tuyến giáp, thực quản, dạ dày, tụy, buồng trứng, túi mật, cổ tử cung, tuyến tiền liệt và da, bao gồm caxinom tế bào vảy.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng chế phẩm dược phẩm cho bệnh nhân cần điều trị các khối u ác tính về huyết học mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh bạch cầu và các u lympho mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các khối u tạo máu của dòng lympho, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, u lympho tế bào lympho nhỏ, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào B, u lympho tế bào T, u lympho tế bào tóc, u tủy, u lympho tế bào vò, và u lympho Burkett, các khối u tạo máu của dòng tủy, bao gồm các bệnh bạch cầu mạn tính và cấp tính do tủy xương tạo ra, hội chứng rối loạn sinh tủy và bệnh bạch cầu tiền tủy bào.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược phẩm là hữu ích để điều trị bệnh nhân mắc bệnh tăng sinh. Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược phẩm là hữu ích để điều trị bệnh nhân ung thư. Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược phẩm là hữu ích để điều trị bệnh nhân mắc u lympho. Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược phẩm là hữu ích để điều trị bệnh nhân mắc u lympho Hodgkin, u lympho Burkitt, u lympho không

Hodgkin, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, hoặc u lympho MALT. Theo các phương án nhất định, chế phẩm được phẩm là hữu ích để điều trị bệnh nhân mắc u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

#### *Các chế phẩm được phẩm*

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất chế phẩm được phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) và muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang có tác dụng được dụng hoặc tá được.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm được phẩm theo sáng chế còn bao gồm ít nhất một chất được chọn từ chất chống ung thư, chất trị liệu hóa học, và hợp chất chống tăng sinh.

Các chế phẩm và các phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho cá nhân có nhu cầu. Theo các phương án nhất định, cá nhân này là động vật có vú như người, hay động vật có vú không phải người. Khi được dùng cho động vật, chẳng hạn như người, chế phẩm hoặc hợp chất này tốt hơn là được sử dụng như một chế phẩm được phẩm bao gồm, ví dụ, hợp chất theo sáng chế và chất mang có tác dụng được dụng. Các chất mang có tác dụng được dụng là đã biết rõ trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, các dung dịch nước như nước hoặc dung dịch muối sinh lý hoặc các dung môi hoặc các vật truyền khác như các glycol, glyxerol, các dầu như dầu ô liu hoặc este hữu cơ tiêm được. Trong một phương án được ưu tiên, khi các chế phẩm được phẩm này để dùng cho người, đặc biệt là cho các con đường sử dụng xâm lấn (nghĩa là các con đường như tiêm hoặc cấy ghép, mà giúp tránh sự vận chuyển hoặc khuếch tán qua hàng rào biểu mô), dung dịch nước này không chứa chất gây sốt, hoặc về cơ bản không chứa chất gây sốt. Các tá được có thể được chọn, ví dụ, để thực hiện việc giải phóng chậm một chất hoặc nhắm một cách chọn lọc đến một hoặc nhiều tế bào, mô hoặc cơ quan. Chế phẩm được phẩm có thể ở dạng đơn vị liều lượng như viên nén, viên nang (bao gồm viên nang rắn và viên nang gelatin), dạng hạt, keo ưa dung môi để pha chế, bột, dung dịch, xirô, thuốc đạn, thuốc tiêm hoặc tương tự. Chế phẩm này cũng có thể có mặt trong một hệ thống phân phối qua da, ví dụ, miếng đắp da. Chế phẩm này cũng có thể có mặt trong dung dịch phù hợp cho việc sử dụng tại chỗ, chẳng hạn như thuốc nhỏ mắt.

Chất mang có tác dụng được dụng có thể chứa các chất có tác dụng sinh lý mà tác động, ví dụ, để ổn định, tăng độ tan hoặc để tăng sự hấp thụ của hợp chất như hợp chất theo sáng chế. Các chất có tác dụng sinh lý như vậy bao gồm, ví dụ, các hydrat cacbon, như glucoza, sucroza hoặc các dextran, các chất chống oxy hóa, như axit ascorbic hoặc glutathion,

các chất tạo chelat, các protein trọng lượng phân tử thấp hoặc các chất ổn định hoặc các tá dược khác. Sự lựa chọn chất mang có tác dụng dược dụng, bao gồm chất có tác dụng sinh lý, phụ thuộc, ví dụ, vào con đường sử dụng chế phẩm. Thành phần pha chế của chế phẩm dược phẩm có thể là hệ thống phân phối thuốc tự nhũ hóa hoặc hệ thống phân phối thuốc tự vi nhũ hóa. Chế phẩm (thành phần pha chế) dược phẩm cũng có thể là liposom hoặc chất nền polyme khác, mà có thể được kết hợp trong đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế. Các liposom, ví dụ, mà bao gồm các phospholipit hoặc các lipit khác, là các chất mang không độc, có tác dụng sinh lý và có thể chuyển hóa mà tương đối đơn giản để sản xuất và sử dụng.

Các công thức có thể được trình bày thuận tiện dưới dạng liều đơn vị và có thể được chuẩn bị bằng phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực dược phẩm. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với vật liệu mang để tạo ra một dạng liều duy nhất sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị, chế độ sử dụng cụ thể. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với vật liệu mang để tạo ra một dạng liều duy nhất thường là lượng hợp chất tạo ra hiệu quả điều trị. Nói chung, trong số một trăm phần trăm, lượng hoạt chất này sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 1 phần trăm đến khoảng 99 phần trăm, tốt hơn là từ khoảng 5 phần trăm đến khoảng 70 phần trăm, tốt nhất là từ khoảng 10 phần trăm đến khoảng 30 phần trăm.

Các phương pháp điều chế các công thức hoặc chế phẩm này bao gồm bước cho hợp chất hoạt tính, chẳng hạn như hợp chất theo sáng chế, kết hợp với chất mang và, tùy ý, một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, các công thức này được chuẩn bị bằng cách cho kết hợp một cách đồng nhất và hòa quyện hợp chất theo sáng chế với các chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn được nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Các công thức theo sáng chế phù hợp để uống có thể ở dạng viên nang (bao gồm viên nang rắn và viên nang gelatin), con nhộng, thuốc viên, viên nén, viên thuốc hình thoi (sử dụng chất nền có hương vị, thường là sucroza và acacia hoặc nhựa tragacan), keo ưa dung môi, bột, hạt, hoặc dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong dung dịch nước hoặc không phải nước, hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nước trong dầu, hoặc dưới dạng rượu thuốc thơm ngọt hoặc xirô, hoặc dưới dạng viên ngậm (sử dụng chất nền trơ, chẳng hạn như gelatin và glycerin, hoặc sucroza và acacia) và/hoặc dưới dạng nước súc miệng và tương tự, mỗi loại chứa một lượng định trước hợp chất theo sáng chế dưới dạng hoạt chất. Các chế phẩm hoặc hợp chất cũng có thể được sử dụng dưới dạng bolus, kẹo thảo dược hoặc bột nhào.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) và muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, và một hoặc nhiều chất đồng hoạt động trị liệu.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất như được bộc lộ trong sáng chế để điều chế thuốc điều trị ung thư.

#### *Các phương pháp điều trị*

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng làm thuốc.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư hoặc rối loạn tăng sinh, bao gồm bước sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự phát triển của các tế bào khối u và/hoặc sự di căn bằng cách sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị ung thư hoặc rối loạn tăng sinh, bằng cách sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư hoặc rối loạn tăng sinh được chọn từ khối u rắn, khối u lành tính hoặc ác tính, caxinom của não, thận, gan, dạ dày, âm đạo, buồng trứng, các khối u dạ dày, vú, bàng quang, đại tràng, tuyến tiền liệt, tụy, phổi, cổ tử cung, tinh hoàn, da, xương hoặc tuyến giáp; sarcoma, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, u tùy nhiều chỗ, ung thư đường tiêu hóa, khối u ở cổ và đầu, sự tăng sinh biểu bì, bệnh vẩy nến, tăng sinh tuyến tiền liệt, ung thư, u tuyến, ung thư biểu mô tuyến, u quá sản sừng, caxinom dạng biểu bì, caxinom tế bào lớn, caxinom phổi không phải tế bào nhỏ, các u lympho, Hodgkin và không Hodgkin, caxinom tuyến vú, caxinom dạng nang, caxinom thể nhú, ung thư tinh hoàn, u hắc sắc tố; bệnh lý huyết học ác tính được chọn từ bệnh bạch cầu, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), DLBCL dạng tế bào B hoạt hóa, bệnh bạch cầu lympho mãn tính (CLL), u lympho mãn tính dòng tế bào lympho, u lympho tràn dịch nguyên phát, bệnh bạch cầu Burkitt/u lympho, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào B, u lympho tương bào lympho, bệnh tăng globulin đại phân tử (WM -

Waldenstrom's macroglobulinemia), u lympho vùng biên lách, u lympho tế bào B lớn trong mạch máu, u tế bào plasma và u tủy nhiều chỗ.

Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư hoặc rối loạn tăng sinh được chọn từ u lympho, bệnh bạch cầu, ung thư vú, ung thư phổi (ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng, ung thư não (u thần kinh đệm, u nguyên bào tủy và u màng não thất), hội chứng đa polyp tuyến có tính gia đình (FAP), và bệnh barrett thực quản.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, để sử dụng trong điều trị ung thư, rối loạn viêm, bệnh tự miễn, bệnh ghép chống chủ miễn tính, rối loạn chuyển hóa, rối loạn di truyền, bệnh liên quan đến hormon, các rối loạn suy giảm miễn dịch, tình trạng liên quan đến chết tế bào, rối loạn hoại tử xương, sự kết tập tiểu cầu do thrombin, bệnh gan hoặc rối loạn tim mạch.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, để sử dụng trong việc quản lý hội chứng giải phóng xytokin liên quan đến các liệu pháp gắn tế bào T bao gồm liệu pháp CAR-T.

Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó trong sản xuất thuốc để điều trị ung thư, rối loạn viêm, bệnh tự miễn, bệnh ghép chống chủ miễn tính, rối loạn chuyển hóa, rối loạn di truyền, bệnh liên quan đến hormon, các rối loạn suy giảm miễn dịch, tình trạng liên quan đến chết tế bào, rối loạn hoại tử xương, sự kết tập tiểu cầu do thrombin, bệnh gan hoặc rối loạn tim mạch.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp quản lý hội chứng giải phóng xytokin liên quan đến các liệu pháp gắn tế bào T bao gồm liệu pháp CAR-T bao gồm bước sử dụng lượng trị liệu hiệu quả của hợp chất có công thức (I).

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị và ngăn ngừa bệnh tăng sinh. Theo các phương án nhất định, bệnh tăng sinh là ung thư. Theo các phương án nhất định, bệnh tăng sinh là khối u lành tính, bệnh liên quan đến sự hình thành mạch, bệnh viêm, bệnh tự viêm, bệnh ghép chống chủ miễn tính, hoặc bệnh tự miễn. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u lympho. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u lympho Hodgkin. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u lympho

không Hodgkin. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u lympho Burkitt. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u lympho MALT. Theo một số phương án, bệnh ung thư là u lympho tế bào B lớn lan tỏa dạng tế bào B tâm mầm (GCB-DLBCL) hoặc u lympho tế bào B nguyên phát tại trung thất (PMBL). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u lympho tế bào B lớn lan tỏa dạng tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL).

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, bệnh ung thư hoặc rối loạn tăng sinh được lựa chọn từ nhóm bao gồm khối u rắn, khối u lành tính hoặc ác tính, caxinom của não, thận, gan, dạ dày, âm đạo, buồng trứng, các khối u dạ dày, vú, bàng quang, đại tràng, tuyến tiền liệt, tụy, phổi, cổ tử cung, tinh hoàn, da, xương hoặc tuyến giáp; sarcoma, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, u tủy nhiều chỗ, ung thư đường tiêu hóa, khối u ở cổ và đầu, sự tăng sinh biểu bì, bệnh vẩy nến, tăng sinh tuyến tiền liệt, ung thư, u tuyến, ung thư biểu mô tuyến, u quá sản sừng, caxinom dạng biểu bì, caxinom tế bào lớn, caxinom phổi không phải tế bào nhỏ, các u lympho, Hodgkin và không Hodgkin, caxinom tuyến vú, caxinom dạng nang, caxinom thể nhú, ung thư tinh hoàn, u hắc sắc tố; bệnh lý huyết học ác tính được chọn từ bệnh bạch cầu, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), DLBCL dạng tế bào B hoạt hóa, bệnh bạch cầu lympho mãn tính (CLL), u lympho mãn tính dòng tế bào lympho, u lympho tràn dịch nguyên phát, bệnh bạch cầu Burkitt/u lympho, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào B, u lympho tương bào lympho, bệnh tăng globulin đại phân tử (WM - Waldenstrom's macroglobulinemia), u lympho vùng biên lách, u lympho tế bào B lớn trong mạch máu, u tế bào plasma và u tủy nhiều chỗ.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế này để điều chỉnh con đường tác động đến ung thư, các rối loạn viêm và các bệnh tự miễn.

Theo các phương án nhất định, con đường được tác động bởi các hợp chất theo sáng chế này bao gồm con đường thúc đẩy tăng trưởng bắt nguồn từ các thụ thể bề mặt tế bào.

Theo các phương án nhất định, con đường thúc đẩy tăng trưởng được tác động bởi các hợp chất theo sáng chế này bao gồm con đường tín hiệu thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR).

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế này đặc biệt ức chế một hoặc nhiều thành phần của tín hiệu EGFR bao gồm K-Ras, B-Raf, MEK và ERK.

Theo các phương án nhất định, con đường thúc đẩy tăng trưởng được tác động bởi các hợp chất theo sáng chế này bao gồm con đường thụ thể tế bào B (BCR).

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế này ức chế một hoặc nhiều thành phần của con đường BCR bao gồm phức hợp CARD11-BCL10-MALT1 (CBM).

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế này ức chế một hoặc nhiều thành phần của con đường BCR dẫn đến ức chế sự phân cắt các nền của proteaza MALT1 bao gồm A20 và RelB.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế này ức chế một hoặc nhiều thành phần của con đường BCR dẫn đến ức chế nhân tố phiên mã NFkB.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế này ức chế một hoặc nhiều thành phần của con đường BCR dẫn đến ức chế sự tiết các xytokin như IL-6 và IL-10.

Theo các phương án nhất định, con đường được tác động bởi các hợp chất theo sáng chế này bao gồm con đường thụ thể tế bào T (TCR).

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế này ức chế một hoặc nhiều thành phần của con đường TCR dẫn đến ức chế sự tiết các xytokin như IL-17 và IFN- $\gamma$ .

(Các) phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm sử dụng lượng an toàn và hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng dược dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó, cho bệnh nhân (đặc biệt là người) cần điều trị.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế này để quản lý hội chứng giải phóng xytokin liên quan đến các liệu pháp gắn tế bào T.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế này để quản lý hội chứng giải phóng xytokin liên quan đến liệu pháp với các tế bào T biểu hiện thụ thể kháng nguyên khảm (CAR-T).

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị các ung thư bao gồm: u lympho và bệnh bạch cầu.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị các ung thư bao gồm: ung thư vú.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị các ung thư bao gồm: ung thư phổi, cụ thể là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị các ung thư bao gồm: ung thư đại tràng và ung thư đại trực tràng.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị các ung thư bao gồm: ung thư não, bao gồm u thần kinh đệm, u nguyên bào tủy và u màng não thất.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị các ung thư bao gồm: hội chứng đa polyp tuyến có tính gia đình (FAP).

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị các ung thư bao gồm: bệnh barrett thực quản.

### **Các định nghĩa**

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây đều có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thuộc đối tượng theo sáng chế. Như được sử dụng trong phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, trừ khi được quy định ngược lại, các thuật ngữ sau đây có nghĩa cụ thể để tạo thuận lợi cho việc hiểu về sáng chế.

Các hình thức số ít bao gồm cả hình thức số nhiều trừ khi bối cảnh chỉ ra rõ ràng khác.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "tùy ý" và "một cách tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể xảy ra hoặc không xảy ra và phần mô tả bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống xảy ra cũng như các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống đó không xảy ra. Ví dụ, "alkyl được thể tùy ý" dùng để chỉ alkyl có thể được thể cũng như sự kiện hoặc tình huống trong đó alkyl không được thể.

Thuật ngữ “được thể” dùng để chỉ các gốc có các nhóm thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung chính. Cần hiểu rằng “sự thể” hoặc “được thể bằng” bao gồm điều kiện ngầm định rằng sự thể đó là phù hợp với hóa trị được phép của nguyên tử được thay thế và nhóm thế, và sự thể này tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ, không tự phát trải qua quá trình biến đổi như sắp xếp lại, tạo vòng, loại bỏ, v.v.. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thể” được dự tính để bao gồm tất cả các nhóm thế được phép của các hợp chất hữu cơ. Theo khía cạnh rộng, các nhóm thế được phép bao gồm các nhóm thế không vòng, dạng vòng, dạng nhánh, không nhánh, thuộc vòng cacbon, dị vòng, thơm và không thơm của các hợp chất hữu cơ. Các nhóm thế được phép này có thể là một hoặc nhiều hơn và giống nhau

hoặc khác nhau đối với các hợp chất hữu cơ thích hợp. Đối với mục đích của sáng chế, các nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các nhóm thế hydro và/hoặc các nhóm thế được phép bất kỳ của các hợp chất hữu cơ được mô tả ở đây mà thỏa mãn các hóa trị của các nguyên tử khác loại. Các nhóm thế có thể bao gồm các nhóm thế bất kỳ được mô tả ở đây, ví dụ, halogen, hydroxyl, cacbonyl (như cacboxyl, alkoxycarbonyl, formyl, hoặc axyl), thiocarbonyl (như thioeste, thioaxetat, hoặc thioformat), alkoxyl, oxo, phosphoryl, phosphat, phosphonat, phosphinat, amino, amido, amidin, imin, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, sulfat, sulfonat, sulfamoyl, sulfonamido, sulfonyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, aralkyl, hoặc gốc thơm hoặc dị vòng thơm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các nhóm thế có thể tự thế, nếu thích hợp. Trừ khi được quy định cụ thể là “không được thế,” các dùng để chỉ các gốc hóa học ở đây được hiểu là bao gồm các biến thể được thế. Ví dụ: sự đề cập đến nhóm hoặc gốc “aryl” ngầm định bao gồm cả các biến thể được thế và không được thế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ các nhóm béo bão hòa, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm alkyl mạch thẳng  $C_1$ - $C_{10}$  hoặc các nhóm alkyl mạch nhánh  $C_3$ - $C_{10}$ . Tốt hơn là, nhóm “alkyl” dùng để chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng  $C_1$ - $C_6$  hoặc các nhóm alkyl mạch nhánh  $C_3$ - $C_6$ . Tốt nhất là, nhóm “alkyl” dùng để chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng  $C_1$ - $C_4$  hoặc các nhóm alkyl mạch nhánh  $C_3$ - $C_8$ . Các ví dụ về “alkyl” bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, neo-pentyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl, 4-heptyl, 1-octyl, 2-octyl, 3-octyl và 4-octyl. Nhóm “alkyl” có thể là được thế tùy ý.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ S, O, P và N; trong đó nhóm ‘alkyl’ được xác định như ở trên đây. Các ‘heteroalkyl’ để làm ví dụ bao gồm các ete alkyl, các alkyl amin bậc hai và bậc ba, các amit, các alkyl sulfua và các alkyl disulfua. Nhóm này, có thể là nhóm cuối hoặc nhóm bắc cầu.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ mạch cacbon chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, và mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc các kết hợp của nó. Các ví dụ về “alkenyl” bao gồm, nhưng chỉ giới hạn ở, vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl và 2-metyl-2-butenyl.

Tương tự, thuật ngữ “alkenylen” dùng để chỉ gốc “alkenyl” hóa trị hai như được xác định ở trên đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkynyl” dùng để chỉ các mạch cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba trong đó số lượng các nguyên tử nằm trong khoảng từ 2 đến 6.

Tương tự, thuật ngữ “alkynylen” dùng để chỉ gốc “alkynyl” hóa trị hai như được xác định ở trên đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” riêng rẽ hoặc trong sự kết hợp với (các) thuật ngữ khác có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “haloalkyl” có nghĩa là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, trong đó các nhóm halo và alkyl là như được xác định ở trên đây. Thuật ngữ “halo” được sử dụng ở đây thay thế cho nhau với thuật ngữ “halogen” có nghĩa là F, Cl, Br hoặc I. Các ví dụ về “haloalkyl” bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, clometyl, triflometyl và 2,2,2-trifloetyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hydroxy” hoặc “hydroxyl” riêng rẽ hoặc trong sự kết hợp với (các) thuật ngữ khác có nghĩa là  $-OH$ .

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ “hydroxyalkyl” hoặc “hydroxylalkyl” có nghĩa là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxyl, trong đó các nhóm alkyl là như được xác định ở trên đây. Các ví dụ về “hydroxyalkyl” bao gồm nhưng không giới hạn ở, hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và propan-2-ol.

Thuật ngữ “este”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm  $-C(O)OR_{11}$  trong đó  $R_{11}$  là nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “carboxy” hoặc “axit carboxylic”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm được thể hiện bởi công thức  $-CO_2H$ .

Thuật ngữ “thioeste”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm  $-C(O)SR^{11}$  hoặc  $-SC(O)R^{11}$  trong đó  $R^{11}$  là hydrocarbyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hydrocarbyl” là nhóm có nguyên tử cacbon được gắn trực tiếp vào phần còn lại của phân tử có tính chất của hydrocacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “oxo” dùng để chỉ nhóm  $=O$ .

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm  $-O$ -alkyl, trong đó các nhóm alkyl là như được xác định ở trên đây. Nhóm  $C_1$ - $C_{10}$  alkoxy bao gồm, nhưng không

giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, n-butoxy hoặc t-butoxy. Nhóm alkoxy có thể được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thích hợp.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkoxyaryl” dùng để chỉ nhóm –O-alkyl, mà được gắn nhóm aryl, trong đó các nhóm alkyl và aryl là như được xác định trong phần mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “xyano” dùng để chỉ nhóm –CN.

Như được sử dụng ở đây, “amino” dùng để chỉ nhóm –NH<sub>2</sub>.

Như được sử dụng ở đây, “amit” hoặc “amido” dùng để chỉ nhóm –CONH<sub>2</sub>.

Như được sử dụng ở đây, “alkylamino” hoặc “xycloalkylamino”, dùng để chỉ nhóm –NH<sub>2</sub>, trong đó nguyên tử nitơ của nhóm này đang được gắn với một hoặc hai nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tương ứng. Các ví dụ tiêu biểu về các nhóm “alkylamino” và “xycloalkylamino” bao gồm, nhưng không giới hạn ở –NHCH<sub>3</sub> và –NH-xyclopropyl. Thuật ngữ “alkylamino” còn bao gồm dialkylamino (ví dụ, các nhóm –N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

“Aminoalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở trên đây, trong đó một hoặc nhiều trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl này đã được thay thế bằng nhóm amino như được xác định ở trên đây. Các ví dụ tiêu biểu về nhóm aminoalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở –CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>. Nhóm aminoalkyl có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thích hợp.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ “xycloalkyl” riêng rẽ hoặc trong sự kết hợp với (các) thuật ngữ khác có nghĩa là vòng hydrocacbon vòng no –C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>. Xycloalkyl có thể là vòng đơn, thường chứa từ 3 đến 7 nguyên tử vòng cacbon. Các ví dụ về các xycloalkyl vòng đơn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Xycloalkyl có thể theo cách khác là nhiều vòng hoặc chứa nhiều hơn một vòng. Các ví dụ về các xycloalkyl nhiều vòng bao gồm các carbocyclyl có cầu, ngưng tụ và spirocyclic.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ hệ thống vòng một vòng hoặc nhiều vòng, không thơm, bão hòa hoặc bão hòa một phần có từ 3 đến 15 cạnh có ít nhất một nguyên tử khác loại hoặc nhóm khác loại được chọn từ O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH hoặc C(O) với các nguyên tử vòng còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ, và lưu huỳnh. Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” còn dùng để chỉ hệ thống vòng hai vòng có cầu nối có ít nhất một nguyên tử khác loại hoặc nhóm khác loại được chọn từ O, N,

S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH hoặc C(O). Các ví dụ về “heteroxycloalkyl” bao gồm, nhưng không giới hạn ở azetidinyl, oxetanyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,4-dioxanyl, dioxidothiomorpholinyl, oxapiperazinyl, oxapiperidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydropyranyl, indolinyl, indolinylmetyl, aza-bixyclooctanyl, azocinyl, chromanyl, xanthenyl và các oxit N của chúng. Sự gắn nhóm thể heteroxycloalkyl có thể xảy ra thông qua hoặc nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thích hợp là một hoặc nhiều nhóm được nêu ở trên đây. Tốt hơn là “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ vòng có từ 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm azetidinyl, oxetanyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,4-dioxanyl và các oxit N của chúng. Tốt hơn là, “heteroxycloalkyl” bao gồm azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl và piperidinyl. Tất cả heteroxycloalkyl được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được nêu ở trên đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(heteroxycloalkyl)alkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, được gắn nhóm heteroxycloalkyl, trong đó các nhóm ‘alkyl’ và ‘heteroxycloalkyl’ là như được xác định trong phần mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ hệ thống nhân dị vòng thom chứa từ 5 đến 20 nguyên tử trên nhân, thích hợp là 5 đến 10 nguyên tử trên nhân, mà có thể là vòng đơn (một vòng) hoặc nhiều vòng (hai vòng, ba vòng hoặc nhiều vòng) được ngưng tụ cùng nhau hoặc được liên kết cộng hóa trị. Tốt hơn là, “heteroaryl” là vòng chứa từ 5 đến 6 cạnh. Các vòng này có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nguyên tử N hoặc S tùy ý được oxy hóa hoặc nguyên tử N được thể tùy ý bốn bậc. Vị trí vòng phù hợp bất kỳ của gốc heteroaryl có thể được liên kết cộng hóa trị với cấu trúc hóa học đã định nghĩa.

Các ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở: furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, cinnoliny, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1H-tetrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzotriazinyl, phthalazinyl, thiantren, dibenzofuranyl, dibenzothienyl, benzimidazolyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazoliny, quinoxaliny, purinyl, pteridinyl, 9H-carbazolyl,  $\alpha$ -

carboline, indolizinyl, benzoisothiazolyl, benzoxazolyl, pyrrolopyridyl, pyrazolopyrimidyl, furopyridinyl, purinyl, benzothiadiazolyl, benzooxadiazolyl, benzotriazolyl, benzotriadiazolyl, carbazolyl, dibenzothienyl, acridinyl và tương tự. Tốt hơn là “heteroaryl” dùng để chỉ vòng chứa từ 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, cinnolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1H-tetrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl. Tốt hơn là pyrazolyl, pyridyl, oxazolyl và furanyl. Tất cả các heteroaryl đều được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được nêu ở trên đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aryl” được thể tùy ý hệ thống vòng hydrocacbon thom một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm aryl C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> bao gồm, nhưng không giới hạn ở phenyl, naphtyl, biphenyl, antryl, florenyl, indanyl, biphenylenyl và axenaphtyl. Nhóm aryl có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thích hợp.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aryloxy” dùng để chỉ nhóm -O-aryl, trong đó các nhóm aryl là như được xác định ở trên đây. Nhóm “aryloxy” để làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenoxy hoặc naphtyl-oxy.

Thuật ngữ “axyl” dùng để chỉ nhóm R-CO- trong đó R là nhóm alkyl được thể tùy ý được xác định ở trên đây. Các ví dụ về các nhóm ‘axyl’ là, nhưng chỉ giới hạn ở, CH<sub>3</sub>CO-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO- hoặc (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCO-.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” như được sử dụng ở đây chỉ nguyên tử lưu huỳnh, nitơ hoặc oxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ ‘(các) hợp chất’ bao gồm các hợp chất được đề cập trong sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bao gồm” hoặc “gồm” thường được sử dụng theo nghĩa bao hàm, tức là cho phép có mặt một hoặc nhiều dấu hiệu hoặc thành phần.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hoặc” có nghĩa là “và/hoặc” trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bao gồm” cũng như các dạng khác, như “gồm”, “gồm có” và “được bao gồm” là không giới hạn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm” nhằm mục đích bao hàm sản phẩm bao gồm các thành phần cụ thể theo số lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ mà tạo ra,

trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp của các thành phần cụ thể với số lượng cụ thể này. Khi đề cập “có tác dụng dược dụng” có nghĩa là chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải tương thích với các thành phần khác của công thức và không có hại đối với người tiếp nhận nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm dược phẩm” dùng để chỉ (các) chế phẩm chứa lượng trị liệu hiệu quả của ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng dược dụng của nó; và chất mang có tác dụng dược dụng.

(Các) chế phẩm dược phẩm thường chứa khoảng 1% đến 99%, ví dụ, khoảng 5% đến 75%, hoặc từ khoảng 10% đến khoảng 30% trọng lượng của hợp chất có công thức (I) hoặc (II) hoặc các muối có tác dụng dược dụng của nó. Lượng của hợp chất có công thức (I) hoặc các muối có tác dụng dược dụng của nó trong (các) chế phẩm dược phẩm có thể nằm trong phạm vi từ khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg hoặc từ khoảng 2,5 mg đến khoảng 500 mg hoặc từ khoảng 5 mg đến khoảng 250 mg hoặc trong phạm vi bất kỳ ở trong phạm vi rộng hơn từ 1 mg đến 1000 mg hoặc cao hơn hoặc thấp hơn phạm vi được đề cập ở trên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” và “việc điều trị” đề cập đến phương pháp làm dịu hoặc loại bỏ bệnh và/hoặc các triệu chứng liên quan.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phòng ngừa” và “sự phòng ngừa” dùng để chỉ phương pháp phòng ngừa sự khởi phát của bệnh và/hoặc các triệu chứng liên quan hoặc ngăn chặn đối tượng mắc bệnh. Như được sử dụng ở đây, “phòng ngừa” và “sự phòng ngừa” cũng bao gồm làm trì hoãn sự khởi phát của bệnh và/hoặc các triệu chứng liên quan và giảm nguy cơ mắc bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” mà có thể hoán đổi được với thuật ngữ “bệnh nhân”, dùng để chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, và tốt nhất là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ, “lượng trị liệu hiệu quả” dùng để chỉ lượng của hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, có hiệu quả trong việc tạo ra đáp ứng điều trị mong muốn ở một bệnh nhân cụ thể mắc bệnh hoặc rối loạn, đặc biệt là sử dụng chúng trong các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến ung thư. Cụ thể, thuật ngữ “lượng trị liệu hiệu quả” bao gồm lượng của hợp chất có công thức (I) hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, khi được sử dụng, mà gây ra một sự điều chỉnh tích cực trong bệnh hoặc rối loạn cần điều trị hoặc đủ để ngăn ngừa, hoặc làm giảm bớt một phần nào đó, sự phát triển của một hoặc

nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị trong một đối tượng. Đối với lượng điều trị của hợp chất, lượng hợp chất được sử dụng để điều trị đối tượng đủ thấp để tránh các tác dụng phụ không đáng có hoặc nghiêm trọng, trong phạm vi phán đoán y khoa hợp lý cũng có thể được xem xét. Lượng trị liệu hiệu quả của hợp chất hoặc chế phẩm sẽ thay đổi tùy theo tình trạng cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị hoặc phòng ngừa, thời gian điều trị, tính chất của liệu pháp song song, tuổi tác và tình trạng thể chất của người dùng cuối, hợp chất hoặc chế phẩm cụ thể sử dụng chất mang có tác dụng được dụng cụ thể được sử dụng.

Thuật ngữ “muối có tác dụng được dụng” dùng để chỉ sản phẩm thu được từ phản ứng của hợp chất theo sáng chế với axit hoặc bazơ phù hợp. Các muối có tác dụng được dụng của các hợp chất theo sáng chế này bao gồm các muối thu được từ các bazơ vô cơ thích hợp như các muối của Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn và Mn; các ví dụ về các muối bổ sung axit không độc, có tác dụng được dụng là các muối của nhóm amino được tạo thành với các axit vô cơ như các muối hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, nitrat, sulfat, bisulfat, phosphat, isonicotinat, axetat, lactat, salixylat, xitrat, tartrat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucaronat, sacarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, 4-metylbenzensulfonat hoặc p-toluensulfonat và các muối tương tự. Các hợp chất nhất định theo sáng chế (hợp chất có công thức (I)) có thể tạo ra các muối có tác dụng được dụng với nhiều bazơ hữu cơ khác như lysin, arginin, guanidin, dietanolamin hoặc metformin. Các muối bazơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri hoặc kẽm.

“Có tác dụng được dụng” có nghĩa rằng, đó là hữu ích trong việc điều chế chế phẩm được phẩm mà nói chung là an toàn, không độc hại và không phải sinh học cũng như không có ích lợi khác và được chấp nhận cả đối với thú y cũng như sử dụng làm được phẩm cho người.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp để tạo ra các hợp chất đã đề cập để dùng cho được phẩm.

