



(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)



1-0044782

(51)⁷ C07C 235/34; C07D 333/24; A61P 11/00; A61P 11/06; C07C 211/29; C07C 217/48; C07C 233/07; C07C 233/11; C07C 235/78; C07C 237/20; C07C 255/00; C07C 271/28; C07C 275/28; C07C 307/10; C07C 311/03; C07C 39/15; C07C 39/42; C07C 47/575; C07C 65/03; C07D 207/267; C07D 207/327; C07D 207/36; C07D 207/408; C07D 207/448; C07D 209/18; C07D 209/48; C07D 213/56; C07D 213/74; C07D 215/02; C07D 231/12; C07D 231/56; C07D 233/78; C07D 235/04; C07D 239/26; C07D 249/18; C07D 261/08; C07D 261/14; C07D 263/42; C07D 263/44; C07D 263/54; C07D 277/30; C07D 277/62; C07D 307/54; A61K 31/4164; A61K 31/4166

(21) 1-2019-00896

(22) 28/07/2017

(86) PCT/AU2017/050784 28/07/2017

(87) WO2018/018091 01/02/2018

(30) 2016902978 28/07/2016 AU

(45) 25/04/2025 445

(43) 27/05/2019 374A

(71) VECTUS BIOSYSTEMS LIMITED (AU)

3-11 Primrose Avenue, Rosebery, New South Wales 2018, Australia

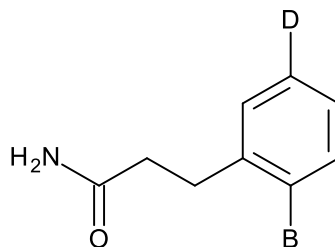
(72) DUGGAN, Karen Annette (AU).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CÁC HỢP CHẤT ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH XƠ HÓA PHỔI

(21) 1-2019-00896

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức:



Các hợp chất này có thể sử dụng trong phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi và/hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có thể dùng để phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi và các tình trạng bệnh lý liên quan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thảo luận bất kỳ trong tình trạng kỹ thuật trong bản mô tả không nên được coi là một sự thừa nhận rằng tình trạng kỹ thuật đó được biết đến rộng rãi hoặc là một phần của kiến thức chung trong lĩnh vực này.

Bệnh xơ hóa phổi là bệnh hô hấp trong đó có quá nhiều mô liên kết dạng sợi tích tụ trong phổi, dẫn đến làm dày vách phổi và giảm cung cấp oxy cho máu. Hệ quả là các đối tượng bị xơ hóa phổi có nhịp thở ngắn.

Bệnh xơ hóa phổi có thể là tác dụng thứ phát của các bệnh phổi khác, như các bệnh tự miễn, các bệnh nhiễm virus và các bệnh nhiễm vi khuẩn (như bệnh lao) của phổi, hoặc được tiếp nhận xạ trị đối với bệnh ung thư phổi hoặc ung thư vú. Xơ hóa phổi cũng có thể là tự phát, do hút thuốc lá, các yếu tố môi trường (ví dụ tiếp xúc nghề nghiệp với khí, khói thuốc, hóa chất, sợi a-mi-ăng hoặc bụi) hoặc yếu tố bẩm sinh di truyền được coi là các yếu tố nguy cơ.

Các lựa chọn điều trị đối với bệnh xơ hóa phổi rất hạn chế. Một số loại bệnh xơ hóa phổi đáp ứng với corticosteroid hoặc các chất ức chế miễn dịch khác. Tuy nhiên, các phương pháp điều trị như vậy cho các kết quả khác nhau và không hiệu quả ở những đối tượng bị xơ hóa phổi vô căn. Ghép phổi là lựa chọn điều trị duy nhất hiện có đối với các trường hợp xơ hóa phổi vô căn nghiêm trọng.

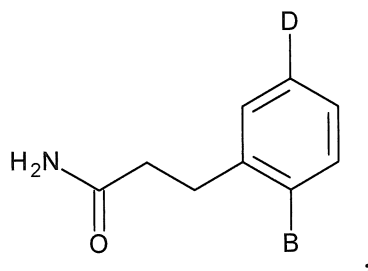
Xơ hóa phổi có thể dẫn đến sự phát triển của tăng huyết áp động mạch phổi, suy tim bên phải, suy hô hấp, thiếu oxy huyết, ho, hình thành cục máu đông, viêm phổi và ung thư phổi.

Do đó vẫn cần có các chất để ngăn ngừa và điều trị bệnh xơ hóa phổi và các tình trạng bệnh lý liên quan. Cụ thể, vẫn cần có các chất để ngăn ngừa, làm giảm hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh xơ hóa phổi hoặc làm giảm bệnh xơ hóa phổi đã hình thành.

Mục đích của sáng chế là khắc phục hoặc cải thiện ít nhất một trong số các nhược điểm của tình trạng kỹ thuật, hoặc đề cung cấp giải pháp thay thế hữu ích.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

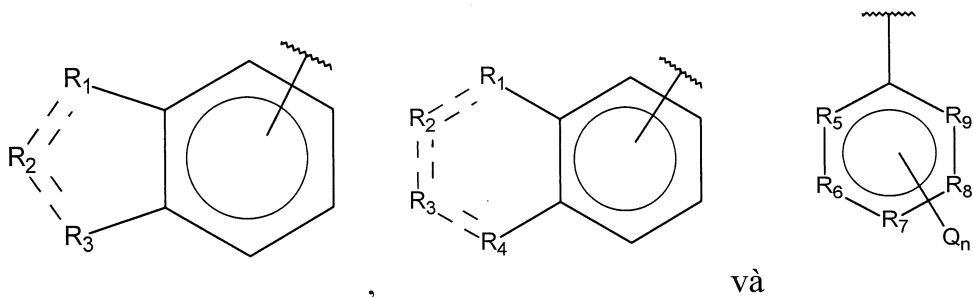
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng,

trong đó:

B được chọn từ nhóm bao gồm:



R_1 , R_3 và R_4 độc lập là C, CH, CH₂, O, N, NH hoặc S,

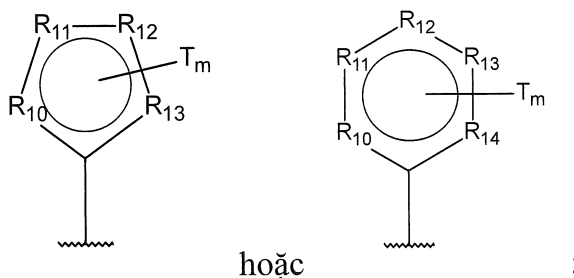
R_2 là C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ hoặc C=O;

R_5 đến R_9 độc lập là C hoặc N;

Q độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế;

n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

D là:



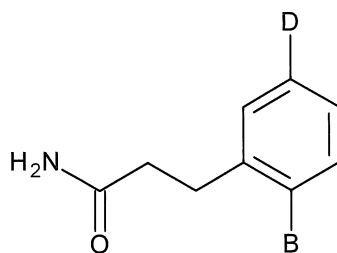
R_{10} đến R_{14} độc lập là C, N, O hoặc S;

T độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, axit C_{0-6} alkyl carboxylic, amino, hydroxy và C_{1-6} alkoxy; và

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4,

trong đó D không thể là phenyl không được thế, và Q không thể là hydroxy khi n bằng 1 và R^5 đến R^9 đều là C.

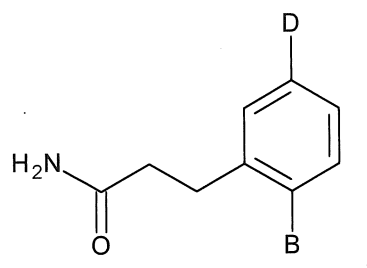
Sáng chế bộc lộ phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức:



hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng,

trong đó:

B được chọn từ nhóm bao gồm:

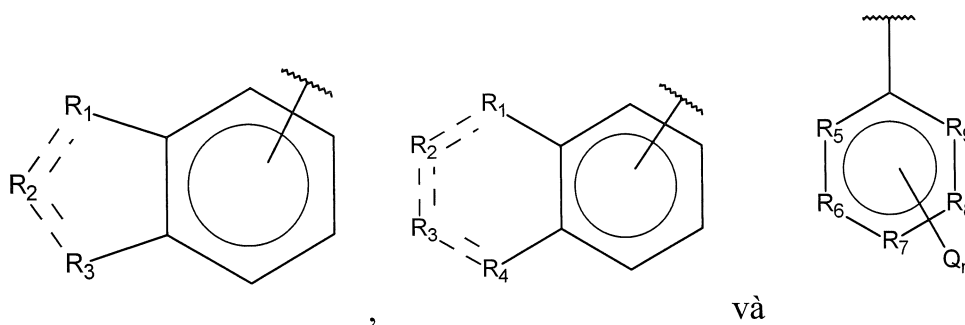


hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng,

để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi,

trong đó:

B được chọn từ nhóm bao gồm:



R_1 , R_3 và R_4 độc lập là C, CH, CH_2 , O, N, NH hoặc S,

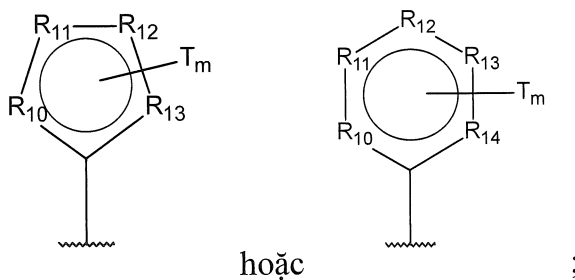
R_2 là C, CH, CH_2 , N, NH, C- CF_3 , CH- CF_3 hoặc C=O;

R_5 đến R_9 độc lập là C hoặc N;

Q độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế;

n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

D là:



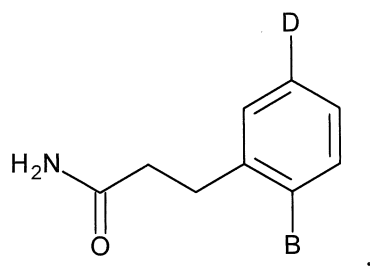
R_{10} đến R_{14} độc lập là C, N, O hoặc S;

T độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, axit C_{0-6} alkyl carboxylic, amino, hydroxy và C_{1-6} alkoxy; và

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4,

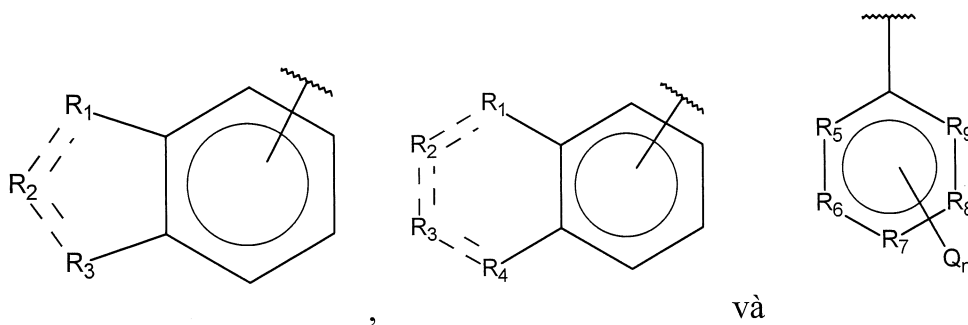
trong đó D không thể là phenyl không được thế, và Q không thể là hydroxy khi n bằng 1 và R^5 đến R^9 đều là C.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



trong đó:

B được chọn từ nhóm bao gồm:



Q độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế;

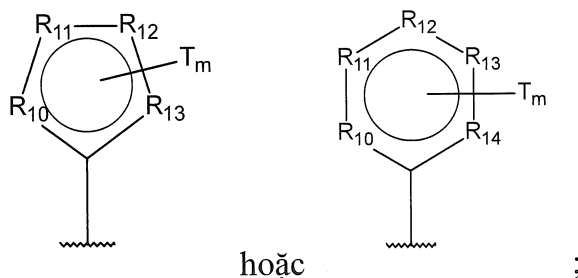
n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R_1 , R_3 và R_4 độc lập là C, CH, CH_2 , O, N, NH hoặc S,

R_2 là C, CH, CH_2 , N, NH, C- CF_3 , CH- CF_3 hoặc C=O;

R_5 đến R_9 độc lập là C hoặc N;

D là:



R_{10} đến R_{14} độc lập là C, N, O hoặc S;

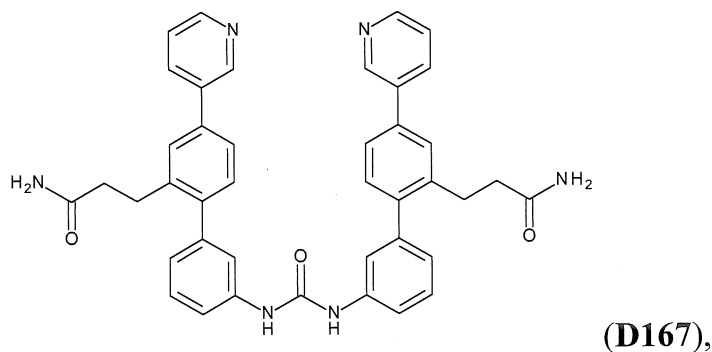
T độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, axit C_{0-6} alkyl carboxylic, amino, hydroxy và C_{1-6} alkoxy; và

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4,

trong đó D không thể là phenyl không được thế, và Q không thể là hydroxy khi n bằng 1 và R^5 đến R^9 đều là C

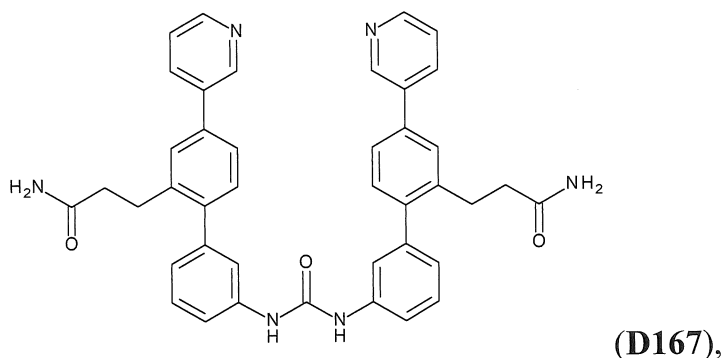
để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị bệnh xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



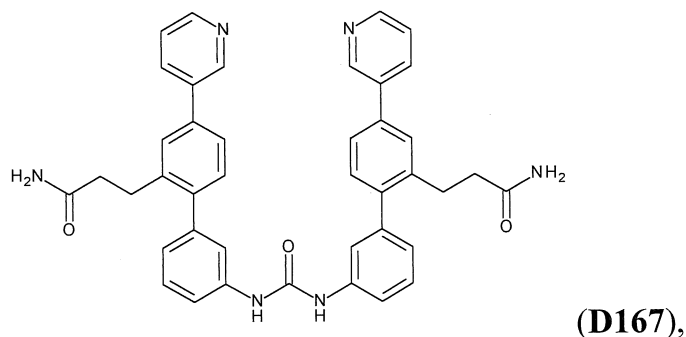
hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng.

Sáng chế bộc lộ phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị bệnh xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức:



hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dùng của chúng.

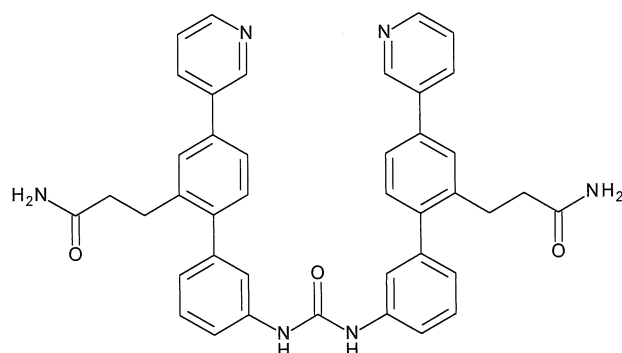
Sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức:



hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dùng của chúng,

để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị bệnh xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:

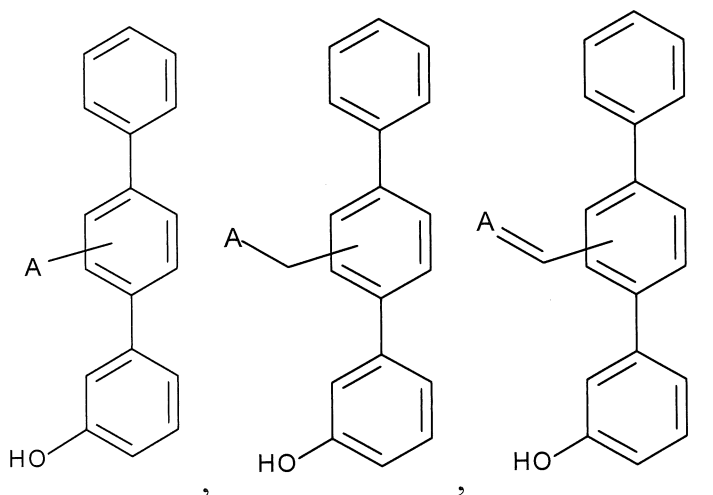


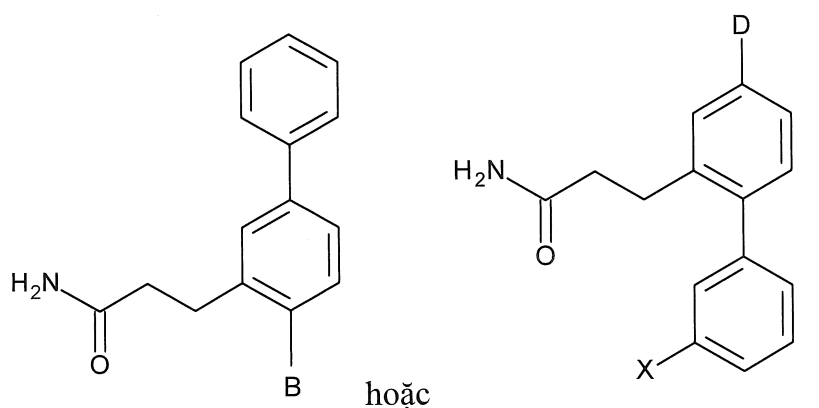
(D167),

hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dùng của chúng,

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị bệnh xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi.

Sáng chế bộc lộ phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị bệnh xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức:



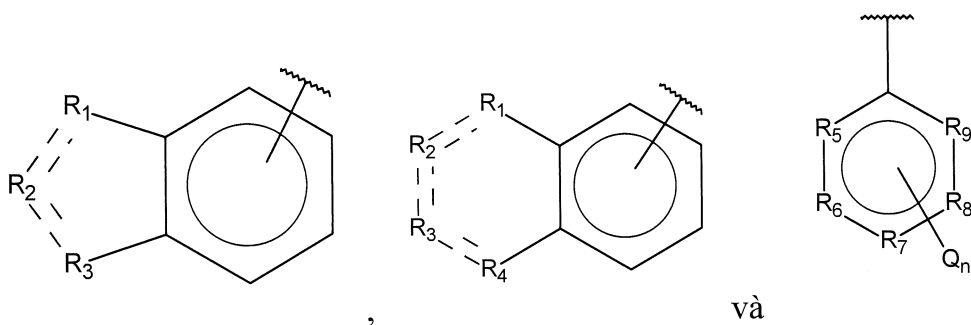


hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dựng của chúng,

trong đó:

A được chọn từ heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh no, no một phần hoặc không no tùy ý được thế; C₁₋₆alkoxyl amin tùy ý được thế; C₁₋₆alkyl amin tùy ý được thế; axit C₀₋₆alkyl carboxylic tùy ý được thế; C₁₋₆alkyl hydroxyl tùy ý được thế; heterocyclyl hai vòng C₀₋₆alkyl no hoặc không no tùy ý được thế; và heterocyclyl hai vòng C₁₋₆alkoxyl no hoặc không no tùy ý được thế;

B được chọn từ nhóm bao gồm:



Q độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế;

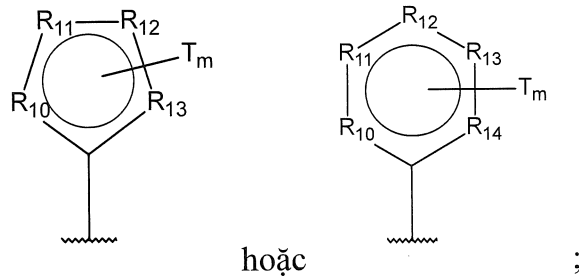
n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R₁, R₃ và R₄ độc lập là C, CH, CH₂, O, N, NH hoặc S,

R₂ là C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ hoặc C=O;

R₅ đến R₉ độc lập là C hoặc N;

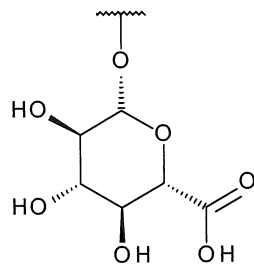
D là:



R_{10} đến R_{14} độc lập là C, N, O hoặc S;

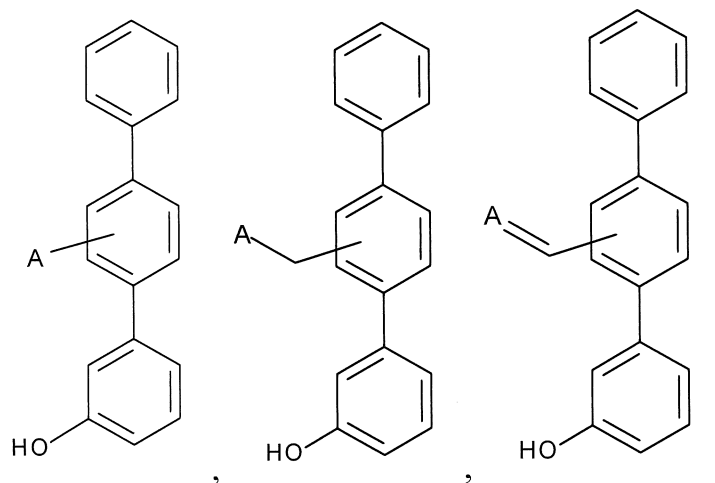
T độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, axit C_{0-6} alkyl carboxylic, amino, hydroxy và C_{1-6} alkoxy;

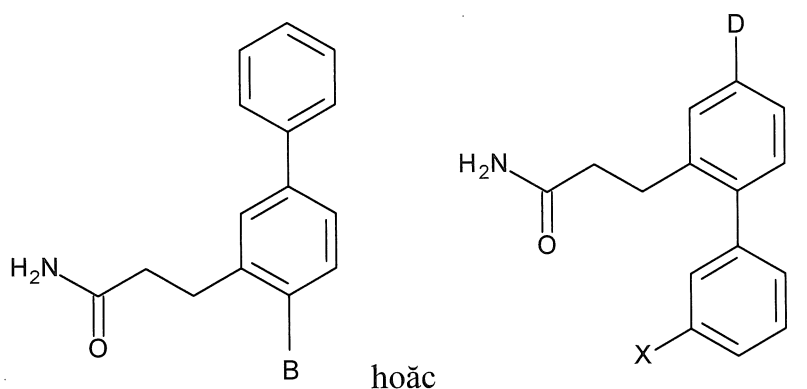
m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và



X là -OH hoặc

Sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức:



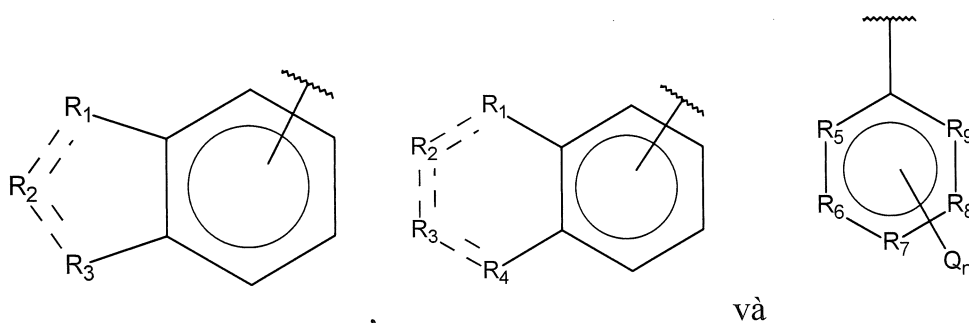


hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng,

để sản xuất thuốc để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị bệnh xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi, trong đó:

A được chọn từ heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh no, no một phần hoặc không no tùy ý được thế; C₁₋₆alkoxyl amin tùy ý được thế; C₁₋₆alkyl amin tùy ý được thế; axit C₀₋₆alkyl carboxylic tùy ý được thế; C₁₋₆alkyl hydroxyl tùy ý được thế; heterocyclyl hai vòng C₀₋₆alkyl no hoặc không no tùy ý được thế; và heterocyclyl hai vòng C₁₋₆alkoxyl no hoặc không no tùy ý được thế;

B được chọn từ nhóm bao gồm:



Q độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế;

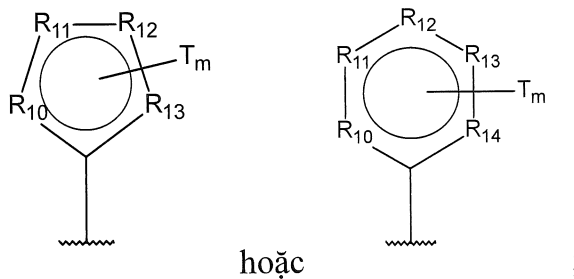
n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R₁, R₃ và R₄ độc lập là C, CH, CH₂, O, N, NH hoặc S,

R₂ là C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ hoặc C=O;

R_5 đến R_9 độc lập là C hoặc N;

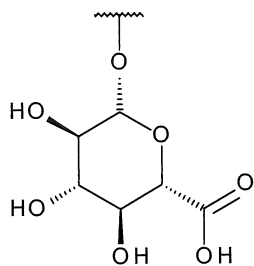
D là:



R_{10} đến R_{14} độc lập là C, N, O hoặc S;

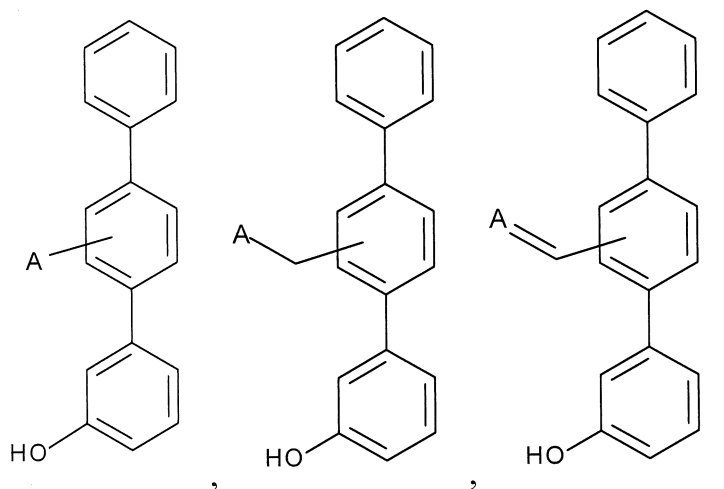
T độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, axit C_{0-6} alkyl carboxylic, amino, hydroxy và C_{1-6} alkoxy;