Theo một phương án được ưu tiên, khi các chế phẩm được phẩm này là để dùng cho người, đặc biệt là cho các con đường sử dụng xâm lấn (nghĩa là các con đường như tiêm hoặc cấy ghép, mà giúp tránh sự vận chuyển hoặc khuếch tán qua hàng rào biểu mô), dung dịch nước này không chứa chất gây sốt, hoặc về cơ bản không chứa chất gây sốt. Các tá dược có thể được chọn, ví dụ, để thực hiện việc giải phóng chậm một chất hoặc nhắm một cách chọn

lọc đến một hoặc nhiều tế bào, mô hoặc cơ quan. Chế phẩm dược phẩm có thể ở dạng đơn vị liều lượng như viên nén, viên nang (bao gồm viên nang rắn và viên nang gelatin), dạng hạt, keo ưa dung môi để pha chế, bột, dung dịch, xirô, thuốc đạn, thuốc tiêm hoặc tương tự. Chế phẩm này cũng có thể có mặt trong một hệ thống phân phối qua da, ví dụ, miếng đắp da. Chế phẩm này cũng có thể có mặt trong dung dịch phù hợp cho việc sử dụng tại chỗ, chẳng hạn như thuốc nhỏ mắt.

Thuật ngữ “các chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ các chất đồng phân đối ảnh bất kỳ, các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân dị hình của các hợp chất có công thức (I), bất kể nơi nào chúng không đối xứng gương hoặc khi chúng mang một hoặc nhiều liên kết đôi. Khi các hợp chất có công thức (I) và các công thức liên quan không đối xứng gương, chúng có thể tồn tại ở dạng racemic hoặc ở dạng đồng phân đối ảnh có hoạt động quang. Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể, bao gồm các dạng đồng phân không đối quang, đồng phân đối ảnh và epime, cũng như các chất đồng phân *d* và các chất đồng phân *l* và các hỗn hợp của chúng. Các chất đồng phân lập thể riêng biệt của các hợp chất có thể được điều chế thông qua tổng hợp từ các vật liệu đầu sẵn có trên thị trường mà chứa các tâm không đối xứng gương hoặc bằng cách điều chế các hỗn hợp của các sản phẩm đồng phân đối ảnh sau đó tách như sự chuyển đổi thành hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang sau đó là các kỹ thuật tách hoặc tái kết tinh, sắc ký, tách trực tiếp các chất đồng phân đối ảnh trên các cột sắc ký không đối xứng gương, hoặc phương pháp thích hợp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực. Các hợp chất ban đầu của hóa học lập thể cụ thể là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra và được giải quyết bởi các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân dị hình. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E) và *zusammen* (Z) cũng như các hỗn hợp thích hợp của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng như một loại thuốc hoặc dưới dạng chế phẩm dược phẩm trong đó hợp chất này được trộn với các vật liệu có tác dụng dược dụng khác.

Các hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng ở dạng chế phẩm dược phẩm. Các chế phẩm này có thể được điều chế sử dụng các quy trình đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm và bao gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế. Chế phẩm dược phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều tá dược có tác dụng dược dụng. Thông thường, các tá dược có tác dụng dược dụng được chấp nhận bởi các cơ quan quản lý hoặc thường được coi là an toàn cho người hoặc động vật. Các tá dược có tác

dụng được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất mang, các chất pha loãng, các chất chảy và các chất bôi trơn, các chất bảo quản, các chất đệm, các chất tạo chelat, các polyme, các chất gel hóa, các chất làm nhớt và các dung môi.

Chế phẩm dược phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng, đường không qua dạ dày và ruột hoặc đường hít. Ví dụ về đường không qua dạ dày và ruột bao gồm tiêm, qua da, qua màng nhầy, qua mũi và qua phổi.

Các ví dụ về các chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, các dung dịch muối, các rượu, các polyetylen glycol, dầu lạc, dầu ô liu, gelatin, lactoza, teralba, sucroza, dextrin, magie cacbonat, đường, amyloza, magie stearat, hoạt thạch, gelatin, aga, pectin, acacia, axit stearic, các este alkyl bậc thấp của xeluloza, axit silixic, các axit béo, các amin axit béo, các monoglyxerit và các diglyxerit axit béo, các este axit béo và polyoxyetylen.

Chế phẩm dược phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất phụ trợ có tác dụng được dụng, chất làm ướt, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất đệm, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Các chế phẩm dược phẩm có thể ở dạng thông thường, ví dụ, viên nén, viên nang, dung dịch, hỗn dịch, thuốc tiêm hoặc sản phẩm dùng tại chỗ. Hơn nữa, chế phẩm dược phẩm theo sáng chế có thể được thiết lập để cung cấp profin giải phóng mong muốn.

Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế, ở dạng tinh khiết hoặc trong chế phẩm dược phẩm thích hợp, có thể được thực hiện sử dụng các con đường sử dụng được chấp nhận bất kỳ đối với các chế phẩm dược phẩm. Các con đường sử dụng có thể là con đường bất kỳ mà vận chuyển một cách hiệu quả hợp chất có hoạt tính theo sáng chế tới vị trí tác động thích hợp hoặc mong muốn. Các con đường sử dụng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, miệng, mũi, má, da, nội bì, qua da, không qua dạ dày và ruột, trực tràng, dưới da, trong tĩnh mạch, niệu đạo, trong cơ hoặc tại chỗ.

Các chế phẩm rắn dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nén, viên nang (gelatin mềm hoặc cứng), viên bao đường (chứa hoạt chất dạng bột hoặc hạt), viên ngậm dẹt và viên thuốc hình thoi.

Các chế phẩm dạng lỏng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xirô, nhũ tương, và chất lỏng tiêm vô trùng, chẳng hạn như hỗn dịch hoặc dung dịch.

Các dạng liều tại chỗ của các hợp chất bao gồm thuốc mỡ, hồ, kem, thuốc xức ngoài da, bột, dung dịch, thuốc nhỏ mắt hoặc tai, băng tẩm, và có thể chứa các chất phụ gia thông thường thích hợp như chất bảo quản, dung môi để hỗ trợ sự xuyên của thuốc.

Các chế phẩm được phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực.

Liều thích hợp của các hợp chất để sử dụng trong điều trị các bệnh hoặc rối loạn được mô tả ở đây có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tương ứng. Liều điều trị thường được xác định thông qua nghiên cứu về khoảng liều lượng ở người dựa trên bằng chứng sơ bộ có được từ các nghiên cứu trên động vật. Liều phải đủ để mang lại lợi ích điều trị mong muốn mà không gây ra tác dụng phụ không mong muốn. Chế độ sử dụng, dạng liều, và tá dược được phẩm thích hợp cũng có thể được sử dụng và điều chỉnh bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Tất cả các thay đổi và cải biến là hình dung được trong phạm vi sáng chế này.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa tỷ lệ không tự nhiên của các đồng vị nguyên tử tại một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành các hợp chất đó. Ví dụ, sáng chế cũng bao gồm các biến thể được đánh dấu đồng vị của sáng chế mà giống với các biến thể được đề cập đến ở trong tài liệu này, nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử của hợp chất được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chiếm ưu thế thường được tìm thấy trong tự nhiên đối với nguyên tử này. Tất cả các đồng vị của nguyên tử hoặc nguyên tố cụ thể bất kỳ như được quy định đều được dự tính trong phạm vi của các hợp chất theo sáng chế, và các cách sử dụng chúng. Các đồng vị để làm ví dụ có thể được kết hợp trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo và iot, như  $^2\text{H}$  ("D"),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  và  $^{125}\text{I}$ . Các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị nói chung có thể được điều chế theo các quy trình tương tự như đối với các hợp chất được mô tả trong các sơ đồ và/hoặc trong các ví dụ dưới đây, bằng cách thay thế thuốc thử được đánh dấu đồng vị cho thuốc thử được đánh dấu không đồng vị.

Các chữ viết tắt sau đây tương ứng với các định nghĩa trong tài liệu này:  $\text{BBr}_3$  - Bo tribromua; DCM – Diclometan; DMA - Dimetylaxetamit; DMSO – Dimetylsulfoxit; DIPEA - N,N-Diisopropyletylamin; DPPA- Diphenylphosphoryl azit; EDCI hoặc EDC.HCl - 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua;  $\text{NaHCO}_3$  – Natri bicacbonat; EtOH –

Etanol; EtI – Etyliodua; Dioxan.HCl; – Axit clohydric trong dioxan; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – Natri sulphat; NaHMDS – Natri bis(trimetylsilyl)amit; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – Natri cacbonat; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-natri thiosulphat; H<sub>2</sub>O – nước; br – Rộng; Å– Angstrom; °C – Độ C; conc – Được cô đặc; CHCl<sub>3</sub> – Cloroform; CDCl<sub>3</sub>//cloroform-d – Đotori Cloroform; DMSO-d<sub>6</sub>- Đotori dimetylsulfoxit; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – DCM – Diclometan; DMF- *N, N*- Dimetylformamit;; Et<sub>2</sub>O – Dietyl ete; g- Gam; h – giờ; HOBT- Hydroxybenzotriazol; <sup>1</sup>H- Proton; HCl- Axit clohydric; Hz- Hec; IPA – Ruợu isopropyl; *J* - Hằng số ghép; LC–MS - Sắc ký lỏng - Phổ khối; LiCl – Lithi clorua; LiOH – Lithi hydroxit; HATU-1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-oxide hexaflophosphat; HPLC - Phép sắc ký lỏng tính năng cao; HPLC không đối xứng - phép sắc ký lỏng tính năng cao không đối xứng; MeOH – metanol; M – Mol; MHz – Mega Hec (tần số); MS - Phổ khối; mmol - Mili Mol; mL - Mili Lit; min – Phút; mol – Mol; M<sup>+</sup>- Ion phân tử; m/z-tỷ lệ khối lượng với điện tích; N- Bình thường; NMR - Sự cộng hưởng từ hạt nhân; NMM – N-metylmorpholin; Et<sub>3</sub>N hoặc TEA – Trietylamin; ppm - Phần triệu; rt/RT – Nhiệt độ phòng; s – Vạch đơn; d – Vạch đôi, t – Vạch ba; q – Vạch bốn; m – Nhiều vạch; dd – Vạch đôi của các vạch đôi; td – Vạch ba của các vạch đôi; qd – vạch bốn của các vạch đôi; ddd – vạch đôi của vạch đôi của các vạch đôi; dt – vạch đôi của các vạch ba; ddt – vạch đôi của vạch đôi của các vạch ba; p-vạch năm; TBTU - O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat; TLC - Sắc ký lớp mỏng; THF – Tetrahydrofuran; % - Phần trăm; μ - Micromet; μL-Micro lit; μM-Micro mol; δ- Delta; anh. – khan; và ± - hỗn hợp raxemic.

### Các chế độ chung của quy trình điều chế:

Các hướng dẫn chung dưới đây áp dụng cho tất cả các quy trình thí nghiệm được mô tả ở đây. Trừ khi có quy định khác, các thí nghiệm được thực hiện dưới áp suất dương của nitơ, nhiệt độ mô tả là nhiệt độ bên ngoài (tức là nhiệt độ bể dầu). Thuốc thử và dung môi nhận được từ các nhà cung cấp được sử dụng như vậy mà không cần sấy hoặc tinh chế thêm. Các nồng độ mol được đề cập ở đây đối với thuốc thử trong các dung dịch là gần đúng vì nó không được xác minh bằng phép chuẩn độ trước với một tiêu chuẩn. Tất cả các phản ứng được khuấy bằng thanh khuấy từ. Việc làm mát đến nhiệt độ âm được thực hiện bằng axeton/băng khô hoặc nước đá/các muối. Magie sulfat và natri sulfat được sử dụng làm chất làm khô dung môi sau khi phản ứng diễn ra và có thể thay thế cho nhau. Việc loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm hoặc trong chân không hoặc việc cô đặc hỗn hợp phản ứng có nghĩa là chưng cất dung môi trong thiết bị bay hơi kiểu quay.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được tạo ra bằng các quy trình tổng hợp hóa học, các ví dụ về chúng được trình bày trong phần mô tả. Điều này có nghĩa là phải hiểu rằng thứ tự các bước trong các quy trình có thể được thay đổi, rằng các thuốc thử, các dung môi và các điều kiện phản ứng có thể được thay thế đối với những chất được đề cập cụ thể và rằng các gốc dễ bị tổn thương có thể được bảo vệ và gỡ bảo vệ, khi cần thiết.

Các chi tiết cụ thể của quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế được trình bày chi tiết trong phần thí nghiệm.

Sáng chế sẽ được minh họa bằng một số ví dụ, mà không được hiểu được xem như là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất alkynylen được thể mới có công thức (I) là hữu ích như là các chất chống ung thư và đến các chế phẩm được phẩm có thể là hữu ích trong các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh tăng sinh bao gồm nhiều dạng bệnh ung thư u lympho khác nhau.

Mỗi phương án được đề xuất nhằm giải thích sáng chế, và không nhằm giới hạn sáng chế. Trên thực tế, hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, các cải biến và các thay đổi có thể được tiến hành đối với các hợp chất, các chế phẩm và các phương pháp được mô tả ở đây mà không nằm ngoài phạm vi và nguyên lý của sáng chế. Ví dụ, các dấu hiệu được minh họa hoặc được mô tả như là một phần của một phương án nào đó có thể được áp dụng cho phương án khác để tạo ra phương án khác nữa. Do đó dự định là sáng chế bao gồm cả các cải biến và các thay đổi như vậy và các phương án tương đương của chúng. Các mục đích, các dấu hiệu và các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả trong hoặc là hiển nhiên từ phần mô tả chi tiết dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng sự bàn luận ở đây chỉ là sự mô tả về các phương án để làm ví dụ và không được hiểu là làm giới hạn các khía cạnh rộng hơn của sáng chế

### **Thử nghiệm**

Trừ khi có quy định khác, công việc bao gồm phân phối hỗn hợp phản ứng giữa các pha hữu cơ và dung dịch nước, tách các lớp và sấy lớp hữu cơ trên natri sulphat khan, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế, trừ khi có đề cập khác, bao gồm tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silica gel, thường sử dụng hỗn hợp etyl axetat/ete dầu mỏ có độ phân cực thích hợp làm pha động.

Việc phân tích cho các hợp chất theo sáng chế trừ khi được đề cập, được thực hiện theo các phương pháp chung được biết đến bởi người trình độ trung bình trong lĩnh vực. Sáng

chế đã được mô tả có dựa vào các phương án được ưu tiên nhất định, các phương án khác sẽ trở nên rõ ràng đối với người trình độ trung bình trong lĩnh vực từ việc xem xét phần mô tả sáng chế. Sáng chế còn được xác định bằng cách tham khảo các ví dụ sau, mà mô tả chi tiết việc phân tích các hợp chất theo sáng chế.

Người trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ thấy rõ rằng nhiều cải biến, cả về vật liệu và phương pháp, có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Một số các chất trung gian được đưa sang bước tiếp theo dựa trên kết quả TLC, mà không cần đặc tính hóa thêm, trừ khi có quy định khác.

Dữ liệu MS (Mass Spectral-phổ khối) được cung cấp trong các ví dụ thu được bằng cách sử dụng (các) thiết bị - API 2000 LC/MS/MS/Triplequad; Agilent Technologies/LC/MS/DVL/Singlequad; Shimadzu LCMS-2020/Singlequad.

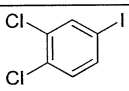
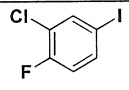
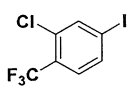
Dữ liệu NMR được cung cấp trong các ví dụ thu được bằng cách sử dụng (các) thiết bị - <sup>1</sup>H-NMR: Varian 400 MHz và Varian 300 MHz.

HPLC được thực hiện cho các ví dụ được đề xuất sử dụng các thiết bị - Agilent Technologies 1200 Series; Agilent Technologies 1100 Series; Shimadzu (UFLC) Prominence; Shimadzu Nexera-UHPLC.

Việc tinh chế hợp chất được thực hiện trên CombiFlash® trừ khi được đề cập khác.

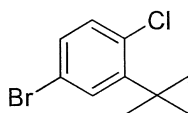
### **Chất trung gian-1: Các aryl halogenua**

Các hợp chất sau đây thường có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bởi các kỹ thuật đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các sản phẩm này được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các chất trung gian của chúng.

| <b>Chất trung gian</b> | <b>Cấu trúc</b>                                                                     | <b>IUPAC</b>                       |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1a                     |  | 1,2-diclo-4-iodobenzen             |
| 1b                     |  | 2-clo-1-flo-4-iodobenzen           |
| 1c                     |  | 2-clo-4-iodo-1-(triflometyl)benzen |

| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                             |
|-----------------|----------|-----------------------------------|
| 1d              |          | 2-clo-4-iodo-1-metylbenzen        |
| 1e              |          | 4-bromo-2-clo-1-flobenzen         |
| 1f              |          | 2-clo-5-iodothiophen              |
| 1g              |          | 1-(benzyloxy)-4-bromo-2-clobenzen |
| 1h              |          | 4-bromo-2-clo-1-phenoxybenzen     |
| 1i              |          | 5-bromo-2-cloanilin               |
| 1j              |          | 1-bromo-2,4-diclobenzen           |
| 1k              |          | 4-iodo-2-(triflometyl)benzonitril |
| 1l              |          | 2-iodonaphtalen                   |
| 1m              |          | 1-iodonaphtalen                   |
| 1n              |          | 2-bromo-6-metoxynaphtalen         |
| 1o              |          | 5-iodo-1H-indazol                 |
| 1p              |          | 4-iodo-1-metyl-1H-indazol         |
| 1q              |          | 2-bromo-1-clo-4-iodobenzen        |

**Chất trung gian-1r: 4-bromo-1-chloro-2-(1-methylcyclopropyl)benzen**



**Bước-1: 5-bromo-2-chloro-N-methoxy-N-methylbenzamid**

Dung dịch đã khuấy của 5-bromo-2-clobenzoic axit (11,0g, 46,72mmol) trong DMF (75mL) được bổ sung N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (5,46g, 56,07mmol), HATU (26,6g, 84,10mmol) và DIPEA (18,1 g, 140,16mmol) tại RT và được khuấy trong 16h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm được rót vào trong nước đá; chất rắn thu được được lọc và được tinh chế bằng cột silica gel combiflash® (các hexan/EtOAc=90/10) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (11,0g, 82%). **LCMS:**  $m/z = 277,5$  [M]<sup>+</sup>.

#### **Bước-2: 1-(5-bromo-2-clophenyl)ethan-1-one**

Dung dịch đã khuấy của 5-bromo-2-clo-N-metoxi-N-metylbenzamid (Bước-1) (11,0g, 39,49mmol) trong THF (100mL) được bổ sung metyl magie bromua (3,0M trong THF) (19,7mL, 59,24 mmol) ở 0°C trong môi trường khí trơ và được khuấy trong 16h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm được làm nguội bằng HCl 1N và được trích ly với dietyl ete. Lớp ete được sấy và được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel combiflash® (các hexan/EtOAc=95/5) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (7,0g, 76,0%). **LCMS:**  $m/z =$  Không được ion hóa. Sản phẩm thu được được đưa sang bước tiếp theo mà không tinh chế.

#### **Bước-3: 4-bromo-1-clo-2-(prop-1-en-2-yl)benzen**

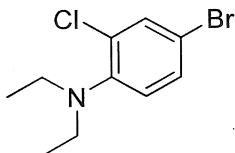
Huyền phù đã khuấy của Metyltriphenylphosphoni bromua (26,8g, 75,10mmol) trong THF (50mL) được bổ sung n-butyl lithi (2,0M trong hexan) (37,5mL, 75,10mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở 0°C và 1-(5-bromo-2-clophenyl)ethan-1-one (Bước-2) (7,0g, 30,04mmol) trong THF (50mL) được bổ sung ở 0°C và được khuấy trong 16h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm được làm nguội bằng HCl 1N và được trích ly với dietyl ete. Lớp ete được sấy và được cô đặc để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cột silica gel combiflash® (các hexan/EtOAc=95/5) để nhận được hợp chất nêu trong tiêu đề (5,0g, 71,42%). Hợp chất này được lấy cho bước tiếp theo mà không tinh chế.

#### **Bước-4: 4-bromo-1-clo-2-(1-metylcyclopropyl) benzen**

Dung dịch đã khuấy của dietyl zinc (1,0M trong hexan) (43,2mL, 43,2mmol) trong DCM (25mL) được bổ sung từ từ dung dịch TFA (4,9g, 43,2mmol) trong DCM (15mL) ở 0°C và được khuấy trong 20 phút ở 0°C. Dung dịch diiodometan (11,5g, 43,2mmol) trong DCM (30mL) được bổ sung ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 20 phút ở 0°C. Dung dịch 4-bromo-1-clo-2-(prop-1-en-2-yl)benzen (Bước-3) (2,0g, 8,65mmol) trong DCM (30mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại RT và được khuấy trong 16 h tại RT.

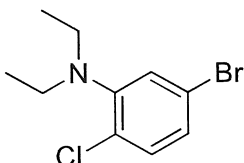
Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng pentan và được rửa bằng HCl 1N, dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy và được cô đặc để nhận được hợp chất nêu trong tiêu đề (2,0g, 94,3%). **LCMS:**  $m/z$  = Không được ion hóa.

**Chất trung gian-1s: 4-bromo-2-clo-N,N-dietylanilin**



Dung dịch đã khuấy của 4-bromo-2-cloanilin (1,8 g, 8,82 mmol) trong THF khô (20 mL) được bổ sung NaHMDs (11,5 mL 69,68 mmol) sau đó là EtI (0,9 mL, 2,95 mmol) tại RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại RT trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH<sub>4</sub>Cl trong nước và được trích ly với EtOAc (2X50 mL), được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (1,5 g, 75%), **LCMS:**  $m/z$  = 264,0[M+2]<sup>+</sup>.

**Chất trung gian-1t: 5-bromo-2-clo-N,N-dietylanilin**



Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế như đối với quy trình điều chế chất trung gian-1s. **Hiệu suất:** 76%; **LCMS:**  $m/z$  = 262,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Chất trung gian-1u: 1-clo-4-iodo-5-metoxi-2-(1-metylxyclopropyl)benzen**

**Bước-1: 4-clo-2-metoxi-5-(1-metylxyclopropyl)anilin**

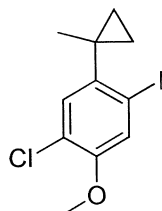
Chất trung gian nêu trong tiêu đề được tổng hợp như đối với quy trình đã nêu trong patent US20140288045 A1 và được sử dụng cho bước tiếp theo.

**Bước-2: 1-clo-4-iodo-5-metoxi-2-(1-metylxyclopropyl)benzen**

Dung dịch đã khuấy của 4-clo-2-metoxi-5-(1-metylxyclopropyl)anilin (0,8 g, 3,97 mmol) trong HCl đậm đặc (3,8 mL), nước (3,8 mL) được bổ sung dung dịch NaNO<sub>2</sub> (0,3 g, 4,53 mmol) trong nước ở -5°C. Sau khi được khuấy trong 15 phút được bổ sung dung dịch kali iodua (1,2 g, 7,55 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được trích ly với EtOAc (2X50 mL), được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được cô đặc và được

trình chế bằng cột silica gel combiflash® (các hexan/ethylacetat=95/5) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,8 g, 74%), **LCMS**:  $m/z = 264,0[M+2]^+$ .

**Chất trung gian-1v: 1-clo-4-iodo-2-metoxi-5-(1-metylcyclopropyl)benzen**



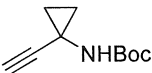
Chất trung gian nêu trên được điều chế về cơ bản bằng phương pháp được mô tả trong US2014/288045A1 và bước-2 điều chế chất trung gian-1u với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các lượng của các thuốc thử, các dung môi và các điều kiện phản ứng. **Hiệu suất**=59%; **LCMS**: Không có sự ion hóa. Tiến hành bước tiếp theo.

Các hợp chất sau đây thường có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bởi các kỹ thuật đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các sản phẩm này được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các chất trung gian của chúng.

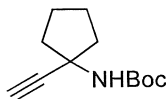
| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                       |
|-----------------|----------|-----------------------------|
| 2a              |          | but-3-yn-2-amin (±)         |
| 2b              |          | 2-metylbut-3-yn-2-amin      |
| 2c              |          | pent-1-yn-3-amin (±)        |
| 2d              |          | 4-metylpent-1-yn-3-amin (±) |

Các hợp chất sau đây thường có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bởi các kỹ thuật đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các sản phẩm này được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các chất trung gian của chúng.

| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                   |
|-----------------|----------|-----------------------------------------|
| 3a              |          | tert-butyl but-3-yn-2-ylcarbamat<br>(±) |

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                          | IUPAC                                      |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 3b              |  | tert-butyl (1-ethynylcyclopropyl)carbamate |

**Chất trung gian-3c: tert-Butyl (1-ethynylcyclopentyl)carbamate**



**Bước-1: 1-((tert-butoxycarbonyl) amino) xyclopentan-1-axit carboxylic.**

Huyền phù đã khuấy của 1-aminoxyclopentan-1-axit carboxylic (1,00 g, 7,742 mmol) trong 1,4 dioxan (10,0 mL) được bổ sung NaOH 1N trong nước (26,0 mL) và di-tert-butyl dicacbonat (1,40 mL, 6,101 mmol) tại RT và hỗn hợp được khuấy trong 14 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá và được trích ly với DCM. Các lớp DCM kết hợp được rửa bằng nước và nước muối; được sấy trên natri sulphat; được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (1,201 g thô). LCMS:  $m/z = 230,3[M+H]^+$ .

**Bước 2: 1-((tert-butoxycarbonyl)amino) xyclopentan-1-carboxylic (isobutyl carbonic) anhydrit.**

Huyền phù đã khuấy của 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopentan-1-axit carboxylic (1,20 g, 5,234 mmol) trong dimetoxi etan (30,0 mL) được bổ sung 4-metylmorpholin (0,58 mL, 5,286 mmol), isobutyl cloroformat (0,68 mL, 5,286 mmol) tại -15°C và hỗn hợp được khuấy trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm ở RT và hỗn hợp được khuấy trong 1h nữa và hỗn hợp phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (1,782 g thô). Sản phẩm thô thu được được đưa sang bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

**Bước-3: tert-butyl (1-(hydroxymetyl) xyclopentyl) carbamat**

Huyền phù đã khuấy của 1-((tert-butoxycarbonyl) amino) xyclopentan-1- carboxylic (isobutyl carbonic) anhydrit (1,780 g, 5,404 mmol) trong dimetoxi etan (20,0 mL) được bổ sung natri borohydrua (0,78 g, 27,019 mmol) trong nước (3,0 mL) tại -5°C theo từng giọt và hỗn hợp được khuấy tại RT trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá được trích ly với etyl axetat. Các lớp etyl axetat kết hợp được rửa bằng nước, nước muối; được sấy trên natri sulphat, được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,903 g, 77,84%). Hợp chất thu được ở trên đây được đưa sang bước tiếp theo mà không phân tích thêm.

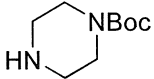
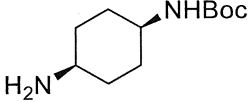
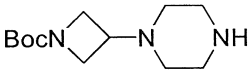
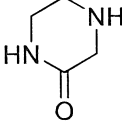
**Bước-4: tert-butyl (1-formylxyclopentyl) carbamat**

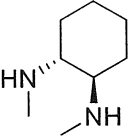
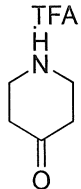
Huyền phù đã khuấy của tert-butyl (1-(hydroxymetyl) xyclopentyl) carbamat (0,980 g, 4,552 mmol) trong diclometan (25,0 mL) được bổ sung Dess-Martin periodinane (2,51 g, 5,918 mmol) ở 0°C theo từng phần và hỗn hợp được khuấy tại RT trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong hexan; được lọc qua Celite® và hỗn hợp được rửa bằng DCM. Dịch lọc thu được được sấy trên natri sulphat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (các hexan/etyl axetat =90/10) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,540 g, 55,67%). Hợp chất thu được ở trên đây được đưa sang bước tiếp theo mà không phân tích thêm.

#### Bước-5: tert-butyl (1-ethynylxyclopentyl) carbamat

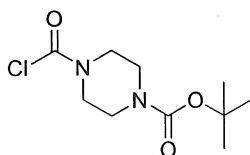
Huyền phù đã khuấy của 4-axetamidobenzensulfonyl azit (0,732 g, 3,047 mmol) trong axetonitril (30,0 mL) được bổ sung dimetyl (2-oxopropyl) phosphonat (0,466 g, 2,813 mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy tại RT trong 2 h. Tert-butyl (1-formylxyclopentyl) carbamat (0,980 g, 4,552 mmol) trong metanol (30,0 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng tại RT và hỗn hợp được khuấy trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc Celite®. Dịch lọc thu được được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (các hexan/etyl axetat =95/05) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,300 g, 61,22%). LCMS: không được ion hóa. Sản phẩm thu được được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế.

Các hợp chất sau đây thường có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bởi các kỹ thuật đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các sản phẩm này được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các chất trung gian của chúng.

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 4a              |  | tert-butyl piperazin-1-carboxylat                        |
| 4b              |  | Cis-tert-butyl ((1s,4s)-4-aminocyclohexyl)carbamate (±). |
| 4c              |  | tert-butyl 3-(piperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat       |
| 4d              |  | Piperazin-2-one                                          |

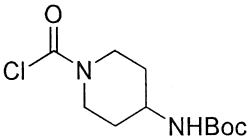
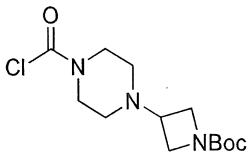
| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                          | IUPAC                                                     |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 4e              |  | (1R,2R)-N1,N2-dimethylcyclohexan-1,2-diamin               |
| 4f              |  | 1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1λ <sup>4</sup> -piperidin-4-one |

**Chất trung gian-5: tert-Butyl 4-(clocabonyl) piperazin-1-carboxylat**

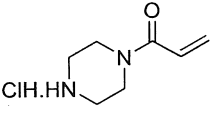
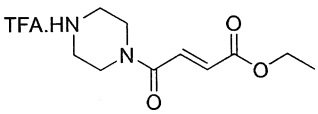
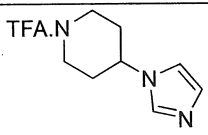
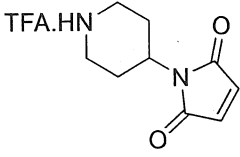


Dung dịch tert-butyl piperazin-1-carboxylat (10,0 g, 53,76 mmol) trong DCM (50 mL) được xử lý bằng pyridin (6,37 g, 80,64 mmol) và triphosgen (7,97 g, 26,88 mmol, được hòa tan trong 50 mL DCM) ở 0°C. Dung dịch màu vàng tạo thành được khuấy tại RT trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được phân vùng giữa DCM và HCl 1N (150 ml); lớp DCM được sấy và được cô đặc để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (11,8 g, 89%). Hợp chất này được đưa sang bước tiếp theo mà không tinh chế.

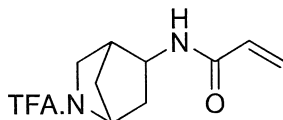
Các chất trung gian sau được điều chế về cơ bản bằng phương pháp được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, Vol. 10, No. 20, pp. 2357-2360 với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các lượng của các thuốc thử, các dung môi và các điều kiện phản ứng.

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                              |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 5a              |  | tert-butyl (1-(clocabonyl) piperidin-4-yl)carbamate                |
| 5b              |  | tert-butyl 3-(4-(clocabonyl) piperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylate |

Các hợp chất sau đây thường có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bởi các kỹ thuật đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các sản phẩm này được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các chất trung gian của chúng.

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                           |                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 6a              |   | 1-(piperazin-1-yl) prop-2-en-1-one                                           |
| 6b              |   | Ethyl (E)-4-oxo-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetyl)-4λ⁴-piperazin-1-yl)but-2-enoate |
| 6c              |   | 4-(1H-imidazol-1-yl) piperidin-1-ium 2,2,2-trifluoroacetate                  |
| 6d              |  | 1-(1-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1H-piperidin-4-yl)-1H-pyrol-2,5-dione           |

**Chất trung gian-6c: N-(2-(2, 2, 2-trifloaxetyl)-2-azabixclo [2,2,1] heptan-5-yl) acrylamit (±).**



**Bước-1: tert-butyl 5-acrylamido-2-azabixclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (±).**

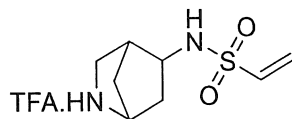
Huyền phù của tert-butyl 5-amino-2-azabixclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat(±) (0,300 g, 1,41mmol) trong diclometan (10mL) và trietylamin (0,580 mL, 4,23 mmol) được bổ sung acryloyl clorua (0,127 g, 1,41 mmol) ở 0°C và được khuấy trong 1h tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa, được sấy trên natri sulphat khan và được cô đặc. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bởi CombiFlash® trên silica gel (etyl axetat=100%) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,180 g, 48%). **LCMS:**  $m/z = 167,3$  [M-100]<sup>+</sup>

**Bước-2: N-(2-(2, 2, 2-trifloaxetyl)-2-azabixclo [2,2,1] heptan-5-yl) acrylamit (±).**

Dung dịch tert-butyl 5-acrylamido-2-azabixclo [2,2,1]heptan-2-carboxylat (±) (0,180 g, 0,670 mmol) trong diclometan (5 mL), TFA (0,2 mL) được bổ sung ở 0°C và được khuấy

tại nhiệt độ phòng trong 4h, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,280 g, thô). LCMS:  $m/z = 167,1$   $[M-100]^+$

**Chất trung gian-6f: N-(2-azabixclo[2,2,1]heptan-5-yl)etensulfonamit (muối TFA)(±).**



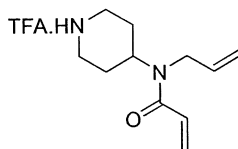
**Bước-1: tert-butyl 5-(vinylsulfonamido)-2-azabixclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat(±).**

Huyền phù của tert-butyl 5-amino-2-azabixclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (±) (0,500 g, 2,350 mmol) và triethylamin (0,970 mL, 7,060 mmol), cloetyl sulfonyl clorua (0,383 g, 2,35mmol) được bổ sung ở 0°C và được khuấy trong 1h tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa, được sấy trên natri sulphat khan và được cô đặc để thu được hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bởi CombiFlash® (etyl axetat=100%) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,250 g, 358%). LCMS:  $m/z = 203,2$   $[M+H-100]^+$ .