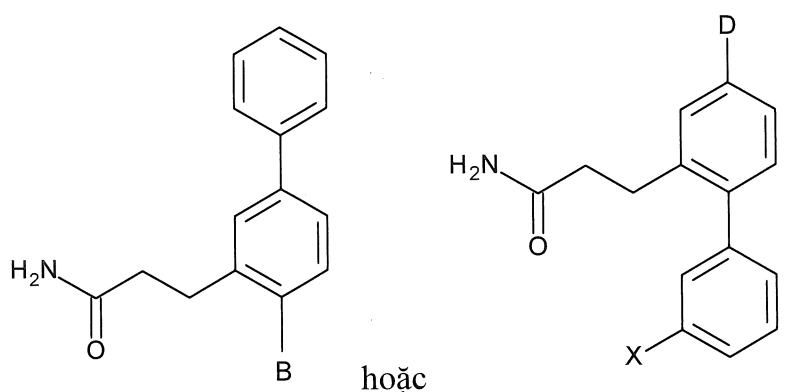
m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và



X là -OH hoặc

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



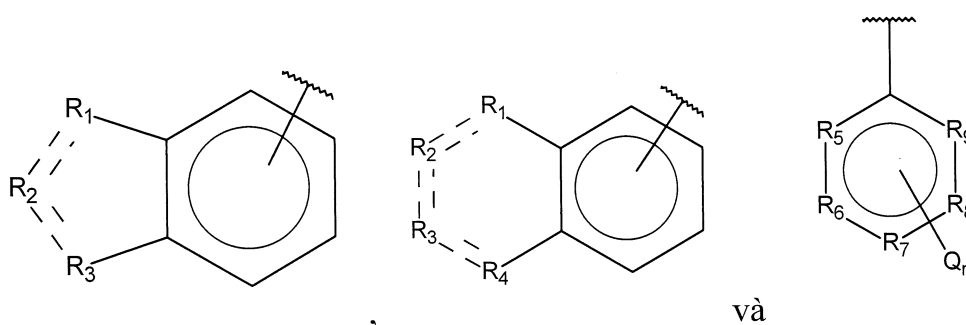


hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng,

trong đó:

A được chọn từ heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh no, no một phần hoặc không no tùy ý được thế; C₁₋₆alkoxyl amin tùy ý được thế; C₁₋₆alkyl amin tùy ý được thế; axit C₀₋₆alkyl carboxylic tùy ý được thế; C₁₋₆alkyl hydroxyl tùy ý được thế; heterocyclyl hai vòng C₀₋₆alkyl no hoặc không no tùy ý được thế; và heterocyclyl hai vòng C₁₋₆alkoxyl no hoặc không tùy ý được thế no;

B được chọn từ nhóm bao gồm:



Q độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế;

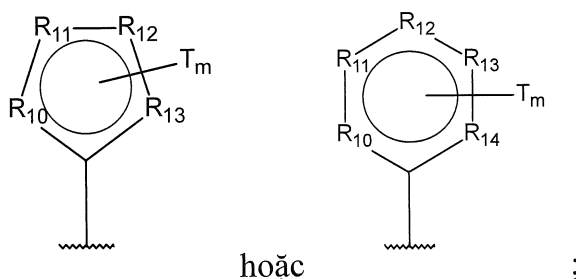
n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R₁, R₃ và R₄ độc lập là C, CH, CH₂, O, N, NH hoặc S,

R₂ là C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ hoặc C=O;

R₅ đến R₉ độc lập là C hoặc N;

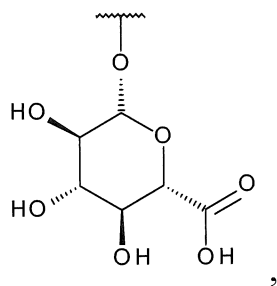
D là:



R_{10} đến R_{14} độc lập là C, N, O hoặc S;

T độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, axit C_{0-6} alkyl carboxylic, amino, hydroxyl và C_{1-6} alkoxy;

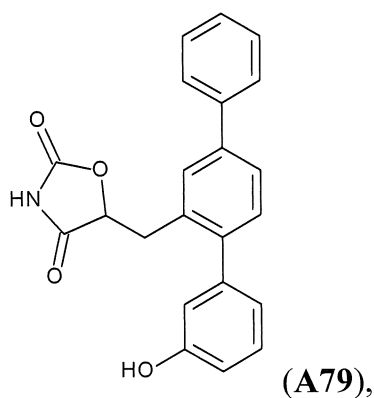
m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và



X là -OH hoặc ,

để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh xơ hóa phổi, hoặc tình trạng bệnh lý liên quan ở đối tượng bị bệnh xơ hóa phổi hoặc có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng.

Theo một phương án, heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh no, no một phần hoặc không no chứa một hoặc nhiều trong số N, S hoặc O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều các phần tử thế oxo, C₁₋₆alkyl, amino, hydroxyl hoặc halo.

Theo một phương án, heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh no, no một phần hoặc không no được chọn từ pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyliden, dihydropyrolyl, isoxazolyl dihydrooxazolyl, isoxazolidinyl, oxazolidinyl và oxazolyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều các phần tử thế oxo, C₁₋₆alkyl, amino, hydroxyl hoặc halo.

Theo một phương án, C₁₋₆alkoxyl amin là aminooxymetyl.

Theo một phương án, C₁₋₆alkyl amin tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số C₁₋₆alkyl, C₁₋₆halo alkyl, hydroxyl hoặc halo, tốt hơn là halo alkyl được thế mono-, di- hoặc tri-, tốt nhất là tri-flo metan.

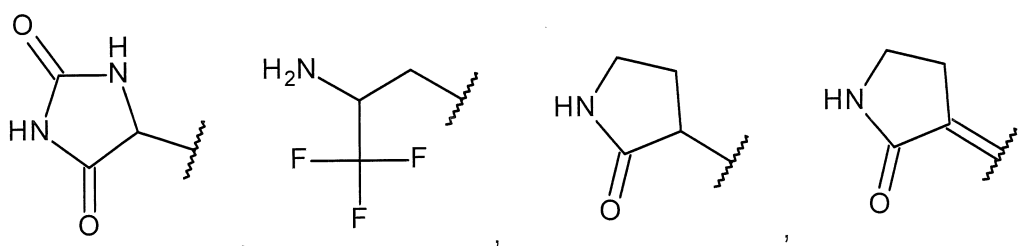
Theo một phương án, axit C₀₋₆alkyl carboxylic là axit carboxylic.

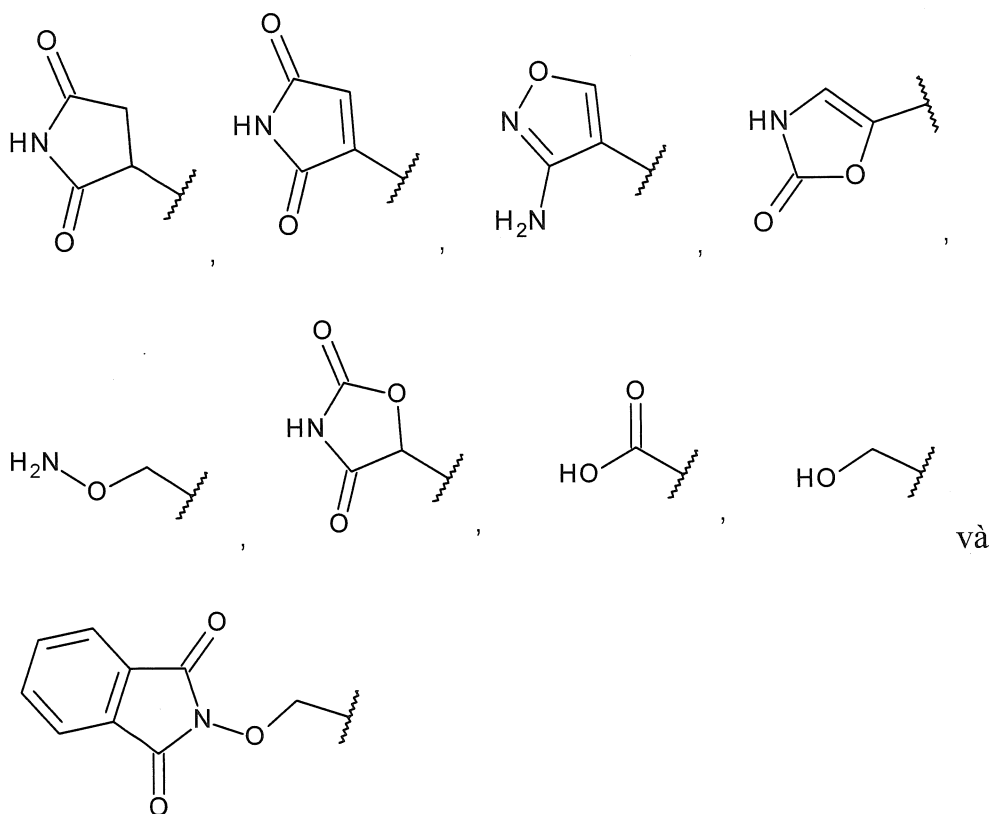
Theo một phương án, C₁₋₆alkyl hydroxyl là metyl hydroxyl.

Theo một phương án, heterocyclyl hai vòng C₀₋₆alkyl được chọn từ indolyl, isoindolyl, insolinyl và isoindolinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, tốt hơn là dioxo.

Theo một phương án, heterocyclyl hai vòng C₁₋₆alkoxyl là được chọn từ indolyl, isoindolyl, insolinyl và isoindolinyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, và trong đó C₁₋₆alkoxyl là metoxy hoặc etoxy.

Theo một phương án, A được chọn từ:





Theo một phương án, Q là halo được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I.

Theo một phương án, Q là amino được thế có công thức -NH^W và trong đó:

W được chọn từ -CN, -SO₂(X¹)_aY và -CO(X¹)_aY,

a bằng 0 hoặc 1,

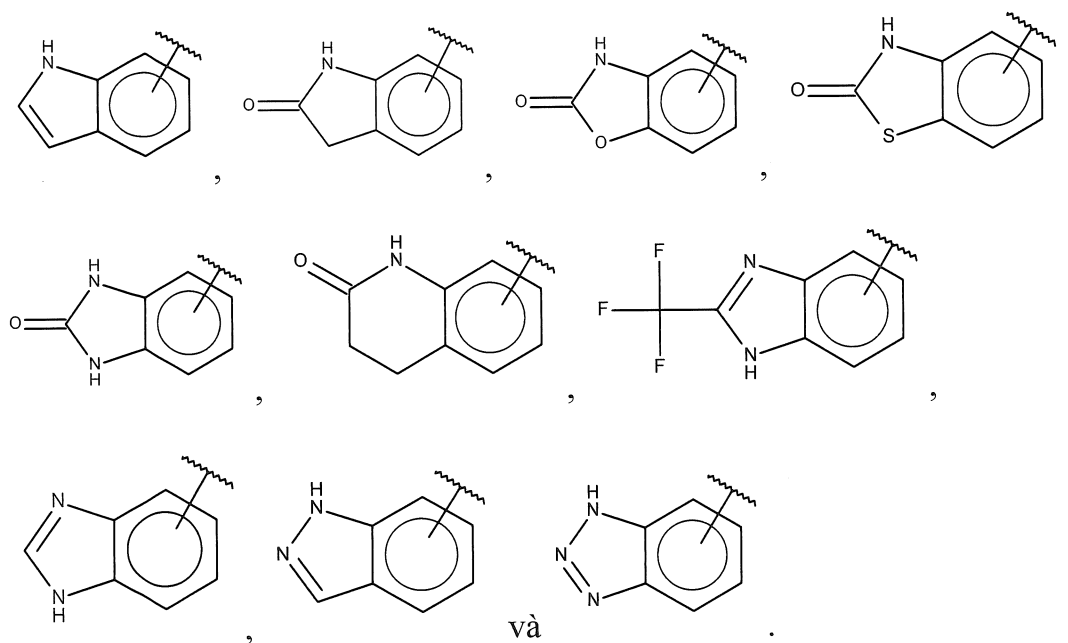
X¹ được chọn từ -NH- và -O-, và

Y được chọn từ -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH và -CH₂CH₂OH.

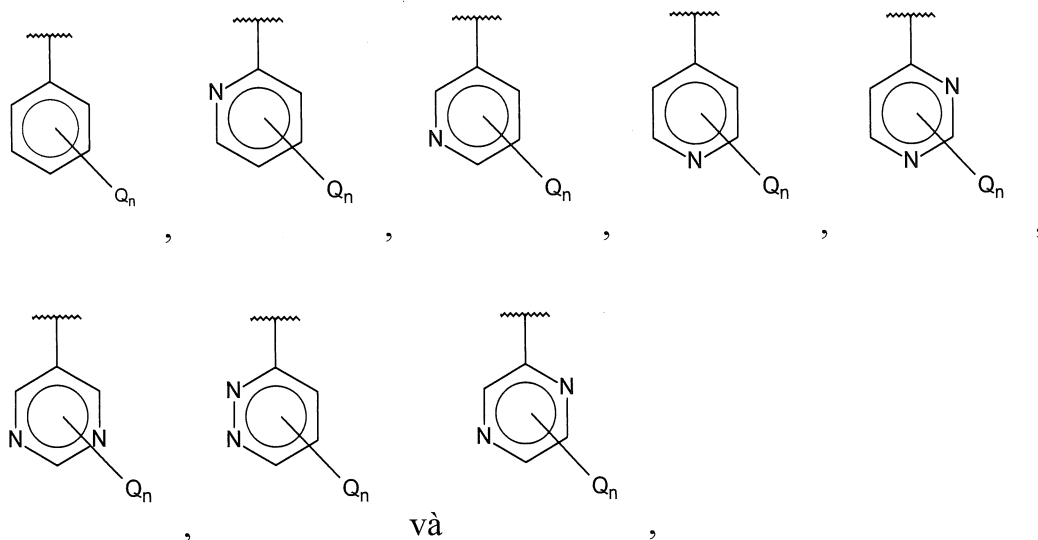
Theo một phương án, Q là amino được thế được chọn từ nhóm bao gồm -NH₂SO₂CH₃, -NHCOH, -HCONHCH₃, -NHCONHCH₂CH₃, -NH₂SO₂NHCH₃, -NH₂SO₂NHCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHCOOCH₃, -NHCOOCH₂CH₂OH, -NHCONH₂ và -NHCN.

Theo một phương án, Q là alkyl được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, propyl, butyl và pentyl.

Theo một phương án, B được chọn từ:

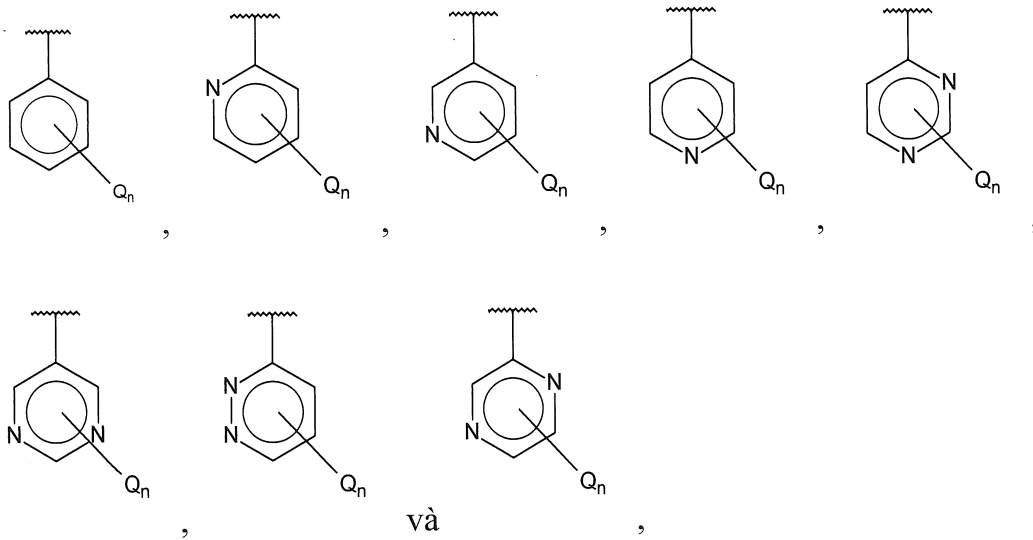


Theo một phương án, B được chọn từ:



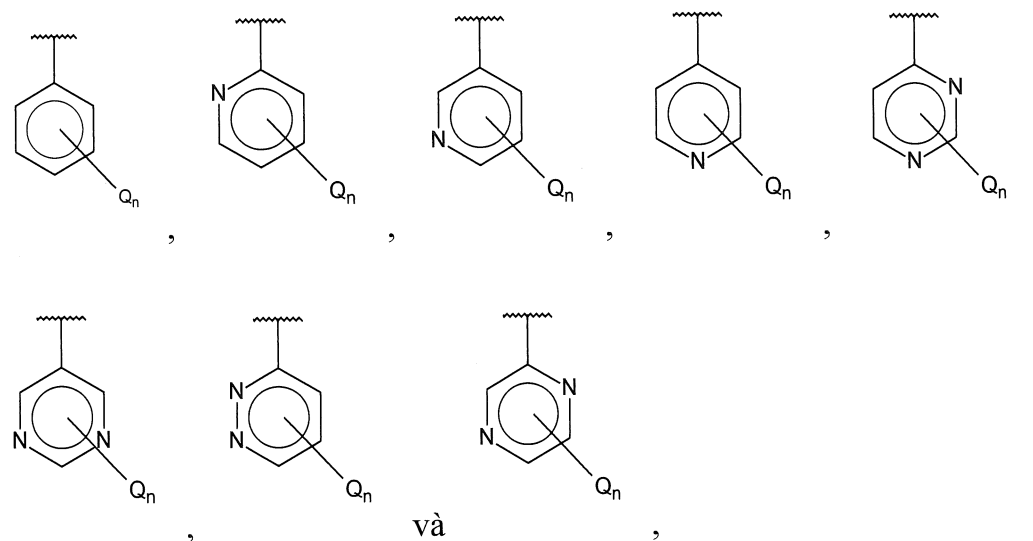
trong đó Q là amino được thế, tốt hơn là $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOH}$, $-\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOOCH}_3$, $-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCONH}_2$ hoặc $-\text{NHCN}$, và n là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, B được chọn từ:



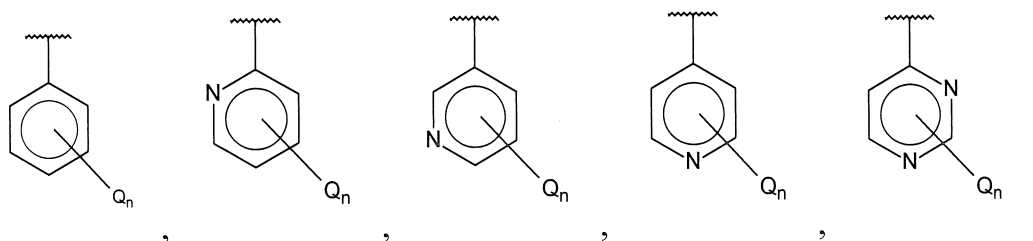
trong đó Q là amino và n là 1 hoặc 2.

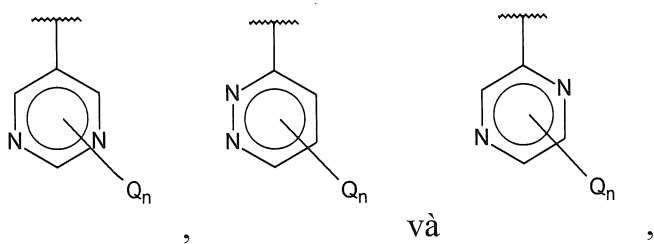
Theo một phương án, B được chọn từ:



trong đó Q là hydroxy và n là 1 hoặc 2.

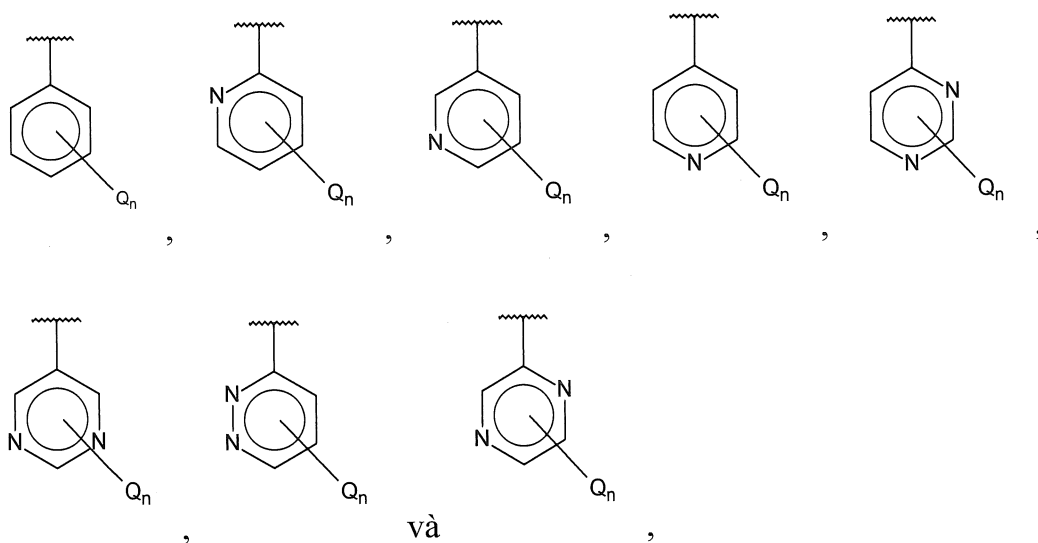
Theo một phương án, B được chọn từ:





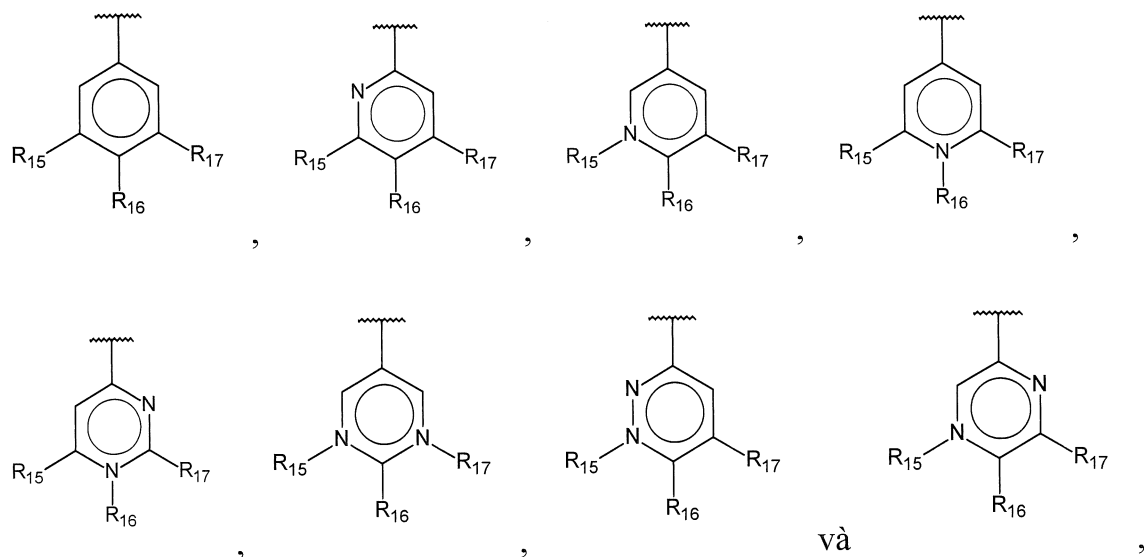
trong đó Q là halo, tốt hơn là –F hoặc –Cl, và n là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, B được chọn từ:



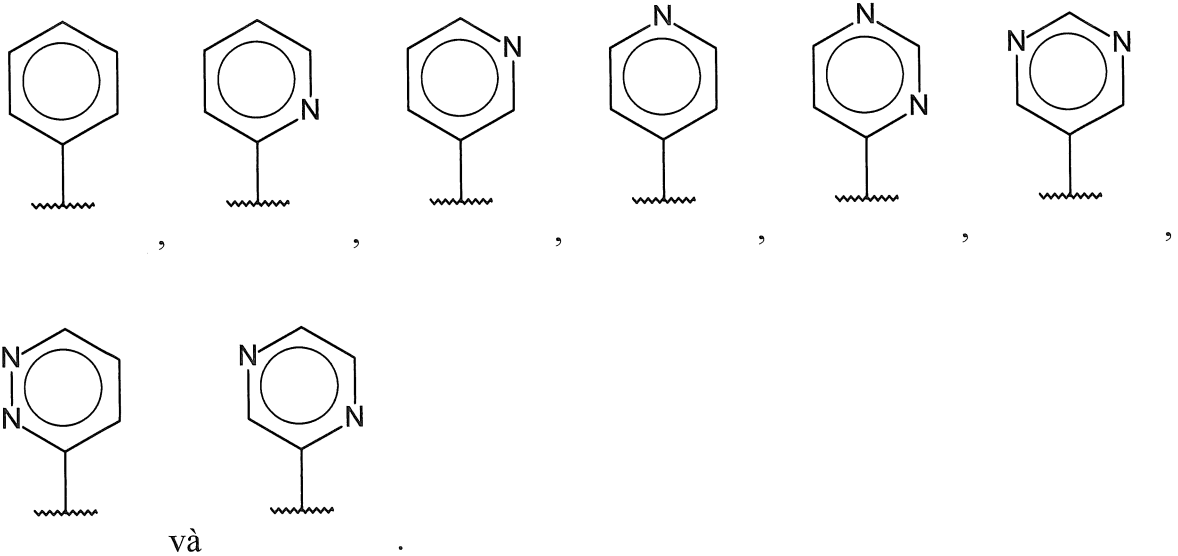
trong đó Q là alkyl, tốt hơn là –CH₃, và n là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, B được chọn từ:

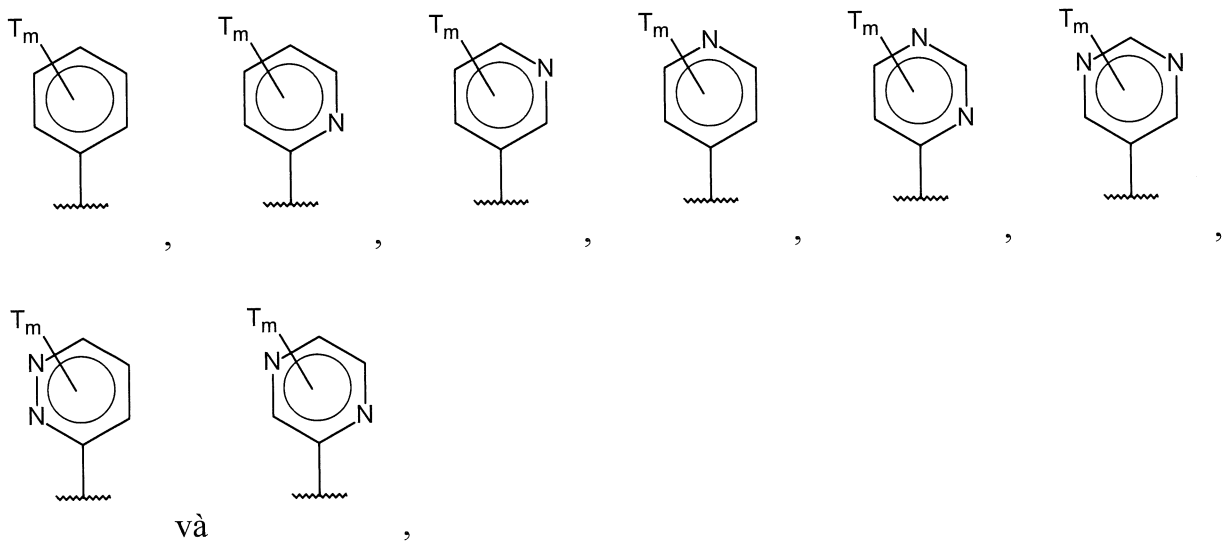


trong đó R^{15} đến R^{17} độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế.