**Bước-2 N-(2-azabixclo[2,2,1]heptan-5-yl)etensulfonamit (muối TFA)(±). (±).**

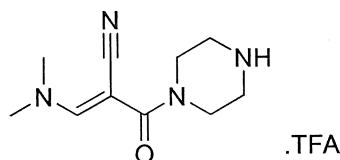
Dung dịch tert-butyl 5-(vinylsulfonamido)-2-azabixclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (±) (0,250 g, 0,827 mmol) trong diclometan (10 mL), TFA (0,5 mL) được bổ sung ở 0°C và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,300 g, thô). LCMS:  $m/z = 203,2$   $[M+H-100]^+$ .

**Chất trung gian-6g: N-allyl-N-(piperidin-4-yl)acrylamit (muối TFA).**



Chất trung gian nêu trong tiêu đề được tổng hợp theo quy trình tổng hợp tương tự được mô tả trong Organic Letters, 2013, vol. 15, No. 8, p. 1986 – 1989.

**Chất trung gian-6h: (E)-3-(dimethylamino)-2-(piperazin-1-cacbonyl)acrylonitril.muối TFA**



**Bước-1: tert-butyl 4-(2-xyanoaxetyl) piperazin-1-carboxylat.**

Huyền phù đã khuấy của axit 2-xyanoaxetic (2,85 g, 33,548 mmol) trong axetonitril (50,0 mL) được bổ sung TBTU (10,77 g, 33,548 mmol) tại RT và hỗn hợp được khuấy trong 2h. Sau 2h tert-butyl piperazin-1-carboxylat (5,00 g, 26,838 mmol) được bổ sung tại RT và

hỗn hợp tiếp tục được khuấy trong 14h. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tách giữa nước và EtOAc (1:1). Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Được sấy trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bởi Combiflash<sup>®</sup> trên silica gel (DCM/MeOH=99/1) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (2,80 g, 41,27%). **LCMS:**  $m/z = 254,30[\text{M}]^+$ .

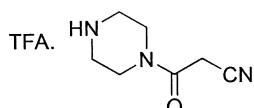
**Bước-2: tert-butyl 4-(2-xyano-3-(dimethylamino)acryloyl) piperazin-1-carboxylat.**

Huyền phù đã khuấy của tert-butyl 4-(2-xyanoaxetyl) piperazin-1-carboxylat (1,00 g, 3,947 mmol) trong DMF (10,0 mL) được bổ sung DMF-DMA (10,0 mL, 75,277 mmol) tại RT và hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 5h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá, được trích ly với EtOAc. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, nước. Được sấy trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,902 g thô). **LCMS:**  $m/z = 309,38[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Bước-3: (E)-3-(dimethylamino)-2-(piperazin-1-carbonyl)acrylonitril.muối TFA**

Huyền phù đã khuấy của tert-butyl 4-(2-xyano-3-(dimethyl amino) acryloyl) piperazin-1-carboxylat (0,20 g, 0,648 mmol) trong DCM (5,0 mL) được bổ sung TFA (0,50 mL, 6,529 mmol) tại RT và hỗn hợp được khuấy trong 5h. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được nghiền nhỏ bằng diethyl ete để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,195 g thô). **LCMS:**  $m/z = 209,30[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Chất trung gian-6i: 3-oxo-3-(piperazin-1-yl) propannitril (muối TFA)**



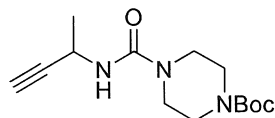
Huyền phù đã khuấy của tert-butyl 4-(2-xyanoaxetyl) piperazin-1-carboxylat (0,30 g, 1,184 mmol) trong DCM (5,0 mL) được bổ sung TFA (0,50 mL, 6,529 mmol) tại RT và hỗn hợp được khuấy trong 14 h. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được nghiền nhỏ bằng diethyl ete để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,280 g thô). **LCMS:**  $m/z = 154,19[\text{M}]^{+1}$ .

Các hợp chất sau đây thường có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bởi các kỹ thuật đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các sản phẩm này được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các chất trung gian của chúng.

| Chất trung gian | Cấu trúc |  |
|-----------------|----------|--|
|                 |          |  |

| Chất trung gian | Cấu trúc |                                                                              |
|-----------------|----------|------------------------------------------------------------------------------|
| 7a              |          | 1-(tert-butoxycarbonyl) piperidin-4-axit carboxylic                          |
| 7b              |          | 1-(tert-butoxycarbonyl) pyrrolidin-3-axit carboxylic                         |
| 7c              |          | Trans-(1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexan-1-axit carboxylic (±) |
| 7d              |          | 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopentan-1-axit carboxylic                  |

**Chất trung gian-8: tert-Butyl 4-(but-3-yn-2-ylcarbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±).**



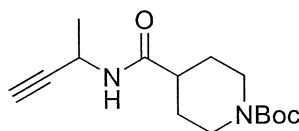
Dung dịch đã khuấy của but-3-yn-2-amin (±) (chất trung gian 2a) (5,00g, 72,34mmol) trong diclometan (100 mL), tert-butyl 4-(clocacbonyl) piperazin-1-carboxylat (chất trung gian 5) (17,90 g, 72,34mmol) và DIPEA (37,60 mL, 217 mmol) được bổ sung tại RT. Hỗn hợp phản ứng, sau khi được khuấy tại RT trong 16 h, được rửa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa và nước muối. Lốp diclometan được thu lại, được sấy và được cô đặc. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (các hexan/etyl axetat=65/35) để nhận được hợp chất nêu trong tiêu đề (8,00 g, 39,4%). **LCMS:** m/z = 282,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Các chất trung gian sau được điều chế về cơ bản bằng phương pháp được mô tả trong **chất trung gian-8** với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các lượng của các thuốc thử, các dung môi và các điều kiện phản ứng. Dữ liệu về thuộc tính của các hợp chất này được tổng hợp trong bảng dưới đây.

| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                  | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích          |
|-----------------|----------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 8a              |          | tert-butyl 4-((2-methylbut-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat | <b>Hiệu suất:</b> 28,2%<br><b>LCMS:</b> NA |

| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                                     | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                          |
|-----------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 8b              |          | tert-butyl 4-((pent-1-yn-3-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat ( $\pm$ )                 | <b>Hiệu suất:</b> 22,8%<br><b>LCMS:</b> m/z = 240,2<br>[M-56] <sup>+</sup> |
| 8c              |          | tert-butyl 4-((4-methylpent-1-yn-3-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat ( $\pm$ )         | <b>Hiệu suất:</b> 8,0%<br><b>LCMS:</b> Không có sự ion hóa                 |
| 8d              |          | tert-butyl 3-((4-(but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat ( $\pm$ ) | <b>Hiệu suất:</b> 42,0%<br><b>LCMS:</b> m/z = 337,2<br>[M+H] <sup>+</sup>  |
| 8e              |          | tert-butyl (1-((but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperidin-4-yl)carbamate ( $\pm$ )               | <b>Hiệu suất:</b> thô<br><b>LCMS:</b> NA                                   |
| 8f              |          | tert-butyl 4-((1-ethynylcyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat                     | <b>Hiệu suất:</b> thô<br><b>LCMS:</b> NA                                   |

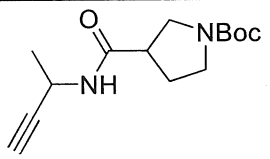
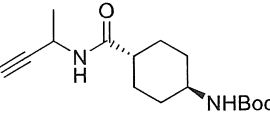
**Chất trung gian-9: tert-Butyl 4-(but-3-yn-2-ylcarbamoyl) piperidin-1-carboxylat ( $\pm$ )**



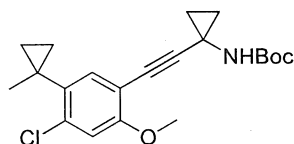
Dung dịch đã khuấy của but-3-yn-2-amin (chất trung gian **2a**) (0,5 g, 7,042 mmol) và 1-(tert-butoxycarbonyl) piperidin-4-axit carboxylic (chất trung gian **7a**) (1,61 g, 7,042) trong diclometan (50 mL) được bổ sung diisopropyletylamin (3,73 mL, 21,126 mmol) và HATU (3,21 g, 8,450 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy 4h tại RT, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Lốp diclometan được sấy và được cô đặc. Hợp chất thô được

tinh chế bởi sắc ký cột Combiflash® (các hexan/ethylaxetat=75/25) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,600 g, 30%). Sản phẩm này được đưa sang bước tiếp theo mà không tinh chế.

Các hợp chất sau đây được điều chế về cơ bản bằng quy trình được mô tả trong điều chế **chất trung gian- 9** với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                          | IUPAC                                                                  | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 9a              |  | tert-butyl 3-(but-3-yn-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat (±)       | Hiệu suất: 35%;<br>LCMS: NA       |
| 9b              |  | tert-butyl ((1r,4r)-4-(but-3-yn-2-ylcarbamoyl)cyclohexyl)carbamate (±) | Hiệu suất: Thô<br>LCMS: NA        |

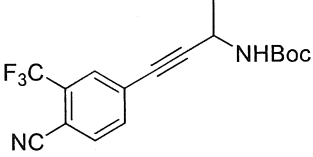
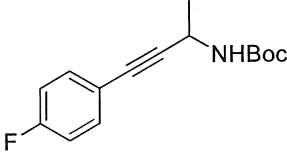
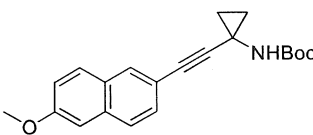
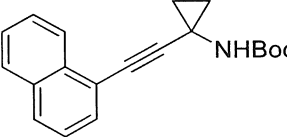
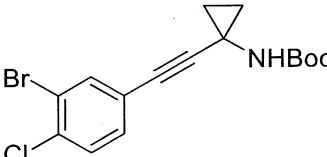
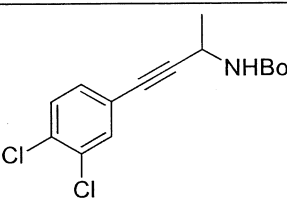
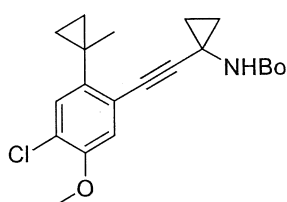
**Chất trung gian-10: tert-butyl (1-((4-clo-2-metoxi-5-(1-metylxyclopropyl) phenyl) ethynyl)xyclopropyl)carbamate**



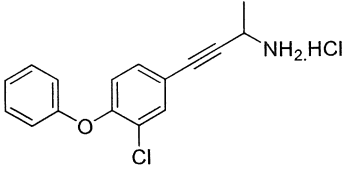
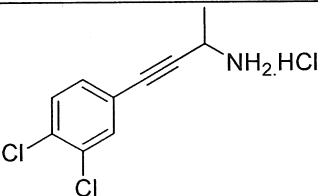
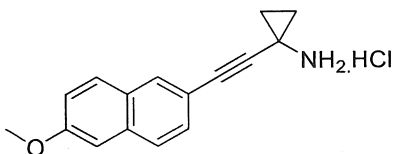
Dung dịch 1-clo-4-iodo-5-metoxi-2-(1-metylxyclopropyl) benzen (1u) (0,600g, 2,11 mmol), tert-butyl (1-ethynylxyclopropyl) carbamat (chất trung gian 3b) (0,460 g, 2,53 mmol) và trietyl amin (0,642 mL, 6,439 mmol) trong DMF (10 mL) được đuổi khí bằng khí argon trong 20 phút. Sau đó CuI (0,79g, 4,15mmol) và Tetrakis (triphenylphosphin) paladi(0) (0,080g, 0,423 mmol) được bổ sung tại RT và hỗn hợp phản ứng được đuổi khí một lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2h tại 90°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc celite. Dịch lọc thu được được phân vùng giữa etyl axetat và nước (1:1). Lốp EtOAc được sấy; được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel combiflash® (các hexan/EtOAc=80/20) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,480g, 57,61%). **LCMS:**  $m/z$  =276,3  $[M-100]^+$ .

Các chất trung gian sau được điều chế về cơ bản bằng phương pháp của **chất trung gian 10** với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

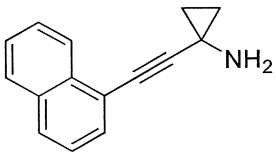
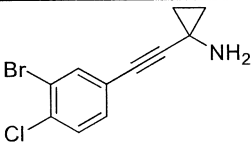
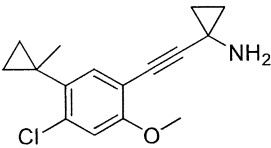
| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                              | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                               |
|-----------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 10a             |          | tert-butyl (1-((3,4-dichlorophenyl)ethynyl)xy clopropyl)carbamate                  | <b>Hiệu suất:</b> 62%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 226,1 [M+H-100] <sup>+</sup>       |
| 10b             |          | tert-butyl (4-(3-clo-4-phenoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (±)                   | <b>Hiệu suất:</b> 50,8%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 315,9<br>[M+H-56] <sup>+</sup> . |
| 10c             |          | tert-butyl (1-((3,4-dichlorophenyl)ethynyl)xy clopentyl)carbamate                  | <b>Hiệu suất:</b> 59%;<br><b>LCMS:</b> m/z = Không được ion hóa                 |
| 10d             |          | tert-butyl (1-((4-clo-3-(1-metylxyclopropyl)-phenyl)ethynyl)xy clopropyl)carbamate | <b>Hiệu suất:</b> 63%;<br><b>LCMS:</b> m/z = Không được ion hóa                 |
| 10e             |          | tert-butyl (4-(4-clo-3-(1-metylxyclopropyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (±)      | <b>Hiệu suất:</b> 81,5%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 234,2[M+H-100] <sup>+</sup>      |
| 10f             |          | tert-butyl (4-(2,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (±)                      | <b>Hiệu suất:</b> 27%;<br><b>LCMS:</b> m/z = NA                                 |
| 10g             |          | tert-butyl (4-(3-clo-4-(diethylamino)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (±)            | <b>Hiệu suất:</b> 37%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 351,3[M+H] <sup>+</sup> .          |
| 10h             |          | tert-butyl (4-(4-clo-3-(diethylamino)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (±)            | <b>Hiệu suất:</b> 60%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 351,2[M+H] <sup>+</sup> .          |

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                          | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                          |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 10i             |    | tert-butyl (4-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate(±)                    | <b>Hiệu suất:</b> 10,79%<br><b>LCMS:</b> m/z = 339,33 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 10j             |    | tert-butyl (4-(4-fluorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate                                          | <b>Hiệu suất:</b> 42,3%<br><b>LCMS:</b> m/z = 264,3 [M+H] <sup>+</sup> .   |
| 10k             |    | tert-butyl (1-((6-methoxynaphthalen-2-yl)ethynyl)xyclopropyl)carbamate                         | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z = 236,2 [M-100] <sup>+</sup> .   |
| 10l             |  | tert-butyl (1-(naphthalen-1-ylethynyl)xyclopropyl)c                                            | <b>Hiệu suất:</b> 99%<br><b>LCMS:</b> m/z = 206 [M-100] <sup>+</sup>       |
| 10m             |  | tert-butyl (1-((3-bromo-4-chlorophenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamate                           | <b>Hiệu suất:</b> 73%<br><b>LCMS:</b> m/z = 372,3[M+2] <sup>+</sup>        |
| 10n             |  | tert-butyl (4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate                                      | <b>Hiệu suất:</b> 36,8%,<br><b>LCMS:</b> m/z = 214,2 [M-100] <sup>+</sup>  |
| 10o             |  | tert-butyl (1-((4-chloro-5-methoxy-2-(1-methylxyclopropyl)phenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamate | <b>Hiệu suất:</b> 80%<br><b>LCMS:</b> m/z = 276,9 [M-100] <sup>+</sup>     |

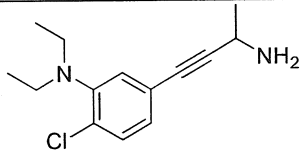
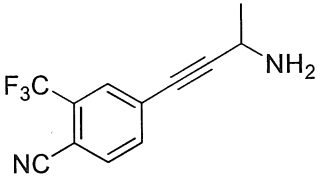
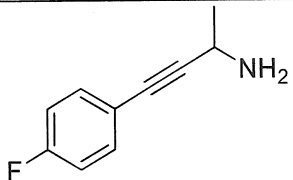
Các chất trung gian được phát hiện Boc (10b, 10n và 10k) được xử lý bằng dioxan.HCl trong 16h tại RT. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, sản phẩm thô được nghiền bằng dietyl ete để thu được muối hydroclorua tương ứng (11, 11a, 11b)

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                          | IUPAC                                                             | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                       |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 11              |  | 4-(3-clo-4-phenoxyphenyl)but-3-yn-2-amin hydroclorua ( $\pm$ )    | <b>Hiệu suất:</b><br>100% LCMS:<br>$m/z$ =271,9<br>[M+H] <sup>+</sup> . |
| 11a             |  | 4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-amin ( $\pm$ )                      | <b>Hiệu suất:</b> 93%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ =214,0[M] <sup>+</sup> .    |
| 11b             |  | 1-((6-metoxynaphtalen-2-yl)ethynyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua | Thô<br><b>LCMS:</b> $m/z$ =236,3 [M+1] <sup>+</sup> .<br>(Nền tự do)    |

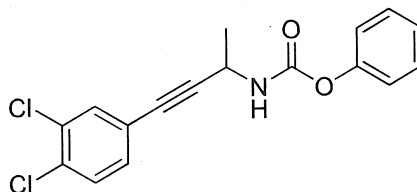
Các chất trung gian được phát hiện Boc (10, 10a, 10c-10j) được xử lý bằng dioxan.HCl trong 16h tại RT. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và được rửa bằng dung dịch bicarbonat trong nước để thu được nền tự do amin tương ứng (Các chất trung gian 11c-11x).

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            |                                                                             | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                          |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 11c             |  | 1-(naphtalen-1-ylethynyl)xyclopropan-1-amin                                 | Hiệu suất: 89%;<br>LCMS: $m/z$ = 208,2[M+H] <sup>+</sup> . |
| 11d             |  | 1-((3-bromo-4-clophenyl)ethynyl)xyclopropan-1-amin                          | Hiệu suất: 99%<br>LCMS: 270,2<br>[M+H]                     |
| 11e             |  | 1-((4-clo-2-metoxi-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)ethynyl)xyclopropan-1-amin | Hiệu suất: 90%<br>LCMS: 276,3<br>[M+H]                     |

| Chất trung gian | Cấu trúc |                                                                                | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                        |
|-----------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 11o             |          | 1-((4-clo-5-metoxi-2-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)ethynyl)xyclopropan-1-amin    | <b>Hiệu suất:</b> 85%;<br>LCMS: 276,3<br>[M+H]           |
| 11p             |          | 1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropan-1-amin                                 | <b>Hiệu suất:</b> 92,5%;<br>LCMS: m/z =226,2             |
| 11q             |          | 1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopentan-1-amin                                 | <b>Hiệu suất:</b> Thô;<br>LCMS: m/z =NA                  |
| 11r             |          | N-(1-((4-clo-3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)ethynyl)xyclopropyl)-1,2-cloranamin | <b>Hiệu suất:</b> 94%<br>LCMS: m/z =246,3 [M+H]+.        |
| 11s             |          | 4-(4-clo-3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)but-3-yn-2-amin(±)                      | <b>Hiệu suất:</b> 92%;<br>LCMS: m/z = không được ion hóa |
| 11t             |          | 4-(2,4-diclophenyl)but-3-yn-2-amin(±)                                          | <b>Hiệu suất:</b> 99%;<br>LCMS: m/z =214<br>[M]+.        |
| 11u             |          | 4-(3-aminobut-1-yn-1-yl)-2-clo-N,N-dietylanilin(±)                             | <b>Hiệu suất:</b> 83%;<br>LCMS: m/z =251,1 [M+H]+.       |

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                          |                                                         | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                         |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 11v             |  | 5-(3-aminobut-1-yn-1-yl)-2-clo-N,N-dietylanilin(±)      | Hiệu suất: 80%;<br>LCMS: m/z =251,2 [M+H] <sup>+</sup> .  |
| 11w             |  | 4-(3-aminobut-1-yn-1-yl)-2-(triflometyl)benzonitril (±) | Hiệu suất: thô;<br>LCMS: m/z =239,21 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 11x             |  | 4-(4-flophenyl) but-3-yn-2-amin.                        | Hiệu suất: thô;<br>LCMS: m/z =164,2 [M] <sup>+</sup> .    |

**Chất trung gian-12: Phenyl (4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate (±)**

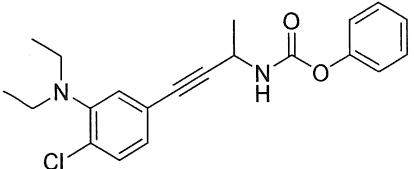
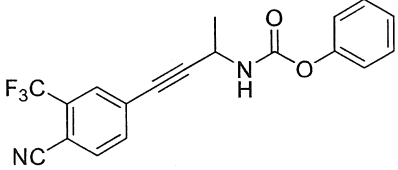
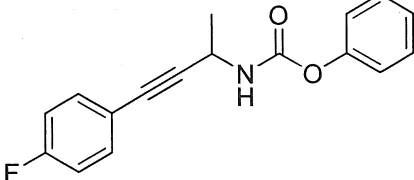
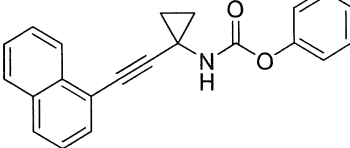
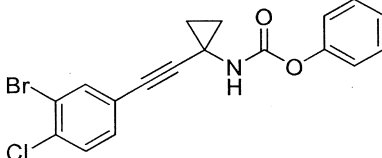
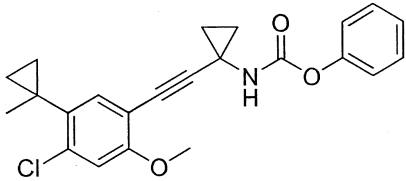
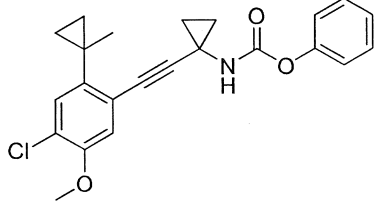


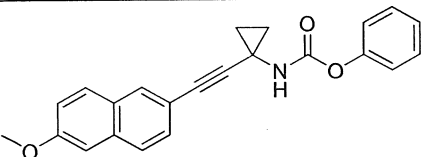
Huyền phù đã khuấy của chất trung gian 11 (1,3g, 6,07 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung phenyl cloroformat (1,23 g, 7,89 mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 16h tại RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng NaHCO<sub>3</sub> bão hòa. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (các hexan/etyl axetat=80/20) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (1,5 g, 73,9%).  
LCMS: m/z = 214,2 [M-120]<sup>+</sup>.

Các chất trung gian sau được điều chế về cơ bản bằng phương pháp điều chế **chất trung gian 12** với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

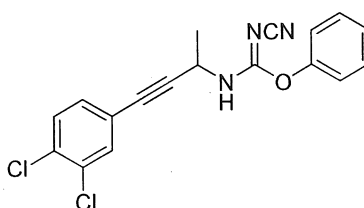
| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích |
|-----------------|----------|-------|-----------------------------------|
|                 |          |       |                                   |

| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                 |
|-----------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 12a             |          | Phenyl (4-(3-clo-4-phenoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate ( $\pm$ ).              | <b>Hiệu suất:</b> 71,7%; <b>LCMS:</b> $m/z = 392,0$ $[M+H]^+$ .   |
| 12b             |          | phenyl (1-((3,4-dichlorophenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamate                     | <b>Hiệu suất:</b> 58%<br><b>LCMS:</b> $m/z =$ Không được ion hóa  |
| 12c             |          | phenyl (1-((3,4-dichlorophenyl)ethynyl)xyclopentyl)carbamate                     | <b>Hiệu suất:</b> 65%<br><b>LCMS:</b> $m/z =$ không được ion hóa  |
| 12d             |          | phenyl (1-((4-clo-3-(1-methylxyclopropyl)phenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamate    | <b>Hiệu suất:</b> 84%;<br><b>LCMS:</b> $m/z =$ Không được ion hóa |
| 12e             |          | phenyl (4-(4-clo-3-(1-methylxyclopropyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate( $\pm$ ). | <b>Hiệu suất:</b> 85%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 234$ $[M+H-120]^+$  |
| 12f             |          | phenyl (4-(2,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate ( $\pm$ ).                 | <b>Hiệu suất:</b> 60%;<br><b>LCMS:</b> $m/z =$ NA                 |
| 12g             |          | phenyl (4-(3-clo-4-(diethylamino)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate( $\pm$ ).        | <b>Hiệu suất:</b> 54%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 371,2$ $[M+H]^+$    |

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                   | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 12h             |    | phenyl (4-(4-clo-3-(diethylamino)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate ( $\pm$ ).              | <b>Hiệu suất:</b> 14%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 371,2$ $[M+H]^+$     |
| 12i             |    | phenyl (4-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate ( $\pm$ ).         | <b>Hiệu suất:</b> 36,3%; <b>LCMS:</b> $m/z = 359,32$ $[M+H]^+$     |
| 12j             |   | phenyl (4-(4-fluorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamate                                       | <b>Hiệu suất:</b> 32,7%; <b>LCMS:</b> $m/z = 284,3$ $[M+H]^+$ .    |
| 12k             |  | phenyl (1-(naphthalen-1-ylethynyl)cyclopropyl)carbamate                                 | <b>Hiệu suất:</b> 94%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 208,2$ $[M-120]^+$ . |
| 12l             |  | phenyl (1-((3-bromo-4-chlorophenyl)ethynyl)cyclopropyl)carbamate                        | <b>Hiệu suất:</b> 90%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 272,1$ $[M-120]^+$ . |
| 12m             |  | phenyl (1-((4-clo-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenyl)ethynyl)cyclopropyl)carbamate | <b>Hiệu suất:</b> 56%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 396,3$ $[M+H]^+$ .   |
| 12n             |  | phenyl (1-((4-clo-5-methoxy-2-(1-methylcyclopropyl)phenyl)ethynyl)cyclopropyl)carbamate | <b>Hiệu suất:</b> 69%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 396,3$ $[M+H]^+$ .   |

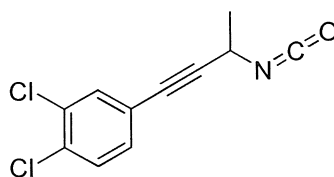
| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                          | IUPAC                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích             |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 12o             |  | phenyl (1-((6-metoxynaphtalen-2-yl)ethynyl)xyclopropyl)carbamate | Thô<br>LCMS: m/z = 358,3 [M+H] <sup>+</sup> . |

**Chất trung gian-13: Phenyl(E)-N'-xyano-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamimide (±)**



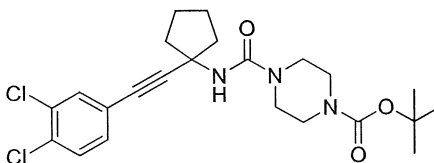
Dung dịch đã khuấy của chất trung gian 11 (0,5g, 1,996 mmol) và diphenyl xyanocarbonimidat (0,475 g, 1,996 mmol) trong axetonitril (30 mL) được bổ sung triethylamin (0,0,833 mL, 5,988 mmol) tại RT và được khuấy trong 16h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bởi cột Combiflash® trên silica gel (các hexan/etyl axetat=75/25) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,5 g, 70%). LCMS: m/z 358,2 [M]<sup>+</sup>

**Chất trung gian-14: 1,2-diclo-4-(3-isocyanatobut-1-yn-1-yl)benzen(±)**



Dung dịch đã khuấy của **chất trung gian 11a** (0,200 g, 0,833 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung triposgene (0,0915 g, 0,308 mmol) và dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa (10 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy 1h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, lớp DCM được tách và được cô đặc để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,200 g, thô). Sản phẩm thu được được lấy cho các bước tiếp theo mà không tinh chế.

**Chất trung gian-15: tert-Butyl 4-((1-((3, 4-diclophenyl)ethynyl)xyclopentyl) carbamoyl) piperazin-1-carboxylat.**

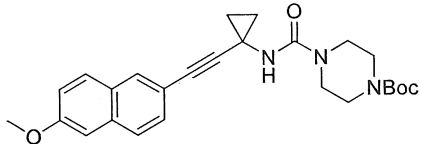
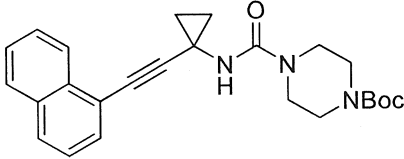
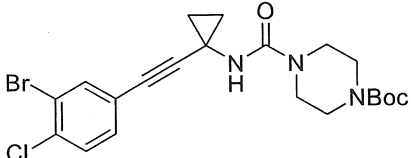
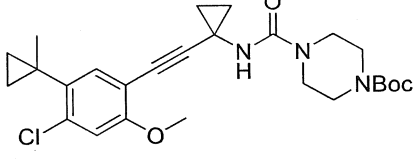
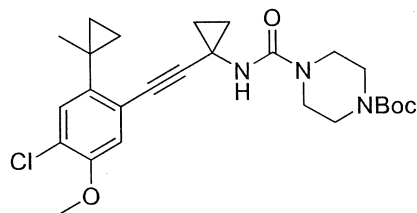


Huyền phù đã khuấy của chất trung gian 12c (0,180 g, 0,481 mmol) trong DMSO (5,0 mL) được bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,098 g, 0,529 mmol) và triethyl amin (0,20 mL, 1,443 mmol) tại RT và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, nước và được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (các hexan/etyl axetat = 60/40) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,204 g, 30,44%). **LCMS:** m/z = 366,3 [M+H-100]<sup>+</sup>.

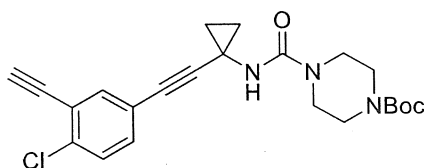
Các chất trung gian sau được điều chế về cơ bản bằng phương pháp điều chế **chất trung gian 15**.

| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                                                   | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                       |
|-----------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 15a             |          | tert-butyl 4-((4-(3-chloro-4-phenoxyphenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±).         | <b>Hiệu suất:</b> 54%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 484,2 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 15b             |          | tert-butyl 4-((4-(3-chloro-4-(diethylamino) phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±). | <b>Hiệu suất:</b> 66%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 464,2 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 15c             |          | tert-butyl 4-((4-(4-chloro-3-(diethylamino) phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±). | <b>Hiệu suất:</b> 80%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 463,4 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 15d             |          | tert-butyl 4-((4-(2,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat(±).                | <b>Hiệu suất:</b> 78%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 425,9 [M] <sup>+</sup> .   |
| 15e             |          | Cis-tert-butyl((1s,4s)-4-(3-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)ureido)cyclohexyl)carbamate (±)        | <b>Hiệu suất:</b> 90%; <b>LCMS:</b> m/z = 354,2[M+H] <sup>+</sup>       |

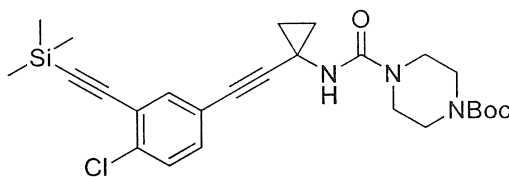
| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                                                                          | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                       |
|-----------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 15f             |          | N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxamid (±).                                                       | <b>Hiệu suất:</b> 99%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 340,1 [M] <sup>+</sup> .   |
| 15g             |          | tert-butyl 4-((4-(4-clo-3-(1-metylxcyclopropyl) phenyl)but-3-yn-2-yl) carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±).                   | <b>Hiệu suất:</b> 68,7%; <b>LCMS:</b> m/z = 446,4 [M+H] <sup>+</sup> .  |
| 15h             |          | tert-butyl 3-(4-((4-(4-clo-3-(1-metylxcyclopropyl) phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat(±).    | <b>Hiệu suất:</b> 58%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 502,4 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 15i             |          | tert-butyl 4-((1-((3,4-dichlorophenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat                                    | <b>Hiệu suất:</b> 100%; <b>LCMS:</b> m/z = 381,8 [M+H] <sup>+</sup>     |
| 15j             |          | tert-butyl 4-((1-((4-clo-3-(1-metylxcyclopropyl) phenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat                  | <b>Hiệu suất:</b> 56%;<br><b>LCMS:</b> Không được phân tích             |
| 15k             |          | tert-butyl 3-(4-((1-((4-clo-3-(1-metylxcyclopropyl) phenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat | <b>Hiệu suất:</b> 57%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 513,4[M] <sup>+</sup> .    |

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                                                  | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 15l             |    | tert-butyl 4-((1-((6-metoxynaphtalen-2-yl)ethynyl)xcyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat                       | <b>Hiệu suất:</b> Thô;<br><b>LCMS:</b> m/z = 450,4 [M] <sup>+</sup> . |
| 15m             |    | tert-butyl 4-((1-(naphtalen-1-ylethynyl)xcyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat                                 | <b>Hiệu suất:</b> 40%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 420,4[M+H] <sup>+</sup>  |
| 15n             |    | tert-butyl 4-((1-((3-bromo-4-clophenyl)ethynyl)xcyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat                          | <b>Hiệu suất:</b> 54%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 426[M-56] <sup>+</sup>   |
| 15o             |  | tert-butyl 4-((1-((4-clo-2-metoxo-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)ethynyl)xcyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat | <b>Hiệu suất:</b> 74%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 488,4[M] <sup>+</sup>    |
| 15p             |  | tert-butyl 4-((1-((4-clo-5-metoxo-2-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)ethynyl)xcyclopropyl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat | <b>Hiệu suất:</b> 80%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 488,2[M] <sup>+</sup>    |

**Chất trung gian 15q: tert-butyl 4-((1-((4-clo-3-ethynylphenyl)ethynyl) xyclopropyl) carbamoyl) piperazin-1-carboxylat**

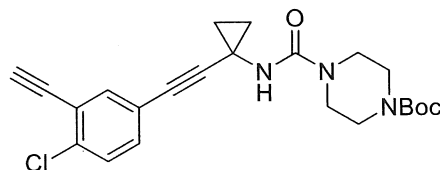


**Bước-1: tert-butyl 4-((1-((4-clo-3-((trimetylsilyl)ethynyl) phenyl)ethynyl) xyclopropyl) carbamoyl) piperazin-1-carboxylat**



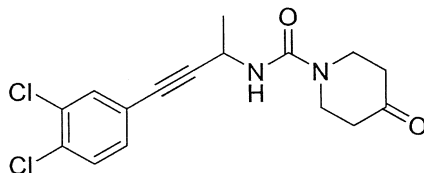
Dung dịch tert-butyl 4-((1-((3-bromo-4-clophenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat (**15n**) (0,150 g, 0,311 mmol), ethynyltrimetylsilan (0,046 g, 2,53 mmol) và trietyl amin (2 ml) trong DMF (1 mL) được đuổi khí bằng khí argon trong 10 phút. Sau đó CuI (0,006 g, 0,031mmol) và Tetrakis (triphenylphosphin) paladi(0) (0,022g, 0,031 mmol) được bổ sung tại RT. Hỗn hợp phản ứng được ủ trong lò vi sóng tại 140°C được khuấy trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được trên đây được tinh chế bằng cột silica gel combiflash® (các hexan/EtOAc=60/40) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,080g, không tinh khiết). LCMS:  $m/z$  = 500,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Bước-2: tert-butyl 4-((1-((4-clo-3-ethynylphenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat**



Dung dịch đã khuấy của tert-butyl 4-((1-((4-clo-3-((trimetylsilyl)ethynyl)phenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat (0,080g, 0,160 mmol) trong metanol (1 ml) được bổ sung K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,133 g, 0,480 mmol) và được khuấy trong 1h tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (các hexan/EtOAc = 60/40) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,070 g, không tinh khiết). LCMS:  $m/z$  = 428,3[M+H].

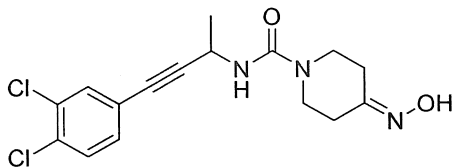
**Chất trung gian-15r: N-(4-(3, 4-diclophenyl) but-3-yn-2-yl)-4-oxopiperidin-1-carboxamit (±).**



Huyền phù đã khuấy của chất trung gian 12 (0,100 g, 0,299 mmol) và 4-oxopiperidin-1-ium 2,2,2-trifloaxetat (0,076 g, 0,359 mmol) trong DMSO (3,0 mL) được bổ sung trietyl amin (0,12 mL, 0,897 mmol) tại RT và được khuấy trong 14h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước và nước muối; được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được

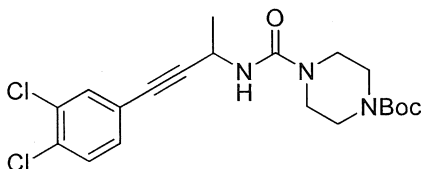
được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (DCM/MeOH = 98/02) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,095 g, 94,05%) dưới dạng chất rắn. **LCMS:**  $m/z = 339,3$   $[M+H]^+$ .

**Chất trung gian-15s: N-(4-(3, 4-diclophenyl) but-3-yn-2-yl)-4-(hydroxyimino) piperidin-1-carboxamit ( $\pm$ ).**



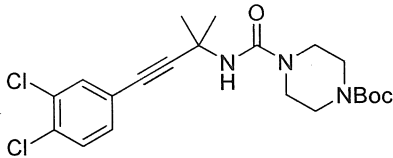
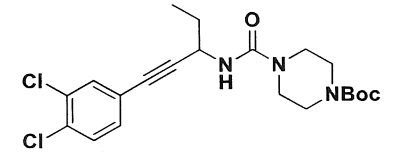
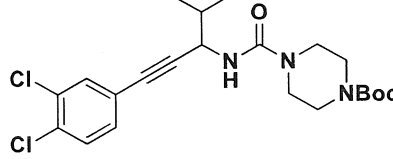
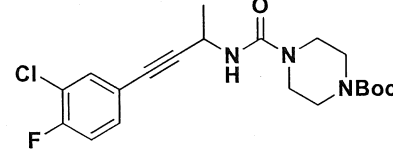
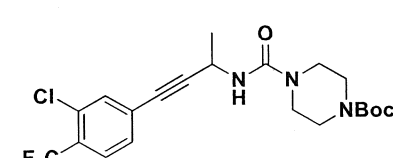
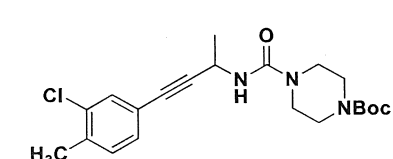
Huyền phù đã khuấy của N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)-4-oxopiperidin-1-carboxamit (chất trung gian 15i) (0,090 g, 0,265 mmol) trong etanol (4,0mL) được bổ sung natri bicacbonat bão hòa (0,036 g, 0,531 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,036 g, 0,531 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm ở RT và được khuấy trong 14h và sau đó được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được đưa vào nước được trích ly với EtOAc, các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối; được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được bay hơi dưới áp suất giảm (0,090 g 45,74%). **LCMS:**  $m/z = 354,3$   $[M+H]^+$ .

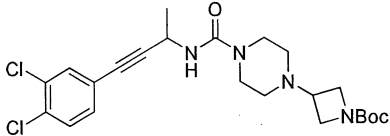
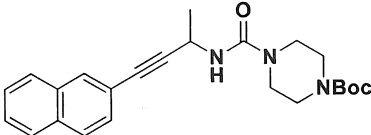
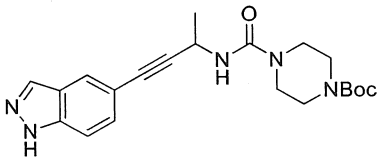
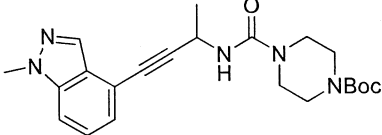
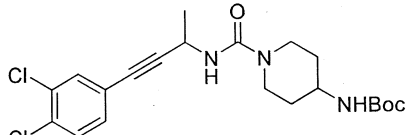
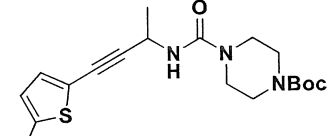
**Chất trung gian-15t: tert-butyl 4-((4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) carbamoyl) piperazin-1-carboxylat ( $\pm$ )**

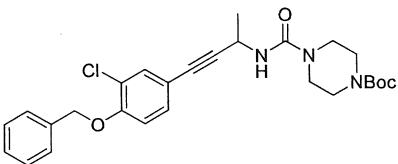
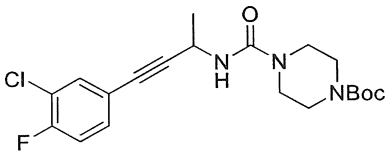
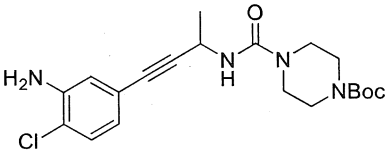


Dung dịch 1,2-diclo-4-iodobenzen (chất trung gian 1a) (5,6g, 20,75mmol), tert-butyl 4-(but-3-yn-2-ylcarbamoyl) piperazin-1-carboxylat (chất trung gian 8) (7g, 24,91mmol) và trietyl amin (8,66mL, 62,25mmol) trong DMF (100mL) được đuổi khí bằng khí argon trong 20 phút. Sau đó đồng iodua (0,79g, 4,15mmol) và Tetrakis (triphenylphosphin) paladi(0) (2,39g, 2,07 mmol) được bổ sung tại RT và hỗn hợp phản ứng được đuổi khí một lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2h tại 80°C. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Lớp EtOAc được sấy; được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel combiflash® (các hexan/EtOAc = 40/60) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (7,0g, 79,8%). **LCMS:**  $m/z = 426,1$   $[M]^+$ .

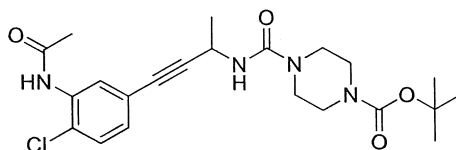
Các hợp chất sau đây được điều chế về cơ bản bằng phương pháp điều chế **chất trung gian- 15t** với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                                         | Hiệu suất (%) /<br>Dữ liệu phân tích                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 15u             |    | tert-butyl 4-((4-(3,4-dichlorophenyl)-2-methylbut-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat                 | <b>Hiệu suất:</b><br>50,3%<br><b>LCMS: <math>m/z</math></b><br>=384,1[M-56]+   |
| 15v             |    | tert-butyl 4-((1-(3,4-dichlorophenyl) pent-1-yn-3-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat ( $\pm$ )              | <b>Hiệu suất:</b><br>54,2%<br><b>LCMS: <math>m/z</math></b><br>=440,1 [M+H]+   |
| 15w             |  | tert-butyl 4-((1-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylpent-1-yn-3-yl) carbamoyl) piperazin-1-carboxylat ( $\pm$ )     | <b>Hiệu suất:</b><br>50,78%<br><b>LCMS: <math>m/z</math></b><br>=398,8 [M-56]+ |
| 15x             |  | tert-butyl 4-((4-(3-chloro-4-fluorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat( $\pm$ )            | <b>Hiệu suất:</b><br>35,7%<br><b>LCMS: <math>m/z</math></b><br>=410,1 [M+H]+   |
| 15v             |  | tert-butyl 4-((4-(3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat( $\pm$ ) | <b>Hiệu suất:</b> 64%;<br><b>LCMS: <math>m/z</math></b><br>=404,0 [M-56]+      |
| 15z             |  | tert-butyl 4-((4-(3-chloro-4-methylphenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat                     | <b>Hiệu suất:</b><br>43,16%<br><b>LCMS: <math>m/z</math></b><br>=350,2 [M-56]+ |

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                                    | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                     | (±)                                                                                                      |                                                                           |
| 15aa            |    | tert-butyl 3-(4-((4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (±) | <b>Hiệu suất:</b> 40%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ = 481,1 [M+H] <sup>+</sup>    |
| 15ab            |    | tert-butyl 4-((4-(naphthalen-2-yl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat(±)                      | <b>Hiệu suất:</b> 53,0%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ = 408,3 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 15ac            |  | tert-butyl 4-((4-(1H-indazol-5-yl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat                         | <b>Hiệu suất:</b> 56%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ = 398,1 [M+H] <sup>+</sup>    |
| 15ad            |  | tert-butyl 4-((4-(1-methyl-1H-indazol-4-yl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat(±)             | <b>Hiệu suất:</b> 54%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ = 412,1 [M+H] <sup>+</sup>    |
| 15ae            |  | tert-butyl 1-((4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)piperidin-4-yl)carbamat(±)                  | <b>Hiệu suất:</b> 50%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ = 440 [M+H] <sup>+</sup>      |
| 15af            |  | tert-butyl 4-((4-(5-chlorothiophen-2-yl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat                   | <b>Hiệu suất:</b> 57,14%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ = 398,3 [M+H] <sup>+</sup> |

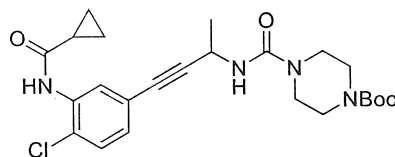
| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                           | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                        |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                     | (±)                                                                                             |                                                                          |
| 15ag            |    | tert-butyl 4-((4-(4-(benzyloxy)-3-clophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±) | <b>Hiệu suất:</b> 45,5%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ =498,6 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 15ah            |    | tert-butyl 4-((4-(3-clo-4-flophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±)         | <b>Hiệu suất:</b> 24,13%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ =410 [M+H] <sup>+</sup>   |
| 15ai            |  | tert-butyl 4-((4-(3-amino-4-clophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat(±)        | <b>Hiệu suất:</b> 23,66%<br><b>LCMS:</b> $m/z$ =407,3 [M+H] <sup>+</sup> |

**Chất trung gian-15aj: tert-Butyl 4-((4-(3-axetamido-4-clophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±).**



Dung dịch đã khuấy chất trung gian 15ai (0,200 g, 0,492 mmol) trong DCM (25 mL) được bổ sung triethylamin (0,150g, 1,47 mmol) và axetyl clorua ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bởi combiFlash® (60% EA trong hexan) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,150 g, 68,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **LCMS:**  $m/z$  =349,3 [M+H-100]<sup>+</sup>.

**Chất trung gian-15ak: tert-Butyl 4-((4-(4-clo-3-(xyclopropanecarboxamido) phenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (±).**



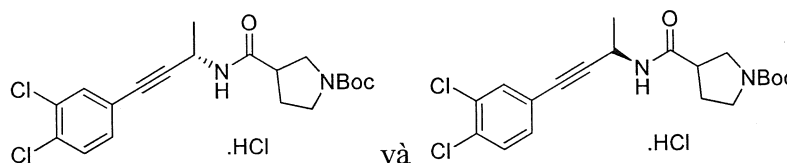
Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế như đối với quy trình điều chế chất trung gian 15aj sử dụng chất trung gian 15ai **Hiệu suất:** 64,3%; **LCMS:**  $m/z = 375,3[M+H-100]^+$ .

Các hợp chất sau đây được điều chế về cơ bản bằng quy trình được mô tả trong điều chế **chất trung gian 15t** với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                                                     | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                         |
|-----------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 16              |          | tert-butyl 4-((4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperidin-1-carboxylat ( $\pm$ )            | <b>Hiệu suất:</b> 41<br><b>LCMS:</b> $m/z = 425,0[M+H]^+$ |
| 16a             |          | trans-tert-butyl((1r,4r)-4-((4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)cyclohexyl)carbamate ( $\pm$ ) | <b>Hiệu suất:</b> 91<br><b>LCMS:</b> $m/z = 438,9[M+H]^+$ |

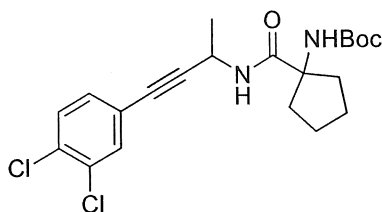
**Chất trung gian-16b:** tert-Butyl tert-butyl 3-(((S)-4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat hydroclorua ( $\pm$ ); và

**Chất trung gian-16c:** tert-butyl 3-(((S)-4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat hydroclorua ( $\pm$ )



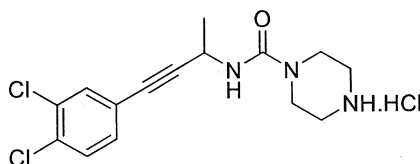
Các hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế như đối với quy trình điều chế chất trung gian **15l** sử dụng chất trung gian **9a** và chất trung gian **1a** để thu được hỗn hợp của các chất đồng phân dạng thô. Hợp chất thô được tinh chế tiếp bởi TLC điều chế để thu được chất đồng phân đã tách **16b** (**Hiệu suất:** 15%; **LCMS:** NA) & chất đồng phân **16c** (**Hiệu suất:** 14%; **LCMS:** NA).

**Chất trung gian 16d: tert-Butyl (1-((4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) xyclopentyl) carbamat ( $\pm$ ).**



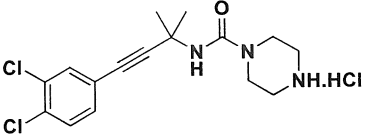
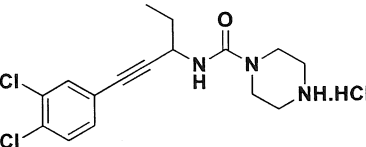
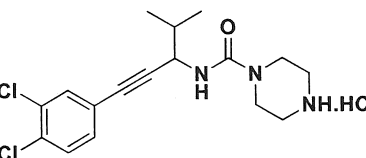
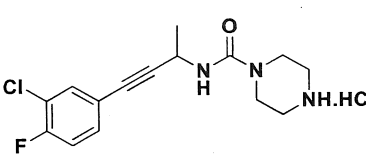
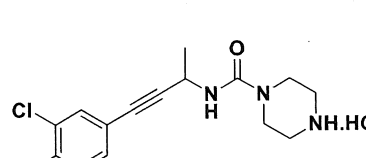
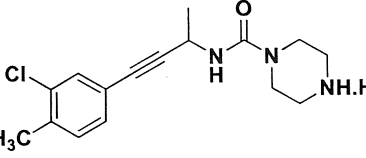
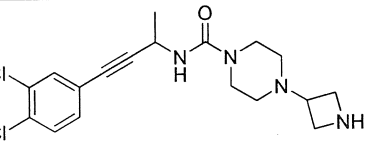
Huyền phù đã khuấy của chất trung gian **11a** (0,150 g, 0,5986 mmol) và 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopentan-1-axit carboxylic (chất trung gian **7d**) (0,137 g, 0,5986 mmol) trong DMF (4,0 mL) được bổ sung EDCI (0,126 g, 0,6585 mmol), HOBT (0,089 g, 0,6585 mmol) và triethyl amin (0,025 mL, 1,7960 mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 14h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước và nước muối; được sấy trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bởi Combiflash<sup>®</sup> trên silica gel (các hexan/ ethyl axetat= 70/30) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,102 g thô). LCMS:  $m/z = 325,2$  [M-100].

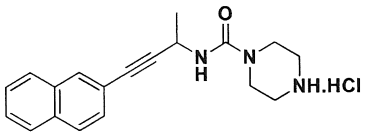
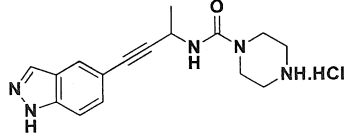
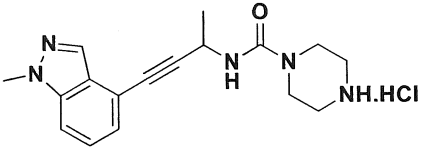
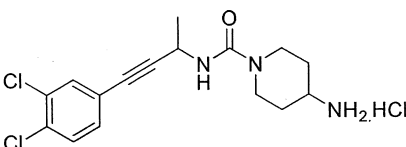
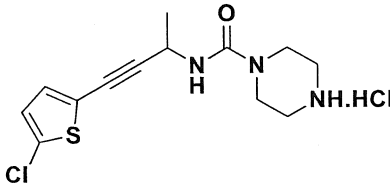
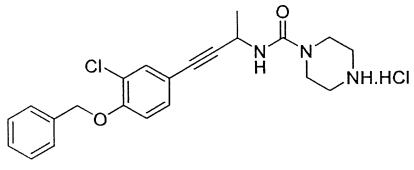
**Chất trung gian-17: N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ ).**



Dung dịch đã khuấy của tert-butyl 4-((4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-carboxylat (7,0g, 16,43mmol) trong dioxan (100mL), dioxan.HCl (70mL) được bổ sung tại 15°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16h tại RT. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, sản phẩm thô được nghiền bằng dietyl ete để thu được sản phẩm mong muốn (5,9g, thô) và được tiến hành cho bước tiếp theo.

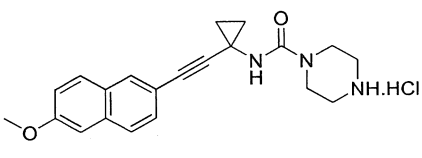
Các chất trung gian sau được điều chế về cơ bản bằng phương pháp điều chế **chất trung gian-17**.

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                   | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                                    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 17a             |    | N-(4-(3,4-dichlorophenyl)-2-methylbut-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamid hydroclorua      | <b>LCMS:</b> m/z = 340,1 [M+H] <sup>+</sup>                                          |
| 17b             |    | N-(1-(3,4-dichlorophenyl)pent-1-yn-3-yl)piperazin-1-carboxamid hydroclorua (±)          | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z = NA                                       |
| 17c             |   | N-(1-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylpent-1-yn-3-yl)piperazin-1-carboxamid hydroclorua (±) | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z = 353,95 [M+H] <sup>+</sup><br>(Nền tự do) |
| 17d             |  | N-(4-(3-clo-4-flophenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamid hydroclorua (±)            | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z = 310,1 [M+H] <sup>+</sup><br>(Nền tự do)  |
| 17e             |  | N-(4-(3-clo-4-(triflometyl) phenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamid hydroclorua (±) | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z = 359,7 [M+H] <sup>+</sup><br>(Nền tự do)  |
| 17f             |  | N-(4-(3-clo-4-metylphenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamid hydroclorua (±)          | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z = NA                                       |
| 17g             |  | 4-(azetidin-3-yl)-N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-                   | <b>Hiệu suất:</b> 87%<br><b>LCMS:</b> m/z = 381,2 [M+H] <sup>+</sup>                 |

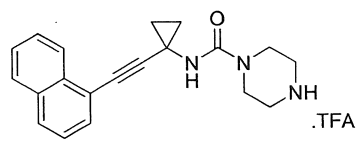
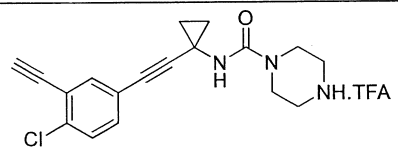
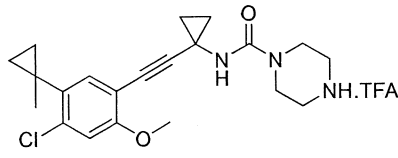
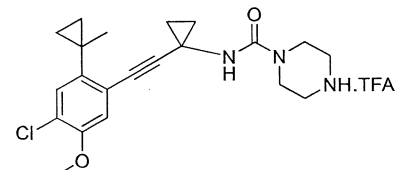
| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                       | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                                  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                     | carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )                                                            | (Nền tự do)                                                                        |
| 17h             |    | N-(4-(naphtalen-2-yl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )            | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z =308,2 [M+H] <sup>+</sup><br>(Nền tự do) |
| 17i             |    | N-(4-(1H-indazol-5-yl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )           | <b>Hiệu suất:</b> 89%<br><b>LCMS:</b> m/z =297,9 [M+H] <sup>+</sup><br>(Nền tự do) |
| 17j             |   | N-(4-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )   | <b>Hiệu suất:</b> 74%<br><b>LCMS:</b> m/z =311,8 [M+H] <sup>+</sup><br>(Nền tự do) |
| 17k             |  | 4-amino-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperidin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )   | <b>Hiệu suất:</b> thô<br><b>LCMS:</b> m/z =340,1 [M+H] <sup>+</sup><br>(Nền tự do) |
| 17l             |  | N-(4-(5-clothiophen-2-yl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )        | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z =NA                                      |
| 17m             |  | N-(4-(4-(benzyloxy)-3-clophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ ) | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z =NA                                      |

| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                                                       | Hiệu suất (%) /<br>Dữ liệu phân tích                                       |
|-----------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 17n             |          | N-(4-(3-clo-4-flophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )                         | <b>Hiệu suất:</b><br>94,5%<br><b>LCMS:</b> m/z = 310,3 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 17o             |          | N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xycl opropyl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua                             | <b>Hiệu suất:</b><br>83,6%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 338,2 [M] <sup>+</sup> . |
| 17p             |          | N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xycl opentyl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua                             | <b>Hiệu suất:</b> 88%<br><b>LCMS:</b> m/z = 368,2[M] <sup>+</sup> .        |
| 17q             |          | N-(4-(3-clo-4-phenoxyphenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )                     | <b>Hiệu suất:</b> thô;<br><b>LCMS:</b> m/z = 384,1 [M+H] <sup>+</sup> .    |
| 17r             |          | N-(1-((4-clo-3-(1-metylxcyclopropyl) phenyl)ethynyl)xycl opro pyl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua       | <b>Hiệu suất:</b> thô;<br><b>LCMS:</b> m/z = 358,3 [M+H] <sup>+</sup> .    |
| 17s             |          | 4-(azetidin-3-yl)-N-(1-((4-clo-3-(1-metylxcyclopropyl) phenyl)ethynyl)xycl opro pyl) piperazin-1-carboxamit | <b>Hiệu suất:</b><br>100%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 413,3 [M+H] <sup>+</sup>  |

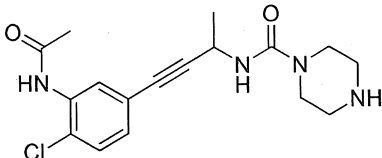
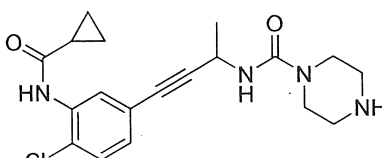
| Chất trung gian | Cấu trúc | IUPAC                                                                                                                   | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                      |
|-----------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 17t             |          | N-(4-(4-clo-3-(1-methylcyclopropyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamit ( $\pm$ )                                | <b>Hiệu suất:</b> 100%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 346,3 [M+H] <sup>+</sup> |
| 17u             |          | 4-(azetidin-3-yl)-N-(4-(4-clo-3-(1-methylcyclopropyl)phenyl) but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ ) | <b>Hiệu suất:</b> 92,6%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 401,4[M+H] <sup>+</sup> |
| 17v             |          | N-(4-(2,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )                                        | <b>Hiệu suất:</b> 94%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 325,7 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 17w             |          | N-(4-(3-clo-4-(diethylamino)phenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamit hydroclorua ( $\pm$ )                           | <b>Hiệu suất:</b> thô;<br><b>LCMS:</b> m/z = 362,3 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 17x             |          | N-(4-(4-clo-3-(diethylamino)phenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamit hydroclorua                                     | <b>Hiệu suất:</b> thô;<br><b>LCMS:</b> m/z = 363,0 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 17y             |          | Cis- 1-((1s,4s)-4-((12-cloranyl)amino)xyclohexyl)-3-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-                                     | <b>Hiệu suất:</b> 92%<br><b>LCMS:</b> Không được ion hóa               |

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                          | IUPAC                                                                             | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                                 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                   | yl)ure (±).                                                                       |                                                                                   |
| 17z             |  | N-(1-((6-metoxynaphtalen-2-yl)ethynyl)xypropyl)piperazin-1-carboxamit hydroclorua | <b>Crude</b><br><b>LCMS:</b> m/z = 350,3 [M+H] <sup>+</sup><br><b>(Nền tự do)</b> |

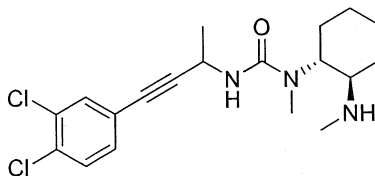
Các chất trung gian **17aa đến 17ad** sau đây thu được bằng cách xử lý các tiền chất đã phát hiện Boc tương ứng của chúng với TFA trong DCM và được cô đặc trong chân không.

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                                 | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17aa            |  | N-(1-(naphtalen-1-ylethynyl)xypropyl)piperazin-1-carboxamit (Muối TFA)                                | <b>Hiệu suất:</b> 85,6%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 320,3 [M+H] <sup>+</sup><br><b>(Nền tự do)</b> |
| 17ab            |  | N-(1-((4-clo-3-ethynylphenyl)ethynyl)xypropyl)piperazin-1-carboxamit (muối TFA)                       | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z = 328,3 [M+H] <sup>+</sup><br><b>(Nền tự do)</b>    |
| 17ac            |  | N-(1-((4-clo-2-metoxy-5-(1-metylxyclopropyl)phenyl)ethynyl)xypropyl)piperazin-1-carboxamit (muối TFA) | <b>Hiệu suất:</b> 99%<br><b>LCMS:</b> m/z = 388,3 [M+H] <sup>+</sup><br><b>(Nền tự do)</b>    |
| 17ad            |  | N-(1-((4-clo-5-metoxy-2-(1-metylxyclopropyl)phenyl)ethynyl)xypropyl)piperazin-1-carboxamit (muối TFA) | <b>Hiệu suất:</b> 96%<br><b>LCMS:</b> m/z = 388,3 [M+H] <sup>+</sup><br><b>(Nền tự do)</b>    |

Các hợp chất của các chất trung gian (17ae và 17af) thu được bằng cách xử lý muối HCl tương ứng của chúng với natri cacbonat.