Theo một phương án, D được chọn từ:

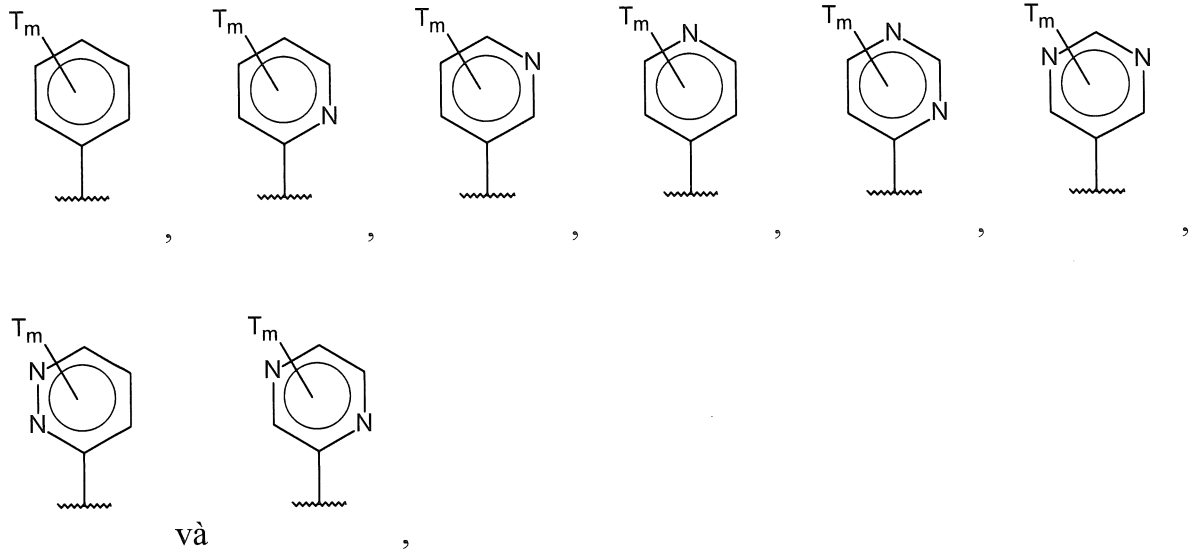


Theo một phương án, D được chọn từ:



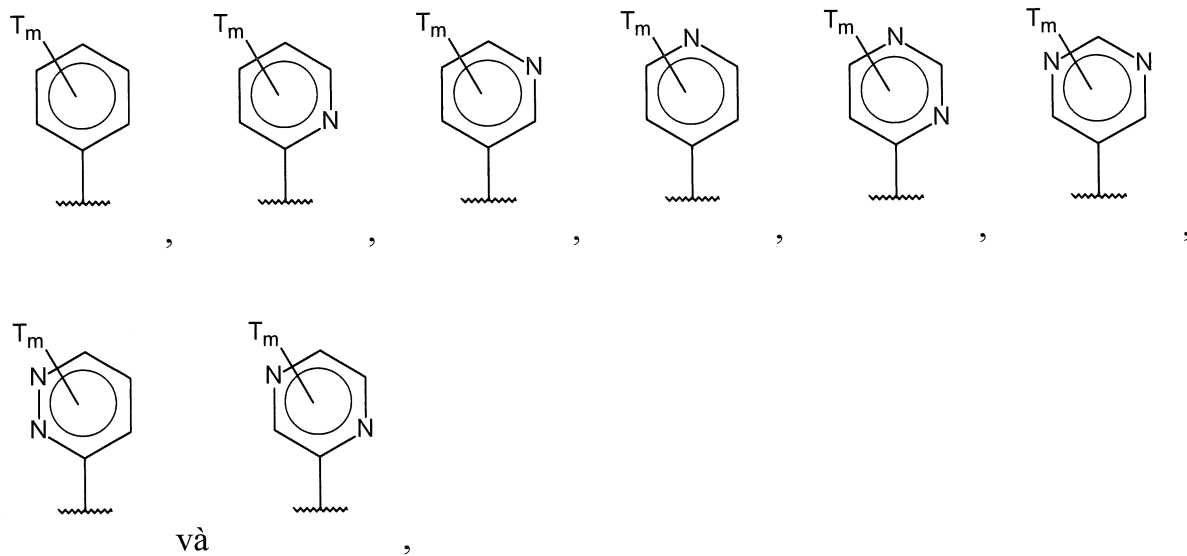
trong đó T là alkyl, tốt hơn là $-CH_3$, và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:



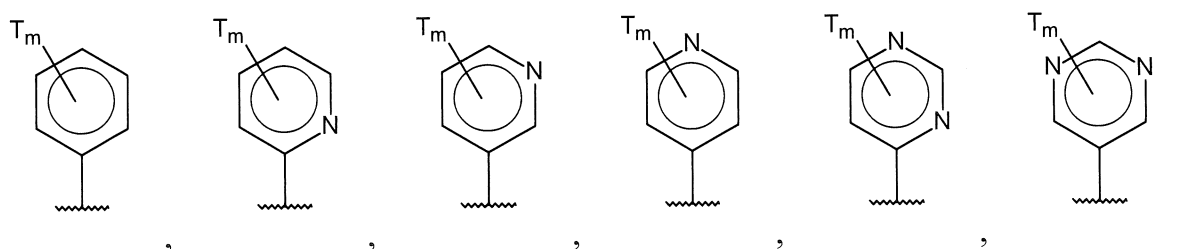
trong đó T là axit C₀₋₆alkyl carboxylic, tốt hơn là -C(O)OH, và m là 1 hoặc 2.

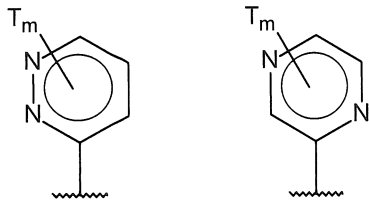
Theo một phương án, D được chọn từ:



trong đó T là halo, tốt hơn là -F, và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:



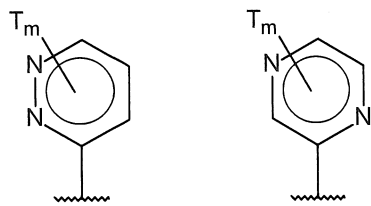
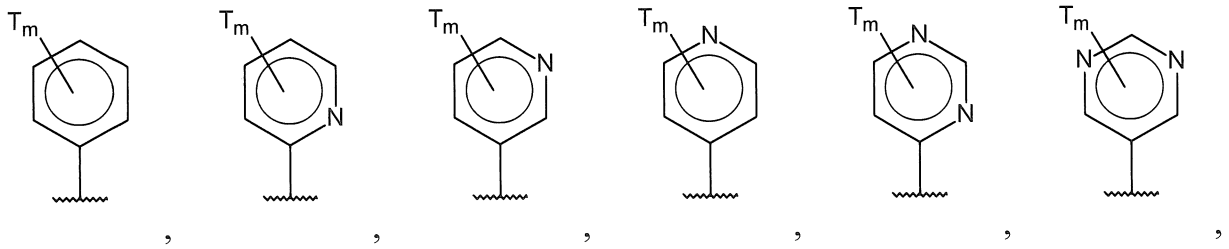


và

,

trong đó T là amino và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:

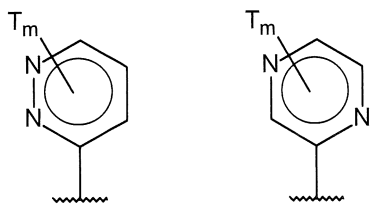
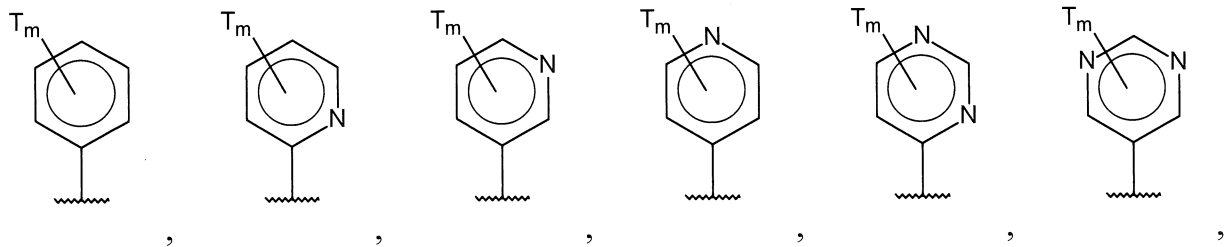


và

,

trong đó T là hydroxy và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:

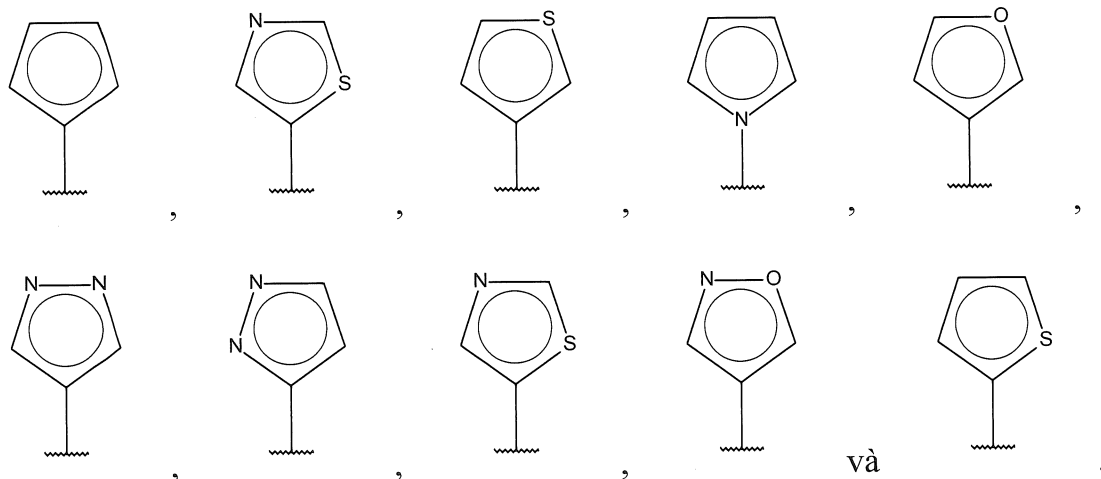


và

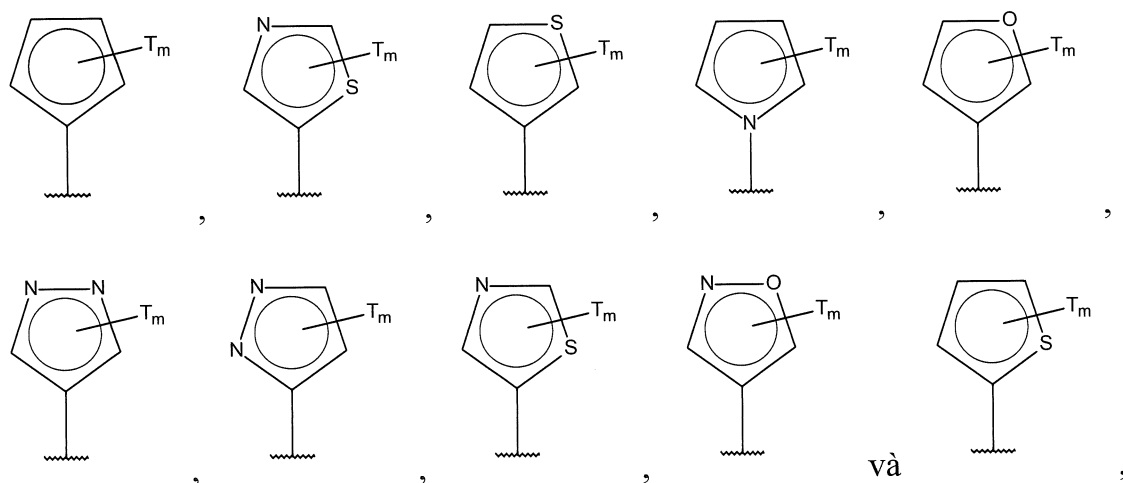
,

trong đó T là C_{1-6} alkoxy, tốt hơn là $-OCH_3$, và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:

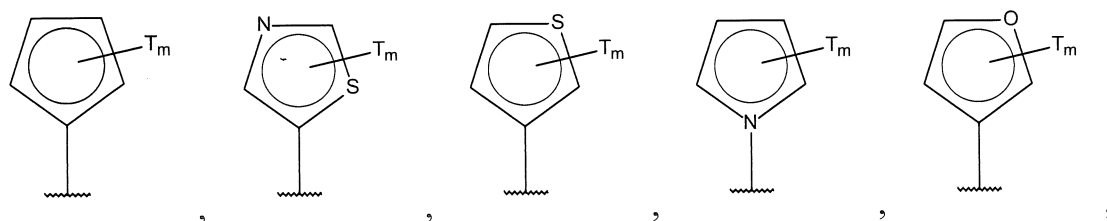


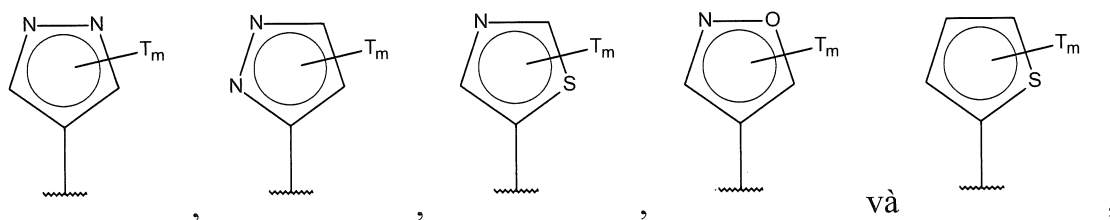
Theo một phương án, D được chọn từ:



trong đó T là alkyl, tốt hơn là $-CH_3$, và m là 1 hoặc 2.

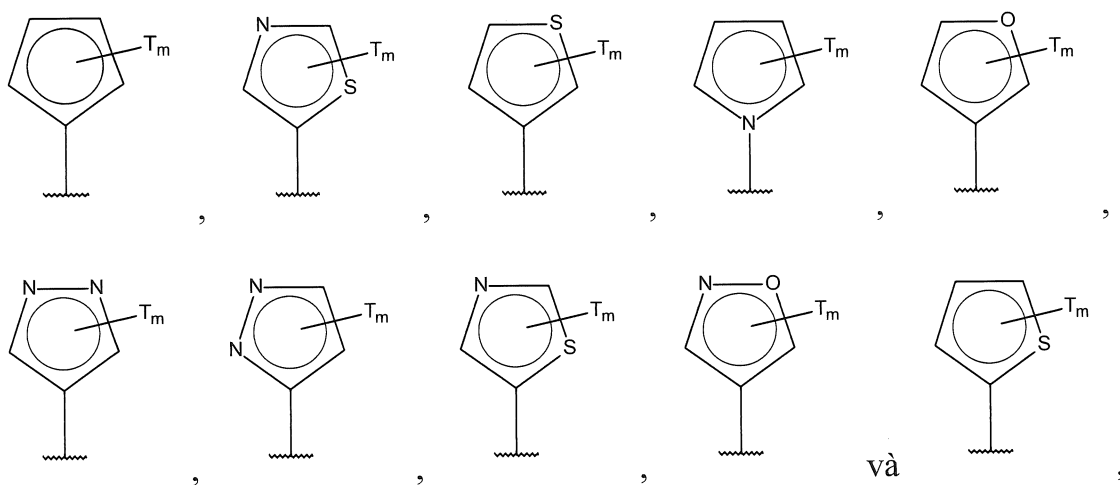
Theo một phương án, D được chọn từ:





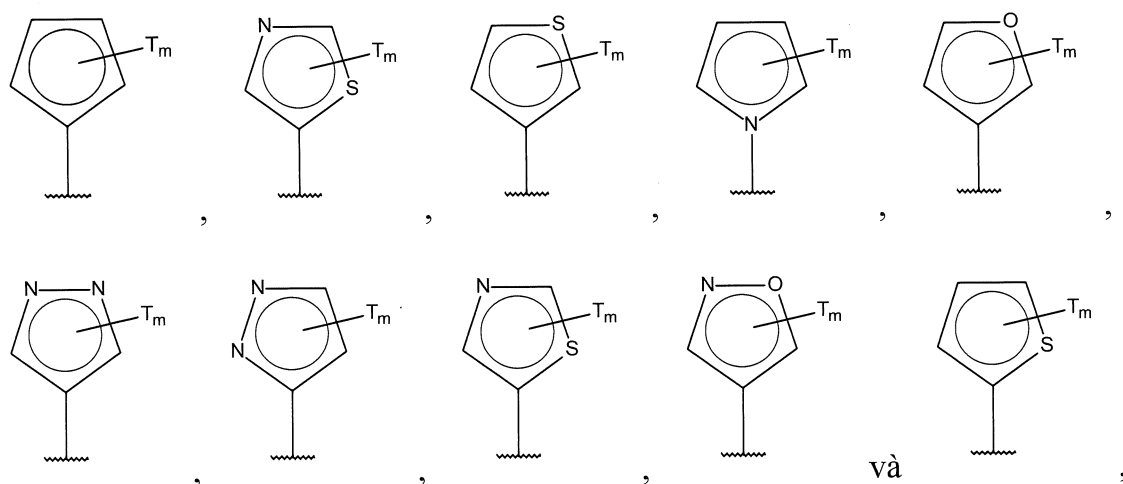
trong đó T là axit C₀₋₆alkyl carboxylic, tốt hơn là -C(O)OH, và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:



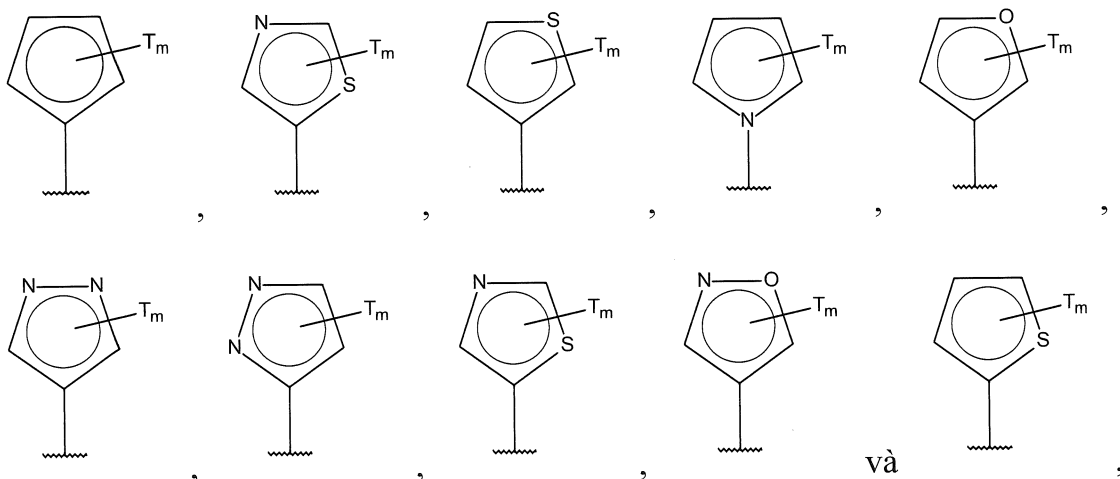
trong đó T là halo, tốt hơn là -F, và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:



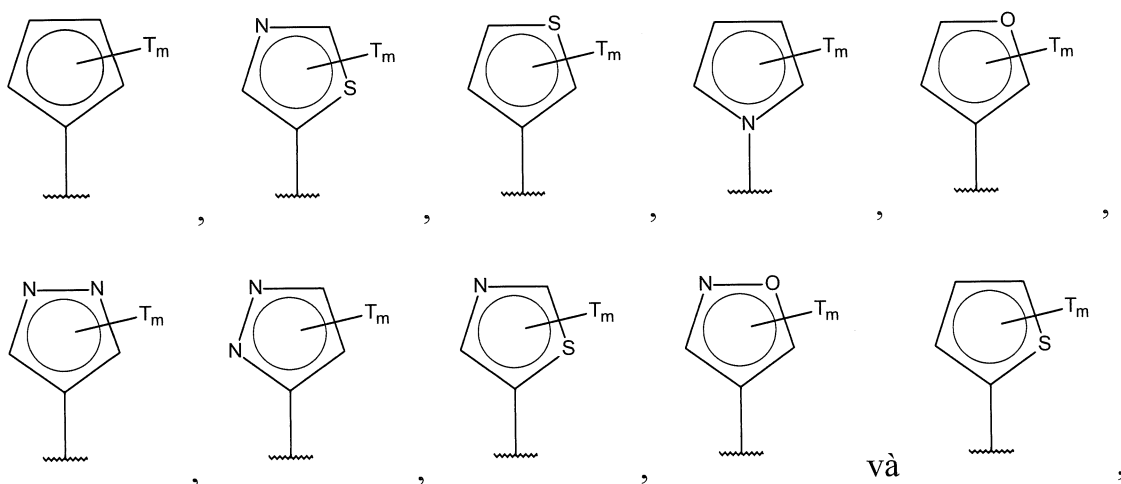
trong đó T là amino và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:



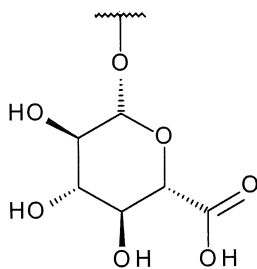
trong đó T là hydroxy và m là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, D được chọn từ:



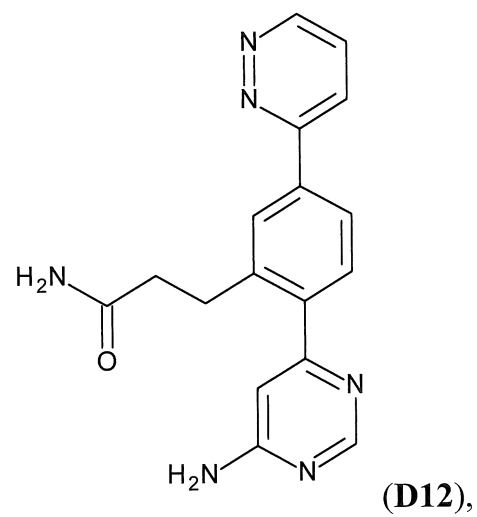
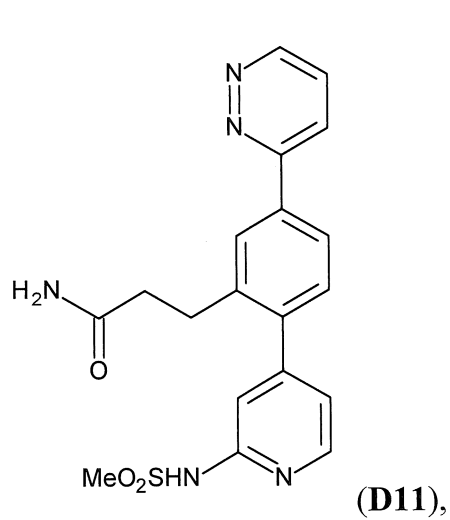
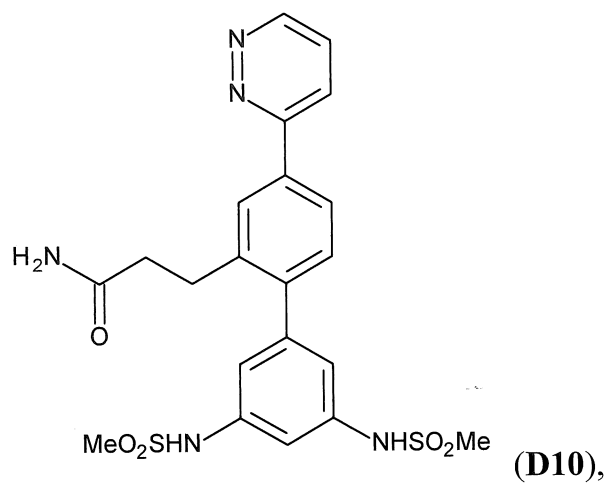
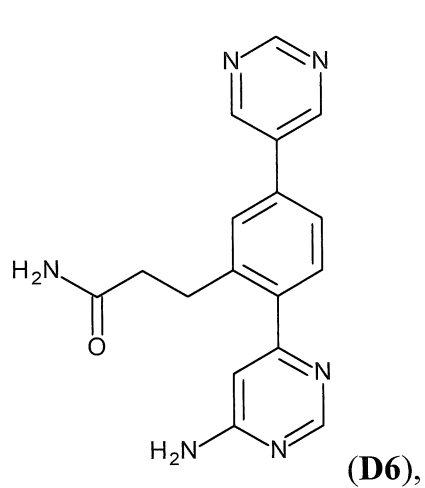
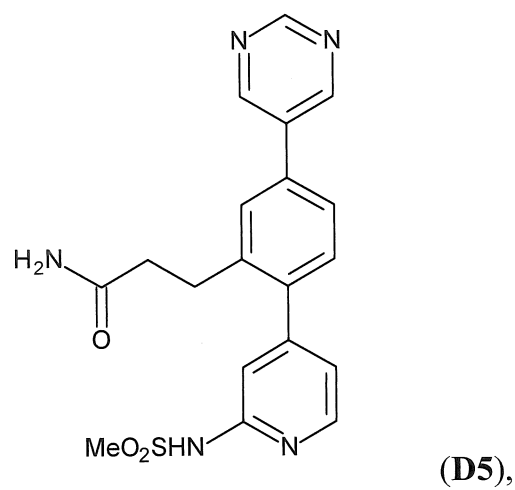
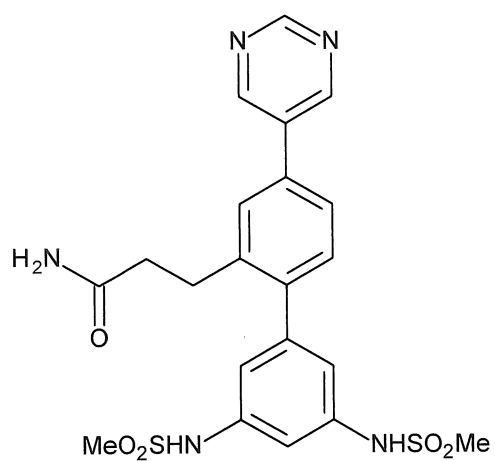
trong đó T là C₁₋₆alkoxy, tốt hơn là -OCH₃, và m là 1 hoặc 2

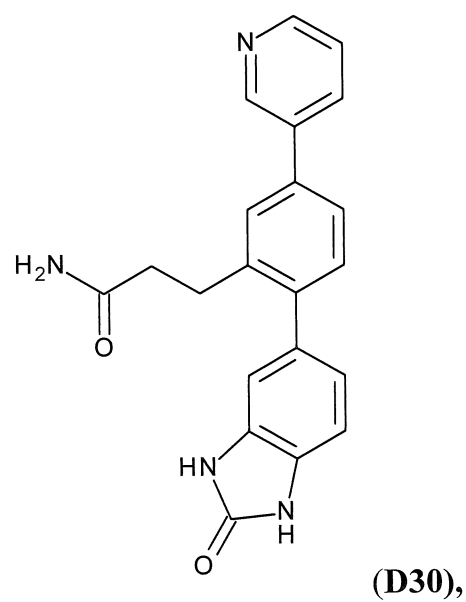
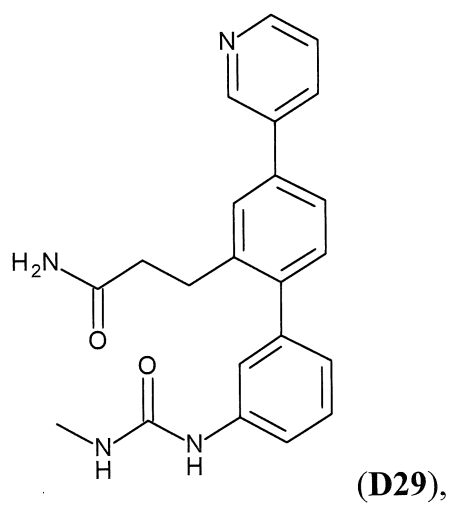
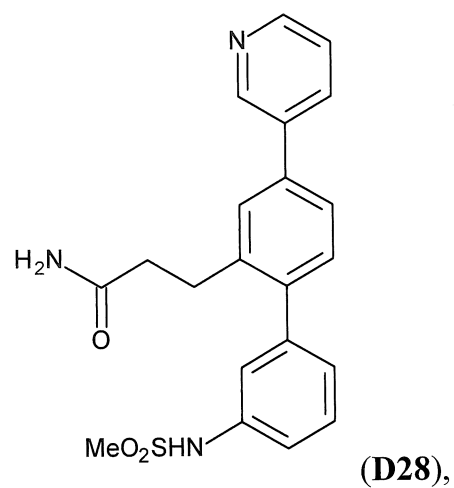
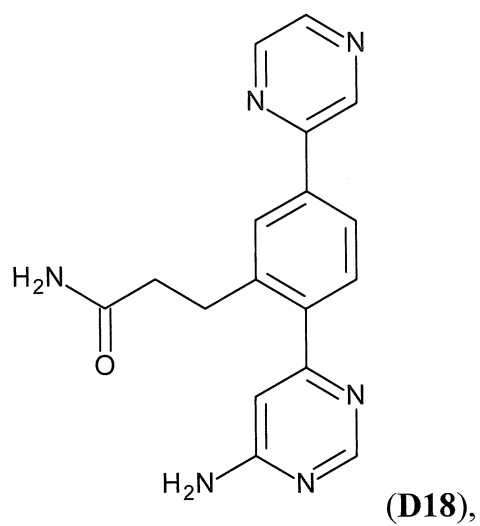
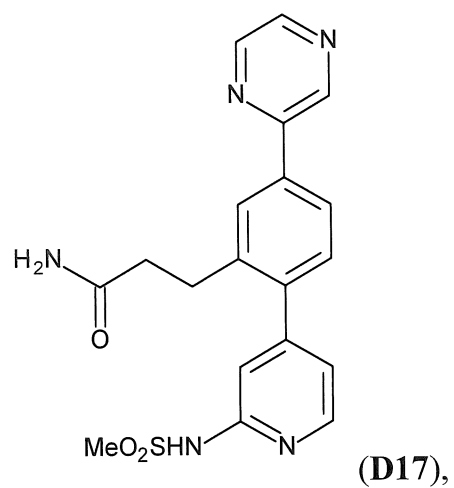
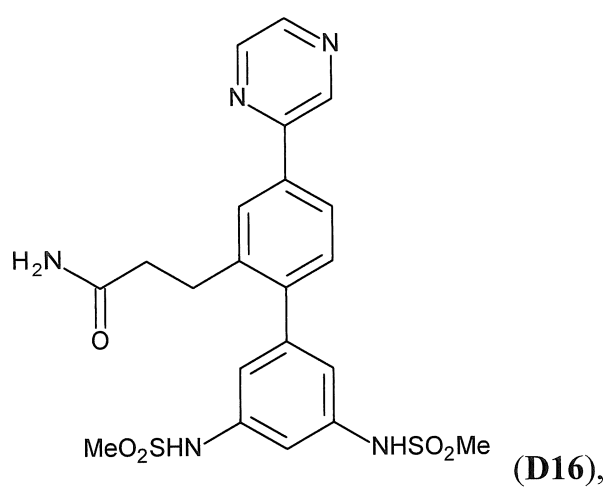
Theo một phương án, X là -OH.

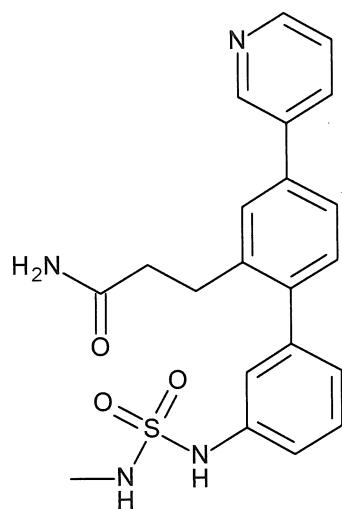


Theo một phương án, X là

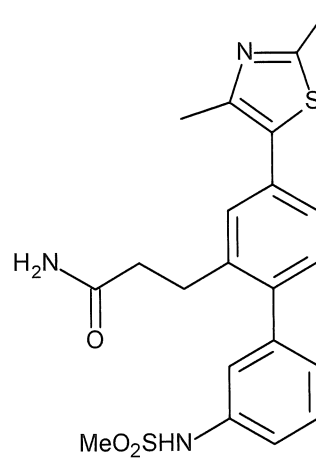
Theo một phương án, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



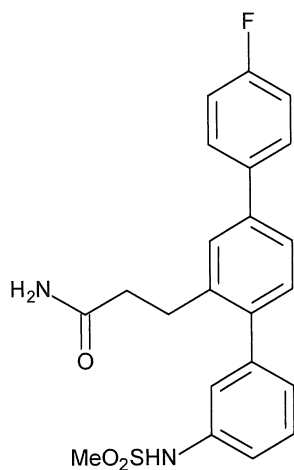




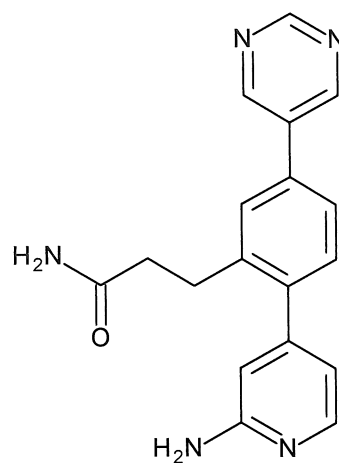
(D31),



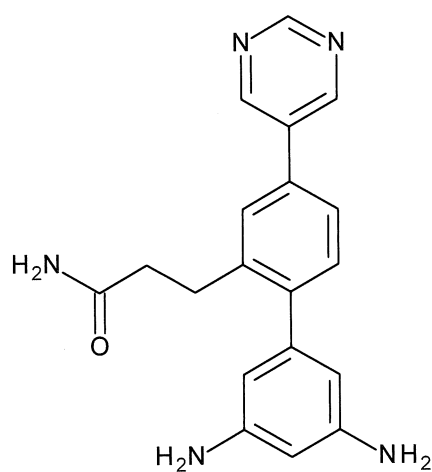
(D32),



(D35),



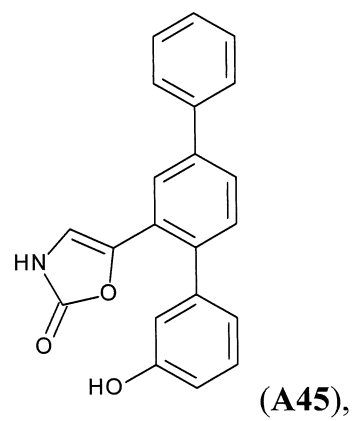
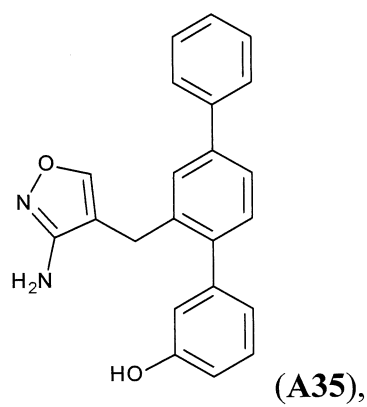
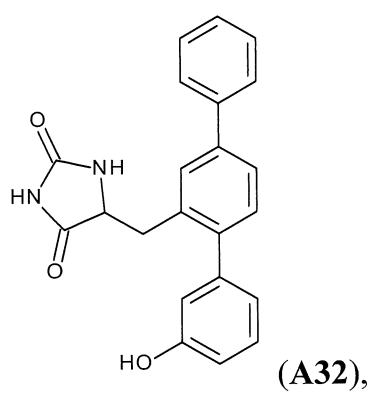
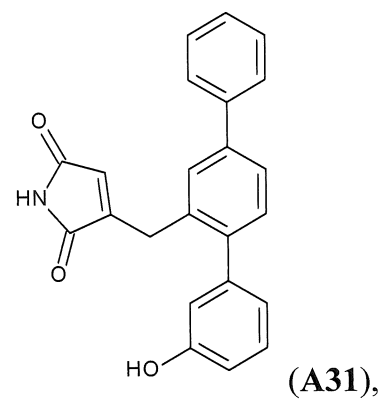
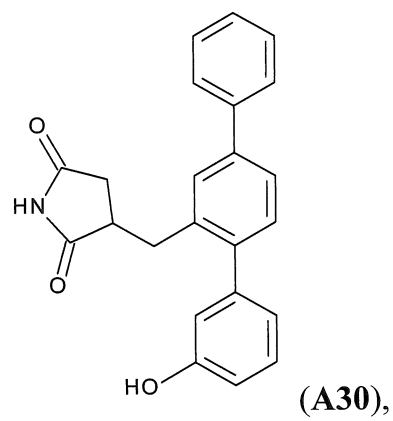
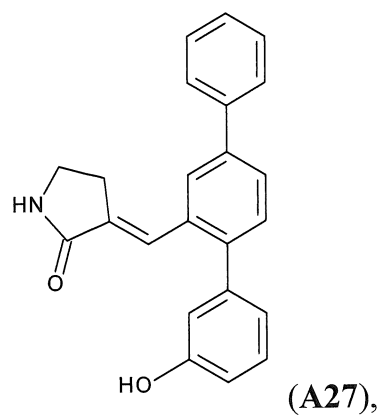
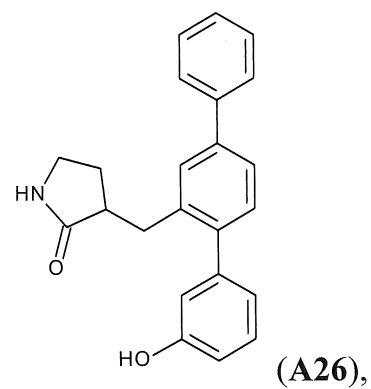
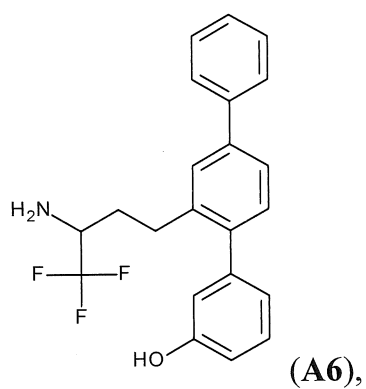
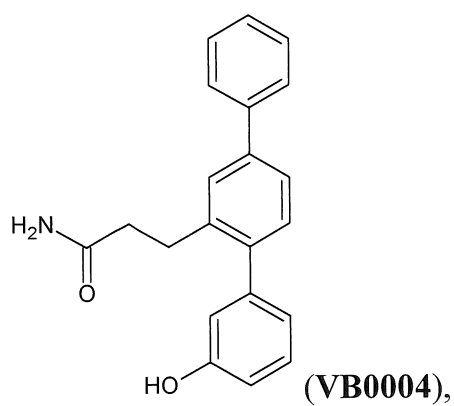
(D171) và

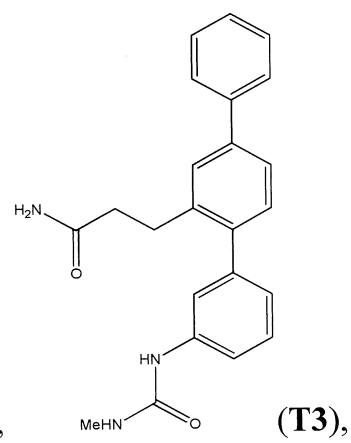
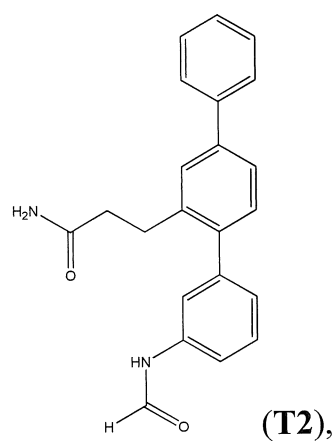
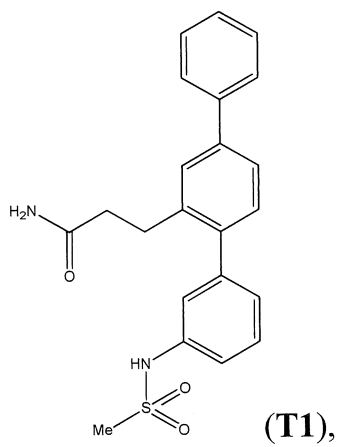
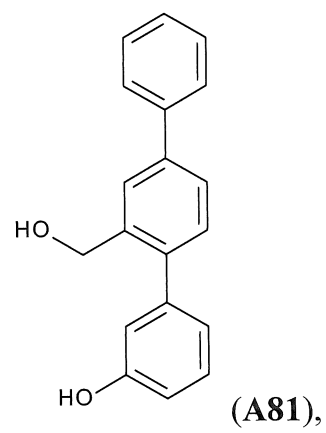
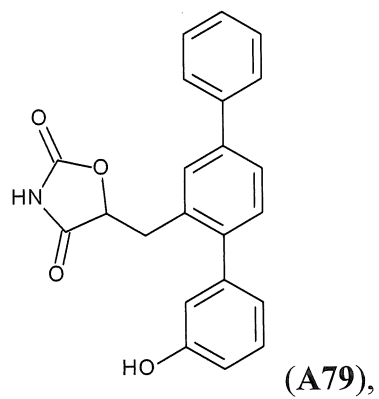
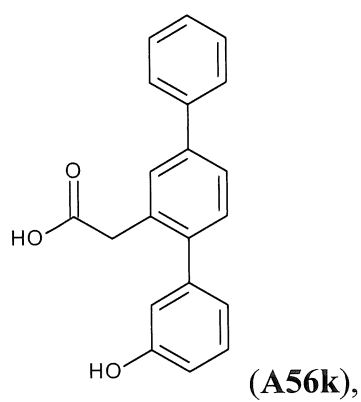
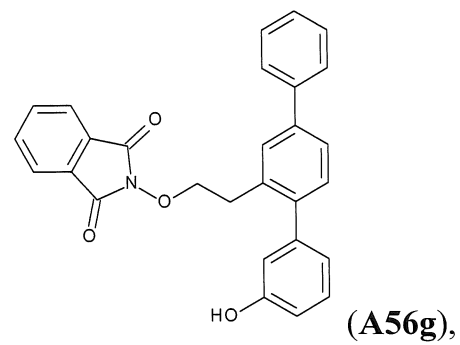
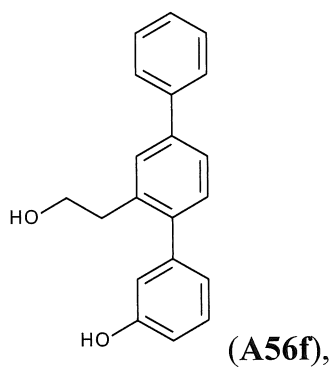
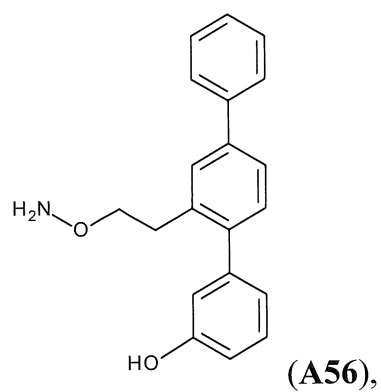


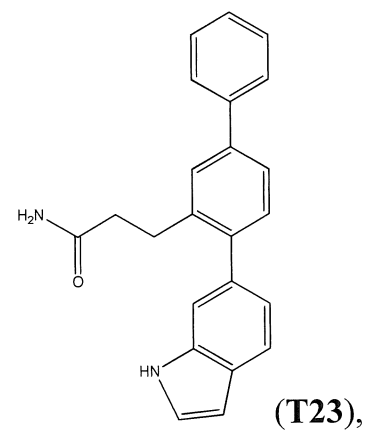
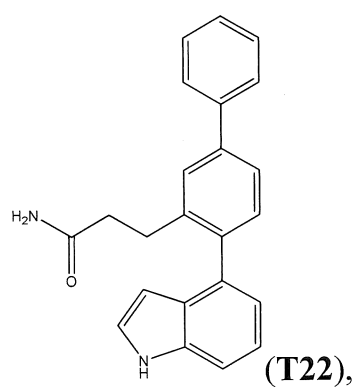
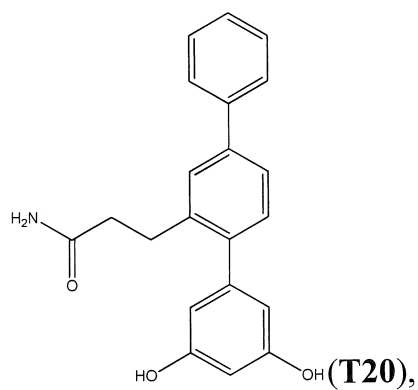
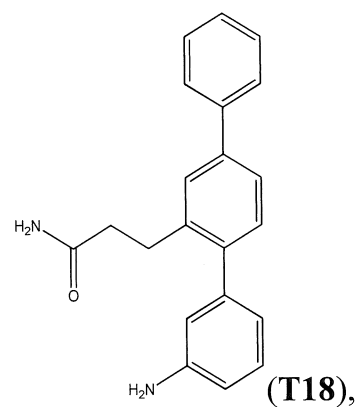
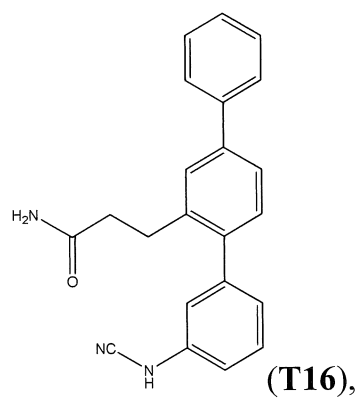
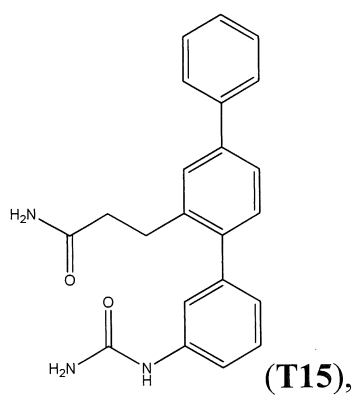
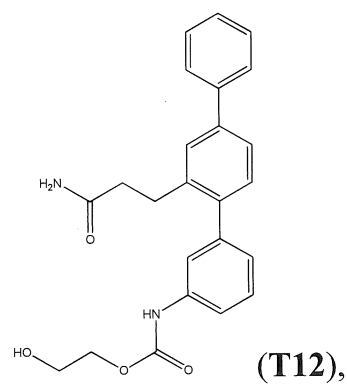
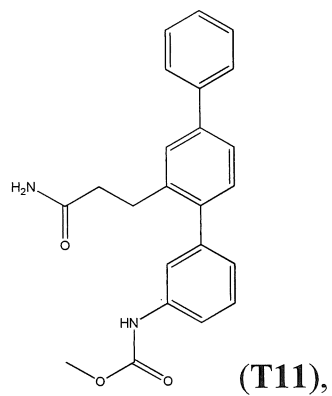
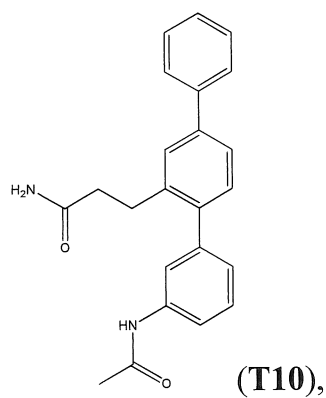
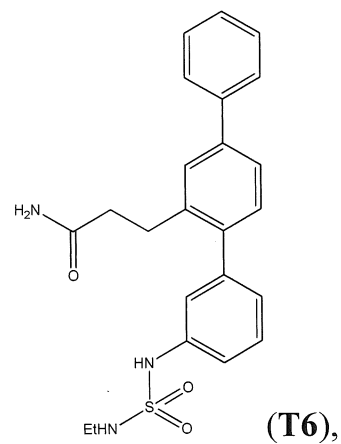
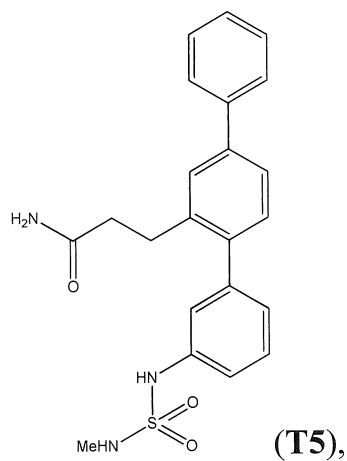
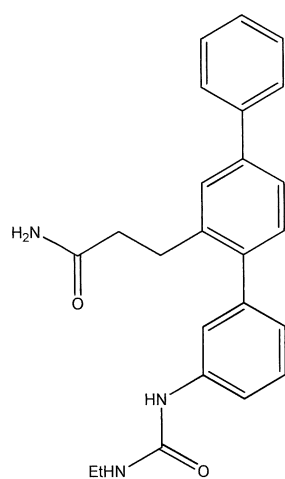
(D172),

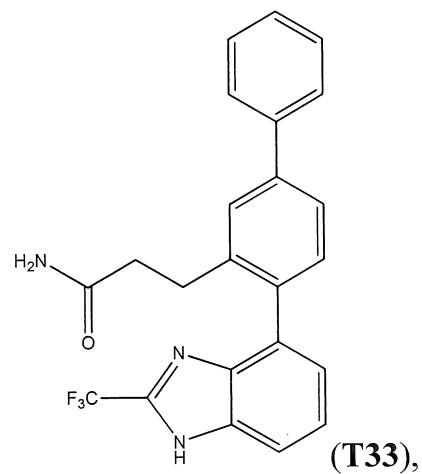
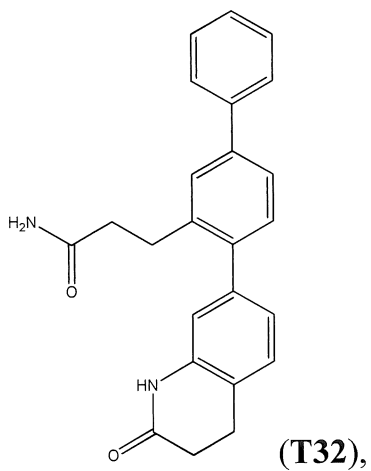
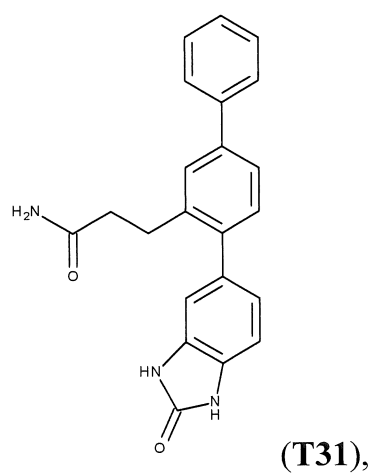
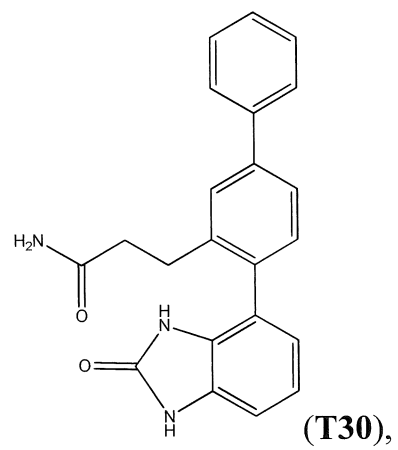
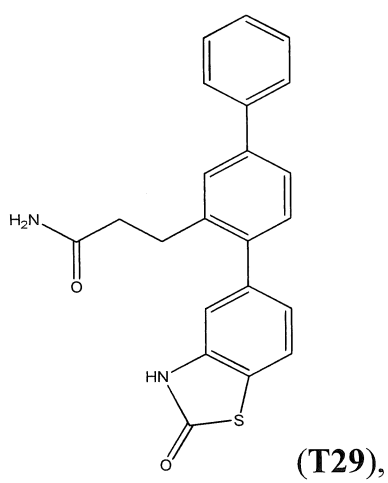
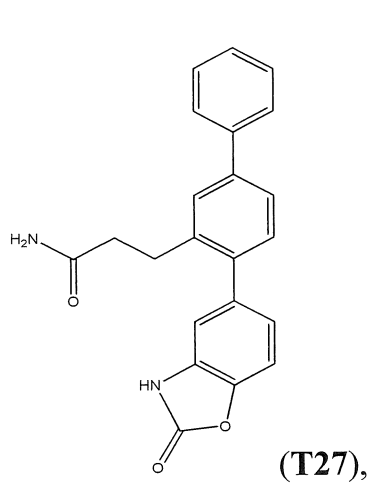
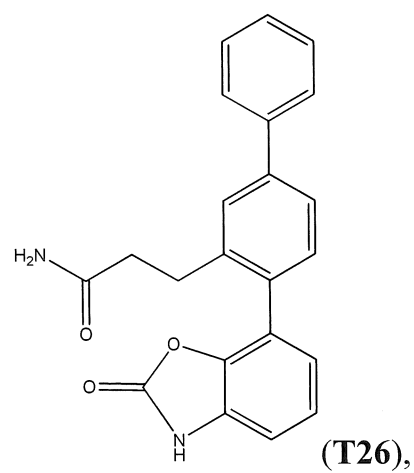
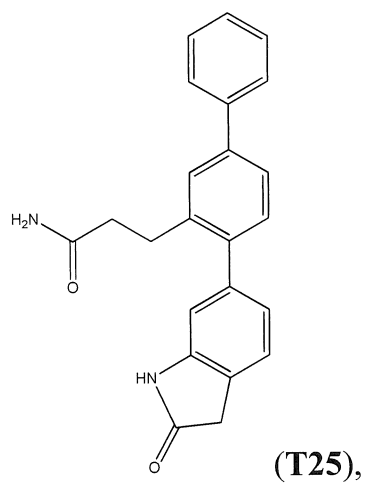
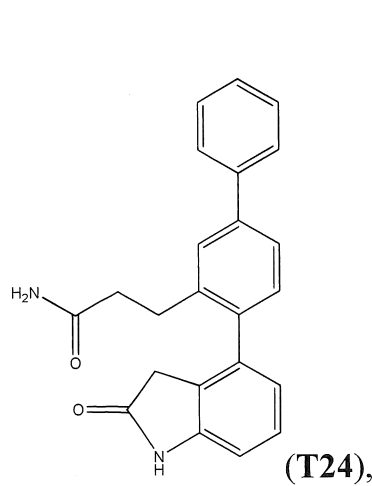
hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng.