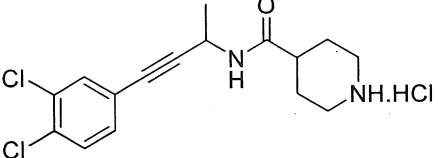
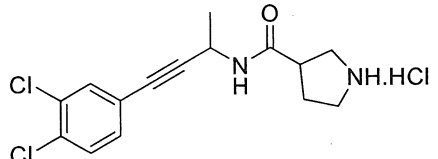
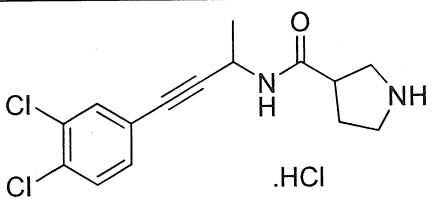
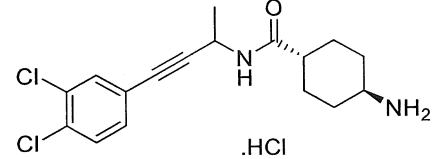
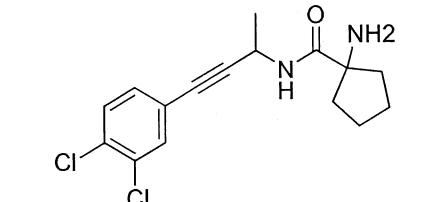
| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                          | IUPAC                                                                                          | Hiệu suất (%) / Phân tích                                                 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 17ae            |  | N-(4-(3-axetamido-4-clophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamid ( $\pm$ )                  | <b>Hiệu suất:</b> 85,8%<br><b>LCMS:</b> m/z = 349,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 17af            |  | N-(4-(4-clo-3-(xyclopropancarboxamid o) phenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamid ( $\pm$ ) | <b>Hiệu suất:</b> 84,7%<br><b>LCMS:</b> m/z = 375,3 [M+H] <sup>+</sup>    |

**Chất trung gian 17ag: Trans-3-(4-(3, 4-diclophenyl) but-3-yn-2-yl)-1-metyl-1-(2-(metyl amino) xyclohexyl)ure(±).**



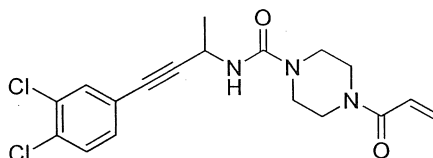
Huyền phù đã khuấy của chất trung gian 12 (0,150 g, 0,157 mmol) và trans-N1,N2-dimetylxclohexan-1,2-diamin(±) (chất trung gian 4e) (0,095 g, 0,718 mmol) trong DMSO (5,0 mL) được bổ sung trimetylamin (0,18 mL, 2,992 mmol) tại RT và được khuấy trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước và nước muối; được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bởi Combiflash<sup>®</sup> trên silica gel (DCM/MeOH = 93/07) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,060 g, 35,08%) dưới dạng chất rắn. **LCMS:** m/z = 382,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Các hợp chất sau đây được điều chế về cơ bản như đối với quy trình điều chế chất trung gian 17 với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

| Chất trung gian | Cấu trúc                                                                            | IUPAC                                                                                                  | Hiệu suất (%) / Dữ liệu phân tích                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 18              |    | N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl) piperidin-4-carboxamit hydrochlorua (±)                        | <b>Hiệu suất:</b> 83%<br><b>LCMS:</b> NA                                    |
| 18a             |    | N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl) pyrrolidin-3-carboxamit hydrochlorua (±)(Chất đồng phân-1)     | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> NA                                    |
| 18b             |   | N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl) pyrrolidin-3-carboxamit hydrochlorua (±)(Chất đồng phân-2)     | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> NA                                    |
| 18c             |  | trans-(1r,4r)-4-amino-N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl) cyclohexan-1-carboxamit hydrochlorua (±) | <b>Hiệu suất:</b> 92%<br><b>LCMS:</b> m/z = 340,2<br>[M+H-100] <sup>+</sup> |
| 18d             |  | 1-amino-N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl) cyclopentan-1-carboxamit (±)                           | <b>Hiệu suất:</b> Thô<br><b>LCMS:</b> m/z = 325,2[M] <sup>+</sup>           |

### Ví dụ thực hiện sáng chế

**Ví dụ-1: 4-acryloyl-N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit (±).**



Huyền phù đã khuấy của N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit hydrochlorua (chất trung gian 17) (5,9g, 16,34mmol) trong DCM (70mL), triethylamin (4,95g, 49,02mmol) và acryloyl clorua (1,92g, 21,24mmol) được bổ sung tại 15°C. Phản ứng được khuấy tại RT trong 3h. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng

được rửa bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa và nước muối. Lớp DCM được cô đặc để thu được hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cột sắc ký silica gel combiflash® (DCM/MeOH= 97/3) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (3,2g, 51,5%). HPLC: 98,7%; LCMS:  $m/z = 379,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

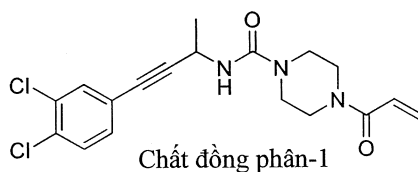
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,53 (d,  $J = 1,86$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 6,59 (dd,  $J = 10,49, 16,79$  Hz, 1H), 6,37 (dd,  $J = 1,82, 16,87$  Hz, 1H), 5,78 (dd,  $J = 1,84, 10,52$  Hz, 1H), 4,97 (q,  $J = 7,14$  Hz, 1H), 4,67 (d,  $J = 7,87$  Hz, 1H), 3,84 – 3,37 (m, 8H), 1,53 (d,  $J = 6,87$  Hz, 3H)

Các hợp chất của các ví dụ **1a** và **1b** được tách ra từ ví dụ 1 bởi HPLC chuẩn bị không đối xứng gương theo phương pháp sau để thu được hai chất đồng phân tách biệt (chất đồng phân-1 và chất đồng phân-2 của ví dụ-1)

Phương pháp:

CỘT : LUX AMYLOSE-2 (21,2 X250mm-5 $\mu$ m);  
 PHA DI ĐỘNG : HEXAN (A), TFA 0,1% TRONG ETANOL (B)  
 LƯU LƯỢNG : 20mL/phút  
 ISOCRATIC : 80:20

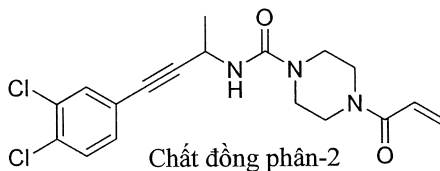
**Ví dụ 1a: 4-acryloyl-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit (Chất đồng phân-1).**



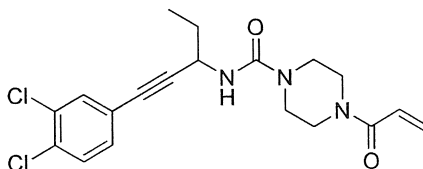
**Hiệu suất:** 46,6%; HPLC: 99,09%; LCMS:  $m/z = 379,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

**Ví dụ 1b: 4-acryloyl-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit (Chất đồng phân-2).**

**Hiệu suất:** 46,0%; HPLC: 99,09%; LCMS:  $m/z = 379,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

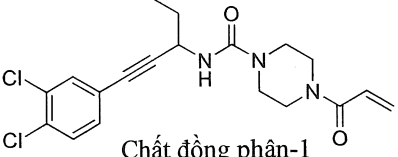
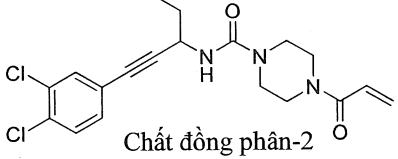


**Ví dụ-2: 4-acryloyl-N-(1-(3,4-diclophenyl)pent-1-yn-3-yl)piperazin-1-carboxamit ( $\pm$ ).**

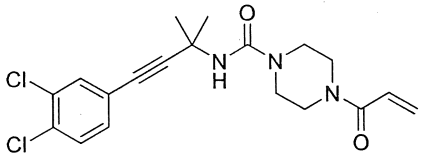


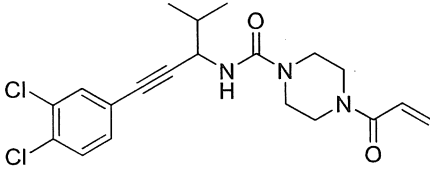
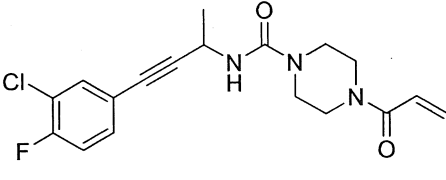
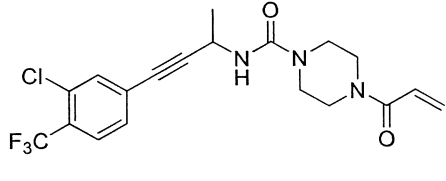
Ví dụ-2 được điều chế theo quy trình được mô tả trong điều chế ví dụ 1 với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng. **Hiệu suất:** 64%; **HPLC:** 97,47%; **LCMS:**  $m/z = 394,0$   $[M+H]^+$ ;  **$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7,48 (d,  $J = 1,89$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 1H), 6,53 (dd,  $J = 10,47$ , 16,79 Hz, 1H), 6,31 (dd,  $J = 1,87$ , 16,79 Hz, 1H), 5,73 (dd,  $J = 1,87$ , 10,48 Hz, 1H), 4,80 (td,  $J = 5,81$ , 7,82 Hz, 1H), 4,64 (d,  $J = 8,12$  Hz, 1H), 3,82 – 3,30 (m, 8H), 1,90 – 1,41 (m, 2H), 1,04 (t,  $J = 7,37$  Hz, 3H).

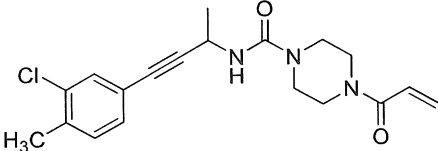
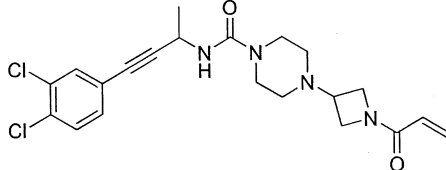
Hỗn hợp racemic thu được ở trên đây được tinh chế bởi HPLC chuẩn bị không đối xứng gương để thu được các chất đồng phân đã tách (2a & 2b).

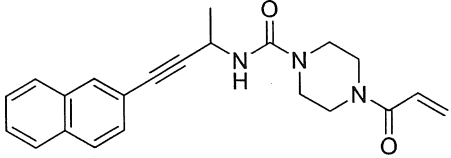
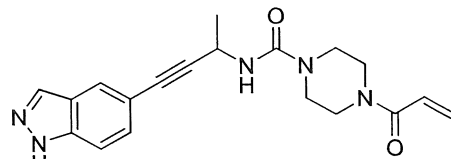
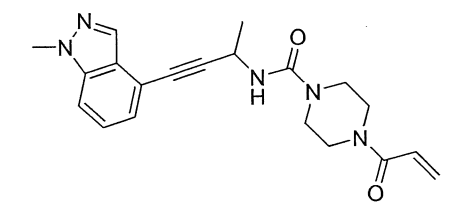
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                    | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2a    |  <p>Chất đồng phân-1</p>   | <b>Hiệu suất:</b> 50%; <b>LCMS:</b> $m/z = 394,2$ $[M+H]^+$ ; <b>HPLC:</b> 97,6%; |
| 2b    |  <p>Chất đồng phân-2</p> | <b>Hiệu suất:</b> 50%; <b>LCMS:</b> $m/z = 394,2$ $[M+H]^+$ ; <b>HPLC:</b> 98,4%  |

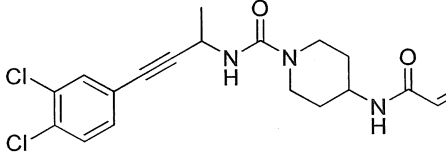
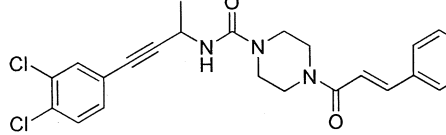
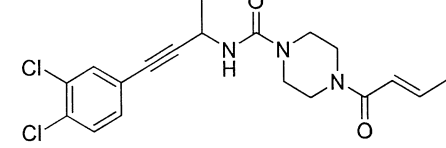
Các ví dụ sau được điều chế theo quy trình được mô tả trong điều chế ví dụ 1 với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

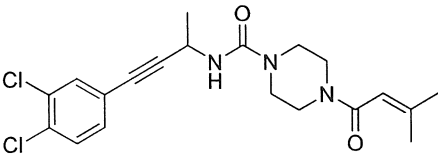
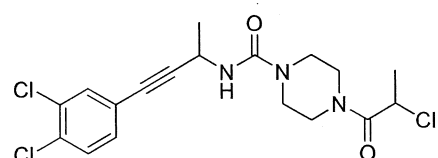
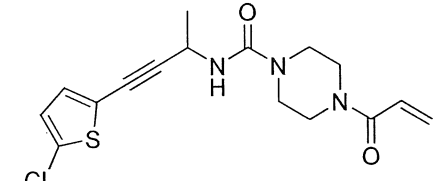
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3     |  | <b>Hiệu suất:</b> 22,4%; <b>HPLC:</b> 94,52%; <b>LCMS:</b> $m/z = 394,2$ $[M+H]^+$ ; <b><math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>)</b> $\delta$ 7,59 (dd, $J = 0,95$ , 1,96 Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,93$ , 8,41 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 6,60 (ddd, $J = 0,97$ , 10,52, 16,83 Hz, 1H), 6,35 (ddd, $J = 0,87$ , 1,65, 16,76 Hz, 1H), 5,77 (ddd, $J = 0,99$ , 1,87, 10,48 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,75 (d, $J = 49,75$ Hz, 4H), 3,53 (dd, $J = 3,84$ , 6,35 Hz, 4H), 1,42 (d, $J = 1,08$ Hz, 6H). |

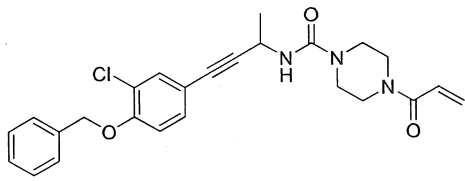
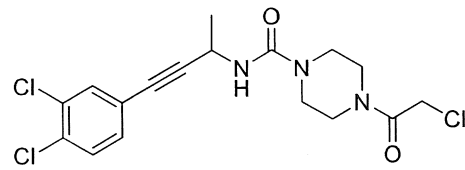
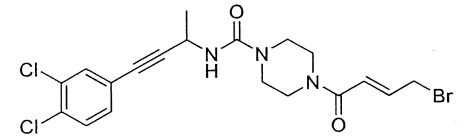
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4     |    | <b>Hiệu suất:</b> 32,3%; HPLC: 98,0%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 408,2; [M+H]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,50 (d, $J = 1,91$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,55 (dd, $J = 10,49, 16,79$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 1,87, 16,74$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 1,86, 10,49$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 5,45, 8,32$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 47,14, 85,68$ Hz, 8H), 2,00 (dq, $J = 6,12, 6,60, 13,11$ Hz, 1H), 1,04 (dd, $J = 2,22, 6,68$ Hz, 6H). |
| 5     |  | <b>Hiệu suất:</b> 25,10%; HPLC: 98,81%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 364,0 [M+H]^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,45 (dd, $J = 2,08, 7,00$ Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,69$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 10,50, 16,78$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 1,89, 16,79$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 1,88, 10,47$ Hz, 1H), 4,92 (p, $J = 7,07$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 3,80 – 3,28 (m, 8H), 1,48 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H).                                                                   |
| 6     |  | <b>Hiệu suất:</b> 22,27%; HPLC: 99,58%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 414,0 [M+H]^+$ ;<br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,59 (d, $J = 8,17$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,29$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 0,88, 1,62, 8,01$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 10,49, 16,79$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J =$                                                                                                                                                                                                                       |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 1,86, 16,79 Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 1,83, 10,48$ Hz, 1H), 4,96 (p, $J = 7,09$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 7,99$ Hz, 1H), 3,81 – 3,32 (m, 8H), 1,50 (d, $J = 6,89$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 7     |    | <b>Hiệu suất:</b> 28,5%; <b>HPLC:</b> 98,08%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 360,2$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,40 (d, $J = 1,54$ Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 6,56 (dd, $J = 10,50, 16,79$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 1,88, 16,79$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 1,86, 10,54$ Hz, 1H), 4,95 (p, $J = 7,01$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 3,79 – 3,32 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,83$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                     |
| 8     |  | <b>Hiệu suất:</b> 40%; <b>HPLC:</b> 94,26%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 436,3$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ 8,31 (s, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,98, 8,35$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,04$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 10,28, 17,00$ Hz, 1H), 6,09 (dd, $J = 2,28, 17,01$ Hz, 1H), 5,66 (dd, $J = 2,27, 10,27$ Hz, 1H), 4,76 (p, $J = 7,27$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 8,07$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 4,91, 8,86$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 7,28, 10,30$ Hz, 1H), 3,73 (dt, $J = 5,02, 10,24$ Hz, 1H), 3,40–3,10 (m, 5H), 2,38 – 2,15 (m, 4H), 1,38 (d, $J = 7,00$ Hz, 3H) |

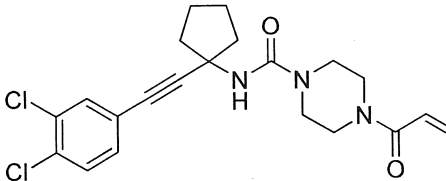
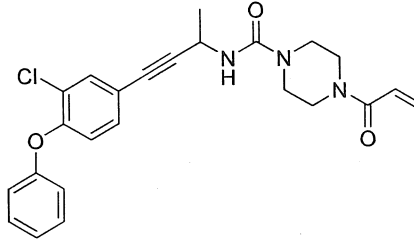
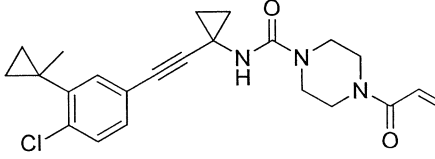
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9     |    | <b>Hiệu suất:</b> 3,0%; <b>HPLC:</b> 95,68%;<br><b>LCMS:</b> $m/z$ =362,1 $[M+H]^+$ ; $^1H$<br><b>NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,95 (d, $J$ = 1,47 Hz, 1H), 7,87 – 7,71 (m, 3H), 7,54 – 7,41 (m, 3H), 6,56 (dd, $J$ = 10,48, 16,81 Hz, 1H), 6,34 (dd, $J$ = 1,85, 16,79 Hz, 1H), 5,75 (dd, $J$ = 1,86, 10,48 Hz, 1H), 5,02 (p, $J$ = 6,87 Hz, 1H), 4,73 (d, $J$ = 7,87 Hz, 1H), 3,75–3,42 (m, 8H), 1,56 (d, $J$ = 5,91 Hz, 3H).                                                       |
| 10    |  | <b>Hiệu suất:</b> 17%; <b>HPLC:</b> 93,84%;<br><b>LCMS:</b> $m/z$ = 352,1 $[M+H]^+$ ; $^1H$<br><b>NMR</b> (400 MHz, $DMSO-d_6$ ): $\delta$ 13,23 (s, 1H), 8,07 (t, $J$ = 1,28 Hz, 1H), 7,85 (d, $J$ = 1,29 Hz, 1H), 7,52 (dt, $J$ = 0,90, 8,53 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J$ = 1,50, 8,59 Hz, 1H), 7,07 (d, $J$ = 8,08 Hz, 1H), 6,83 (dd, $J$ = 10,43, 16,65 Hz, 1H), 6,13 (dd, $J$ = 2,42, 16,66 Hz, 1H), 5,81 – 5,58 (m, 1H), 4,87 – 4,67 (m, 1H), 3,63 – 3,34 (m, 8H), 1,42 (d, $J$ = 6,94 Hz, 3H). |
| 11    |  | <b>Hiệu suất:</b> 21%; <b>HPLC:</b> 94,79%;<br><b>LCMS:</b> $m/z$ =366,1 $[M+H]^+$ ;<br><b><math>^1H</math>NMR</b> (400 MHz, $DMSO-d_6$ ): $\delta$ 8,08 – 8,00 (m, 1H), 7,67 (d, $J$ = 8,29 Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J$ = 0,91, 7,06, 8,27 Hz, 1H), 7,19 (d, $J$ = 7,12 Hz, 1H), 7,12 (d, $J$ = 8,11 Hz, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 1H), 6,19 – 6,06 (m, 1H), 5,70 (ddd, $J$ = 0,93, 2,55, 10,53 Hz,                                                                                                     |

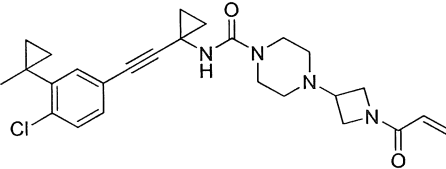
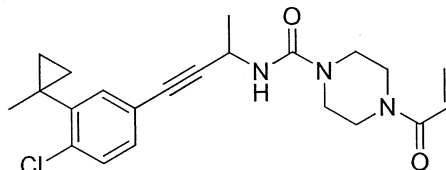
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 1H), 4,92 – 4,80 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,54 (d, $J = 16,61$ Hz, 4H), 3,34–3,29 (m, 4H), 1,47 (d, $J = 6,95$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 12    |    | <b>Hiệu suất:</b> 39%; <b>HPLC:</b> 96,86%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 394,2$ $[M+H]^+$ ;<br><b><math>^1\text{H}</math>NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</b> $\delta$ 8,04 (d, $J = 7,69$ Hz, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,94, 8,34$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 6,25 – 6,01 (m, 2H), 5,58 (dd, $J = 2,44, 9,93$ Hz, 1H), 4,77 (p, $J = 7,15$ Hz, 1H), 3,97 – 3,71 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 12,40$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J = 6,98$ Hz, 3H), 1,34 – 1,14 (m, 2H). |
| 13    |  | <b>Hiệu suất:</b> 12%; <b>HPLC:</b> 96,5%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 456,2$ $[M]^+$ ; <b><math>^1\text{H}</math>NMR (400 MHz, CDCl<math>_3</math>):</b> $\delta$ 7,72 (d, $J = 15,33$ Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,38 (td, $J = 2,78, 5,06$ Hz, 4H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 15,38$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,05 – 4,89 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 36,00, 104,04$ Hz, 8H), 1,68 – 1,46 (m, 3H),                                                                                                                 |
| 14    |  | <b>Hiệu suất:</b> 32%; <b>HPLC:</b> 98,3%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 394,2$ $[M]^+$ ; <b><math>^1\text{H}</math>NMR (400 MHz, CDCl<math>_3</math>):</b> $\delta$ 7,51 (d, $J = 1,91$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 7,27 (s, 3H), 7,23 (dd, $J = 1,93, 8,30$ Hz, 1H), 6,92 (dq, $J = 6,84, 14,81$ Hz, 1H), 6,25 (dq, $J = 1,65,$                                                                                                                                                                                   |

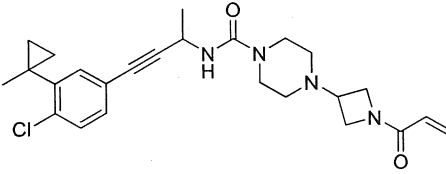
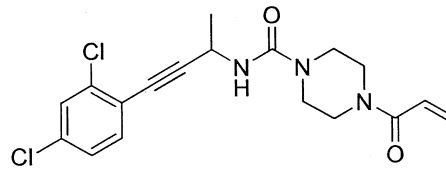
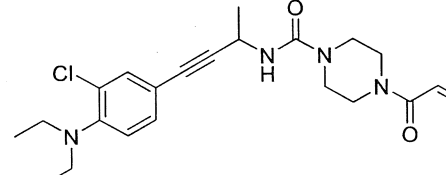
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 14,98 Hz, 1H), 4,95 (p, $J = 7,04$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 7,85$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 42,76, 85,91$ Hz, 8H), 1,51 (d, $J = 6,86$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 15    |    | <b>Hiệu suất:</b> 34,5%; <b>HPLC:</b> 96,07%; <b>LCMS:</b> $m/z = 408,2[M]^+$ ; <b><math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>):</b> $\delta$ 7,51 (d, $J = 1,91$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,29$ Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 5,78 (p, $J = 1,40$ Hz, 1H), 4,95 (p, $J = 7,10$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 3,74 – 3,33 (m, 8H), 1,89 (dd, $J = 1,36, 22,06$ Hz, 6H), 1,51 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H).                                                                                      |
| 16    |  | <b>Hiệu suất:</b> 52%; <b>HPLC:</b> 95,7%; <b>LCMS:</b> $m/z = 418,2 [M+2]^+$ ; <b><math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>):</b> $\delta$ 7,51 (d, $J = 1,91$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,93, 8,34$ Hz, 1H), 5,06 – 4,87 (m, 1H), 4,56 (q, $J = 6,51$ Hz, 1H), 3,90 (dt, $J = 5,85, 8,27$ Hz, 1H), 3,82 – 3,56 (m, 2H), 3,50 (td, $J = 5,79, 9,40, 11,78$ Hz, 4H), 3,33 (td, $J = 5,53, 9,43$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J = 6,54$ Hz, 3H), 1,51 (d, $J = 6,90$ Hz, 3H). |
| 17    |  | <b>Hiệu suất:</b> 45,5%; <b>HPLC:</b> 94,98%; <b>LCMS:</b> $m/z = 351,7 [M+H]^+$ ; <b><math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>):</b> $\delta$ 6,95 (d, $J = 3,93$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 3,94$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 10,53, 16,81$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 1,89,$                                                                                                                                                                                                                          |

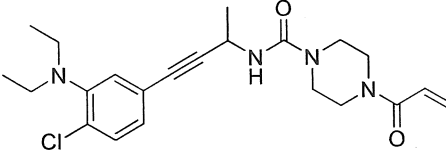
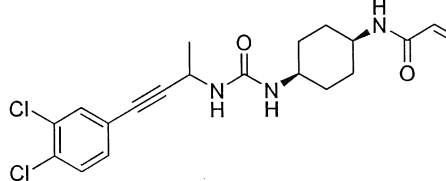
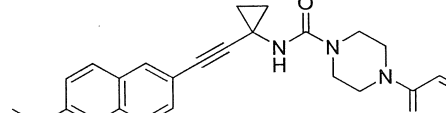
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 16,85 Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 1,88$ , 10,49 Hz, 1H), 5,33-5,29 (m, 1H), 4,11 (qd, $J = 3,30$ , 6,73 Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 52,61$ Hz, 4H), 3,45 (t, $J = 5,22$ Hz, 4H), 1,27 (d, $J = 7,47$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 18    |    | <b>Hiệu suất:</b> 12,0%; <b>HPLC:</b> 95,1%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 452,1[M+H]^+$ ;<br><b><math>^1H</math>NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>):</b> $\delta$ 7,45 – 7,30 (m, 6H), 7,26 (d, $J = 0,49$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,48$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 10,47$ , 16,77 Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,90$ , 16,80 Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 1,87$ , 10,52 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,00 – 4,89 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 7,74$ Hz, 1H), 3,72 – 3,40 (m, 8H), 1,49 (d, $J = 6,90$ Hz, 3H) |
| 19    |  | <b>Hiệu suất:</b> 52%; <b>HPLC:</b> 99,36%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 404,2 [M+2]^+$ ;<br><b><math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>):</b> $\delta$ 7,51 (d, $J = 1,86$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,33$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,91$ , 8,29 Hz, 1H), 4,95 (q, $J = 7,15$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 7,66$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,68 (t, $J = 5,44$ Hz, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,41 (t, $J = 5,26$ Hz, 2H), 1,51 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H).                                       |
| 20    |  | <b>Hiệu suất:</b> Thô; <b>LCMS:</b> $m/z = 474,1 [M+1]^+$ ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

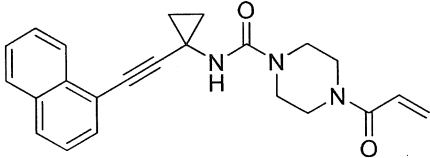
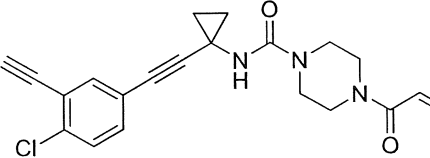
90

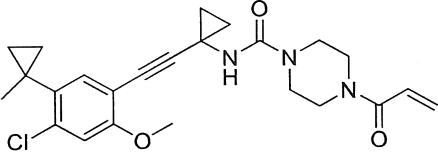
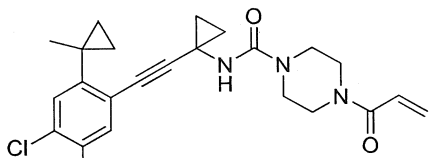
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24    |    | <b>Hiệu suất:</b> 26,3%; <b>HPLC:</b> 98,3%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 420,3$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,50 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 0,75, 1,89, 8,33$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 10,45, 16,76$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,84, 16,84$ Hz, 1H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,55 (dd, $J = 50,76, 94,30$ Hz, 8H), 2,35 – 2,03 (m, 4H), 1,83 (tdd, $J = 6,78, 11,23, 15,75$ Hz, 4H).                                                                    |
| 25    |  | <b>Hiệu suất:</b> 78%; <b>HPLC:</b> 97,9%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 438,05$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;<br>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,52 (d, $J = 2,03$ Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 8,49$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 10,48, 16,78$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 1,85, 16,75$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 1,86, 10,50$ Hz, 1H), 4,95 (p, $J = 6,99$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 7,94$ Hz, 1H), 3,84 – 3,29 (m, 8H), 1,54 (d, $J = 24,85$ Hz, 3H). |
| 26    |  | <b>Hiệu suất:</b> 31,8%; <b>HPLC:</b> 98,7%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 412,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,39 (d, $J = 2,03$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,29$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,03, 8,23$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 10,53, 16,78$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,84, 16,79$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 1,85, 10,50$ Hz,                                                                                                                                                              |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 1H), 5,14 (s, 1H), 3,54 (dd, $J = 53,25, 90,26$ Hz, 8H), 1,38 – 1,32 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,21 – 1,13 (m, 2H), 0,82 – 0,70 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 27    |    | <b>Hiệu suất:</b> 8,3%; <b>HPLC:</b> 97,7%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 467,4$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,39 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,03, 8,25$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,86, 17,00$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 10,30, 16,97$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 1,88, 10,29$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,33 – 3,84 (m, 4H), 3,42 (dddd, $J = 5,99, 13,37, 16,66, 29,80$ Hz, 4H), 3,19 (ddd, $J = 5,35, 7,27, 12,40$ Hz, 1H), 2,36 (q, $J = 5,25$ Hz, 4H), 1,46 – 1,09 (m, 7H), 0,99 – 0,59 (m, 4H). |
| 28    |  | <b>Hiệu suất:</b> 14,5%; <b>HPLC:</b> 94,4%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 400,3$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,41 (d, $J = 2,12$ Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 2,08, 8,21$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 10,43, 16,80$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,84, 16,84$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 1,83, 10,48$ Hz, 1H), 4,95 (p, $J = 6,97$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 3,87 – 3,19 (m, 8H), 1,70 – 1,41 (m, 3H), 1,26 (d, $J = 44,64$ Hz, 3H), 0,97 – 0,54 (m, 4H).                                            |

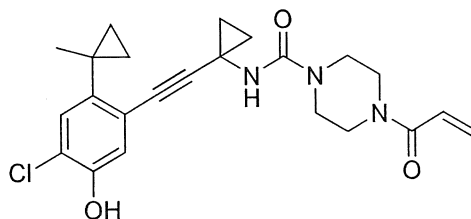
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29    |    | <b>Hiệu suất:</b> 17%; <b>HPLC:</b> 90,7%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 455,4$ $[M+H]^+$ ; $^1H$<br><b>NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,40 (d, $J = 2,05$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,86, 17,02$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 10,29, 16,97$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 1,85, 10,28$ Hz, 1H), 4,94 (p, $J = 6,89$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 7,80$ Hz, 1H), 4,34 – 3,86 (m, 4H), 3,57 – 3,31 (m, 4H), 3,20 (tt, $J = 5,18, 7,30$ Hz, 1H), 2,38 (q, $J = 4,74, 5,25$ Hz, 4H), 1,49 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,83 – 0,68 (m, 4H). |
| 30    |  | <b>Hiệu suất:</b> 40%; <b>HPLC:</b> 98,4%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 379,8$ $[M+H]^+$ ; $^1H$<br><b>NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,40 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,08, 8,36$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 10,51, 16,78$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,90, 16,80$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 1,85, 10,50$ Hz, 1H), 5,16 – 4,79 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 46,85, 84,86$ Hz, 8H), 1,74 – 1,30 (m, 3H).                                                                                                        |
| 31    |  | <b>Hiệu suất:</b> 57%; <b>HPLC:</b> 95%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 417,3$ $[M+H]^+$ ; $^1H$<br><b>NMR</b> (300 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,42 (d, $J = 1,97$ Hz, 1H), 7,33 – 7,17 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 10,44, 16,77$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,97, 16,78$ Hz, 1H), 5,74                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | (dd, $J = 1,97$ , 10,41 Hz, 1H), 4,94 (p, $J = 6,98$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 34,77$ , 64,76 Hz, 8H), 3,14 (q, $J = 7,05$ Hz, 6H), 1,49 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H), 1,03 (t, $J = 7,05$ Hz, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 32    |    | <b>Hiệu suất:</b> 30%; HPLC: 95,2%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 417,4$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,42 (d, $J = 1,97$ Hz, 1H), 7,33 – 7,17 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 10,44$ , 16,77 Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,97$ , 16,78 Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 1,97$ , 10,41 Hz, 1H), 4,94 (p, $J = 6,98$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 34,77$ , 64,76 Hz, 8H), 3,14 (q, $J = 7,05$ Hz, 6H), 1,49 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H), 1,03 (t, $J = 7,05$ Hz, 4H). |
| 33    |  | <b>Hiệu suất:</b> 82%; HPLC: 96,8%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 408,2$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ ): $\delta$ 8,01 – 7,88 (m, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 2H), 7,38 (dt, $J = 1,67$ , 8,33 Hz, 1H), 6,36 – 6,19 (m, 2H), 6,06 (dt, $J = 1,87$ , 17,10 Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 7,10$ Hz, 1H), 5,55 (dt, $J = 1,81$ , 10,17 Hz, 1H), 4,78 – 4,60 (m, 1H), 3,61 (d, $J = 56,26$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 31,22$ Hz, 8H), 1,35 (dd, $J = 1,40$ , 7,01 Hz, 3H).                         |
| 34    |  | <b>Hiệu suất:</b> 10%; HPLC: 96,87%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 404,6$ $(M+H)^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $Cloroform-d$ ) $\delta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,65 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,08 (d, J = 35,4 Hz, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,05 – 1,02 (m, 2H), 1,00 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 2H).                                                                                                   |
| 35    |  | <b>Hiệu suất:</b> 9,5%; <b>LCMS:</b> m/z = 374 [M] <sup>+</sup> ; <b>HPLC:</b> 92,65%; <b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,31 – 8,26 (m, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,48 – 1,44 (m, 2H), 1,29 – 1,24 (m, 2H). |
| 36    |  | <b>Hiệu suất:</b> 28%; <b>HPLC:</b> 95,14%; <b>LCMS:</b> m/z = 382,3[M+H] <sup>+</sup> ; <b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,55 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,37 – 1,32 (m,                                                                                                                |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất (%) & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 2H), 1,21 – 1,16 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 37    |    | <b>Hiệu suất:</b> 3,6%; HPLC: 97,8%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 442,3[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,36 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,59 – 6,50 (m, 2H), 6,36 – 6,29 (m, 1H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), , 3,71 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 1,41 – 1,35 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,22 – 1,16 (m, 2H), 0,78 – 0,66 (m, 4H). |
| 38    |  | <b>Hiệu suất:</b> 6,5%; HPLC: 99%;<br><b>LCMS:</b> m/z = 442,3[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,36 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,59 – 6,50 (m, 2H), 6,36 – 6,29 (m, 1H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), , 3,71 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 1,41 – 1,35 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,22 – 1,16 (m, 2H), 0,78 – 0,66 (m, 4H).   |

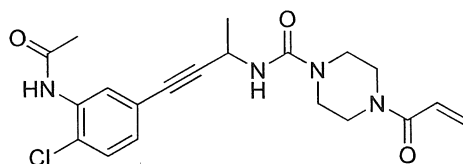
**Ví dụ-39: 4-acryloyl-N-(1-((4-chloro-5-hydroxy-2-(1-methylcyclopropyl)phenyl)ethynyl)cyclopropyl)piperazin-1-carboxamide**



Dung dịch đã khuấy của ví dụ 38 (0,050g, 1,133 mmol) trong DCM (20 ml) được bổ sung norbornadiene (2 giọt) và BBr<sub>3</sub> (0,1 mL, 1,13 mmol) tại -78 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2h và sau đó ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm

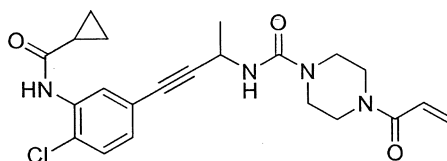
nguội bằng băng và được trích ly với DCM. Lớp hữu cơ được sấy trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bởi Phương pháp TLC điều chế (Diclometan/Metanol = 95/5) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,005 g, 10%). HPLC: 85,84%; LCMS:  $m/z = 427,9[\text{M}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Cloroform- $d$ )  $\delta$  7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03–7,00 (m, 1H), 6,58–6,49 (m, 1H), 6,36–6,30 (m, 1H), 5,75 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,73–3,42 (m, 8H), 1,62–1,18 (m, 5H), 0,72 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 0,57 (q,  $J = 4,4$  Hz, 2H).