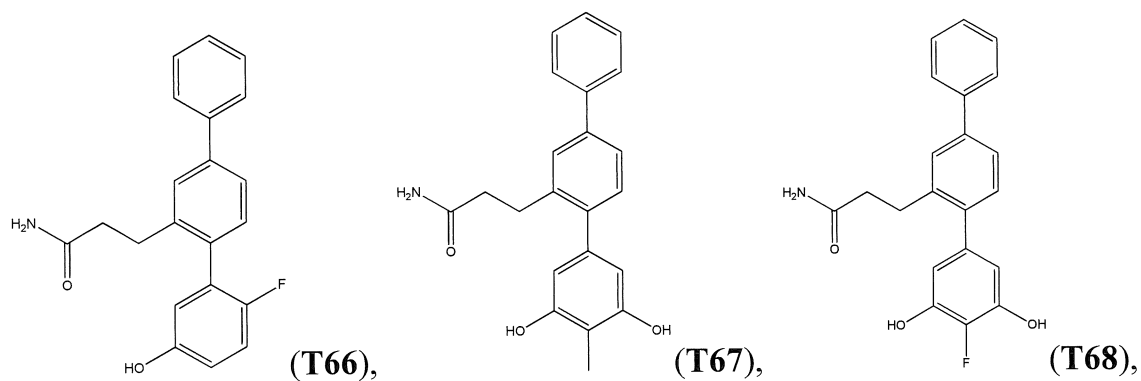
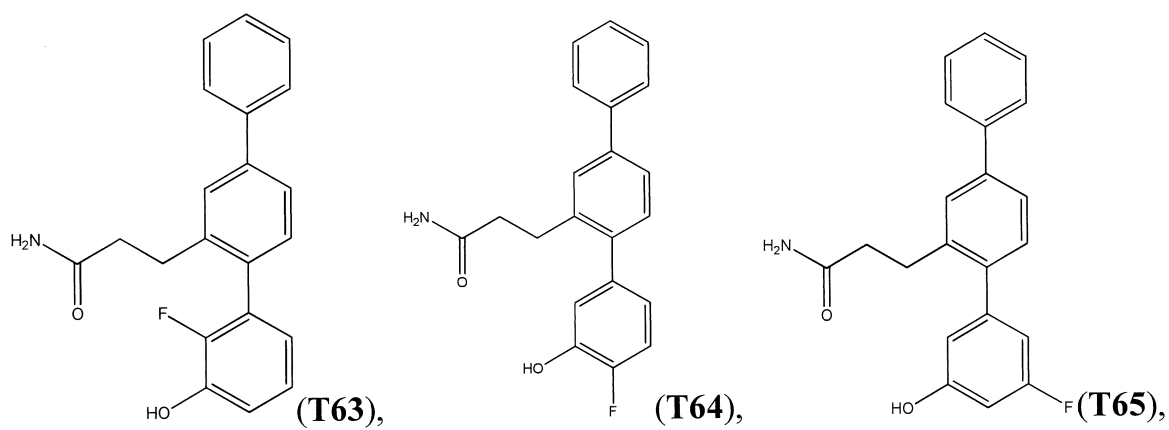
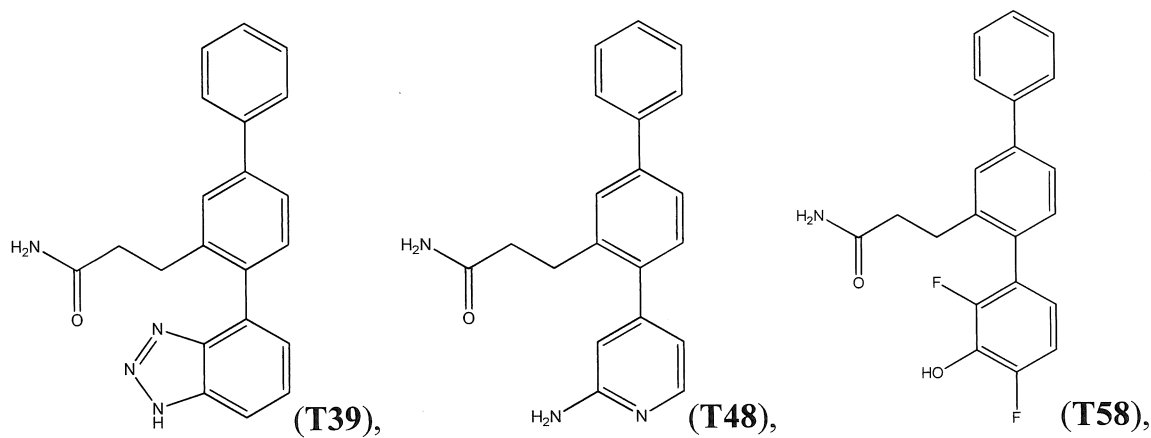
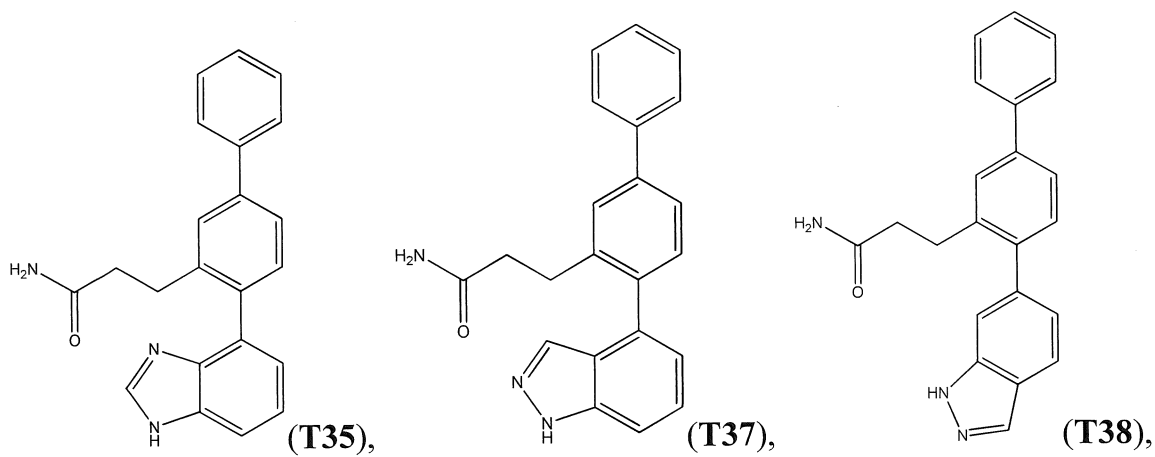
Theo một phương án, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

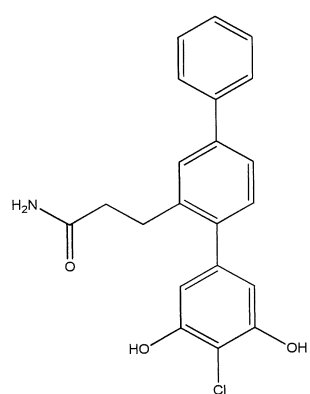




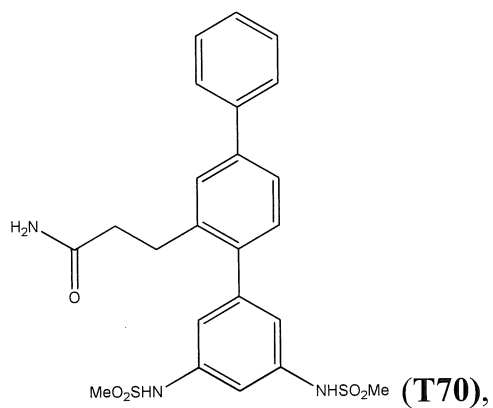




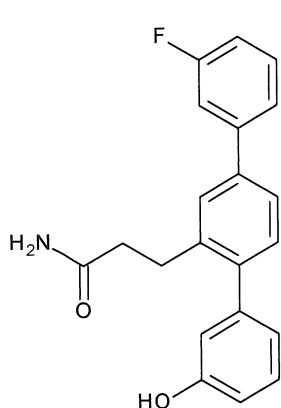




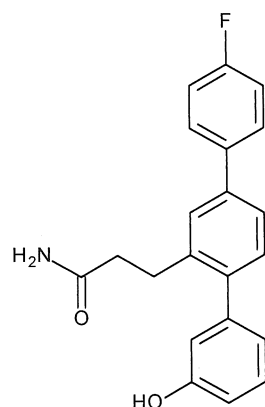
(T69),



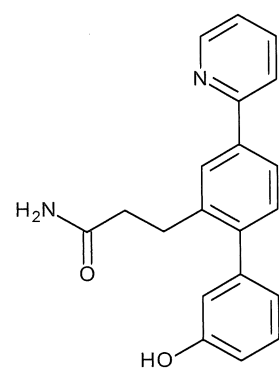
(T70),



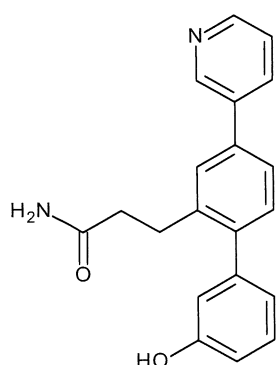
(P1),



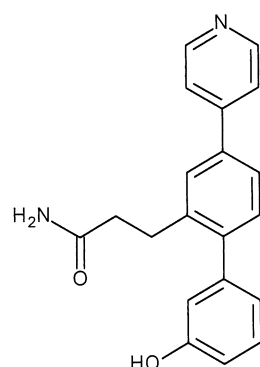
(P3),



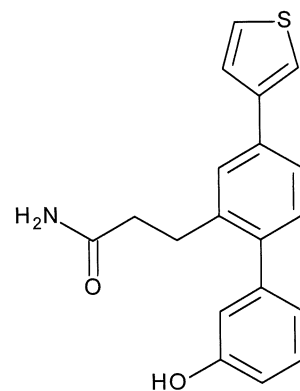
(P4),



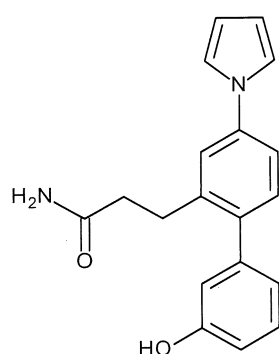
(P5),



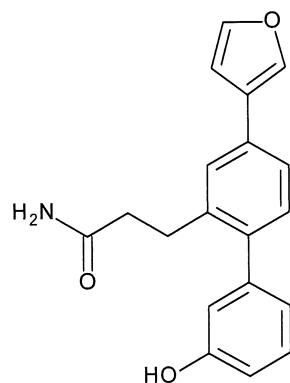
(P6),



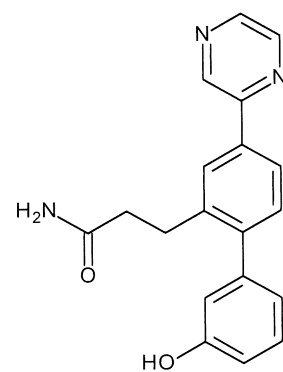
(P8),



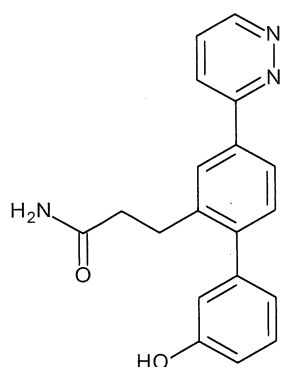
(P9),



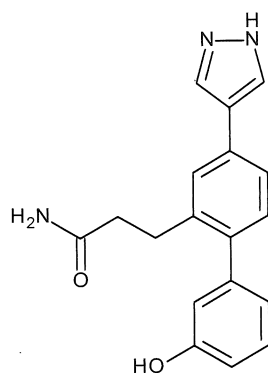
(P11),



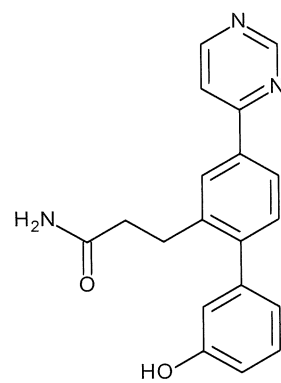
(P13),



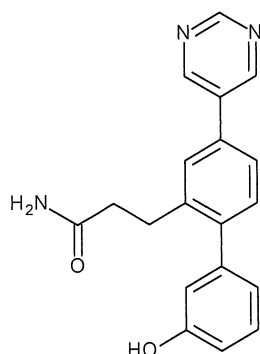
(P14),



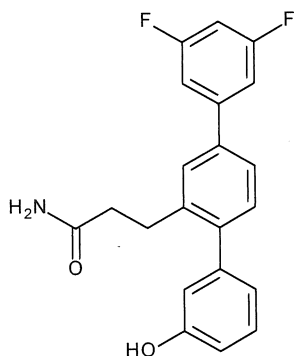
(P22),



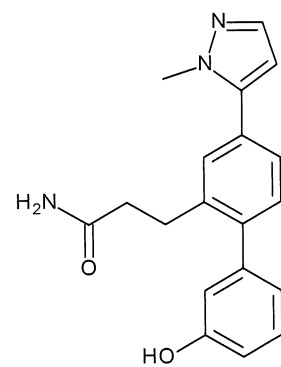
(P25),



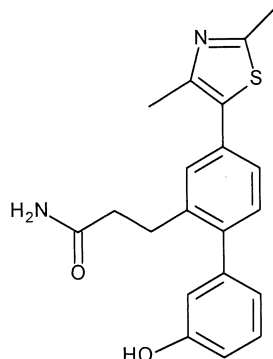
(P26),



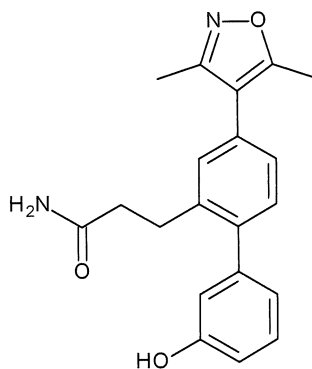
(P33),



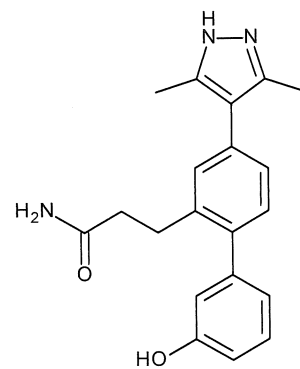
(P38),



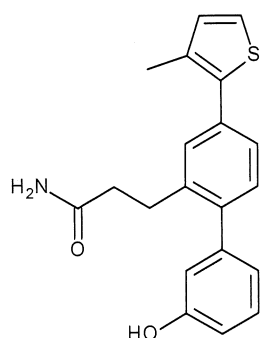
(P40),



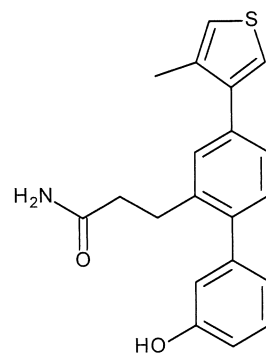
(P41),



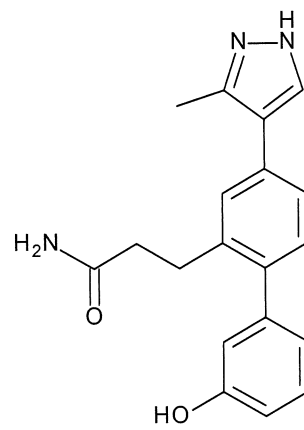
(P42),



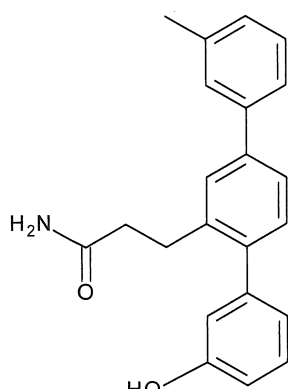
(P43),



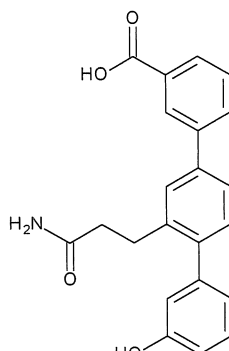
(P44),



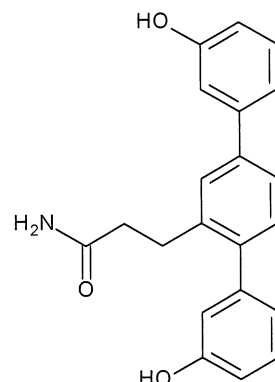
(P45),



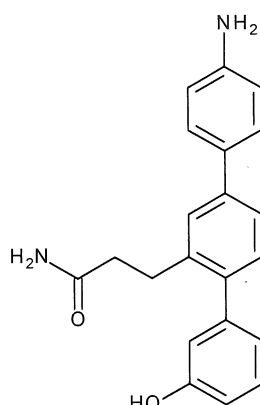
(P46),



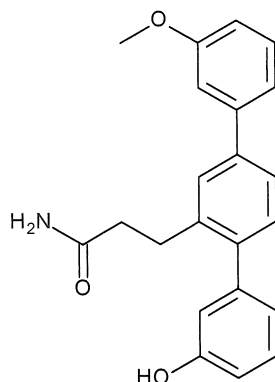
(P47),



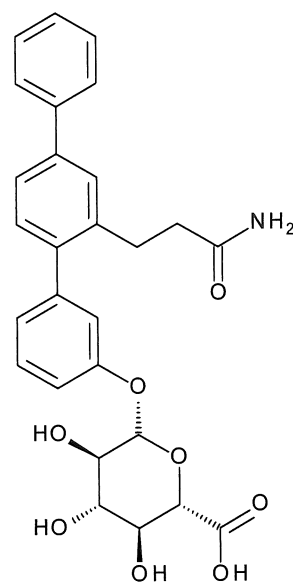
(P48),



(P49),



(P50) và



(P104),

hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng.

Theo một phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi đã tiếp xúc với khí, khói thuốc, hóa chất, sợi a-mi-ăng hoặc bụi.

Theo một phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi có rối loạn tự miễn, nhiễm virus hoặc nhiễm vi khuẩn của phổi.

Theo một phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi được tiếp nhận xạ trị đối với bệnh ung thư phổi hoặc vú.

Theo một phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi có yếu tố bẩm sinh di truyền.

Theo một phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi là người hút thuốc lá.

Theo một phương án, tình trạng bệnh lý liên quan được chọn từ tăng huyết áp động mạch phổi, suy tim bên phải, suy hô hấp, giảm oxy huyết, ho, hình thành các cục máu đông, viêm phổi và ung thư phổi.

Theo một phương án, sự tiến triển của bệnh xơ hóa phổi được ngăn chặn, làm giảm hoặc làm chậm.

Theo một phương án, bệnh xơ hóa phổi đã hình thành được giảm.

Trừ khi ngữ cảnh yêu cầu khác đi một cách rõ ràng, thì trong suốt phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, các từ ngữ như “bao gồm”, “có”, và các từ ngữ tương tự, là cần được hiểu với ý nghĩa gồm cả chứ không phải là ý nghĩa loại trừ hay ý nghĩa toàn diện; tức là, với ý nghĩa là “bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở”.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ kèm theo

Fig.1: Đồ thị thể hiện mức độ xơ hóa phổi ở các đối chứng 16 tuần (hai tuần sau khi dung Bleomycin) và ở 20 tuần sau khi điều trị 4 tuần bằng VB0004, A6, A32, A79 hoặc đối chứng chất dẫn. Tất cả các dược chất được dung với nồng độ 500pmol/kg/phút trong dung dịch uống (etanol 5%). Đối chứng chất dẫn chỉ là dung dịch uống. * $p < 0,001$ đối với đối chứng 20 tuần, # $p < 0,025$ đối với đối chứng 16 tuần, ## $p < 0,001$ đối với đối chứng 16 tuần.

Fig.2: Đồ thị thể hiện mức độ xơ hóa phổi (được biểu diễn bằng % của đối chứng 20 tuần) trong các đối chứng 16 tuần (hai tuần sau khi dùng Bleomycin) và ở 20 tuần sau khi điều trị 4 tuần trong A32, A79, A6, VB0004, P13, D30, D6, A81 và đối chứng chất dẫn (100%). Tất cả các dược chất được dung với nồng độ 500pmol/kg/phút trong dung dịch uống (etanol 5%). Đối chứng chất dẫn chỉ là dung dịch uống.

Fig.3: Đồ thị thể hiện mối quan hệ tuyến tính giữa trở kháng tế bào trong tế bào nhỏ biểu mô đường hô hấp của người và % giảm xơ hóa được so sánh với đối chứng 20 tuần (tức là ngăn chặn sự phát triển của bệnh xơ hóa phổi) ($R^2=0,812$).

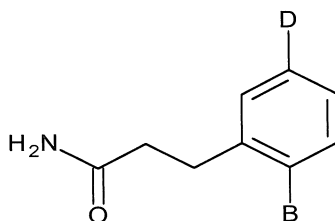
Fig.4: Đồ thị thể hiện mối quan hệ tuyến tính giữa trở kháng tế bào trong tế bào nhỏ biểu mô đường hô hấp của người và % giảm xơ hóa được so sánh với đối chứng 16 tuần (tức là đẩy lùi bệnh xơ hóa phổi đã hình thành) ($R^2=0,802$).

Fig.5: Trở kháng tế bào đo được trong tế bào nhỏ biểu mô đường hô hấp của người được điều trị bằng A6, A26, A27, A30, A32, A35, A56, A79, A81, D4, D5, D6, D10, D11, D12, D16, D17, D18, D28, D30, D31, D32, D35, D167, D171, D172, P13, P14, P25, P42, P43, P44 và VB0004. Độ lệch âm quan sát được được phát hiện là có mối tương quan với % giảm xơ hóa được so sánh với đối chứng 20 tuần cũng như % giảm được so sánh với đối chứng 16 tuần.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có hiệu quả trong việc ngăn ngừa, làm giảm hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh xơ hóa phổi, hoặc làm giảm bệnh xơ hóa phổi đã hình thành.

Các hợp chất theo sáng chế được biểu diễn bằng công thức:

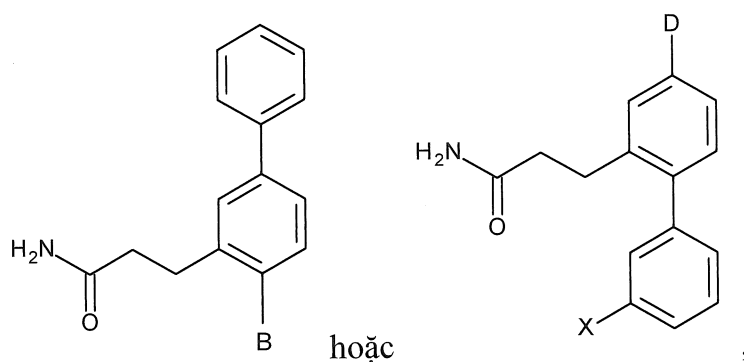
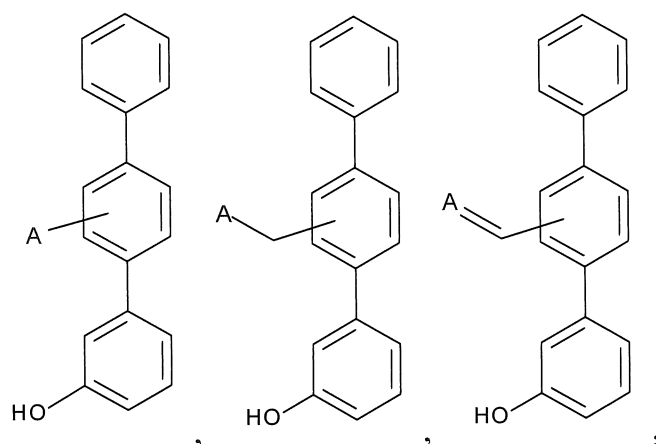


hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng,

trong đó:

B được chọn từ nhóm bao gồm:



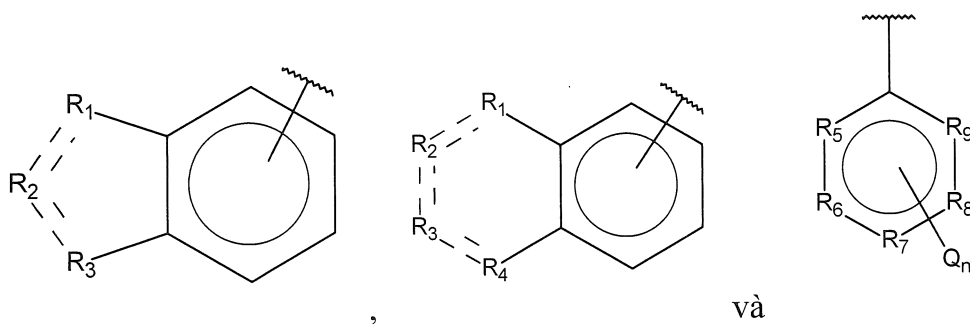


hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của chúng,

trong đó:

A được chọn từ heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh no, no một phần hoặc không no tùy ý được thế; C₁₋₆alkoxyl amin tùy ý được thế; C₁₋₆alkyl amin tùy ý được thế; axit C₀₋₆alkyl carboxylic tùy ý được thế; C₁₋₆alkyl hydroxyl tùy ý được thế; heterocyclyl hai vòng C₀₋₆alkyl no hoặc không no tùy ý được thế; và heterocyclyl hai vòng C₁₋₆alkoxyl no hoặc không no tùy ý được thế;

B được chọn từ nhóm bao gồm:



Q độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế;

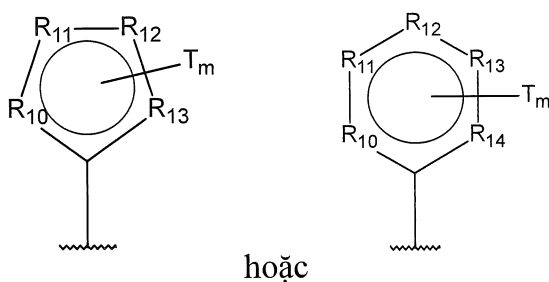
n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R₁, R₃ và R₄ độc lập là C, CH, CH₂, O, N, NH hoặc S,

R₂ là C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ hoặc C=O;

R₅ đến R₉ độc lập là C hoặc N;

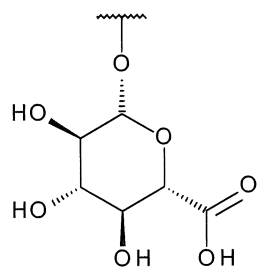
D là:



R₁₀ đến R₁₄ độc lập là C, N, O hoặc S;

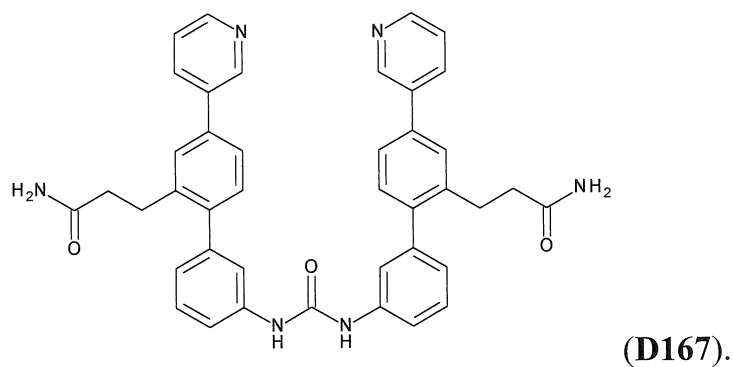
T độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, halo, axit C₀₋₆alkyl carboxylic, amino, hydroxy và C₁₋₆alkoxy;

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

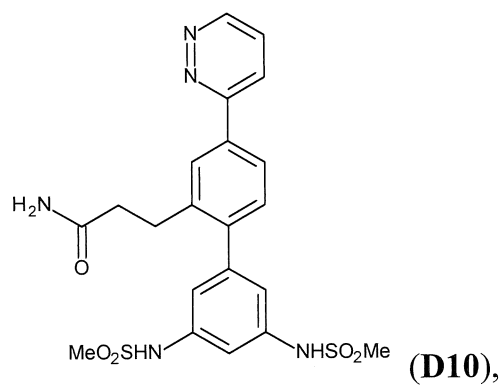
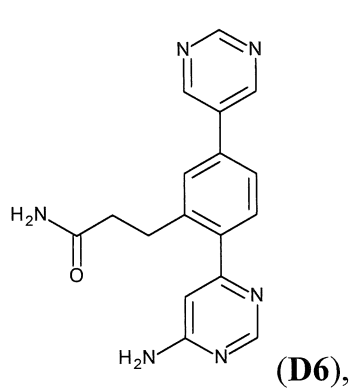
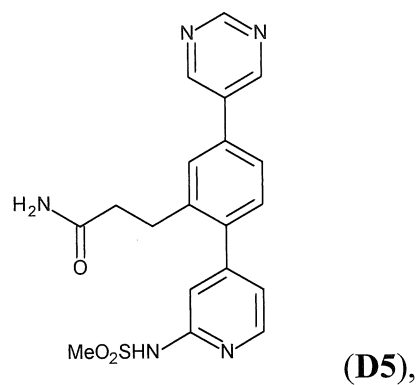
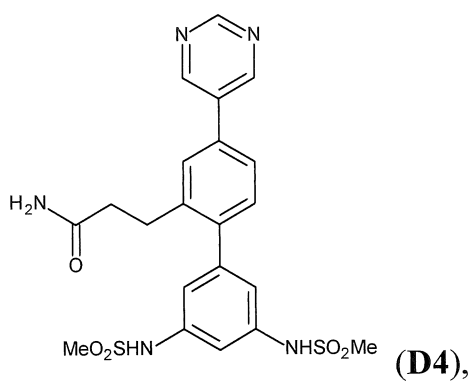


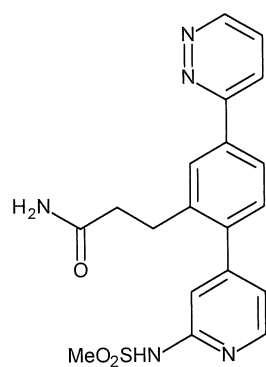
X là -OH hoặc

Một hợp chất nữa theo sáng chế là:

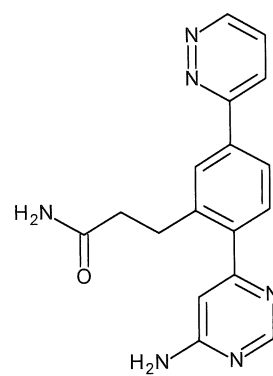


Các hợp chất sau đây là các ví dụ cụ thể, không nhằm giới hạn về các hợp chất theo sáng chế:

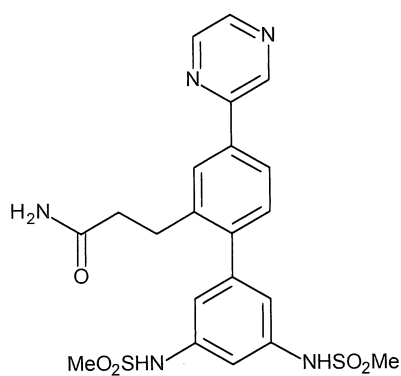




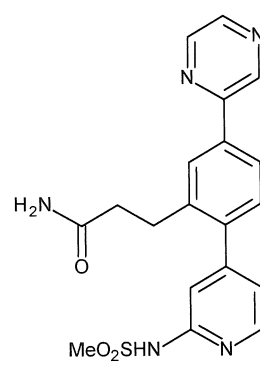
(D11),



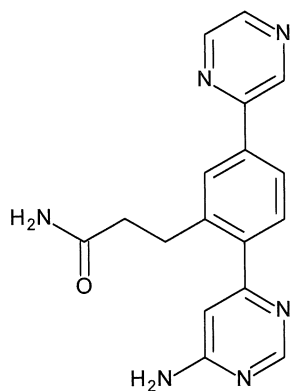
(D12),



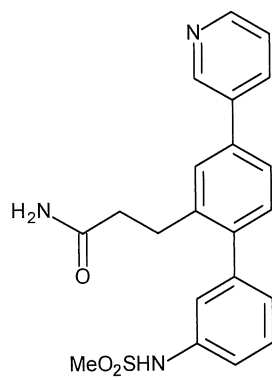
(D16),



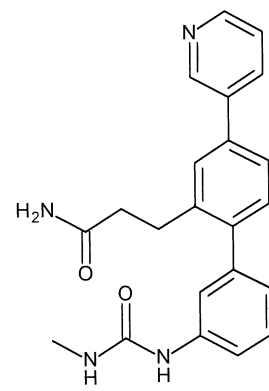
(D17),



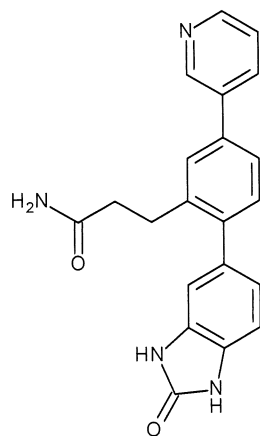
(D18),



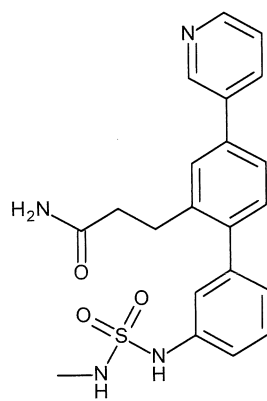
(D28),



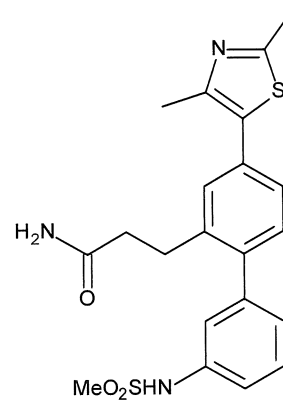
(D29),



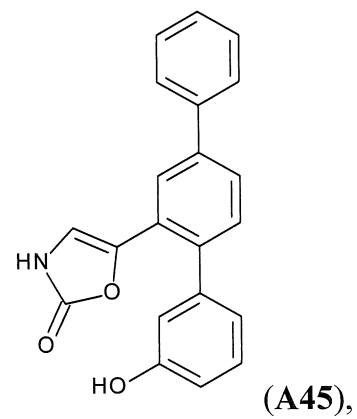
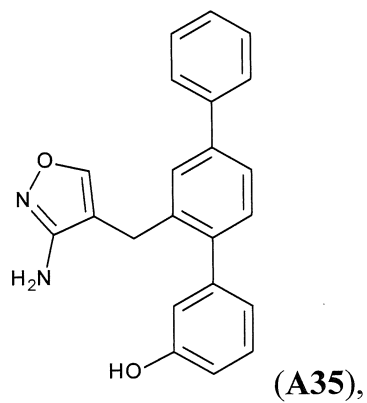
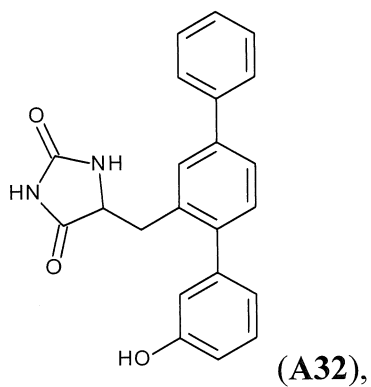
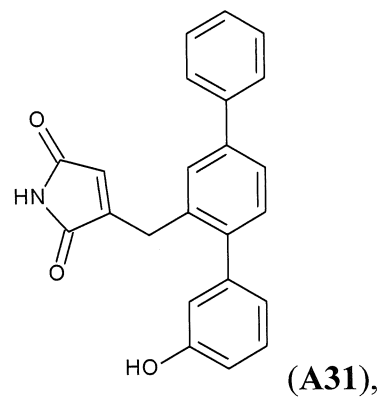
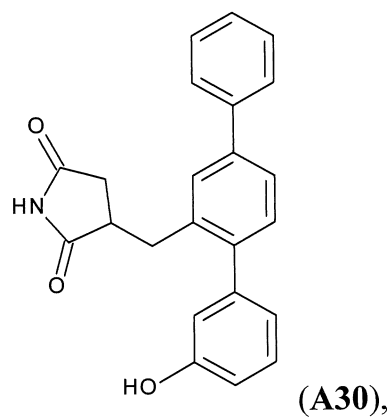
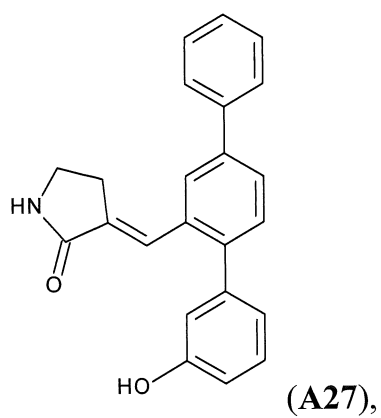
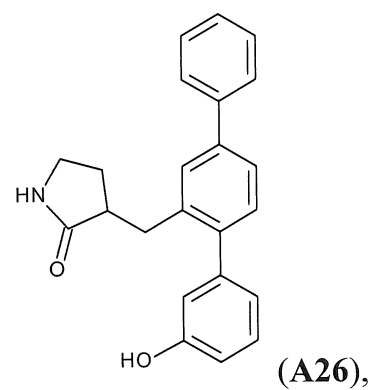
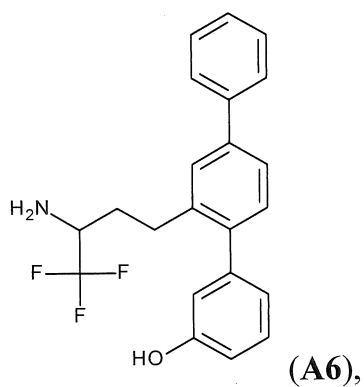
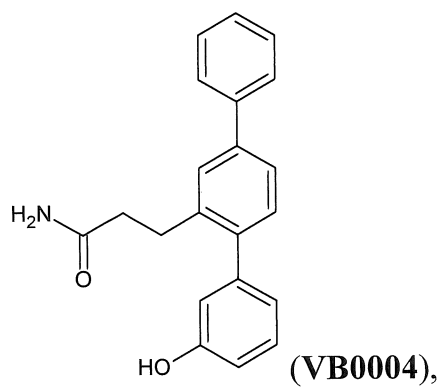
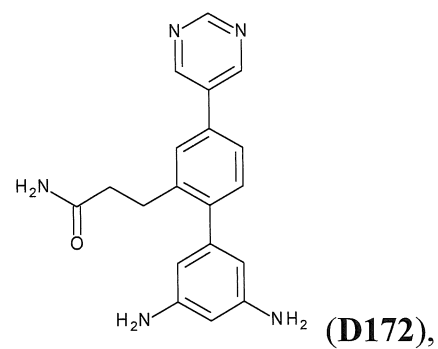
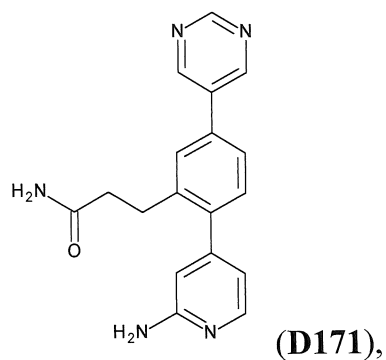
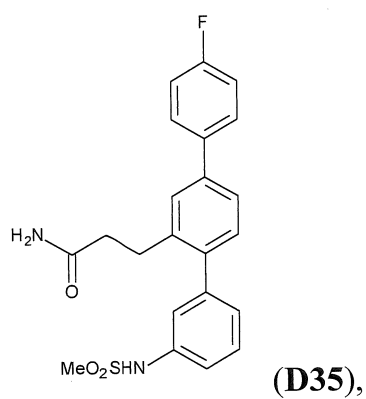
(D30),

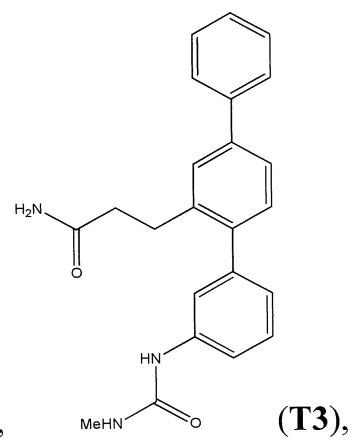
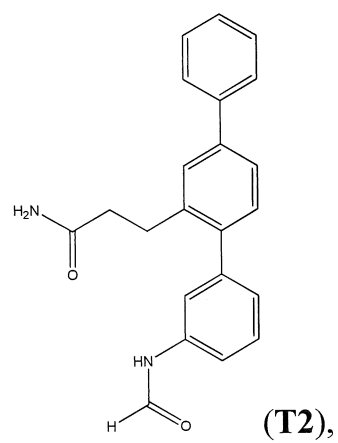
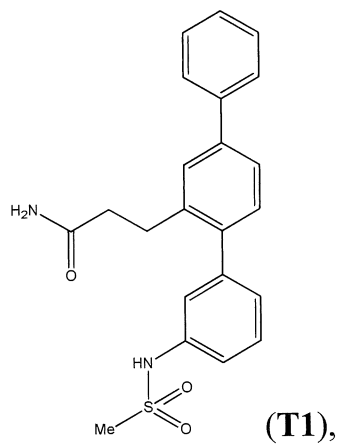
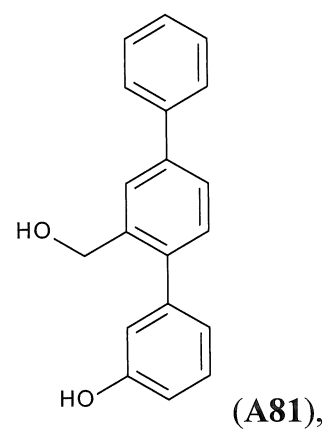
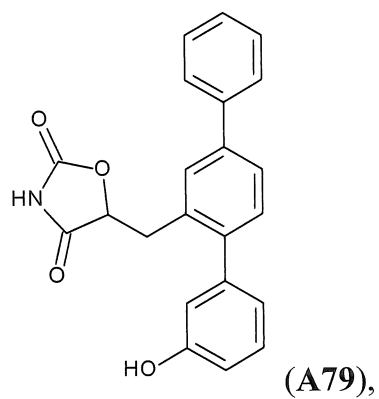
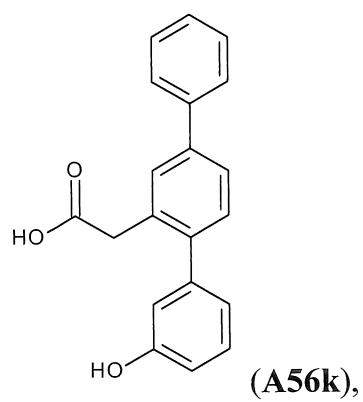
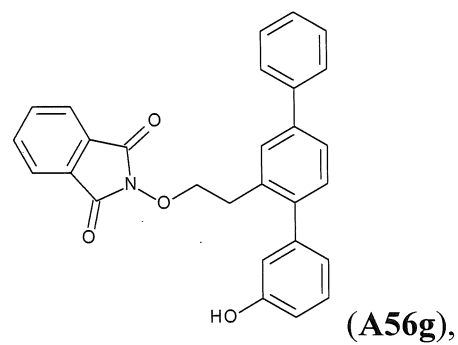
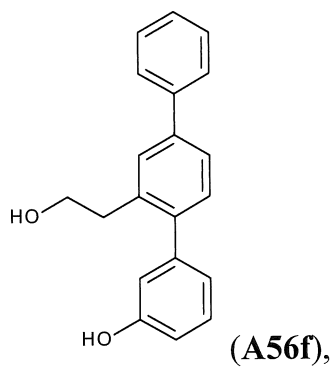
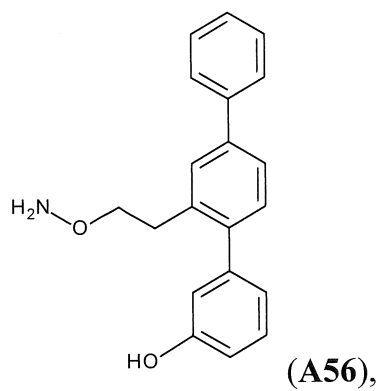