**Ví dụ-40: N-(4-(3-axetamido-4-clophenyl)but-3-yn-2-yl)-4-acryloylpiperazin-1-carboxamit ( $\pm$ )**



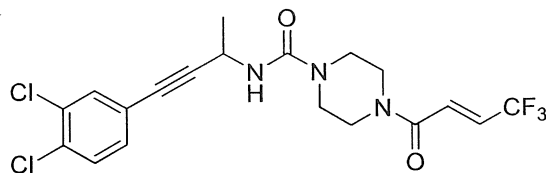
Hợp chất nêu trong tiêu đề được tổng hợp từ **chất trung gian 17ae** như được mô tả trong quy trình của ví dụ-1 để thu được hợp chất thô, mà được tinh chế tiếp bởi HPLC chuẩn bị để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề. (Hiệu suất: 83,3%). HPLC: 96,9%; LCMS:  $m/z = 403[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 25,46$  Hz, 1H), 7,35–7,21 (m, 1H), 7,08 (dd,  $J = 1,92, 8,28$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,56 (dd,  $J = 10,51, 16,82$  Hz, 1H), 6,33 (dd,  $J = 1,83, 16,76$  Hz, 1H), 5,74 (dd,  $J = 1,87, 10,55$  Hz, 1H), 5,07–4,82 (m, 1H), 3,85–3,28 (m, 8H), 2,25 (s, 3H) 1,49 (d,  $J = 6,81$  Hz, 3H)

**Ví dụ-41: 4-acryloyl-N-(4-(4-clo-3-(xyclopropanecarboxamido) phenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit ( $\pm$ ).**



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tổng hợp từ **chất trung gian 17af** như được mô tả trong quy trình tổng hợp của **ví dụ-1** để thu được hợp chất thô, mà được tinh chế tiếp bởi HPLC chuẩn bị để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề. **Hiệu suất:** 75,5%; HPLC: 99,25%; LCMS:  $m/z = 429,3 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,49 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (dd,  $J = 2,00, 8,33$  Hz, 1H), 6,56 (dd,  $J = 10,49, 16,78$  Hz, 1H), 6,33 (dd,  $J = 1,88, 16,76$  Hz, 1H), 5,74 (dd,  $J = 1,86, 10,50$  Hz, 1H), 4,92 (p,  $J = 6,90$  Hz, 1H), 4,72 (d,  $J = 7,82$  Hz, 1H), 3,85–3,32 (m, 8H), 1,47 (d,  $J = 6,81$  Hz, 3H), 1,38–1,18 (m, 1H), 1,18–0,81 (m, 4H).

**Ví dụ-42: (E)-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)-4-(4,4,4-triflobut-2-enoyl) piperazin-1-carboxamit( $\pm$ )**



Dung dịch đã khuấy của **chất trung gian 17** (0,150g, 0,414mmol) và axit (E)-4,4,4-triflobut-2-enoic (0,086g, 0,624mmol) trong DMF (30mL) được bổ sung (0,095g, 0,496mmol), HOBt (0,084g, 0,629mmol) và DIPEA (0,160g, 1,24mmol) tại 10°C và được khuấy trong 16h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Lớp EtOAc được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được bay hơi dưới áp suất giảm và được cô đặc để thu được sản phẩm thô và được tinh chế bởi TLC điều chế (các hexan/EtOAc = 50/50) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,050 g, 27%). HPLC: 99,26%; **LCMS**: m/z = 448,3[M]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,96, 8,32 Hz, 1H), 6,95 (dq, *J* = 1,96, 15,39 Hz, 1H), 6,82 – 6,70 (m, 1H), 5,02 – 4,83 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H), 3,82 – 3,31 (m, 8H), 1,50 (d, *J* = 6,86 Hz, 3H).

Hợp chất raxemic thu được ở trên đây được tách thành hai chất đồng phân (41a & 41b) bằng phương pháp HPLC chuẩn bị không đối xứng quang.

Cột: lux amylose-2 (21,1mmx250 mm), 5,0μ, hexan và IPA:MeOH (80:20); Lưu lượng: 20 mL/phút, isocratic (85:15)

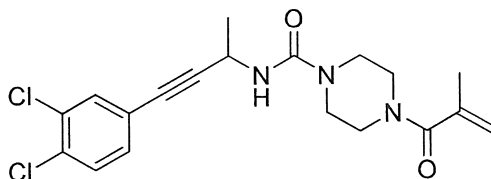
**Ví dụ-42a: (E)-N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)-4-(4,4,4-triflobut-2-enoyl)piperazin-1-carboxamid (Chất đồng phân-1)**

Hiệu suất = 0,005g, (33,3%). **LCMS**: m/z = 449,2[M+H]<sup>+</sup>; HPLC: 99,1%; HPLC không đối xứng: 95,2% (thời gian lưu=5,067 phút).

**Ví dụ-42b: (E)-N-(4-(3,4-dichlorophenyl)but-3-yn-2-yl)-4-(4,4,4-triflobut-2-enoyl)piperazin-1-carboxamid (Chất đồng phân-2)**

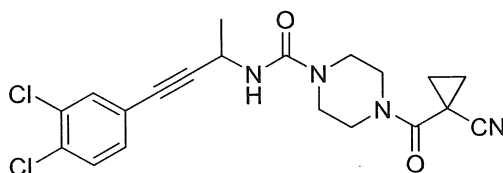
Hiệu suất: 0,005g, (33,3%). **LCMS**: m/z = 449,2 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC: 95,7%; HPLC không đối xứng: 97,8% (thời gian lưu=5,138 phút).

**Ví dụ-43: N-(4-(3, 4-dichlorophenyl) but-3-yn-2-yl)-4-metacryloylpiperazin-1-carboxamid (±)**



Huyền phù đã khuấy của chất trung gian **17** (0,150 g, 0,414 mmol) và axit metacrylic (42  $\mu$ L, 59,832 mmol) trong DCM (4,0 mL) được bổ sung EDCI (0,080 g, 0,414 mmol), HOBT (0,055 g, 0,414 mmol) và triethyl amin (0,23 mL, 1,654 mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy tại RT trong 12h. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bởi sử dụng các đĩa TLC điều chế (DCM/MeOH = 97/3) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,072 g, 44,17%) dưới dạng chất rắn. HPLC: 97,47%; LCMS:  $m/z$  = 394,30[M]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,53 (d,  $J$  = 1,84 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 8,24 Hz, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 1H), 5,26 (q,  $J$  = 1,54 Hz, 1H), 5,08 (p,  $J$  = 0,89 Hz, 1H), 4,97 (p,  $J$  = 7,08 Hz, 1H), 4,69 (d,  $J$  = 7,78 Hz, 1H), 3,65–3,45 (m, 8H), 1,99 (q,  $J$  = 1,01 Hz, 3H), 1,53 (d,  $J$  = 6,88 Hz, 3H).

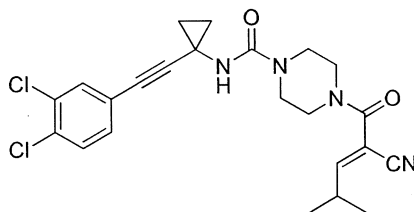
**Ví dụ-44:** 4-(1-xyanoxyclopropan-1-cacbonyl)-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit ( $\pm$ ).



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tổng hợp từ **chất trung gian 17** và 1-xyanoxyclopropan-1-axit carboxylic như được mô tả trong quy trình tổng hợp của ví dụ-43.

**Hiệu suất:** 25,8%; **HPLC:** 92,02%; **LCMS:**  $m/z$  = 419,2 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,52 (d,  $J$  = 1,91 Hz, 1H), 7,38 (d,  $J$  = 8,28 Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J$  = 1,95, 8,31 Hz, 1H), 5,06 – 4,84 (m, 1H), 4,68 (d,  $J$  = 7,91 Hz, 1H), 3,88 – 3,48 (m,  $J$  = 37,50 Hz, 8H), 2,18 (s, 2H), 1,52 (d,  $J$  = 6,87 Hz, 3H), 1,33 – 1,19 (m, 2H).

**Ví dụ-45:** (E)-4-(2-xyano-4-metylpent-2-enoyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit



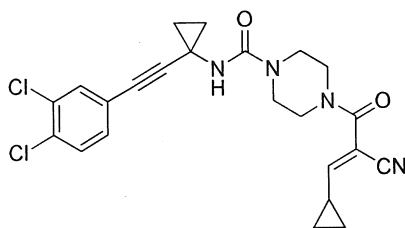
**Bước-1:** 4-(2-xyanoaxetyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit

Hợp chất nêu trong tiêu đề được tổng hợp từ **chất trung gian 17o** và axit 2-xyanoaxetic như được mô tả trong quy trình tổng hợp của ví dụ-43 hoặc ví dụ-44. **Hiệu suất:** 77,6%; **LCMS:**  $m/z$  = 405,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Bước-2: (E)-4-(2-xyano-4-metylpent-2-enoyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit**

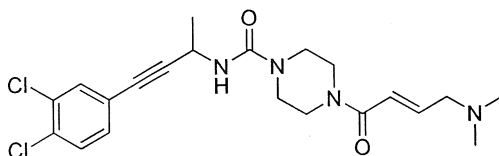
Huyền phù đã khuấy của 4-(2-xyanoaxetyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl)piperazin-1-carboxamit (0,100 g, 246 mmol) trong IPA (3mL) được bổ sung isobutyraldehyt (0,022 g, 0,313mmol), piperidin axetat (0,007 g, 0,049mmol) tại nhiệt độ phòng. Sau khi được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 5h, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bởi phương pháp TLC điều chế (Diclometan/Metanol: 98/2) trong hai lần chạy để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,020 g, 22,1%). HPLC: 96,8%; LCMS:  $m/z = 459,3 [M]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Cloroform-d):  $\delta$  7,47 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,99 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,64 (dd,  $J = 6,5, 4,0$  Hz, 4H), 3,47 (s, 4H), 1,39 – 1,31 (m, 1H), 1,23 – 1,17 (m, 2H), 1,15 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H), 1,07 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H).

**Ví dụ-46: (E)-4-(2-xyano-3-xyclopropylacryloyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit**



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tổng hợp từ chất trung gian của Bước-1 của ví dụ-45 và xyclopropanaldehyt như được mô tả trong bước tổng hợp-2 của ví dụ-45. **Hiệu suất:** 25,85%; LCMS:  $m/z = 457,4 [M]^+$ ; HPLC: 97,45%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Cloroform-d)  $\delta$  7,47 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,51 – 3,43 (m, 4H), 3,10 – 3,06 (m, 1H), 1,37 – 1,32 (m, 2H), 1,31 – 1,24 (m, 2H), 1,21 – 1,14 (m, 2H), 0,95 – 0,88 (m, 2H).

**Ví dụ-47: (E)-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)-4-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl) piperazin-1-carboxamit ( $\pm$ ).**

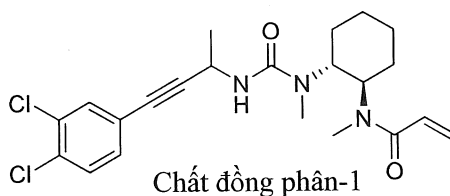


Dung dịch đã khuấy của ví dụ-20 (0,3 g, 0,709 mmol) trong axetonitril (25 mL), dimetylamin (nồng độ dung dịch 2,0 M trong THF) (3,5 mL, 7,09 mmol) được bổ sung tại nhiệt độ phòng. Sau khi được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16h, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bởi HPLC chuẩn bị để thu được hợp chất

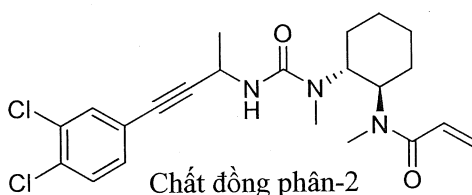
nêu trong tiêu đề (0,050 g, 54%). HPLC: 99,3%; **LCMS**:  $m/z = 437,4$   $[M]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,66 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 1,98, 8,37$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 7,94$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 2,32$  Hz, 2H), 4,77 (p,  $J = 7,13$  Hz, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 8H), 3,32 (s, 1H), 3,12 – 2,93 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,39 (d,  $J = 6,99$  Hz, 3H).

**Ví dụ-48a: Trans-N-((1S,2S)-2-(3-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)-1-metylureido) xyclohexyl)-N-metyl acrylamit ( $\pm$ ) (Chất đồng phân-1).**

Huyền phù đã khuấy của 3-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)-1-metyl-1-(2-(metyl amino) xyclohexyl) ure (**chất trung gian 17ag**) (0,060 g, 0,157 mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung trietylamin (65  $\mu\text{L}$ , 0,470 mmol) và acryloyl clorua (14  $\mu\text{L}$ , 0,172 mmol) ở  $0^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp phản ứng được làm ấm ở RT trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được trích ly với DCM, các lớp DCM kết hợp được rửa bằng nước và nước muối; được sấy trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được bay hơi dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được (hỗn hợp của các chất đồng phân bằng TLC) được tinh chế bởi TLC điều chế (diclometan /metanol=99/1) để thu được các chất đồng phân đã tách **48a** và **48b**.



**Ví dụ-48b: Trans N-((1S, 2S)-2-(3-(4-(3, 4-diclophenyl) but-3-yn-2-yl)-1-metylureido) xyclohexyl)-N-metyl acrylamit ( $\pm$ )(Chất đồng phân-2).**

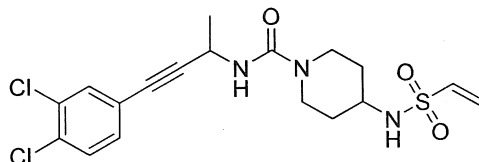


**Ví dụ-48a:** Hiệu suất: 0,010 g, 14,70%; HPLC: 97,47%; HPLC không đối xứng: 4,36 peak 1, 7,74 peak 2; **LCMS**:  $m/z = 436,4$   $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (d,  $J = 1,92$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10,44, 16,82$  Hz, 1H), 6,20 (dd,  $J = 2,12, 16,91$  Hz, 1H), 5,59 – 5,46 (m, 1H), 4,86 (p,  $J = 7,12$  Hz, 1H), 4,67–4,42 (m, 2H), 2,88 (d,  $J = 10,39$  Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,79 (d,  $J = 9,66$  Hz, 4H), 1,59 – 1,35 (m, 7H).

**Ví dụ-48b:** Hiệu suất: 0,008 g, 11,76%; HPLC 96,80%; HPLC không đối xứng: 5,90 peak 1, 8,57 peak 2; **LCMS**:  $m/z = 436,4$   $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,49 (d,  $J = 1,95$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,34$  Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 6,54 (dd,  $J = 10,38, 16,80$  Hz, 1H),

6,25 (dd,  $J = 2,11, 16,79$  Hz, 1H), 5,66 (d,  $J = 10,40$  Hz, 1H), 4,96 – 4,78 (m, 1H), 4,70 – 4,31 (m, 2H), 2,88 (d,  $J = 17,49$  Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,79 (d,  $J = 8,71$  Hz, 4H), 1,58 – 1,24 (m, 7H).

**Ví dụ-49: N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)-4-(vinylsulfonamido) piperidin-1-carboxamit ( $\pm$ ).**

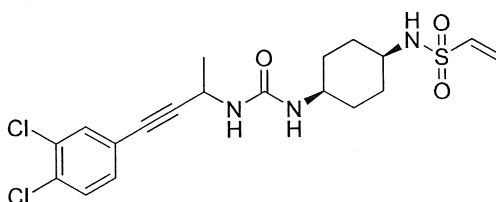


Dung dịch đã khuấy của **chất trung gian 17k** (0,1 g, 0,269 mmol) trong diclometan (5 mL) được bổ sung cloetyl sulfonylclorua (0,03 mL, 0,292 mmol) và trietylamin (0,111 mL, 0,807 mmol) tại 10°C. Sau khi khuấy 1 giờ tại nhiệt độ thường, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lớp diclometan được sấy và được cô đặc. Hợp chất thô được tinh chế bởi HPLC chuẩn bị để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,020 g, 17%).

Phương pháp: Cột: Xbridge-C-18(19x150)mm; Nước: Axetonitril; Lưu lượng 15 mL/phút.

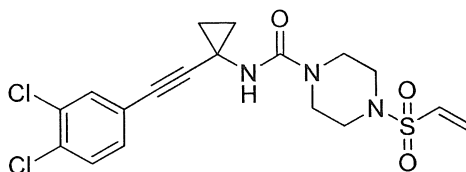
**HPLC:** 98,27% , **LCMS:**  $m/z = 429,9$   $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,75 – 7,49 (m, 2H), 7,47 – 7,29 (m, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,18$  Hz, 1H), 6,76 (ddd,  $J = 0,86, 9,94, 16,52$  Hz, 1H), 6,11 – 5,86 (m, 2H), 4,75 (p,  $J = 7,13$  Hz, 1H), 3,94 – 3,72 (m, 2H), 3,17 (tdd,  $J = 4,73, 7,05, 8,84, 10,58$  Hz, 2H), 2,78 (ddt,  $J = 5,89, 11,88, 15,23$  Hz, 2H), 1,74 (d,  $J = 12,57$  Hz, 2H), 1,34 – 1,22 (m, 3H).

**Ví dụ-50: N-((1s, 4s)-4-(3-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)ureido)xyclohexyl)etensulfonamit ( $\pm$ ).**



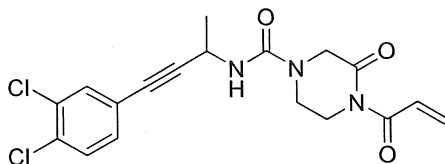
Hợp chất nêu trong tiêu đề được tổng hợp từ chất trung gian **17y** như được mô tả trong quy trình tổng hợp của ví dụ **49**. **Hiệu suất:** 27%, **LCMS:**  $m/z = 444,2$   $[M+H]^+$ ; **HPLC** = 98,84%.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,71 – 7,58 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J = 1,99, 8,35$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 5,96$  Hz, 1H), 6,70 (dd,  $J = 9,91, 16,52$  Hz, 1H), 6,26 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 6,07 – 5,90 (m, 2H), 5,85 (d,  $J = 7,40$  Hz, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 1H), 1,50 (s, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,90$  Hz, 3H).

**Ví dụ-51: N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)cyclopropyl)-4-(vinylsulfonyl) piperazin-1-carboxamit**



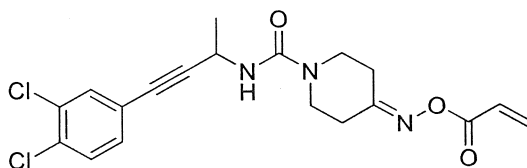
Hợp chất nêu trong tiêu đề được tổng hợp từ chất trung gian **17o** như được mô tả trong quy trình tổng hợp của ví dụ **49**. **Hiệu suất:** 43,8%, **LCMS:**  $m/z = 427,8$   $[M-H]^+$ ; **HPLC**=98,75%,  **$^1H$  NMR** (300 MHz, Cloroform- $d$ )  $\delta$  7,47 (dd,  $J = 2,0, 1,0$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J = 8,3, 1,0$  Hz, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 6,41 (ddd,  $J = 16,6, 9,6, 1,0$  Hz, 1H), 6,27 (dd,  $J = 16,6, 1,0$  Hz, 1H), 6,08 (dd,  $J = 9,7, 1,0$  Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,48 (t,  $J = 5,1$  Hz, 4H), 3,16 (t,  $J = 5,1$  Hz, 4H), 1,38 – 1,31 (m, 2H), 1,19 – 1,12 (m, 2H).

**Ví dụ-52: 4-acryloyl-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxamit ( $\pm$ ).**



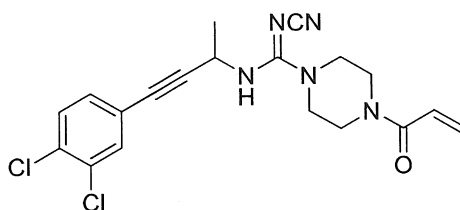
Dung dịch đã khuấy của **chất trung gian 15f** (0,1 g, 0,29 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung LiCl (0,016 g, 0,382 mmol),  $(Et)_3N$  (0,05 mL, 0,382 mmol) sau đó là acrylic anhydrit (0,05 g, 0,382 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và được trích ly với EtOAc (50 mL). Pha hữu cơ được sấy trên  $Na_2SO_4$  và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bởi pha động TLC điều chế silica - 2% metanol trong diclometan. 0,02 g (17%), **HPLC:** 93,98%; **LCMS:**  $m/z = m/z = 444,2$   $[M+H]^+$ ;  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,50 (d,  $J = 1,92$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 1,97, 8,28$  Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 6,46 (dd,  $J = 1,68, 16,92$  Hz, 1H), 5,85 (dd,  $J = 1,68, 10,41$  Hz, 1H), 5,07 – 4,82 (m, 1H), 4,63 (d,  $J = 7,94$  Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,01 (ddd,  $J = 1,98, 4,41, 5,29$  Hz, 2H), 3,77 – 3,48 (m, 2H), 1,51 (d,  $J = 6,89$  Hz, 3H).

**Ví dụ-53: N-(2-(3-(4-(3, 4-diclophenyl) but-3-yn-2-yl)-1-metylureido)etyl) acrylamit.**



Huyền phù đã khuấy của N-(4-(3, 4-diclophenyl) but-3-yn-2-yl)-4-(hydroxyimino) piperidin-1-carboxamit (**chất trung gian 15s**) (0,090 g, 0,254 mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung triethylamin (70  $\mu$ L, 0,508 mmol) và acryloyl clorua (20  $\mu$ L, 0,191 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm ở RT và được khuấy trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá, được trích ly với DCM, các lớp DCM kết hợp được rửa bằng nước muối, nước; được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được bay hơi dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được được tinh chế bởi (lặp lại 2 lần) TLC điều chế (diclometan /metanol = 95/05) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,010 g, 9,70%). **HPLC**: 90,18%; **LCMS**: m/z = 408,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,50 (d,  $J$  = 1,87 Hz, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 8,34 Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J$  = 1,93, 8,26 Hz, 1H), 6,54 (dd,  $J$  = 1,24, 17,32 Hz, 1H), 6,20 (dd,  $J$  = 10,57, 17,31 Hz, 1H), 5,95 (dd,  $J$  = 1,24, 10,56 Hz, 1H), 4,95 (p,  $J$  = 7,00 Hz, 1H), 4,69 (d,  $J$  = 7,87 Hz, 1H), 3,59 (ddt,  $J$  = 6,11, 13,01, 19,09 Hz, 4H), 2,85 – 2,59 (m, 4H), 1,50 (d,  $J$  = 6,84 Hz, 3H).

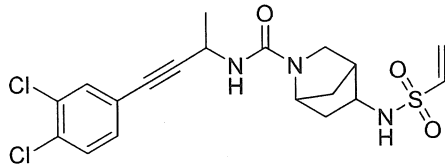
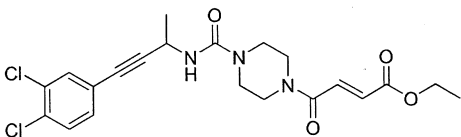
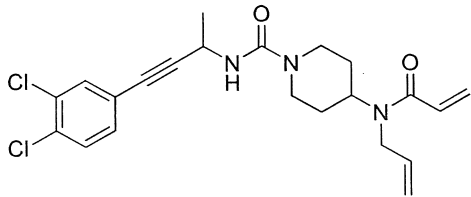
**Ví dụ-54: (E)-4-acryloyl-N'-xyano-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-carboximidamit ( $\pm$ ).**

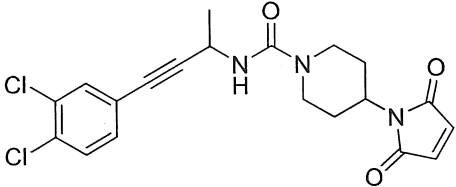
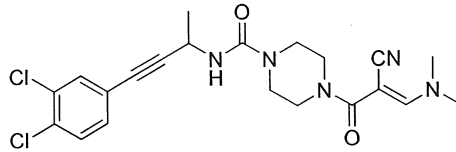
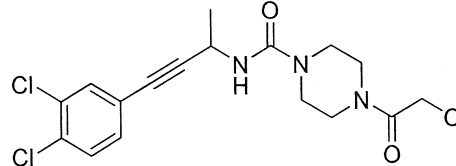


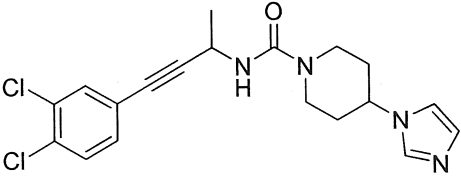
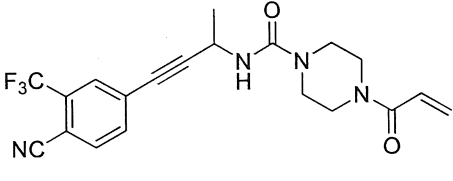
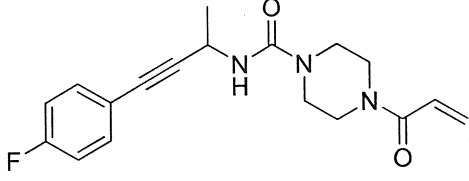
Dung dịch chất trung gian **13** (0,3g,0,83 mmol) và 1-(piperazin-1-yl) prop-2-en-1-one (**chất trung gian 6a**) (0,275 g, 1,08 mmol) trong DMSO (10 mL) được bổ sung triethylamin (0,346 mL, 2,49 mmol) tại RT và được khuấy tại 90°C trong 16h. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá (20 mL), chất rắn thu được được lọc và được tinh chế bởi cột Combiflash® trên silica gel (diclometan/metanol=95/5) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,05 g, 14,7%). **LCMS**: m/z 404,0 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,45 (d,  $J$  = 1,89 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 8,30 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,48 (dd,  $J$  = 10,42, 16,77 Hz, 1H), 6,30 (dd,  $J$  = 1,80, 16,72 Hz, 1H), 5,73 (dd,  $J$  = 1,84, 10,44 Hz, 1H), 4,95 – 4,80 (m, 2H), 3,88 – 3,40 (m, 8H), 1,56 – 1,54 (m, 3H).

Các ví dụ sau được điều chế về cơ bản bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ-54 với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

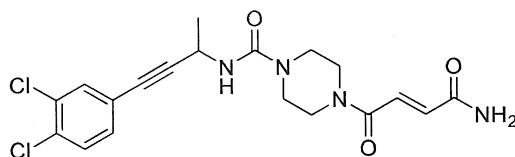
| Ví dụ | Cấu trúc | Hiệu suất & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                |
|-------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55    |          | <b>Hiệu suất</b> : 55%; <b>HPLC</b> : 97,61%;<br><b>LCMS</b> : m/z =406,2[M] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,36 – 8,17 (m, 1H), |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 7,72 – 7,50 (m, 2H), 7,34 (ddd, $J = 1,95$ , 4,86, 8,25 Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,41 – 5,92 (m, 2H), 5,53 (dt, $J = 2,36$ , 10,10 Hz, 1H), 4,89 – 4,62 (m, 1H), 4,24 – 3,92 (m, 2H), 3,17 – 2,92 (m, 2H), 2,65 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 2,12 – 1,83 (m, 1H), 1,54 (s, 2H), 1,41 – 1,19 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                  |
| 56    |    | <b>Hiệu suất:</b> 30%; HPLC: 95,17%; <b>LCMS:</b> $m/z = 442,3[M]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7,71 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,28 (m, 1H), 6,77 – 6,47 (m, 2H), 6,16 – 5,87 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,10 (d, $J = 6,23$ Hz, 1H), 3,59 – 3,11 (m, 5H), 2,49 (dt, $J = 2,01$ , 3,56 Hz, 2H), 2,00– 1,93(m,1H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,36 (dd, $J = 8,88$ , 15,19 Hz, 3H).                                                                                                       |
| 57    |  | <b>Hiệu suất:</b> 42,4%; HPLC: 98,70%; <b>LCMS:</b> $m/z = 452,2 [M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7,66 (d, $J = 1,91$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 15,39$ Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,91$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 0,80$ , 15,43 Hz, 1H), 4,78 (q, $J = 7,30$ Hz, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 2H), 3,52 (dt, $J = 5,21$ , 10,45 Hz, 4H), 3,33 (d, $J = 0,75$ Hz, 4H), 1,39 (d, $J = 6,96$ Hz, 3H), 1,24 (td, $J = 0,81$ , 7,14 Hz, 3H). |
| 58    |  | <b>Hiệu suất:</b> 15,8%; HPLC: 98,9%; <b>LCMS:</b> $m/z = 434,2[M]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ): $\delta$ 7,52 (d, $J = 1,90$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 6,51 – 6,35 (m, 2H), 5,92 –                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | 5,77 (m, 1H), 5,71 (dd, $J = 3,20, 9,27$ Hz, 1H), 5,22 (dd, $J = 13,80, 20,35$ Hz, 2H), 5,04 – 4,87 (m, 1H), 4,83 – 4,60 (m, 2H), 4,18 – 3,97 (m, 2H), 3,91 (d, $J = 4,31$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 12,83$ Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,86$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                   |
| 59    |   | <b>Hiệu suất:</b> 55%; HPLC: 99,06%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 420,3[M]^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 7,67 (d, $J = 1,94$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,97, 8,31$ Hz, 1H), 6,97 (s, 3H), 4,87 – 4,68 (m, 1H), 4,16 – 3,86 (m, 3H), 2,82 – 2,61 (m, 2H), 2,08 – 1,83 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 12,78$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J = 6,98$ Hz, 3H).                                                                               |
| 60    |  | <b>Hiệu suất:</b> 54,54%; HPLC: 97,99%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 448,35 [M+H]^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 4,94 (d, $J = 7,05$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,66 (dd, $J = 3,73, 6,73$ Hz, 4H), 3,47 (dd, $J = 3,88, 6,55$ Hz, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), (Dimethyl trong chất đồng phân khác), 2,66 – 2,60 (m, 6H), 1,50 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H). |
| 61    |  | <b>Hiệu suất:</b> 34,01%; HPLC: 98,34%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 393,27 [M+H]^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 6,95 (s, 1H), 6,83–6,81 (m, 1H), 6,68 – 6,66 (m, 1H), 4,41–4,37 (m, 1H), 4,13–4,07 (m, 1H), 3,16–3,13                                                                                                                                                                                                                               |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hiệu suất & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                     | (m, 2H), 3,03 – 2,96 (m, 6H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 9,66 (d, $J = 17,61$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 62    |    | <b>Hiệu suất:</b> 32,05%; HPLC: 99,24%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 391,30[M]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,70–7,55 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 1,90$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 1H), 7,20– 7,00 (m, 2H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 7,86$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 11,72$ Hz, 3H), 2,99 – 2,86 (m, 2H), 2,10 (d, $J = 12,44$ Hz, 2H), 1,94 – 1,80 (m, 2H), 1,48 (d, $J = 6,86$ Hz, 3H). |
| 63    |  | <b>Hiệu suất:</b> 26,78%; HPLC: 98,26%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 405,2 [M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 6,55 (dd, $J = 10,47, 16,81$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 1,80, 16,84$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 1,76, 10,55$ Hz, 1H), 4,99 (p, $J = 7,13$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 7,86$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 48,36, 85,73$ Hz, 8H), 1,52 (d, $J = 20,12$ Hz, 3H).                  |
| 64    |  | <b>Hiệu suất:</b> 50,74%; HPLC: 98,69%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 330,2 [M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 6,56 (dd, $J = 10,43, 16,76$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,94, 16,79$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 1,93, 10,42$ Hz, 1H), 4,95 (p, $J = 6,94$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 7,80$ Hz, 1H), 3,73 – 3,40 (m, 8H), 1,49 (d, $J = 20,12$ Hz, 3H).                                   |

**Ví dụ-65: (E)-4-(4-amino-4-oxobut-2-enoyl)-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit ( $\pm$ ).**



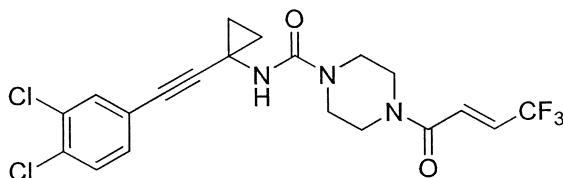
**Bước-1: Điều chế (E)-4-(4-((4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)carbamoyl) piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enoic acid ( $\pm$ ).**

Dung dịch đã khuấy của ví dụ **57** (0,200g, 0,440 mmol) trong hỗn hợp THF:MeOH:H<sub>2</sub>O(1:1:8), LiOH.H<sub>2</sub>O (0,093 g, 2,220 mmol) được bổ sung và được khuấy trong 12h tại RT. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng nước (25 mL) và được rửa bằng diethyl ete (2 X 50 mL). Lớp nước được tách và P<sup>H</sup> được điều chỉnh sang tính axit một chút bằng HCl loãng và được trích ly với EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ được sấy trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> khan; được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng (0,08 g, 42,6%). **LCMS:**  $m/z$  456,2 [M+H+38]<sup>+</sup>.