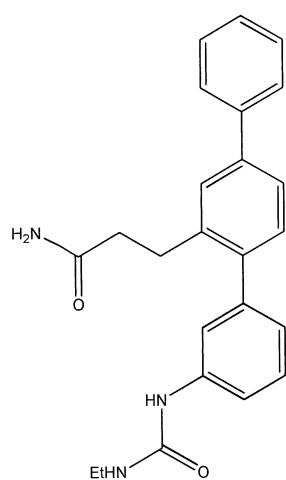
(D31),



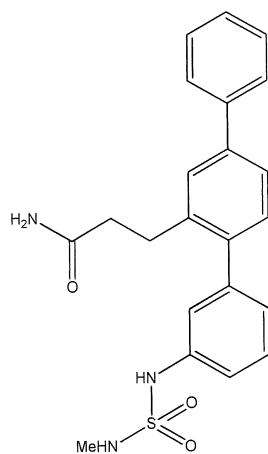
(D32),



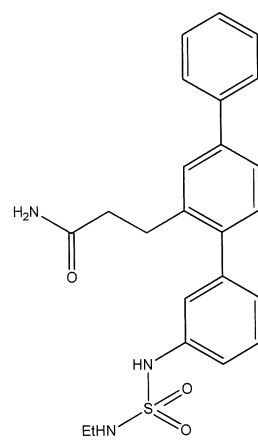




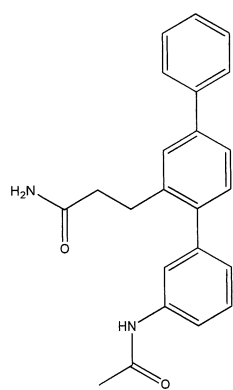
(T4),



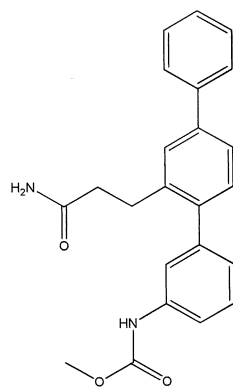
(T5),



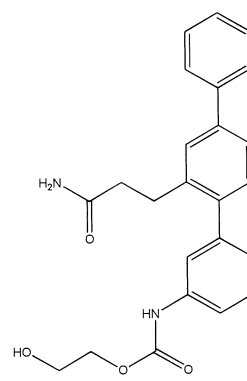
(T6),



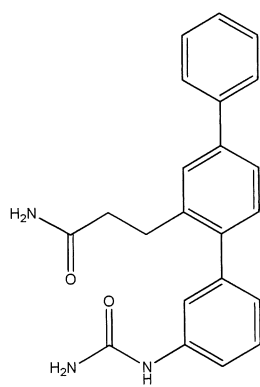
(T10),



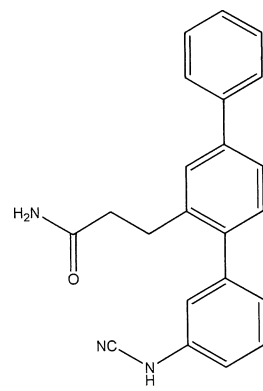
(T11),



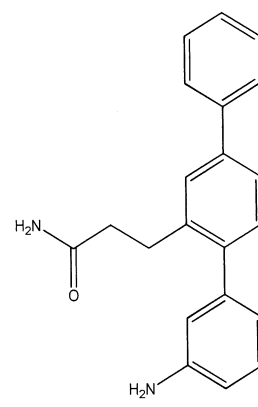
(T12),



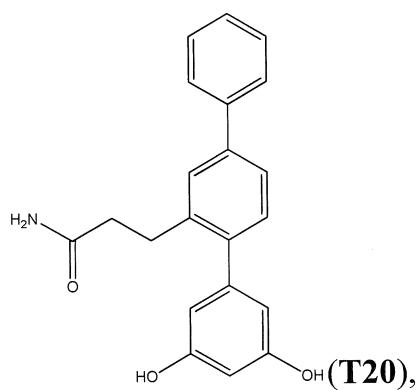
(T15),



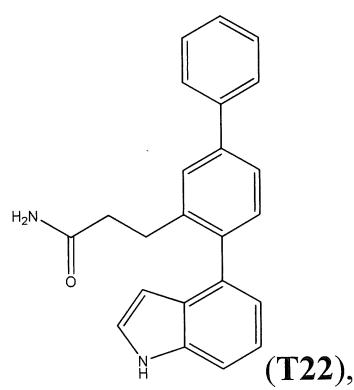
(T16),



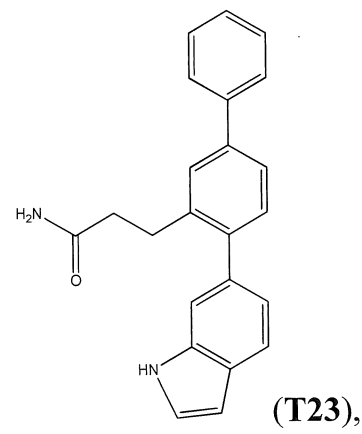
(T18),



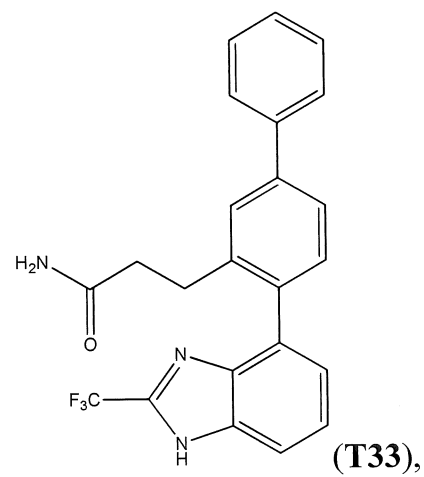
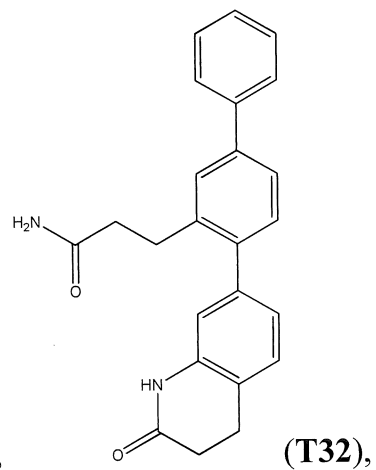
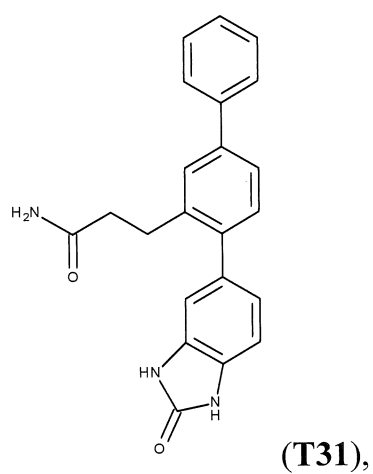
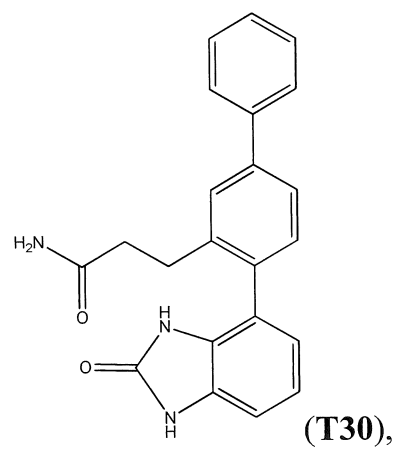
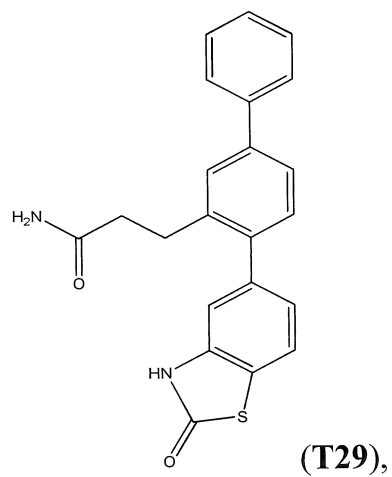
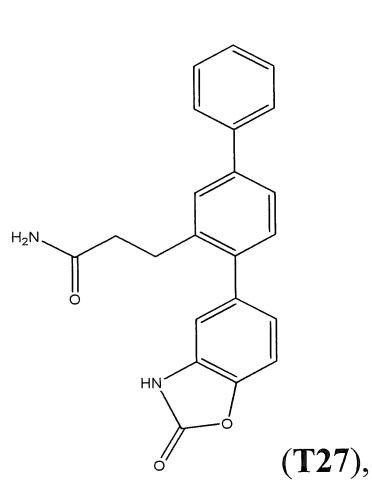
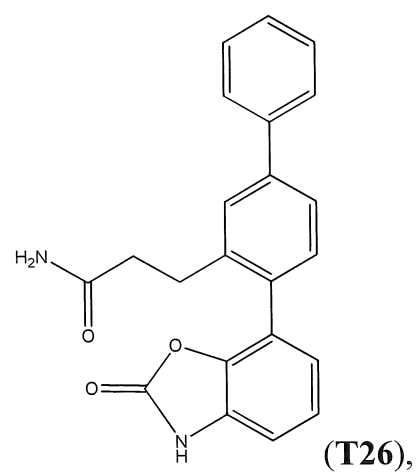
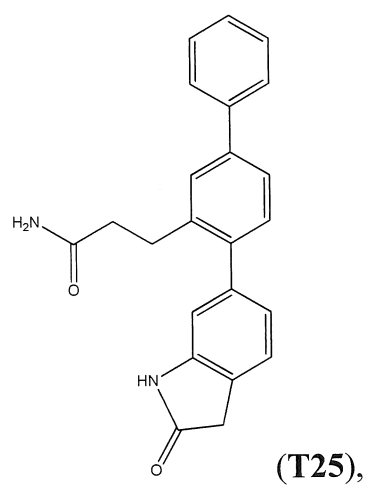
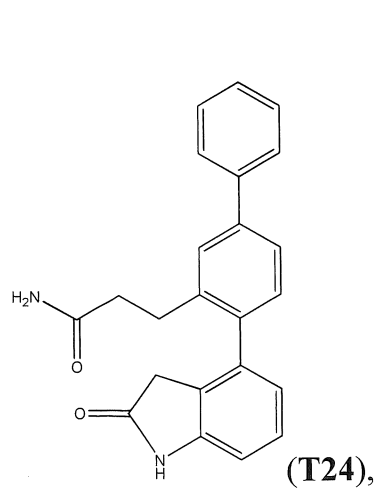
(T20),

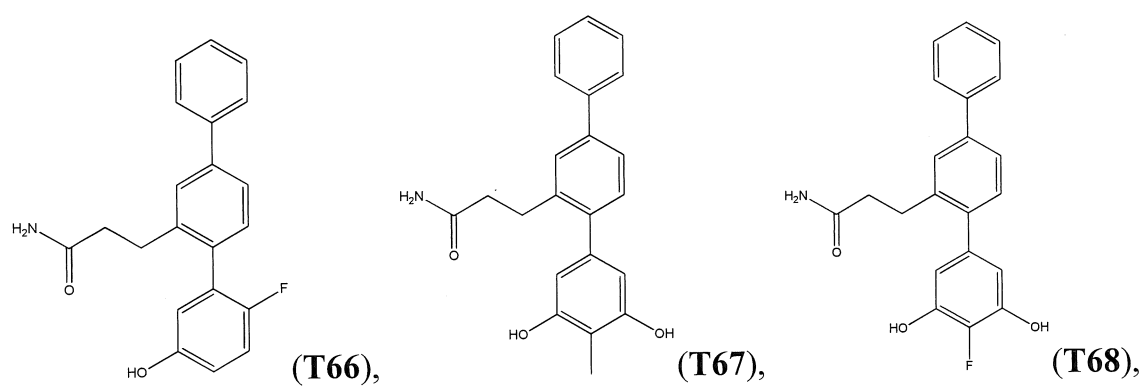
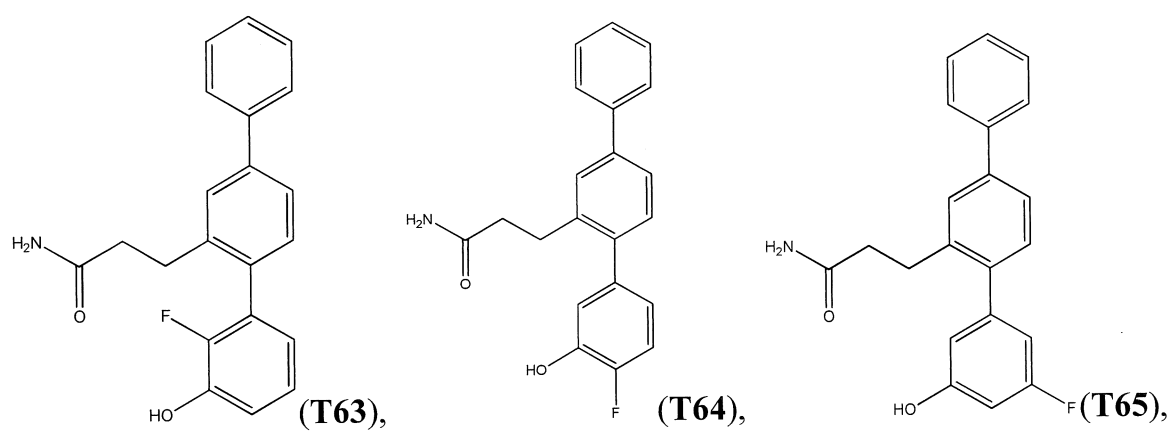
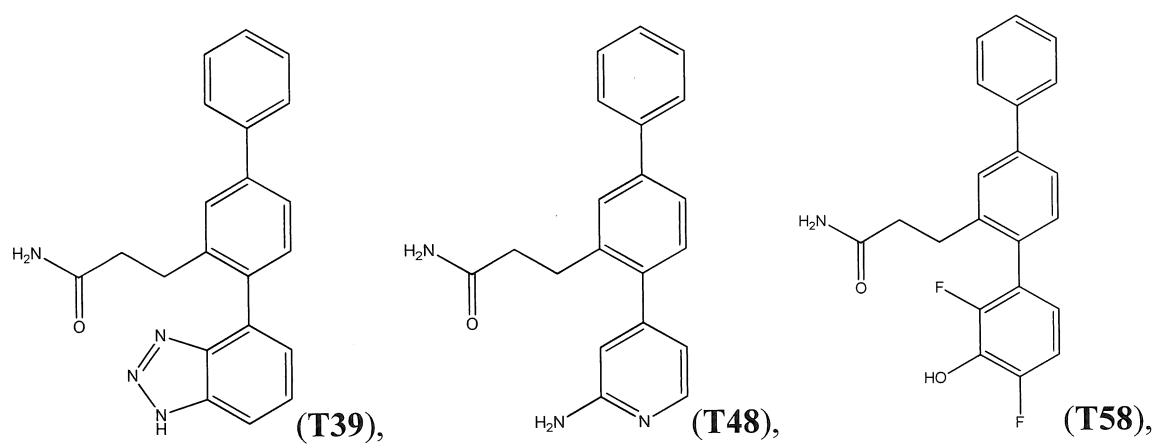
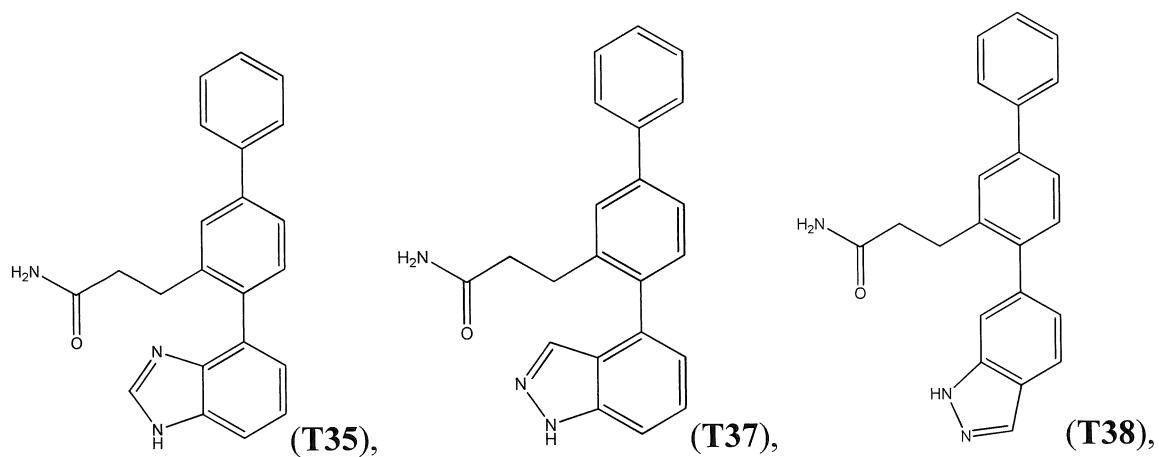


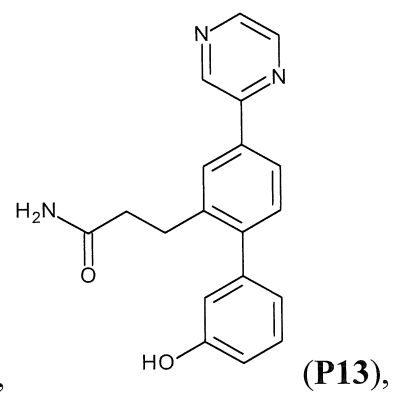
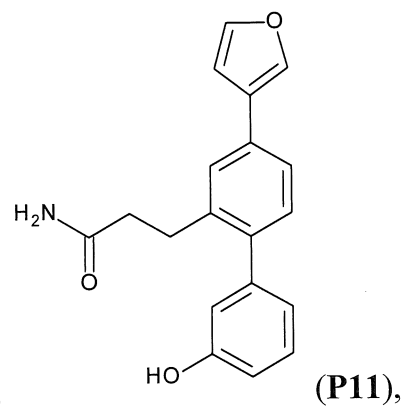
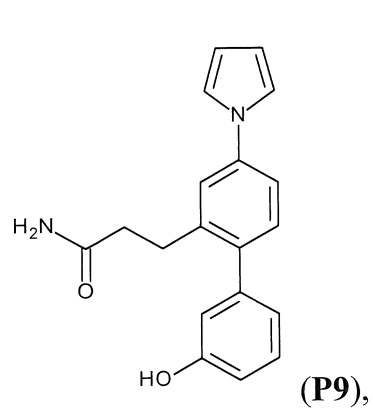
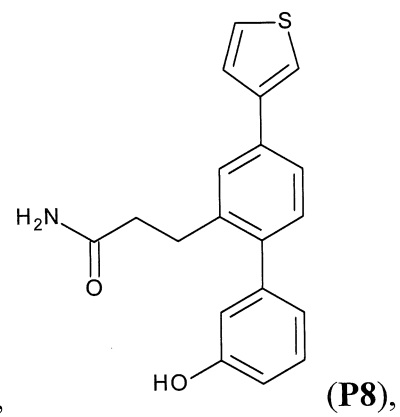
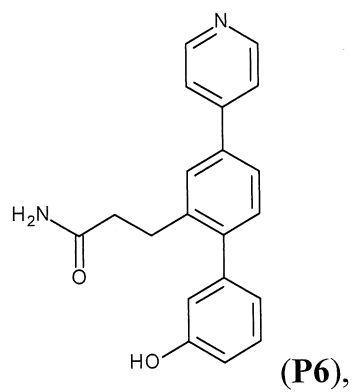
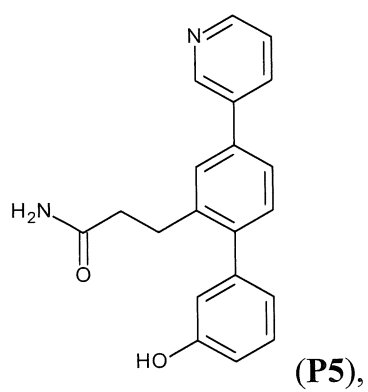
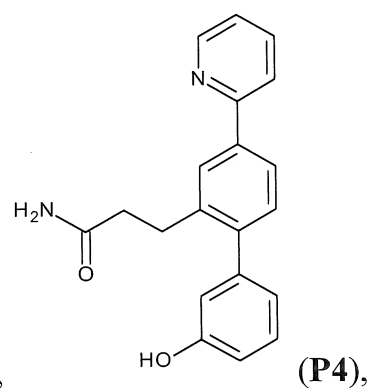
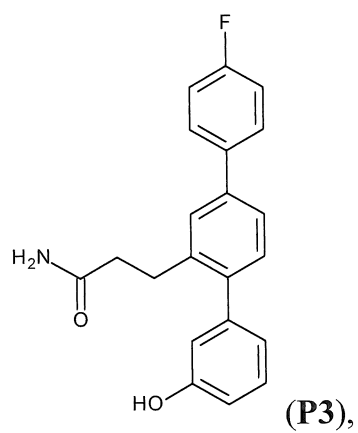
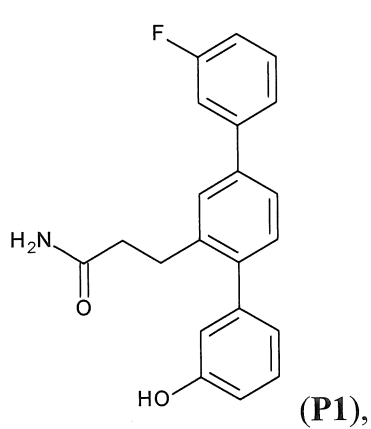
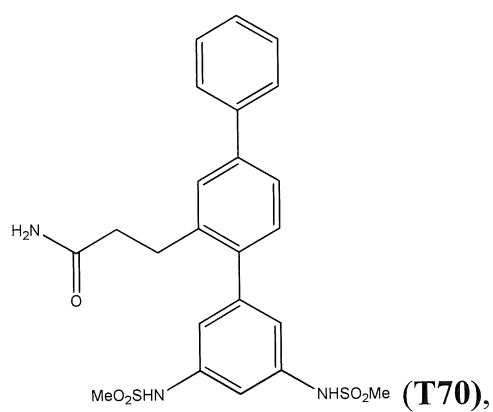
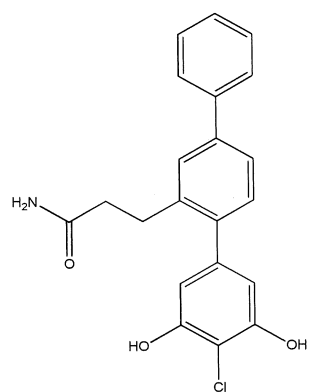
(T22),

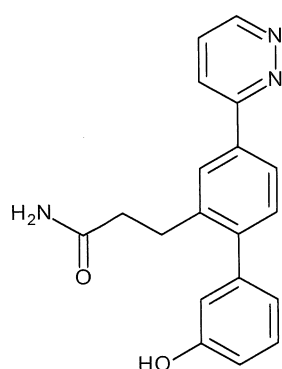


(T23),

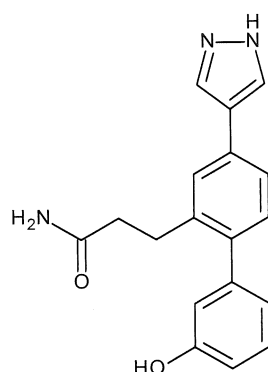




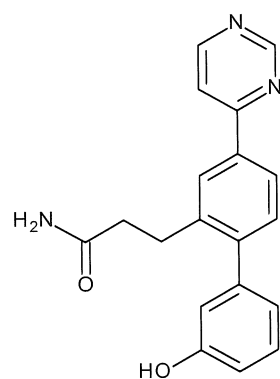




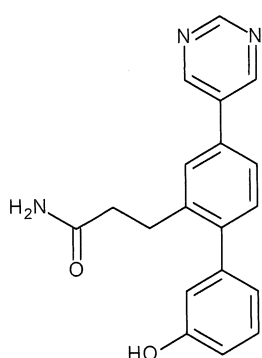
(P14),



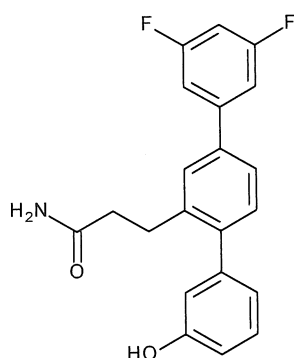
(P22),



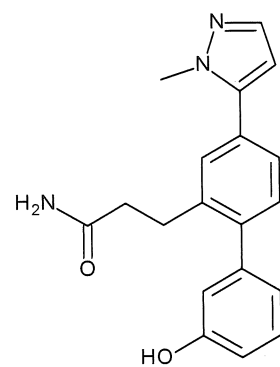
(P25),



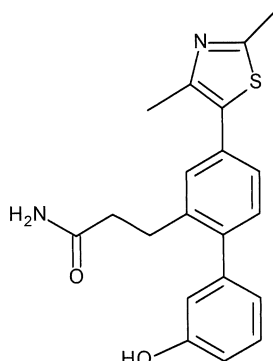
(P26),



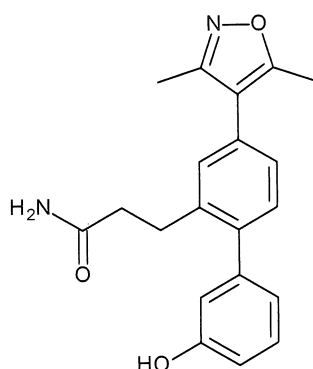
(P33),



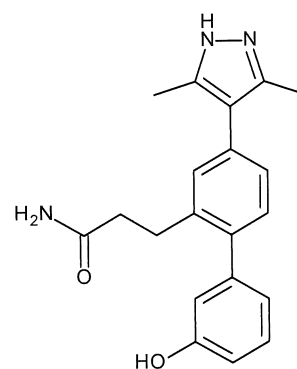
(P38),



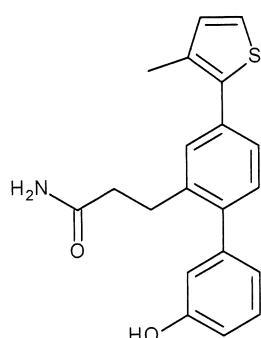
(P40),



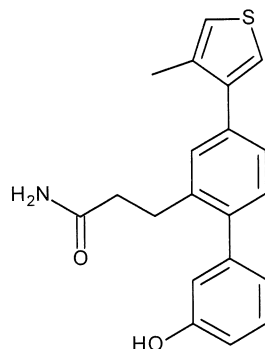
(P41),



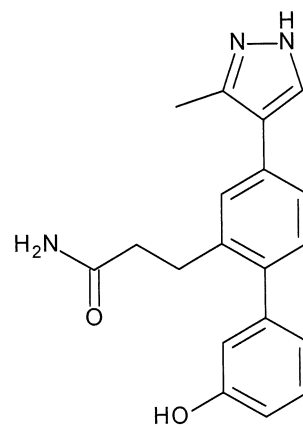
(P42),



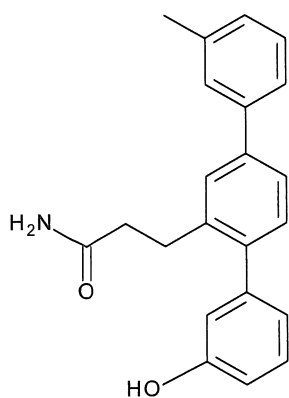
(P43),



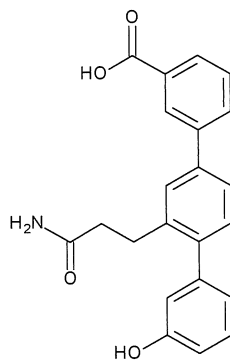
(P44),



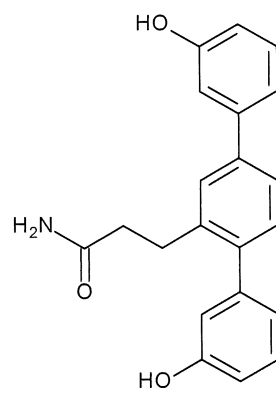
(P45),



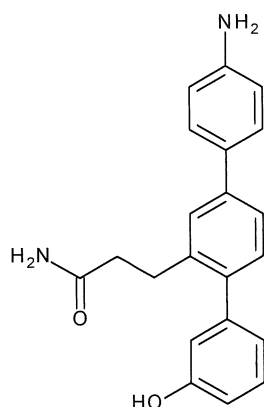
(P46),



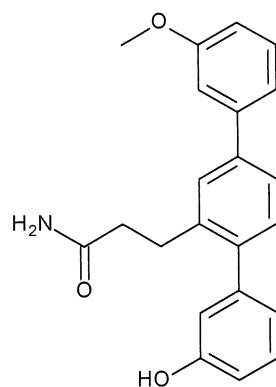
(P47),



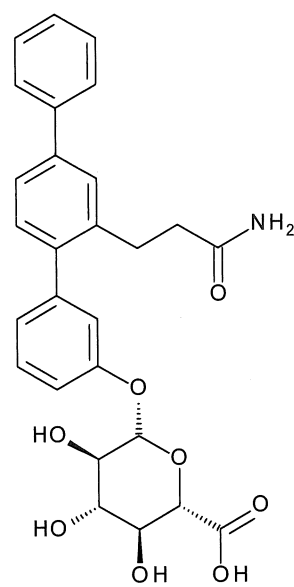
(P48),



(P49),



(P50) và



(P104),

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc trong tổ hợp, có nghĩa là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có công thức $-C_nH_{(2n+1)}$. Các ví dụ về các alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isoamyl, hexyl, octyl và các chất tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkoxy”, một mình hoặc trong tổ hợp, có nghĩa là alkyl được liên kết với oxy, trong đó thuật ngữ alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ về alkoxy bao gồm etoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy và các chất tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "halo" được dùng để chỉ -F, -Cl, -Br hoặc -I.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hydroxy" được dùng để chỉ -OH.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "amino" hoặc "amin" được dùng để chỉ -NH_2 .

Khi được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "amino được thế" bao gồm -NHW, trong đó W được chọn từ -CN, $\text{-SO}_2(\text{X})_a\text{Y}$ và $\text{-CO}(\text{X})_a\text{Y}$, a là 0 hoặc 1, X được chọn từ -NH- và -O-, và Y được chọn từ -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH và -CH₂CH₂OH.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "axit carboxylic" được dùng để chỉ -C(O)OH .

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "oxy" được dùng để chỉ -O-.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "oxo" được dùng để chỉ =O.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "glucuronit" bao gồm các hợp chất trong đó axit glucuronic được liên kết với hợp chất này qua liên kết glycosit.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các chữ viết tắt Me, Et, Ph, Ms tương ứng là metyl, etyl, phenyl, và metansulfonyl. Một danh sách đầy đủ hơn các chữ viết tắt mà được nhà hóa học hữu cơ có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này sử dụng xuất hiện trong số đầu tiên của mỗi tập Tạp chí Hóa học hữu cơ; danh sách này thường được trình bày trong một bảng có tên Danh sách viết tắt tiêu chuẩn. Các chữ viết tắt này được bao gồm trong danh sách này, và tất cả các chữ viết tắt được nhà hóa học hữu cơ có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này sử dụng và được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng chất đồng phân hình học hoặc chất đồng phân lập thể. Sáng chế dự định bao gồm tất cả các hợp chất này, bao gồm các chất đồng phân cis- và trans-, các chất đồng phân đối ảnh (R)- và (S)-, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân (d)-, các chất đồng phân (l)-, hỗn hợp raxemic, và các hỗn hợp khác của chúng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Tất cả các chất đồng phân như vậy, cũng như hỗn hợp của chúng, được dự định bao gồm trong sáng chế.