**Bước-2: Điều chế (E)-4-(4-amino-4-oxobut-2-enoyl)-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carboxamit ( $\pm$ ).**

Hợp chất nêu trong tiêu đề được tổng hợp như được mô tả trong quy trình của ví dụ **42** từ chất trung gian của bước-1 và amoni clorua sử dụng EDC.HCl và HOBT trong sự có mặt của Et<sub>3</sub>N trong DMF. **Hiệu suất:** 18,7%; **HPLC:** 98,4%; **LCMS:**  $m/z$  = 423,0 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,66 (d,  $J$  = 1,96 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,38 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,25 (d,  $J$  = 15,06 Hz, 1H), 6,78 (d,  $J$  = 15,09 Hz, 1H), 4,77 (p,  $J$  = 7,17 Hz, 1H), 3,61 – 3,44 (m, 4H), 3,33 – 3,17 (m, 4H), 3,18 (s, 1H), 1,24 (d,  $J$  = 17,61 Hz, 3H),

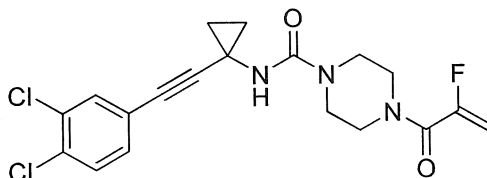
**Ví dụ-66: (E)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl)-4-(4,4,4-triflobut-2-enoyl) piperazin-1-carboxamit.**



Dung dịch đã khuấy của **chất trung gian 17o** (0,100g, 0,267mmol) trong DMF (25mL) được bổ sung DIPEA (0,103g, 0,80 mmol), (E)-4,4,4-triflobut-2-enoic acid (0,056g, 0,400 mmol) và HATU (0,152g, 0,400 mmol) tại RT và được giữ trong 2h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Lớp EtOAc được sấy và được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel combiflash® (DCM/MeOH=96/4) để thu được hợp chất (0,040g, 32,7%). **LCMS:**  $m/z$  = 459,8 [M]<sup>+</sup>;

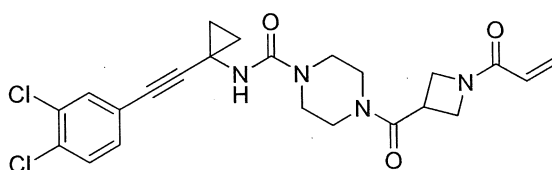
**HPLC:** 99,3%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (d,  $J = 1,89$  Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,95 (dq,  $J = 2,11, 15,38$  Hz, 1H), 6,82 – 6,70 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,80 – 3,28 (m, 8H), 1,47 – 1,04 (m, 4H).

**Ví dụ-67:** N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl)-4-(2-floacryloyl) piperazin-1-carboxamit.



Huyền phù đã khuấy của N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua (chất trung gian **17o**) (0,2 g, 0,534 mmol) và 2-floacrylic acid (0,096 g, 1,067 mmol) trong DMF (4,0 mL) được bổ sung HATU (0,304 g, 0,800 mmol), DIPEA (0,28 mL, 1,601 mmol) ở  $0^\circ\text{C}$  và hỗn hợp được khuấy trong 16 h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm được rót vào trong nước đá và được trích ly với EtOAc. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối và nước; được sấy trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được bay hơi dưới áp suất giảm (0,220 g thô). **Hiệu suất:** 0,050 g (22,72%). **HPLC:** 98,93%; **LCMS:**  $m/z = 410,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (d,  $J = 1,92$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 1,93, 8,28$  Hz, 1H), 5,38-5,12 (m, 2H), 3,65 -3,42 (m, 8H), 1,39 – 1,30 (m, 2H), 1,24 – 1,11 (m, 2H).

**Ví dụ-68:** 4-(1-acryloylazetidin-3-cacbonyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit.



**Bước-1:** Điều chế tert-butyl-3-(4-((1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl)carbamoyl)piperazin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat.

Chất trung gian **17o** được phản ứng với 1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-axit carboxylic, trietylamin, HOBt, EDCI ở  $0^\circ\text{C}$  như được mô tả trong quy trình tổng hợp của ví dụ-25 để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,455g, thô); **LCMS:**  $m/z = 421,2$   $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ .

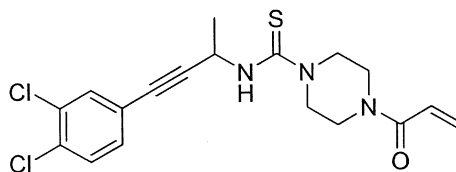
**Bước-2: Điều chế 4-(azetidin-3-cacbonyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua.**

Dung dịch đã khuấy của tert-butyl 3-(4-((1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl)-carbonyl)piperazin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat (0,45g, 0,86mmol) trong dioxan (5 mL) được bổ sung dioxan.HCl (10mL) từng giọt tại RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại RT trong 2h. Dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (0,390g, thô); **LCMS**:  $m/z = 421 [M-36]^+$ .

**Bước-3: Điều chế 4-(1-acryloylazetidin-3-cacbonyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit.**

Dung dịch đã khuấy của 4-(azetidin-3-cacbonyl)-N-(1-((3,4-diclophenyl)ethynyl)-xyclopropyl) piperazin-1-carboxamit hydroclorua (bước-2) (0,25g, 0,54mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  (10mL) và acryloyl clorua (45 $\mu\text{L}$ , 0,54mmol) tại nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1h. Lóp DCM được tách và được rửa bằng dung dịch nước muối, được sấy trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  khan và được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bởi HPLC chuẩn bị để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,080 g, 30,8%); **LCMS**:  $m/z = 475,3 [M]^+$ , HPLC: 99%,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (d,  $J = 1,87$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,30$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 1,90, 8,30$  Hz, 1H), 6,34 (dd,  $J = 1,82, 16,98$  Hz, 1H), 6,18 (dd,  $J = 10,25, 16,99$  Hz, 1H), 5,69 (dd,  $J = 1,84, 10,29$  Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,31 (q,  $J = 9,20, 9,84$  Hz, 2H), 4,14 (dd,  $J = 6,31, 9,88$  Hz, 1H), 3,48 (q,  $J = 6,95$  Hz, 4H), 3,33 (p,  $J = 5,28$  Hz, 4H), 1,42 – 1,31 (m, 2H), 1,31 – 1,12 (m, 4H).

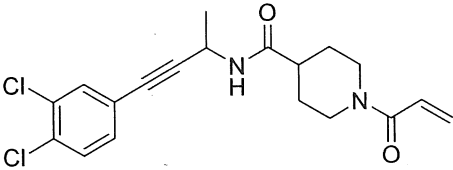
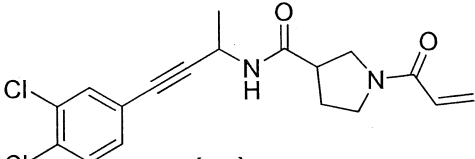
**Ví dụ-69: 4-Acryloyl-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl) piperazin-1-carbothioamide ( $\pm$ ).**

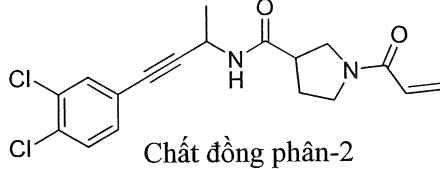
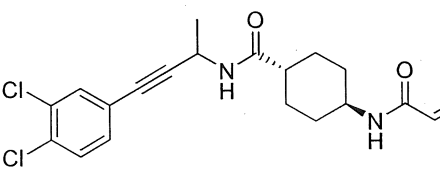


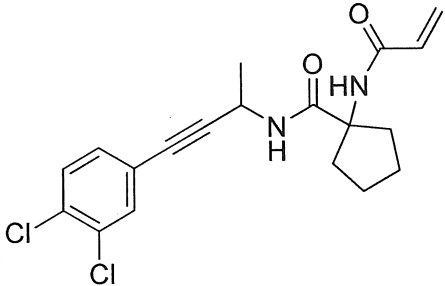
Dung dịch đã khuấy của thiophosgen (0,290 g, 2,52 mmol) trong THF, được bổ sung hỗn hợp của chất trung gian-11 (muối HCl) (0,500 g, 2,016mmol) và trietylamin (0,610 g, 6,04mmol) trong THF một cách từ từ ở  $0^\circ\text{C}$ . Sau khi được khuấy tại RT trong 15 phút, hỗn hợp của chất trung gian **12** (0,765 g, 4,34 mmol) và trietylamin (0,610 g, 6,04 mmol) trong THF được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1h tại RT. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng lớp etylaxetat được sấy và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bởi TLC điều chế sử dụng 70% etylaxetat trong hexan để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn dính (**Hiệu suất**: 0,1 g, 12,5%); **HPLC**: 91,1%;

**LCMS:**  $m/z = 396,2[M]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,14 (dd,  $J = 2,14, 8,41$  Hz, 1H), 6,57 (dd,  $J = 10,50, 16,77$  Hz, 1H), 6,42 – 6,27 (m, 2H), 5,75 (dd,  $J = 1,83, 10,58$  Hz, 1H), 5,08 (tt,  $J = 3,72, 7,60$  Hz, 1H), 3,96 – 3,50 (m, 8H), 1,45 (d,  $J = 6,75$  Hz, 3H).

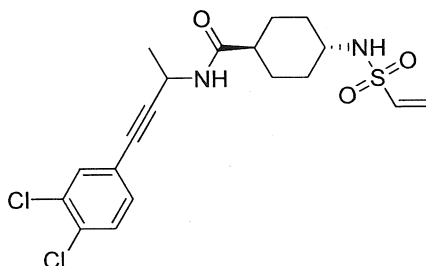
Các ví dụ sau được điều chế về cơ bản bằng quy trình được mô tả trong điều chế ví dụ-1 với nhiều biến thể thích hợp về các chất phản ứng, các thuốc thử và các điều kiện phản ứng.

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                | Hiệu suất & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70    |                       | <b>Hiệu suất:</b> 57%; <b>HPLC:</b> 99,03%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 379,2 [M+H]^+$ ; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 8,40 (d, $J = 7,80$ Hz, 1H), 7,70 – 7,54 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,27$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 10,45, 16,70$ Hz, 1H), 6,12 – 5,97 (m, 1H), 5,68 – 5,56 (m, 1H), 4,79 (p, $J = 7,24$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 12,83$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 13,40$ Hz, 1H), 3,01 (t, $J = 12,89$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 14,82$ Hz, 1H), 2,37 (td, $J = 4,82, 9,91, 11,52$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J = 12,62$ Hz, 2H), 1,39 9(bs, 1H), 1,32 (d, $J = 7,00$ Hz, 3H). |
| 71    | <br>Chất đồng phân-1 | <b>Hiệu suất:</b> 15%; <b>HPLC:</b> 92,13%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 364,9 [M]^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 8,65 – 8,53 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,97, 8,34$ Hz, 1H), 6,53 (ddd, $J = 2,17, 10,29, 16,78$ Hz, 1H), 6,08 (ddd, $J = 1,28, 2,36, 16,68$ Hz, 1H), 5,62 (ddd, $J = 1,38, 2,49, 10,33$ Hz, 1H), 4,81 (p, $J = 7,13$ Hz, 1H), 3,77 – 3,37 (m, 3H), 2,94 (dp, $J = 7,52, 39,79$ Hz,                                                                                                  |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                  | Hiệu suất & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                                           | 2H), 2,13 – 1,80 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,94$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 72    |  <p>Chất đồng phân-2</p> | <b>Hiệu suất:</b> 28%; <b>HPLC:</b> 98,58%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 365,0$ $[M+H]^+$ ; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 8,65 – 8,53 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,97, 8,34$ Hz, 1H), 6,53 (ddd, $J = 2,17, 10,29, 16,78$ Hz, 1H), 6,08 (ddd, $J = 1,28, 2,36, 16,68$ Hz, 1H), 5,62 (ddd, $J = 1,38, 2,49, 10,33$ Hz, 1H), 4,81 (p, $J = 7,13$ Hz, 1H), 3,77 – 3,37 (m, 3H), 2,94 (dp, $J = 7,52, 39,79$ Hz, 2H), 2,13 – 1,80 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,94$ Hz, 3H).                       |
| 73    |                        | <b>Hiệu suất:</b> 33%; <b>HPLC:</b> 94,8%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 393,2$ $[M+H]^+$ ; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,31 (d, $J = 7,94$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,87$ Hz, 1H), 7,80 – 7,54 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 1,98, 8,28$ Hz, 1H), 6,17 (dd, $J = 9,95, 17,10$ Hz, 1H), 6,05 (dd, $J = 2,46, 17,07$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J = 2,49, 9,90$ Hz, 1H), 4,83 (q, $J = 7,09$ Hz, 1H), 3,64 – 3,43 (m, 1H), 2,20 – 1,99 (m, 1H), 1,80 (dd, $J = 12,05, 38,80$ Hz, 4H), 1,38 (dd, $J = 10,05, 24,97$ Hz, 5H), 1,17 (p, $J = 11,09, 12,51$ Hz, 2H). |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                          | Hiệu suất & Dữ liệu phân tích                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 74    |  | <b>Hiệu suất:</b> 29%; <b>HPLC:</b> 95,48%;<br><b>LCMS:</b> $m/z = 381,2$ $[M+2]^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,49 (d, $J = 1,92$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,27$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 1,94, 8,33$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 1,32, 16,86$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 10,25, 16,87$ Hz, 1H), 5,74 – 5,69(m, 2H), 5,05 – 4,84 (m, 1H), 2,38 – 2,31 (m, 2H), 2,04 (td, $J = 6,27, 13,71$ Hz, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 4H), 1,46 (d, $J = 6,90$ Hz, 3H). |

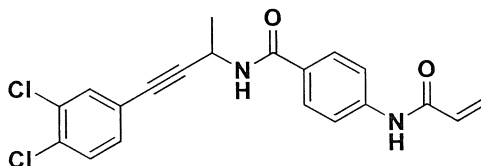
**Ví dụ-75: (1r,4r)-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)-4-(vinylsulfonamido) cyclohexan-1-carboxamit ( $\pm$ )**



Hợp chất nêu trong tiêu đề thu được theo quy trình được mô tả trong điều chế ví dụ-1.

**Hiệu suất:** 20%, **LCMS:**  $m/z = 431,1$   $[M+H]^+$ ; **HPLC:** 95,5%,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,29 (d,  $J = 7,92$  Hz, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 2H), 7,37 (dd,  $J = 1,95, 8,39$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 7,36$  Hz, 1H), 6,73 (dd,  $J = 9,96, 16,49$  Hz, 1H), 6,08 – 5,84 (m, 2H), 4,80 (t,  $J = 7,32$  Hz, 1H), 2,90 (dt,  $J = 4,00, 7,48$  Hz, 1H), 2,00 (m, 1H) 1,88 – 1,93 (m, 4H), 1,44 – 1,28 (m, 4H), 1,28 – 1,03 (m, 3H).

**Ví dụ-76: 4-acrylamido-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)benzamid ( $\pm$ ).**



**Bước-1: Điều chế 4-acrylamido-N-(but-3-yn-2-yl)benzamid( $\pm$ ).**

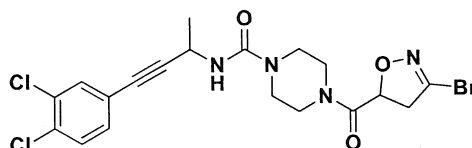
But-3-yn-2-yl metansulfonat ( $\pm$ ) (1,0 g, 6,75 mmol) được khuấy trong dung dịch  $\text{NH}_3$  (10 mL) tại RT trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được trích ly với DCM (25 mL). Lọc DCM

được sấy trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được lọc. Bỏ sung vào DCM thu được ở trên dung dịch axit 4-acrylamidobenzoic (được điều chế theo quy trình được mô tả trong US2008/300268 A1) (0,990 gm, 5,19 mmol, 1,0 eq), DIPEA (3,58 mL, 20,22 mmol) và HATU (3,86 gm, 10,12 mmol, 1,5eq) được bỏ sung tại RT và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại RT trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (20 mL) sau đó là nước muối (20 mL). Lốp DCM được sấy và được cô đặc để thu được hợp chất thô. Phần cặn thu được được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (các hexan/etyl axetat = 60/40) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,650 gm, 40%) **LCMS**:  $m/z = 243,4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Bước-2: Điều chế 4-acrylamido-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)benzamidit ( $\pm$ ).**

4-acrylamido-N-(but-3-yn-2-yl)benzamidit( $\pm$ ) (0,65 g, 2,68 mmol) được xử lý bằng 1,2-diclo-4-iodobenzen (0,487 g, 1,79 mmol) như được mô tả trong quy trình để điều chế **chất trung gian 8** để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (Hiệu suất: 0,12 g, 11,5%) **LCMS**:  $m/z = 387,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **HPLC**: 95,13%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,39 (s, 1H), 8,87 (d,  $J = 7,89$  Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 3H), 7,64 (d,  $J = 8,38$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 1,99, 8,32$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10,04, 16,96$  Hz, 1H), 6,29 (dd,  $J = 2,04, 16,90$  Hz, 1H), 5,80 (dd,  $J = 2,06, 10,05$  Hz, 1H), 5,11 (p,  $J = 7,04$  Hz, 1H), 1,50 (d,  $J = 6,97$  Hz, 3H).

**Ví dụ-77: 4-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazole-5-cacbonyl)-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamidit( $\pm$ )**



**Bước-1: tert-butyl 4-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazole-5-carbonyl) piperazin-1-carboxylat**

Huyền phù đã khuấy của tert-butyl 4-acryloylpiperazin-1-carboxylat (0,200 g, 0,832 mmol) trong N,N-dimetylformamide (7,0 mL) được bỏ sung hydroxycarbonimidic dibromua (0,253 g, 1,248 mmol) và dung dịch nước  $\text{KHCO}_3$  (0,250 g, 2,496 mmol, 2 mL) ở  $0^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp phản ứng, sau khi được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 14 h, được pha loãng bằng nước và được trích ly với etyl axetat. Lốp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy trên natri sulphat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bởi Combiflash® trên silica gel (các hexan/etyl axetat= 99,9/0,1) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,160 g, 53,15%) as liquid. **LCMS**:  $m/z = 448,35$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Bước-2: (3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)(piperazin-1-yl)methanone triflometyl cacbonat ( $\pm$ )**

Huyền phù đã khuấy của tert-butyl 4-(3-bromo-4, 5-dihydroisoxazole-5-carbonyl) piperazin-1-carboxylat (0,20 g, 0,552 mmol) trong diclometan (5,0 mL) được bổ sung TFA (0,20 mL, 2,612 mmol) tại RT và được khuấy trong 14 h. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được nghiền nhỏ bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,199 g thô). LCMS:  $m/z = 262,11$  [M]<sup>+</sup>.

**Bước-3: 4-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazole-5-carbonyl)-N-(4-(3,4-diclophenyl)but-3-yn-2-yl)piperazin-1-carboxamit(±)**

Hợp chất nêu trong tiêu đề nêu trên đây được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ví dụ-54. **Hiệu suất:** 53,15%; **HPLC:** 99,7%; **LCMS:**  $m/z = 448,35$  [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 5,28 (dd,  $J = 7,62, 11,27$  Hz, 1H), 5,00 – 4,84 (m, 1H), 4,61 (d,  $J = 7,87$  Hz, 1H), 3,89 – 3,76-(m,2H), 3,66 – 3,38 (m, 6H), 3,25 (dd,  $J = 11,29, 17,52$  Hz, 2H), 1,46 (d,  $J = 6,87$  Hz, 3H).

**Ví dụ 78: Xác định hoạt tính chống tăng sinh trong các tế bào NCI-H1792 bởi thử nghiệm XTT:**

Các tế bào NCI-H1792 (tại CC CRL-5895) được đưa lên đĩa ở 2000 tế bào/giếng trong các đĩa đáy trong phẳng 96 giếng (Corning, Cat.No 3596) sử dụng môi trường RPMI hoàn toàn. Sau 24h, các hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào các tế bào từ các vật liệu gốc có nồng độ 20 mM được tạo ra trong DMSO (Sigma Cat no. D2650). Mỗi nồng độ của hợp chất được kiểm tra ba lần với nồng độ DMSO không vượt quá tỷ lệ phần trăm cuối cùng bằng 0,3 trong các tế bào. Sau 72h ủ trong tủ ấm CO<sub>2</sub>, XTT (Invitrogen, Cat.no X6493) được bổ sung vào các giếng. XTT được hòa tan trong môi trường không có huyết thanh ở mức 1mg/ml và việc đọc chỉ số độ hấp thụ được thực hiện trong máy đo quang phổ ở bước sóng 465 nm. Dữ liệu được phân tích sử dụng phần mềm graph pad prism. Đối chứng dương (100% còn sống) = Các tế bào trong môi trường hoàn thiện với 0,3% DMSO; Đối chứng âm/mẫu trắng (0% còn sống) = Môi trường chỉ chứa 0,3% DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế được sàng lọc trong thử nghiệm nêu trên và các kết quả được thể hiện dưới đây. Các giá trị IC<sub>50</sub> của các hợp chất được nêu dưới đây trong đó “A” dùng để chỉ giá trị IC<sub>50</sub> nhỏ hơn 10  $\mu$ M, “B” dùng để chỉ giá trị IC<sub>50</sub> nằm trong khoảng từ 10,01  $\mu$ M đến 25  $\mu$ M và “C” dùng để chỉ giá trị IC<sub>50</sub> lớn hơn 25  $\mu$ M.

**Các giá trị IC<sub>50</sub> và % thay đổi cho các hợp chất theo sáng chế được lựa chọn**

| Ví dụ | Dòng tế bào H1792 |  | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | % thay đổi<br>(tại 30 $\mu$ M) |
|-------|-------------------|--|-----------------------------|--------------------------------|
|       |                   |  |                             |                                |

| Ví dụ | Dòng tế bào H1792     |                           |
|-------|-----------------------|---------------------------|
|       | IC <sub>50</sub> (μM) | % thay đổi<br>(tại 30 μM) |
| 1     | A                     | 40                        |
| 1a    | A                     | 45                        |
| 1b    | B                     | 37                        |
| 2     | A                     | 22                        |
| 2a    | C                     | 56                        |
| 2b    | B                     | 57                        |
| 3     | A                     | 3                         |
| 4     | B                     | 15                        |
| 5     | A                     | 57                        |
| 6     | B                     | 19                        |
| 7     | B                     | 33                        |
| 8     | A                     | 35                        |
| 9     | C                     | 47                        |
| 10    | C                     | 89                        |
| 11    | C                     | 91                        |
| 12    | C                     | 83                        |
| 13    | C                     | ND                        |
| 14    | C                     | ND                        |
| 15    | C                     | 90                        |

| Ví dụ | Dòng tế bào H1792     |                           |
|-------|-----------------------|---------------------------|
|       | IC <sub>50</sub> (μM) | % thay đổi<br>(tại 30 μM) |
| 16    | B                     | 3                         |
| 19    | A                     | ND                        |
| 33    | ND                    | 54                        |
| 47    | A                     | 26                        |
| 49    | B                     | 35                        |
| 50    | A                     | 17                        |
| 54    | A                     | 22                        |
| 55    | C                     | 100                       |
| 56    | B                     | 39                        |
| 57    | A                     | 17                        |
| 58    | C                     | ND                        |
| 65    | C                     | 73                        |
| 69    | B                     | 18                        |
| 70    | A                     | 33                        |
| 71    | B                     | 26                        |
| 72    | B                     | 27                        |
| 73    | C                     | 64                        |
| 75    | A                     | 10                        |
| 76    | A                     | 26                        |

ND = Không được xác định

**Ví dụ 79: Xác định hoạt tính chống tăng sinh trong các tế bào NCI-H2122 bởi thử nghiệm XTT**

Các tế bào NCI-H2122 (tại CC CRL-5985) được đưa lên đĩa ở 1000 tế bào/giếng trong các đĩa đáy trong phẳng 96 giếng (Corning, Cat. No 3596) sử dụng môi trường RPMI-1640 hoàn thiện. Sau 24h, các hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào các tế bào từ các vật liệu giống 10 mM được tạo ra trong DMSO (Sigma Cat no. D2650). Mỗi nồng độ của hợp chất được kiểm tra ba lần với nồng độ DMSO không vượt quá tỷ lệ phần trăm cuối cùng bằng 0,3 trong các tế bào. Môi trường RPMI-1640 hoàn thiện được thay đổi vào ngày thứ 3 (72h) và ngày thứ 6 (144h) cùng với các hợp chất theo sáng chế. Sau 8 ngày (192h) ủ, thử nghiệm

được dùng lại sử dụng 50  $\mu$ l thuốc thử XTT (Invitrogen, Cat. no X6493). Thuốc thử XTT được tạo ra bằng cách hòa tan 1mg/ml XTT trong môi trường không có huyết thanh với bổ sung 25  $\mu$ M Phenazine Methosulfate (sigma Cat. no P9625). Việc đọc chỉ số độ hấp thụ được thực hiện trong máy đo quang phổ ở bước sóng 465 nm. Dữ liệu được phân tích sử dụng phần mềm graph pad prism. Đối chứng dương (100% còn sống) = Các tế bào trong môi trường hoàn thiện với 0,3% DMSO; Đối chứng âm/mẫu trắng (0% còn sống) = Môi trường chỉ chứa 0,3% DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế được sàng lọc trong thử nghiệm nêu trên và các kết quả được thể hiện dưới đây. Các giá trị  $IC_{50}$  của các hợp chất được nêu dưới đây trong đó “A” dùng để chỉ giá trị  $IC_{50}$  nhỏ hơn 10  $\mu$ M, “B” dùng để chỉ giá trị  $IC_{50}$  nằm trong khoảng từ 10,01  $\mu$ M đến 25  $\mu$ M và “C” dùng để chỉ giá trị  $IC_{50}$  lớn hơn 25  $\mu$ M.

**Các giá trị  $IC_{50}$  và % thay đổi đối với các hợp chất theo sáng chế được lựa chọn**

| Ví dụ | Dòng tế bào H2122    |                                |
|-------|----------------------|--------------------------------|
|       | $IC_{50}$ ( $\mu$ M) | % thay đổi<br>(tại 30 $\mu$ M) |
| 1a    | ND                   | 26                             |
| 17    | B                    | 19                             |
| 18    | A                    | 1                              |
| 21    | B                    | 31                             |
| 22    | C                    | 49                             |
| 23    | A                    | 21                             |
| 24    | A                    | ND                             |
| 25    | B                    | 16                             |
| 26    | B                    | ND                             |
| 27    | A                    | ND                             |
| 28    | B                    | ND                             |
| 29    | A                    | ND                             |
| 30    | B                    | 19                             |
| 31    | B                    | 19                             |
| 32    | B                    | 15                             |
| 33    | C                    | ND                             |
| 40    | B                    | ND                             |

| Ví dụ | Dòng tế bào H2122    |                                |
|-------|----------------------|--------------------------------|
|       | $IC_{50}$ ( $\mu$ M) | % thay đổi<br>(tại 30 $\mu$ M) |
| 41    | B                    | ND                             |
| 42    | A                    | 0                              |
| 42a   | A                    | ND                             |
| 42b   | A                    | ND                             |
| 43    | C                    | 78                             |
| 44    | C                    | 99                             |
| 48a   | C                    | ND                             |
| 48b   | B                    | ND                             |
| 50    | ND                   | 1                              |
| 51    | ND                   | 0                              |
| 52    | B                    | 78                             |
| 53    | B                    | 99                             |
| 58    | ND                   | 72                             |
| 59    | A                    | 0                              |
| 60    | C                    | 90                             |
| 61    | C                    | 59                             |
| 62    | B                    | 33                             |
| 63    | A                    | 18                             |

| Ví dụ | Dòng tế bào H2122     |                           |
|-------|-----------------------|---------------------------|
|       | IC <sub>50</sub> (μM) | % thay đổi<br>(tại 30 μM) |
| 64    | C                     | 56                        |
| 66    | A                     | ND                        |
| 68    | C                     | ND                        |

| Ví dụ | Dòng tế bào H2122     |                           |
|-------|-----------------------|---------------------------|
|       | IC <sub>50</sub> (μM) | % thay đổi<br>(tại 30 μM) |
| 74    | C                     | 60                        |
| 77    | B                     | ND                        |

ND = Không được xác định

#### Ví dụ 80: Xác định hoạt tính chống tăng sinh trong các tế bào OCI-Ly10

Các tế bào OCI-Ly10 (UHN Canada) được đưa lên đĩa ở 7500 tế bào/giếng trong tấm đáy phẳng 96 giếng (Corning, Cat.No CLS3904) sử dụng môi trường Iscove's Modified Dulbecco's hoàn thiện (IMDM). Sau 6h, các hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào các tế bào từ các vật liệu giống có nồng độ 10 mM được tạo ra trong DMSO (Sigma, Cat.No D2650). Mỗi nồng độ của hợp chất được kiểm tra ba lần với nồng độ DMSO không vượt quá tỷ lệ phần trăm cuối cùng bằng 0,1 trong các tế bào. Sau 72h ủ trong tủ ấm CO<sub>2</sub>, CTG (Promega, Cat.No G7572) được bổ sung vào các giếng và việc đọc sự phát quang được thực hiện trong bộ đọc đĩa. Phần trăm ức chế tăng sinh được tính toán sử dụng phần mềm Microsoft Excel. Đối chứng dương (100% còn sống) = Các tế bào trong môi trường hoàn thiện với 0,1% DMSO; Đối chứng âm/mẫu trắng (0% còn sống) = Môi trường chỉ chứa 0,1% DMSO.

#### Phần trăm ức chế đối với các hợp chất theo sáng chế được lựa chọn

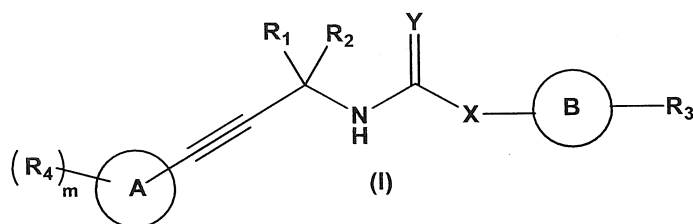
| Ví dụ | % ức chế<br>(tại 1 μM) | % ức chế<br>(tại 10 μM) |
|-------|------------------------|-------------------------|
| 3     | 12                     | 92                      |
| 5     | 43                     | 77                      |
| 23    | 48                     | 67                      |
| 24    | 35                     | 68                      |
| 25    | 3                      | 72                      |
| 29    | 42                     | 90                      |
| 35    | 24                     | 67                      |
| 36    | 39                     | 65                      |

| Ví dụ | % ức chế<br>(tại 1 $\mu$ M) | % ức chế<br>(tại 10 $\mu$ M) |
|-------|-----------------------------|------------------------------|
| 41    | 0                           | 36                           |
| 42    | 81                          | 62                           |
| 45    | 0                           | 44                           |
| 50    | 32                          | 48                           |
| 51    | 3                           | 52                           |
| 52    | 3                           | 82                           |
| 54    | 37                          | 56                           |
| 59    | 25                          | 100                          |
| 63    | 49                          | 79                           |
| 66    | 75                          | 73                           |
| 71    | 9                           | 62                           |
| 72    | 4                           | 55                           |

Đơn này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên trên cơ sở đơn Ấn Độ số 201841001978, nộp ngày 17/01/2018; toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

## 1. Hợp chất có công thức (I)



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl;

X là N-R<sub>y</sub> hoặc không có mặt;

Y là O, S hoặc NCN;

B là aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo và oxo;

R<sub>1</sub> là alkyl không được thế; R<sub>2</sub> là hydro hoặc alkyl không được thế; hoặc R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh;

R<sub>3</sub> là -C(O)R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>, =NOR<sub>a</sub>, heteroaryl, heteroxycloalkyl hoặc (heteroxycloalkyl)alkyl-; trong đó heteroaryl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo, oxo và -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>4</sub> là alkyl, halo, haloalkyl, xyano, alkoxy, aryloxy, hydroxyalkyl, axetylen, axyl, hydroxy, xycloalkyl hoặc -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; trong đó alkoxy không được thế hoặc được thế bằng phenyl không được thế, và xycloalkyl được thế tùy ý bằng alkyl;

R<sub>a</sub> là alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo, aryl, xycloalkyl, haloalkyl, amino, amido, alkylamino, aminoalkyl, hydroxyl, xyano, alkoxy, alkoxyaryl, aryloxy, hydroxyalkyl, axit carboxylic, este, thioeste, oxo(=O) và -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>x</sub> là hydro, alkyl, alkenyl, axyl hoặc -C(O)-xycloalkyl;

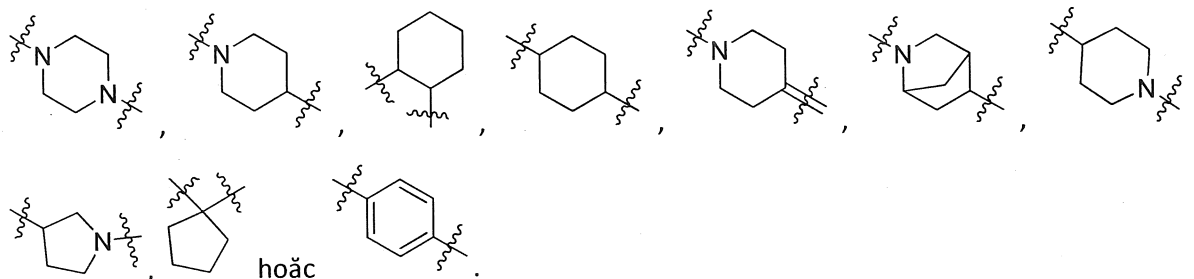
R<sub>y</sub> là hydro hoặc alkyl;

R<sub>b</sub> là hydro, alkyl hoặc alkenyl;

'm' là 0, 1, 2 hoặc 3.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó B là heteroxycloalkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó B là

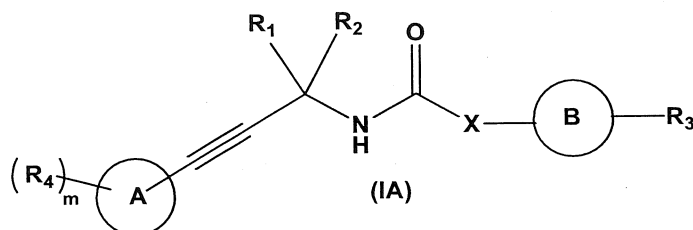


4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R_1$  là alkyl không được thế; và  $R_2$  là hydro.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R_1$  và  $R_2$  cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclopentyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là aryl.

7. Hợp chất theo điểm 1, được thể hiện bởi hợp chất có công thức (IA):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B, X và 'm' là như được xác định trong điểm 1.

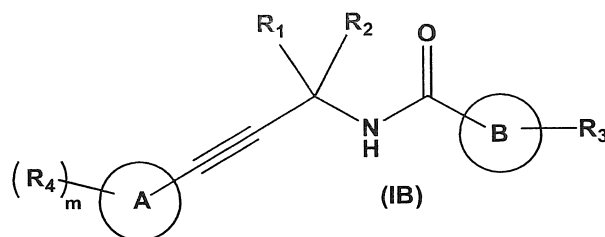
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó B là xycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó B là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

10. Hợp chất theo điểm 7, trong đó A là aryl.

11. Hợp chất theo điểm 7, trong đó  $R_3$  là  $-NHS(O)_2R_a$ , hoặc  $-NR_bC(O)R_a$ .

12. Hợp chất theo điểm 1, được thể hiện bởi hợp chất có công thức (IB):

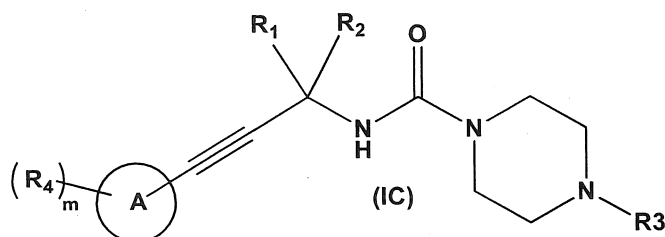


hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, B, và 'm' là như được xác định trong điểm 1.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó B là heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, halo hoặc oxo.

14. Hợp chất theo điểm 12, trong đó B là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

15. Hợp chất theo điểm 1, được thể hiện bởi hợp chất có công thức (IC):



hoặc muối có tác dụng được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> và 'm' là như được xác định trong điểm 1.

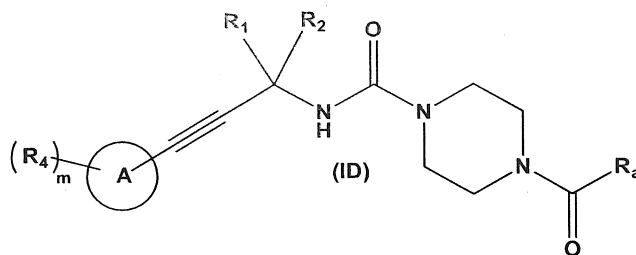
16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R<sub>1</sub> là alkyl không được thế; và R<sub>2</sub> là hydro hoặc alkyl không được thế.

17. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành xyclopropyl hoặc xyclopentyl.

18. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R<sub>3</sub> là heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng -C(O)R<sub>x</sub>.

19. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R<sub>4</sub> là alkyl, halo, haloalkyl hoặc xycloalkyl, trong đó xycloalkyl được thế tùy ý bằng alkyl.

20. Hợp chất theo điểm 1, được thể hiện bởi hợp chất có công thức (ID):

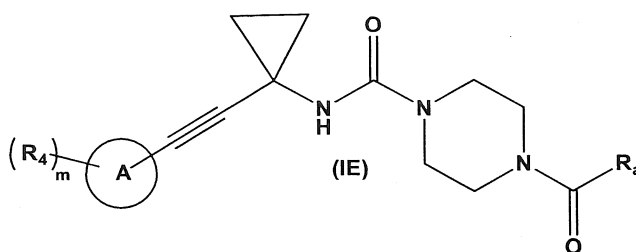


hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>a</sub> và m là như được xác định trong điểm 1.

21. Hợp chất theo điểm 20, trong đó R<sub>a</sub> là alkenyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; trong đó alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, aryl, haloalkyl hoặc axit carboxylic.

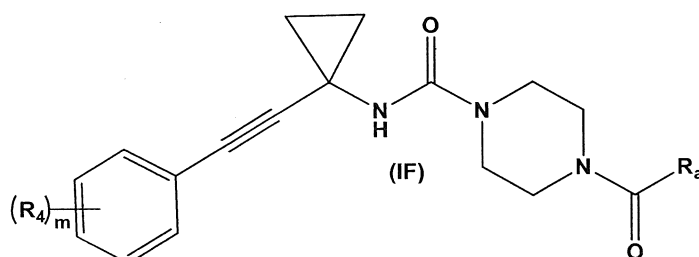
22. Hợp chất theo điểm 21, trong đó R<sub>a</sub> là alkenyl được thế bằng alkyl hoặc haloalkyl.

23. Hợp chất theo điểm 1, được thể hiện bởi hợp chất có công thức (IE):



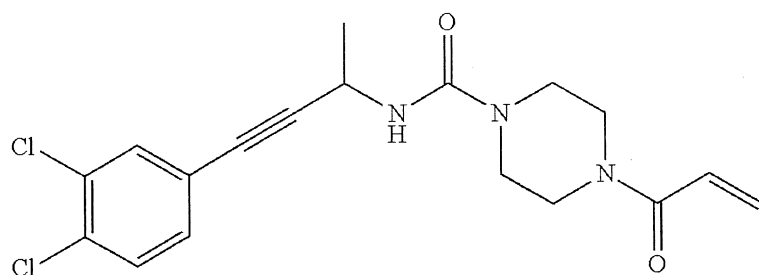
hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó A, R<sub>4</sub>, R<sub>a</sub> và 'm' là như được xác định trong điểm 1.

24. Hợp chất theo điểm 1, được thể hiện bởi hợp chất có công thức (IF):



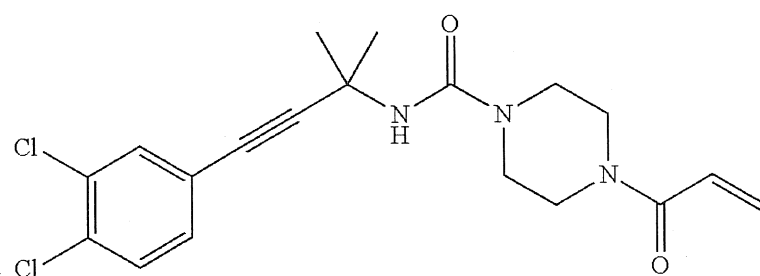
hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó; trong đó R<sub>4</sub>, R<sub>a</sub> và m là giống như được xác định trong điểm 1.

25. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



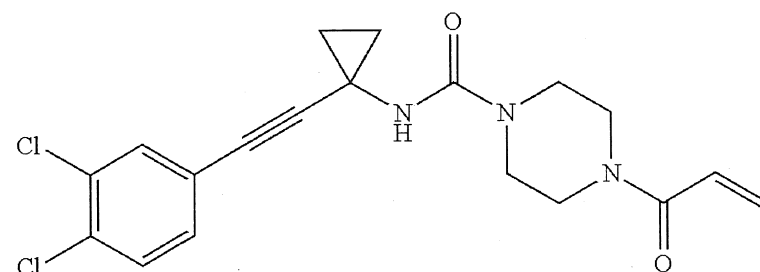
hoặc muối có tác dụng dược dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



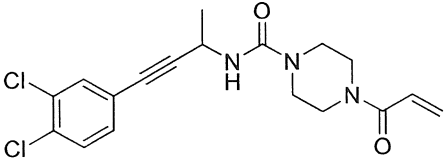
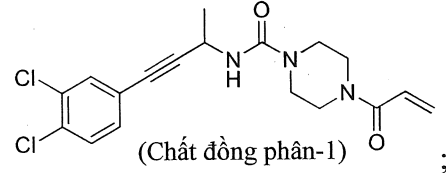
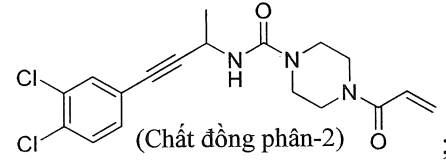
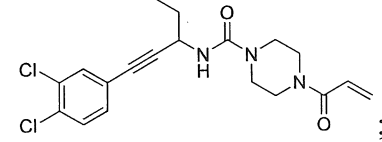
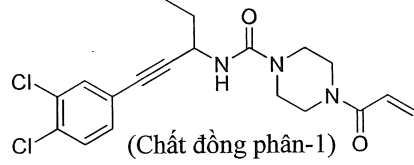
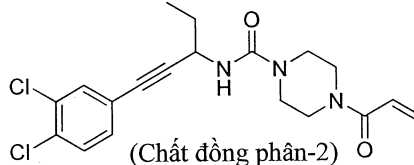
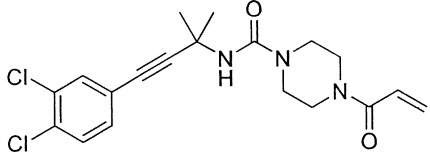
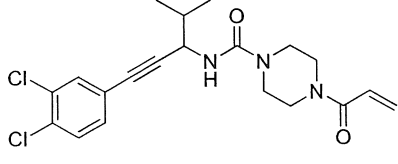
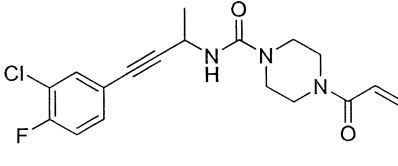
hoặc muối có tác dụng dược dụng của nó.

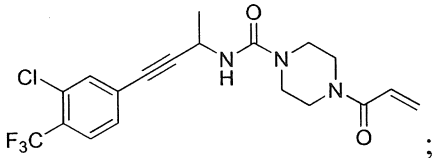
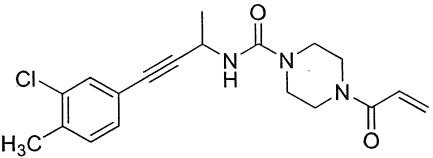
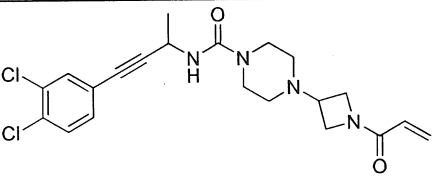
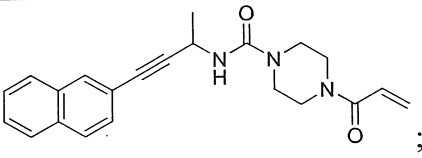
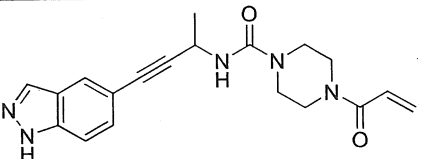
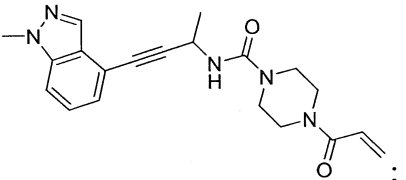
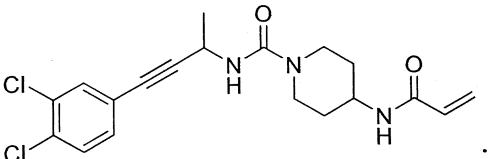
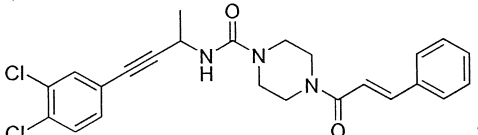
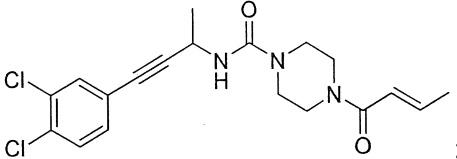
27. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:

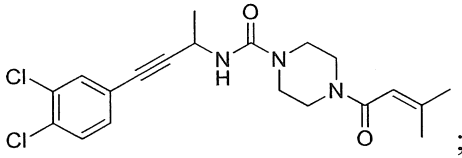
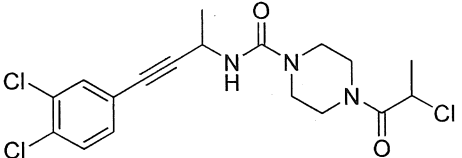
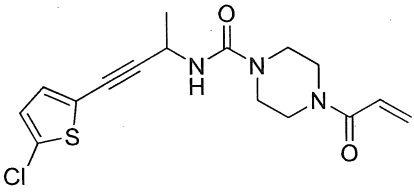
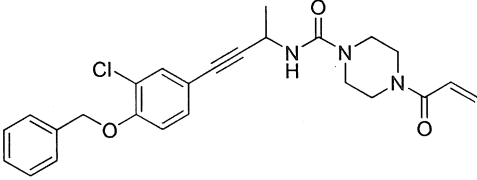
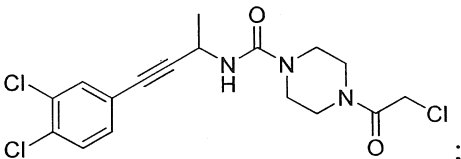
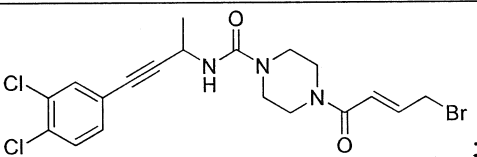
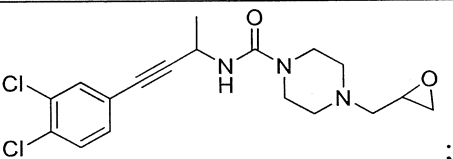
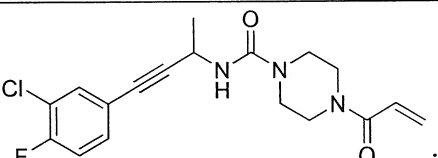
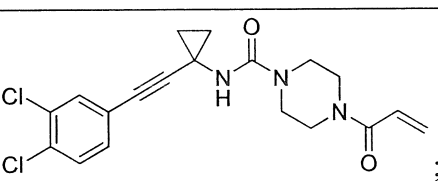


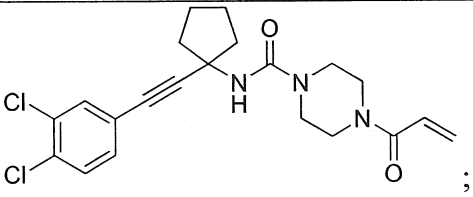
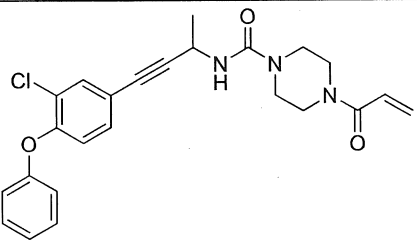
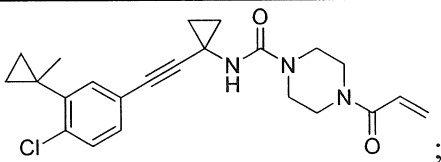
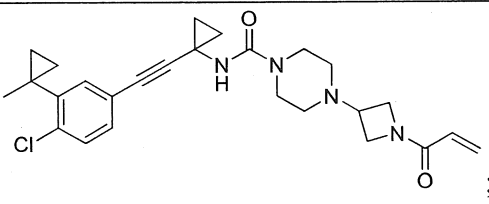
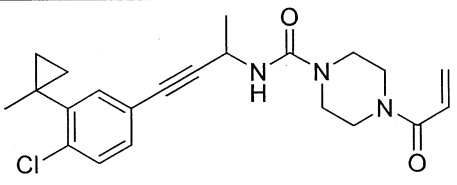
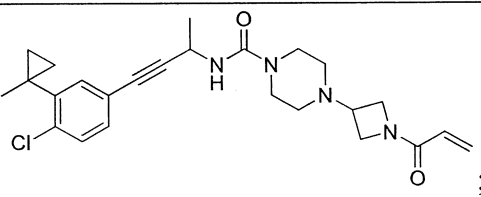
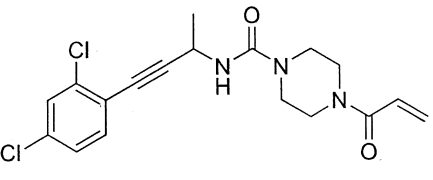
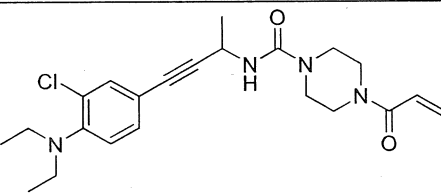
hoặc muối có tác dụng dược dụng của nó.

28. Hợp chất được lựa chọn từ:

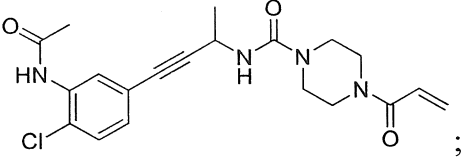
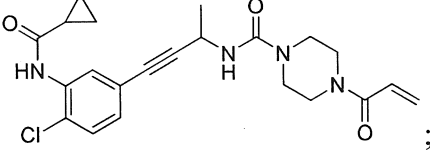
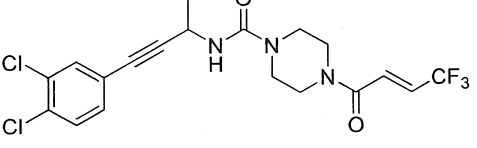
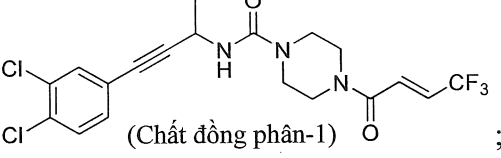
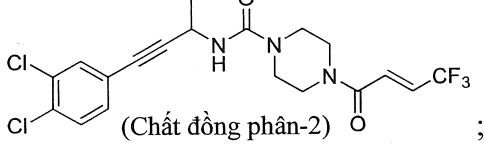
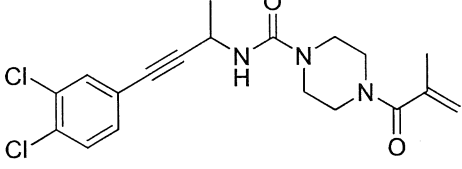
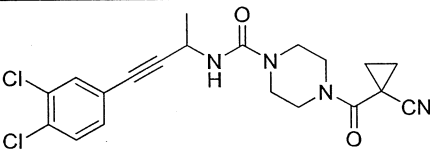
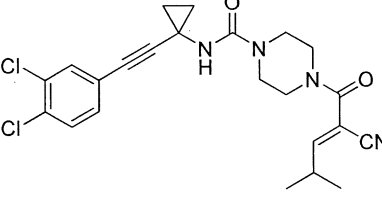
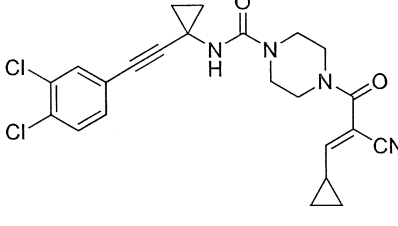
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                   |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     |                          |
| 1a    | <br>(Chất đồng phân-1)   |
| 1b    | <br>(Chất đồng phân-2)   |
| 2     |                         |
| 2a    | <br>(Chất đồng phân-1) |
| 2b    | <br>(Chất đồng phân-2) |
| 3     |                        |
| 4     |                        |
| 5     |                        |

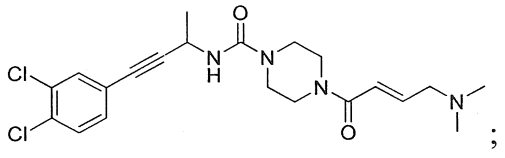
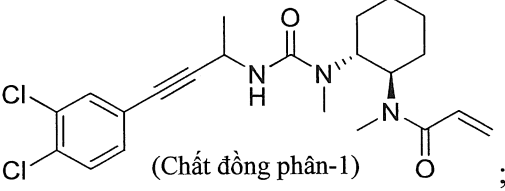
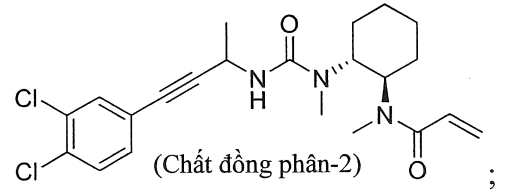
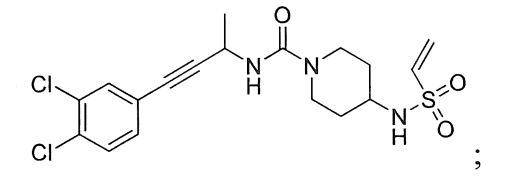
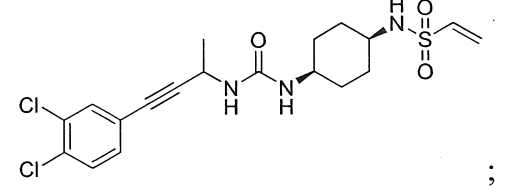
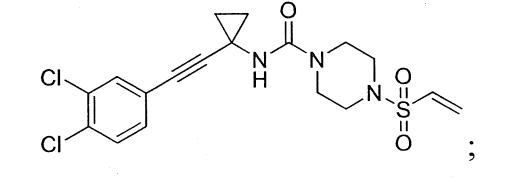
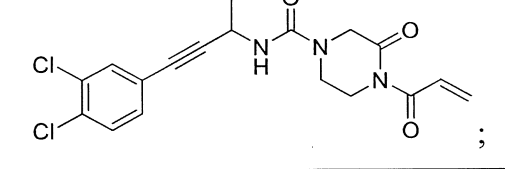
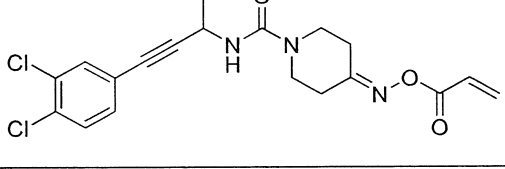
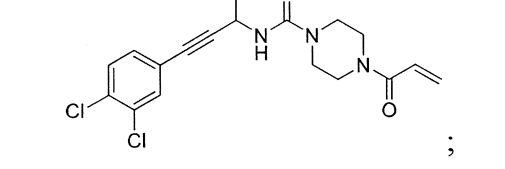
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 6     |    |
| 7     |    |
| 8     |    |
| 9     |   |
| 10    |  |
| 11    |  |
| 12    |  |
| 13    |  |
| 14    |  |

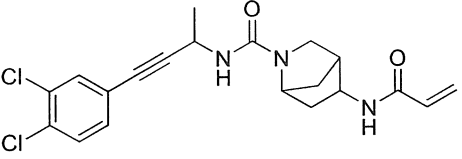
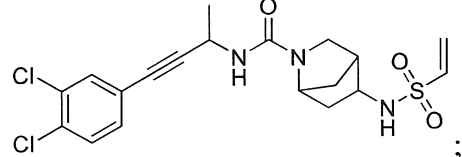
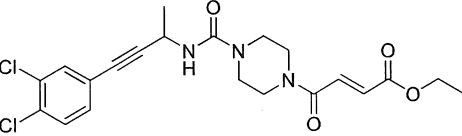
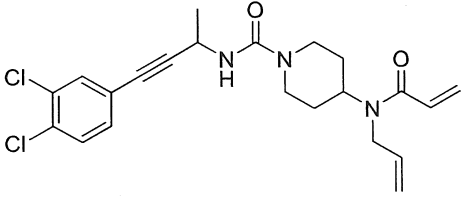
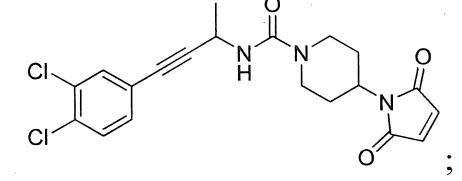
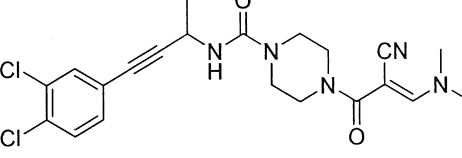
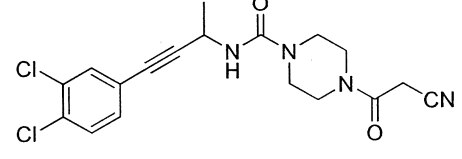
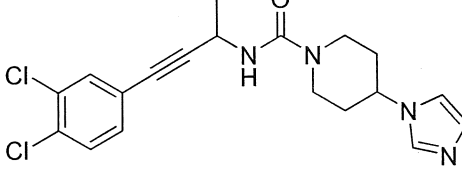
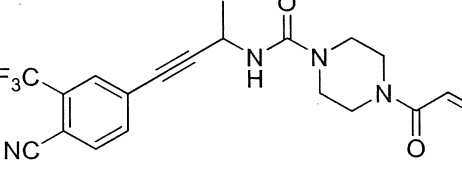
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 15    |    |
| 16    |    |
| 17    |    |
| 18    |   |
| 19    |  |
| 20    |  |
| 21    |  |
| 22    |  |
| 23    |  |

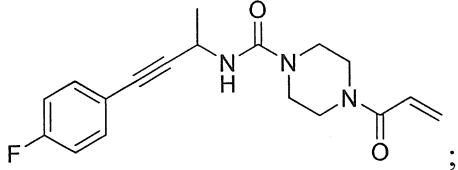
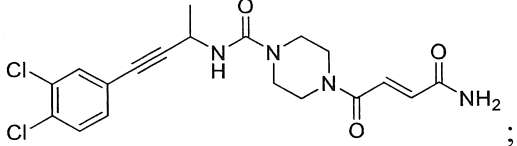
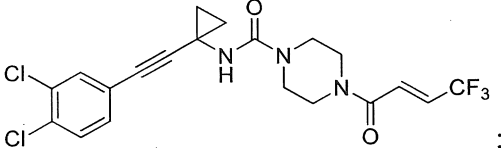
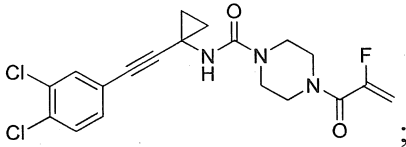
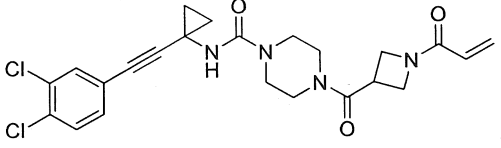
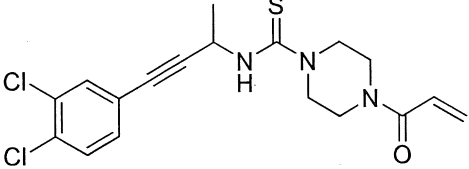
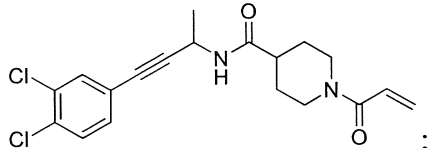
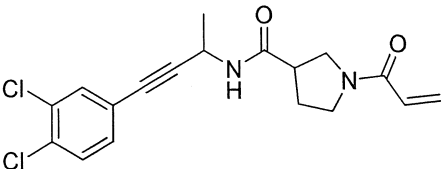
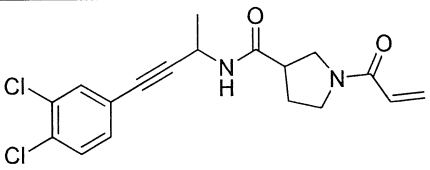
| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 24    |    |
| 25    |    |
| 26    |    |
| 27    |   |
| 28    |  |
| 29    |  |
| 30    |  |
| 31    |  |

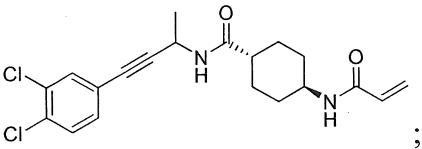
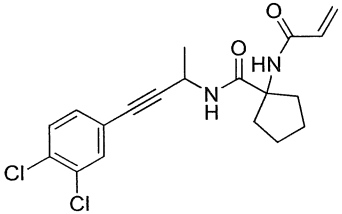
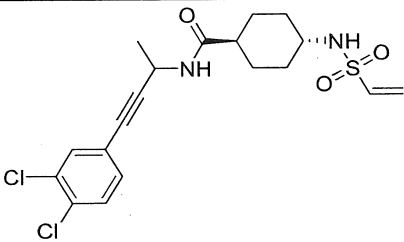
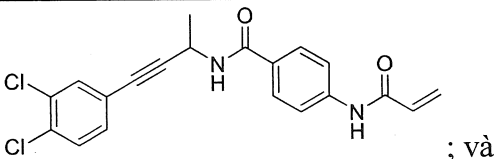
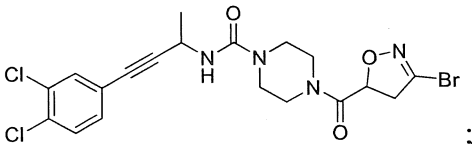
| Ví dụ | Cấu trúc |
|-------|----------|
| 32    |          |
| 33    |          |
| 34    |          |
| 35    |          |
| 36    |          |
| 37    |          |
| 38    |          |
| 39    |          |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 40    |    |
| 41    |    |
| 42    |    |
| 42a   |   |
| 42b   |  |
| 43    |  |
| 44    |  |
| 45    |  |
| 46    |  |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                                   |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 47    |  ;                       |
| 48a   |  ;<br>(Chất đồng phân-1) |
| 48b   |  ;<br>(Chất đồng phân-2) |
| 49    |  ;                      |
| 50    |  ;                     |
| 51    |  ;                     |
| 52    |  ;                     |
| 53    |  ;                     |
| 54    |  ;                     |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 55    |    |
| 56    |    |
| 57    |    |
| 58    |   |
| 59    |  |
| 60    |  |
| 61    |  |
| 62    |  |
| 63    |  |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 64    |    |
| 65    |    |
| 66    |    |
| 67    |    |
| 68    |  |
| 69    |  |
| 70    |  |
| 71    |  |
| 72    |  |

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                                 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 73    |  ;     |
| 74    |  ;     |
| 75    |  ;     |
| 76    |  ; và |
| 77    |  ;   |

hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

29. Chế phẩm dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 1, hoặc muối có tác dụng dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang có tác dụng dược dụng hoặc tá dược.

30. Chế phẩm dược phẩm theo điểm 26, trong đó chế phẩm này còn bao gồm ít nhất một chất bổ sung được chọn từ chất chống ung thư, chất trị liệu hóa học, và hợp chất chống tăng sinh.