Ví dụ, nếu một chất đồng phân đối ảnh cụ thể của hợp chất theo sáng chế được mong muốn, nó có thể được điều chế bằng cách tổng hợp bất đối xứng, hoặc bằng cách tạo dẫn xuất với chất hỗ trợ bất đối xứng, trong đó hỗn hợp chất đồng phân không đối quang tạo thành được tách ra và nhóm hỗ trợ được cắt để tạo ra chất đồng phân đối ảnh tinh khiết mong muốn. Theo cách khác, muối chất đồng phân không đối quang có thể được tạo ra bằng axit hoặc bazơ hoạt tính thích hợp về mặt quang học, sau đó phân giải chất đồng phân không đối quang vì thế được tạo ra bằng phương pháp tạo kết tinh hoặc sắc ký phân đoạn đã được biết rõ trong lĩnh vực này, và sau đó thu hồi các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp được minh họa trong các sơ đồ phản ứng chung, ví dụ, được mô tả dưới đây, hoặc bằng cách biến đổi chúng, bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu, chất phản ứng và các quy trình tổng hợp thông thường có sẵn. Trong các phản ứng này, cũng có thể cũng có thể sử dụng các biến thể mà chính chúng đã được biết, nhưng không được đề cập ở đây.

Ngoài phương pháp đã nêu, các phương pháp tổng hợp hợp chất được dựa trên các phương pháp đã xây dựng rộng rãi được mô tả trong, ví dụ March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2013) by Michael B. Smith; Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms (2008) và Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis (2010) by Francis A. Carey and Richard J. Sunberg; và Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (2014) của Peter G. M. Wuts.

Sáng chế cũng bao gồm muối được dụng của các hợp chất này. Thuật ngữ “muối được dụng” bao gồm cả các muối cộng axit và bazơ và để chỉ muối mà giữ lại được hiệu quả và đặc tính sinh học của các bazơ hoặc axit tự do, mà không có tác dụng không mong muốn về mặt sinh học hoặc các tác dụng không mong muốn khác. Các muối được dụng được tạo ra với axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh sạch cuối cùng các hợp chất, hoặc bằng cách cho hợp chất được tinh chế ở dạng bazơ hoặc axit tự do của nó phản ứng riêng rẽ với axit hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp, và tách muối được tạo thành.

Thuật ngữ “bệnh xơ hóa phổi” được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế để chỉ sự hình thành quá mức mô liên kết dạng sợi trong phổi. Xơ hóa phổi có thể là tác dụng thứ phát của các bệnh phổi khác. Các ví dụ về các bệnh này bao gồm bệnh tự miễn, nhiễm virus và nhiễm vi khuẩn (như bệnh lao). Bệnh xơ hóa phổi cũng có thể là tự phát, với việc hút thuốc lá, các yếu tố môi trường (ví dụ tiếp xúc nghề nghiệp với khí, khói thuốc, hóa chất hoặc bụi) hoặc yếu tố bẩm sinh di truyền được coi là các yếu tố nguy cơ.

Ngoài việc điều trị bệnh xơ hóa đã hình thành, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng bệnh ở các đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi. Một ví dụ về đối tượng trong nhóm có nguy cơ phát triển bệnh xơ hóa phổi là các đối tượng có bệnh phổi (như bệnh tự miễn, nhiễm virus hoặc nhiễm vi khuẩn ở phổi), tiếp xúc với khí, khói thuốc, hóa chất, sợi a-mi-ăng hoặc bụi, hoặc yếu tố bẩm sinh di truyền, hoặc các đối tượng hút thuốc. Thuật ngữ “phòng bệnh” như được dung trong ngữ cảnh của sáng chế được dự định không kể những mục đích khác là bao gồm phương pháp điều trị được sử dụng để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự phát triển xơ hóa ở nhóm nguy cơ.

Thuật ngữ “tình trạng bệnh lý liên quan” trong ngữ cảnh của sáng chế để chỉ tình trạng bệnh lý bất kỳ liên quan đến hoặc do kết quả của bệnh xơ hóa phổi. Các ví dụ về tình trạng bệnh lý liên quan bao gồm tăng huyết áp động mạch phổi, suy tim bên phải, suy hô hấp, giảm oxy huyết, ho, hình thành các cục máu đông, viêm phổi và ung thư phổi.

Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế, kết hợp với tá dược được dụng. Thuật ngữ “tá dược được dụng” như được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế có nghĩa là thành phần không hoạt tính được dụng của dược phẩm. Như đã được biết rõ trong lĩnh vực này, các tá dược bao gồm chất làm loãng, chất đệm, chất kết dính, chất làm trơn, chất làm rắn, chất tạo màu, chất chống oxy hóa/chất bảo quản, chất điều chỉnh độ pH, v.v. Các tá dược này được chọn dựa trên các khía cạnh vật lý mong muốn của dạng cuối cùng: ví dụ thu được viên nén với độ cứng mong muốn và dễ bị phân tán nhanh chóng và dễ nuốt v.v. Tốc độ giải phóng mong muốn của hoạt chất từ dược phẩm sau khi ăn cũng đóng một vai trò trong việc lựa chọn tá dược. Dược phẩm có thể bao gồm loại dạng liều lượng bất kỳ như viên nén, viên nang, bột, dạng bào chế lỏng, giải phóng chậm hoặc kéo dài, miếng dán, thuốc bột để hít, thuốc xịt vào mũi và

các dạng bào chế tương tự. Dạng vật lý và hàm lượng của dược phẩm được dự định là các dạng bào chế thông thường mà có thể được bào chế bởi chuyên gia có kiến thức trung bình trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và được dựa trên các nguyên tắc và các thành phần đã biết rõ và các dược phẩm được mô tả trong, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, 1995; British Pharmacopoeia 2000 và các văn bản và hướng dẫn bào chế tương tự.

Ví dụ, khi các hợp chất hoặc dược phẩm được dùng qua đường miệng, chúng có thể được bào chế thành dạng viên nén, viên nang, viên cốm, bột hoặc si rô; hoặc để dùng ngoài đường tiêu hóa, chúng có thể được bào chế thành dạng tiêm (tĩnh mạch, trong cơ và dưới da), chế phẩm truyền nhỏ giọt hoặc thuốc đạn. Để dùng qua đường màng nhầy mắt, chúng có thể được bào chế thành thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc mỡ tra mắt. Các dạng bào chế này được bào chế theo cách thông thường, và, nếu muốn, thành phần hoạt tính có thể được trộn với các chất phụ trợ thông thường, như tá dược, chất kết dính, chất làm rã, chất làm trơn, chất giảm nhẹ, chất hòa tan, chất hỗ trợ huyền phù, chất nhũ hóa hoặc chất bọc.

Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng dưới dạng dược phẩm, cho người và động vật, chúng có thể được tạo ra từ chính nó hoặc dưới dạng dược phẩm chứa, ví dụ, 0,1 đến 99,5% (tốt hơn là, 0,5 đến 90%) thành phần hoạt tính trong tổ hợp với chất mang được dụng.

Liều lượng hợp chất và tần suất dùng mà nên được sử dụng có thể dễ dàng được bác sỹ thực hành xác định để tạo ra đáp ứng mong muốn.

Mặc dù liều lượng sẽ khác nhau phụ thuộc vào triệu chứng, tuổi và thể trọng của bệnh nhân, bản chất và mức nghiêm trọng của rối loạn được điều trị hoặc được ngăn ngừa, đường dùng và dạng dược chất, nói chung, liều lượng hàng ngày là từ 0,0001mg đến 200 mg hợp chất theo sáng chế có thể là lượng hữu hiệu thích hợp cho bệnh nhân là người trưởng thành, và liều lượng này có thể được dùng dưới dạng liều đơn hoặc liều chia nhỏ.

“Bệnh nhân” hoặc “đối tượng” được điều trị bằng phương pháp theo sáng chế có thể là đối tượng là người hoặc không phải người.

“Lượng hữu hiệu” của hợp chất theo sáng chế, đối với phương pháp điều trị, để chỉ lượng điều trị bệnh trong một chế phẩm mà, khi được áp dụng như là một phần của chế độ liều mong muốn mang lại lợi ích theo tiêu chuẩn được chấp nhận trên lâm sàng để điều trị hoặc điều trị dự phòng một rối loạn cụ thể.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với việc tham khảo các ví dụ cụ thể không nhằm giới hạn mô tả các chế phẩm cụ thể và phương pháp sử. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, việc mô tả chi tiết các quy trình, chế phẩm và phương pháp cụ thể được bao gồm chỉ nhằm mục đích lấy làm ví dụ cho sáng chế. Không nên hiểu theo cách bất kỳ rằng giới hạn về việc mô tả rộng khái niệm của sáng chế là như được nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp các hợp chất

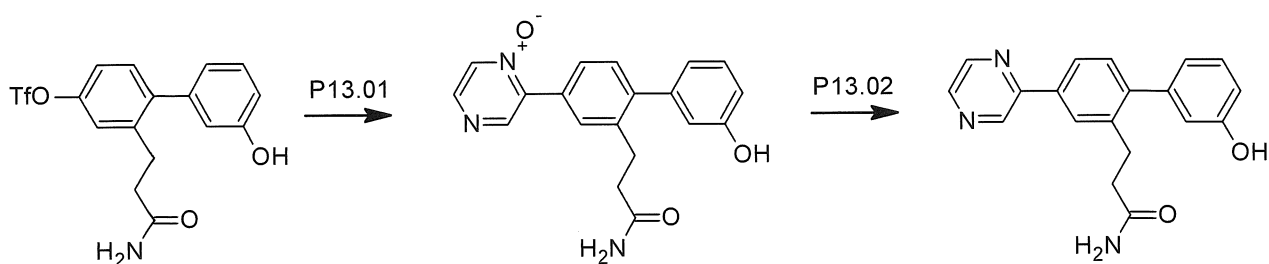
Tổng hợp VB0004 được mô tả trong PCT/AU2014/000923 (WO2015/039173), toàn bộ nội dung của đơn đó được kết hợp vào đơn này bằng cách viện dẫn.

Tổng hợp A32, A6, A30, A56f, A56g, A56, A56k, A26, A27, A31, A35, A45, A79 và A81 được mô tả trong PCT/AU2016/000095 (WO2016/145479), toàn bộ nội dung của đơn đó được kết hợp vào đơn này bằng cách viện dẫn.

Tổng hợp T1, T2, T3, T4, T5, T6, T10, T11, T12, T15, T16, T18, T20, T22, T23, T24, T25, T26, T27, T29, T30, T31, T32, T33, T35, T37, T38, T39, T48, T58, T63, T64, T65, T66, T67, T68, T69 và T70 được mô tả trong PCT/AU2014/000922 (WO2015/039172), toàn bộ nội dung của đơn đó được kết hợp vào đơn này bằng cách viện dẫn.

Tổng hợp P1, P3, P4, P5, P6, P8, P9, P11, P22, P26, P33, P38, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P47, P48, P49, P50 và P104 được mô tả trong PCT/AU2016/000094 (WO2016/145478), toàn bộ nội dung của đơn đó được kết hợp vào đơn này bằng cách viện dẫn.

Sơ đồ tổng hợp P13 được thể hiện dưới đây.

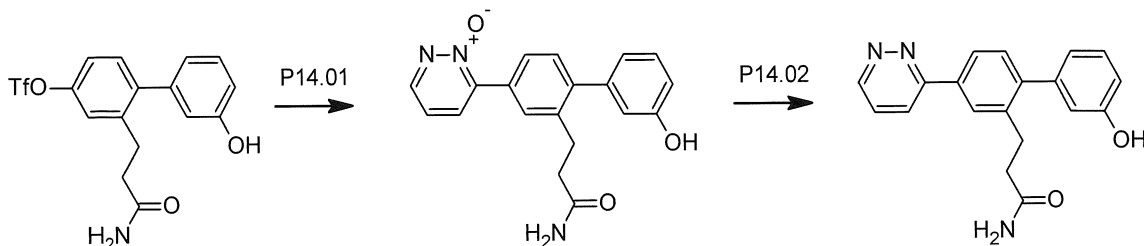


Bước P13.01: Tổng hợp 3-[3'-Hydroxy-4-(1-oxidopyrazin-2-yl)biphenyl-2-yl]propanamit. Lọ vi sóng 20 mL được nạp pyrazin N-oxit [Fagnou et al, JACS 2005, 127: 18020-1] (0,346 g, 3,60 mmol), kali cacbonat (0,497 g, 3,60 mmol), paladi axetat (0,020g, 0,089 mmol), tri-*n*-butylphosphoni tetrafloroborat (0,052 g, 0,179 mmol) và axit pivalic (0,055 g, 0,541 mmol). Dung dịch 2-(3-amino-3-oxopropyl)-3'-hydroxybiphenyl-4-yl triflometansulfonat (0,700 g, 1,798 mmol) trong toluen (4 mL) được bổ sung, lọ này được làm sạch bằng nitơ trong 10 phút, được bịt kín và được làm nóng ở điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Khi làm nguội, cloroform (10 mL) được bổ sung, kết tủa tạo thành được lọc và được rửa lần lượt bằng diclometan và etyl axetat/ metanol. Các chất hữu cơ được kết hợp, được cô và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (axeton / diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (0,460 g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,56 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,52 - 8,49 (m, 1 H), 8,45 (d, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,30 - 7,26 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,22 (br. s., 1 H), 6,80 (ddd, *J* = 0,8, 2,3, 8,2 Hz, 1 H), 6,78 - 6,75 (m, 1 H), 6,75 - 6,70 (m, 2 H), 2,82 (dd, *J* = 6,9, 9,1 Hz, 2 H), 2,31 - 2,24 (m, 2 H). LCMS [M+H]⁺ = 336,2.

Bước P13.02: Tổng hợp 3-[3'-Hydroxy-4-(pyrazin-2-yl)biphenyl-2-yl]propanamit (P13). Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp 3-[3'-hydroxy-4-(1-oxidopyrazin-2-yl)biphenyl-2-yl]propanamit (0,460 g, 1,37 mmol) và metanol (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ qua hỗn hợp trong 5 phút, paladi 10% trên cacbon (0,046 g) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc qua dụng cụ lọc nylon, được cô và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (metanol / diclometan) để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn được kết tinh lại từ cloroform / metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu (0,245 g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 9,28 (d, *J* = 1,6 Hz,

1 H), 8,74 (dd, $J = 1,6, 2,5$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,83 - 6,71 (m, 4 H), 2,86 (dd, $J = 6,9, 9,1$ Hz, 2 H), 2,36 - 2,29 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+ = 320,1$, $[M+Na]^+ = 342,1$.

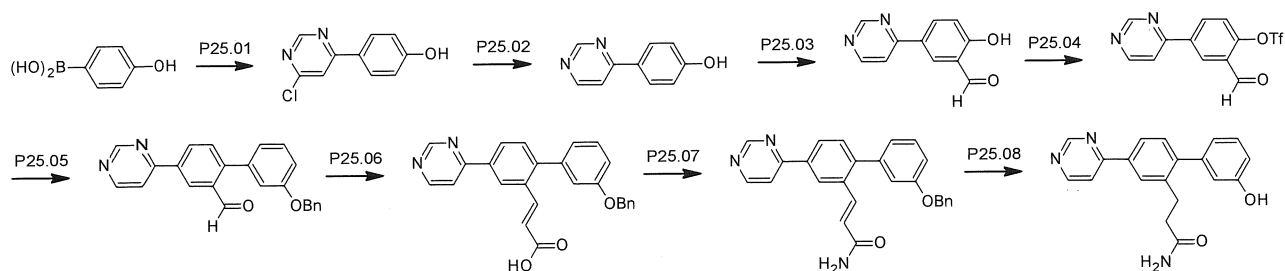
Sơ đồ tổng hợp P14 được thể hiện dưới đây



Bước P14.01: Tổng hợp 3-[3'-Hydroxy-4-(2-oxidopyridazin-3-yl)biphenyl-2-yl]propanamit. Được điều chế theo Bước P13.01. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Nguyên liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / axeton / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (0,380 g, 63%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,60 (dd, $J = 2,3, 5,3$ Hz, 1 H), 8,12 (dd, $J = 2,3, 8,0$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 1,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 5,3, 8,0$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,84 - 6,79 (m, 2 H), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 2,99 (dd, $J = 7,1, 8,7$ Hz, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+ = 336,1$, $[M+Na]^+ = 358,1$.

Bước P14.02: Tổng hợp 3-[3'-Hydroxy-4-(pyridazin-3-yl)biphenyl-2-yl]propanamit (P14). Được điều chế theo Bước P13.02 có bổ sung dung dịch amoni hydroxit (2 mL) sau 24 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu (0,105 g, 55%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 9,22 (dd, $J = 1,6, 4,9$ Hz, 1 H), 8,24 (dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J = 4,9, 8,6$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,22 (m, 2 H), 6,83 - 6,71 (m, 4 H), 2,91 - 2,83 (m, 2 H), 2,36 - 2,30 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+ = 320,2$, $[M+Na]^+ = 342,2$.

Sơ đồ tổng hợp P25 được thể hiện dưới đây



Bước P25.01: Tổng hợp 4-(6-Clopyrimidin-4-yl)phenol. Bình đáy tròn được nạp 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (10,0 g, 0,045 mol), 4,6-diclopyrimidin (8,12 g, 0,055 mol) và xesi cacbonat (29,58 g, 0,092 mol) trong dung dịch 1,4-dioxan / nước (9:1, 100 mL) và nitor được sục vào hỗn hợp trong 10 phút trước khi [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (1,85 g, 2,27 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc, được chuyển sang phễu tách và được phân bố vào giữa etyl axetat (100 mL) và nước (100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra và được chiết lại bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Nguyên liệu thô được được bán tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/ hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,8 g) dưới dạng hỗn hợp được mà được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo. LCMS $[M+H]^+ = 207,1$.

Bước P25.02: Tổng hợp 4-(Pyrimidin-4-yl)phenol Bình đáy tròn trong môi trường nitor được nạp 4-(6-Clopyrimidin-4-yl)phenol (0,20 g, 0,968 mmol), metanol (10 mL) và dung dịch amoniac (1,5 mL dung dịch 25%). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitor qua hỗn hợp trong 5 phút sau đó paladi 10% trên cacbon (0,020 g) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó được lọc qua giấy lọc. Dịch lọc được cô đến khô và phần cặn được phân bố vào giữa etyl axetat (20 mL) và nước (10 mL). Pha nước được tách, được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit 10%, được chiết tiếp bằng etyl axetat (3 x 20 mL), độ pH được điều chỉnh đến 4 khi bổ sung axit clohydric 1M và hỗn hợp được chiết bằng dung dịch diclometan/metanol 9/1. Pha hữu cơ được tách, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (0,08 g, 80%). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,08 (s, 1 H), 9,13 (d, J = 1,2

Hz, 1 H), 8,74 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 8,12 - 8,06 (m, 2 H), 7,94 (dd, $J = 1,4, 5,5$ Hz, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+ = 173,1$.

Bước P25.03: Tổng hợp 2-Hydroxy-5-(pyrimidin-4-yl)benzaldehyt. Bình đáy tròn được nạp 4-(pyrimidin-4-yl)phenol (1,9 g 11,04 mmol), axit trifloaxetic (22 mL) và hexamin (2,32 g, 16,5 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, nước (100 mL) được bổ sung và khuấy liên tục trong 30 phút nữa, sau đó hỗn hợp phản ứng được chuyển sang phễu tách và được chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra và được chiết tiếp bằng diclometan (3 x 100 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (150 mL), nước muối (100 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Nguyên liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/ diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,750 g, 42%). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,32 (br. s., 1 H), 10,35 (s, 1 H), 9,21 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 8,82 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,38 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz, 1 H), 8,06 (dd, $J = 1,4, 5,5$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H). LCMS $[M+H]^+ = 201,1$.

Bước P25.04: Tổng hợp 2-Formyl-4-(pyrimidin-4-yl)phenyl triflometansulfonat. Bình đáy tròn được nạp 2-hydroxy-5-(pyrimidin-4-yl)benzaldehyt (0,75 g, 3,75 mmol), axetonitril (30 mL) và kali cacbonat (1,04 g, 17,5 mmol). *N*-Phenyl bis(triflometansulfonimit) (1,47 g, 4,12 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, được phân bố vào giữa etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL) và pha nước được chiết tiếp bằng etyl axetat (3 x 40 mL). Các chiết phẩm hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,4 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 9,34 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 8,89 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,53 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz, 1 H), 7,81 (dd, $J = 1,4, 5,3$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H). LCMS $[M+H]^+ = 333,0$.

Bước P25.05: Tổng hợp 3'-(Benzyloxy)-4-(pyrimidin-4-yl)biphenyl-2-carbaldehyt. Hỗn hợp của 2-Formyl-4-(pyrimidin-4-yl)phenyl triflometansulfonat (1 đương lượng), axit boric dị vòng (1,2 đương lượng) và kali cacbonat (2 đương lượng) được tạo huyền

phù trong 1,4-dioxan (4 mL/mmol) và nước (5 giọt/mmol). Nito được sục vào hỗn hợp trong 15 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 85°C trong khí nito trong 20 giờ. Hỗn hợp được làm loãng bằng etyl axetat và được lọc. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (2×). Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi đến khô trong được tinh chế bằng sắc ký nhanh (metanol/diclometan). Sản phẩm được tạo huyền phù trong hexan (4 mL) và được tách bằng cách lọc. Nguyên liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/ diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (0,400 g, 91%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 10,04 (s, 1 H), 9,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,47 (dd, *J* = 2,0, 8,1 Hz, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 1,5, 5,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,38 (m, 3 H), 7,30 (m, 1 H), 7,10 (ddd, *J* = 0,9, 2,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,07 - 7,03 (m, 1 H), 7,03 - 6,98 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H). LCMS [M+H]⁺ = 367,2, [M+Na]⁺ = 389,1.

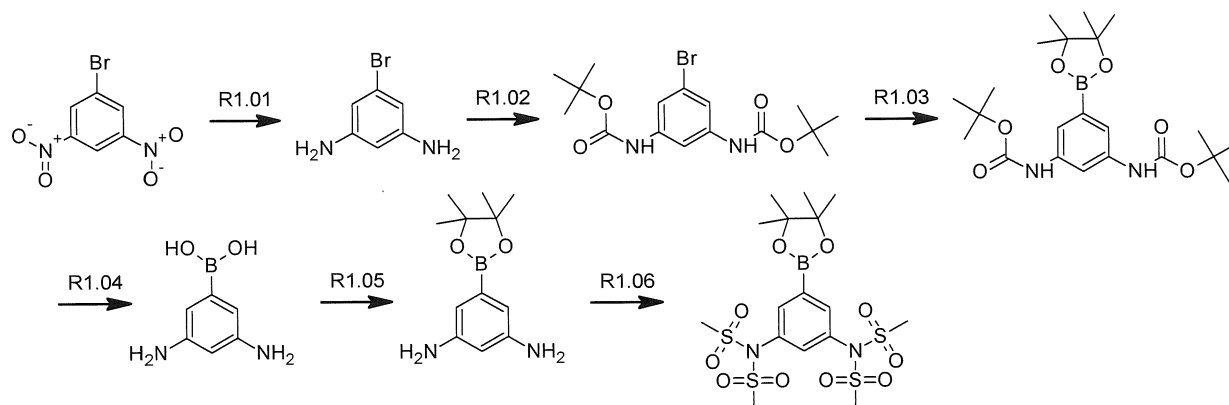
Bước P25.06: Tổng hợp axit (E)- 3-(2-(3-(Benzyloxy)phenyl)-5-(pyrimidin-4-yl)phenyl)prop-2-enoic. Bình đáy tròn được nạp 3'-(benzyloxy)-4-(pyrimidin-4-yl)biphenyl-2-carbaldehyt (0,350 g, 0,96 mmol) và pyridin (11 mL). Axit malonic (0,120 g, 1,15 mmol) được bổ sung, sau đó là piperidin (9,8 mg, 0,11 mmol) và hỗn hợp được làm nóng ở điều kiện hồi lưu trong 48 giờ. Khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, axit clohydric 1M được bổ sung cho đến khi độ pH đạt đến giá trị từ 1 đến 2. Huyền phù tạo thành được làm nguội trong bồn nước đá, được lọc và phần cặn được chiết bằng etyl axetat (100 ml) và được rửa bằng nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (0,280 g, 71%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,31 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 8,93 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,38 - 8,33 (m, 2 H), 7,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 7,49 - 7,38 (m, 5 H), 7,36 - 7,31 (m, 1 H), 7,13 (ddd, *J* = 0,8, 2,6, 8,3 Hz, 1 H), 7,05 - 7,02 (m, 1 H), 6,97 - 6,93 (m, 1 H), 6,73 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H). LCMS [M+H]⁺ = 409,2, [M+Na]⁺ = 431,2.

Bước P25.07: Tổng hợp (E)-3-(2-(3-(Benzyloxy)phenyl)-5-(pyrimidin-4-yl)phenyl)prop-2-enamit. Oxalyl clorua (0,075 mL, 0,892 mmol) được bổ sung từng giọt

vào bình đáy tròn được nạp axit (*E*)-3-(2-(3'-(benzyloxy)phenyl)-5-(pyrimidin-4-yl)phenyl)prop-2-enoic (0,280 g, 0,686 mmol) và diclometan (2,3 mL). Lượng xúc tác của *N,N*-dimetylformamit được bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó được cô. Phần cặn được cho vào trong 1,4-dioxan (10 mL), được làm nguội trong bồn nước đá và dung dịch amoniac (0,15 mL, dung dịch 25%) được bổ sung từng giọt. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, dietyl ete được bổ sung và huyền phù đặc được lọc. Phần cặn rắn được cho vào metanol nóng, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (0,267 g, 96%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,31 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,93 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,26 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 1 H), 8,23 (dd, $J = 1,4, 5,5$ Hz, 1 H), 7,60 (br. s., 1 H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 3 H), 7,45 - 7,37 (m, 3 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,16 (br. s., 1 H), 7,12 (ddd, $J = 0,8, 2,6, 8,3$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,00 (m, 1 H), 6,94 (td, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 5,16 (s, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408,1$.

Bước P25.08. Tổng hợp 3-[3'-Hydroxy-4-(pyrimidin-4-yl)biphenyl-2-yl]propanamit (P25). Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp (*E*)-3-(2-(3-(benzyloxy)phenyl)-5-(pyrimidin-4-yl)phenyl)prop-2-enamit (0,250 g, 0,164 mmol), metanol (10 mL) và dung dịch amoniac (1,5 mL dung dịch 25%). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ qua hỗn hợp trong 5 phút sau đó là paladi 10% trên cacbon (0,025 g) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó được lọc qua giấy lọc. Phần cặn được rửa bằng metanol nóng và dịch lọc được cô đến khô để tạo ra cặn không màu mà được tinh sạch bằng sắc ký nhanh pha đảo (metanol / nước) và nghiền tinh chế từ metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng và chất rắn màu trắng ngà (0,036 g, 18%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 9,19 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,80 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,07 - 8,00 (m, 2 H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,84 - 6,76 (m, 3 H), 3,05 - 2,99 (m, 2 H), 2,46 - 2,39 (m, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 342,1$.

Sơ đồ tổng hợp các chất phản ứng để điều chế D4-D18 được thể hiện dưới đây



Bước R1.01: Tổng hợp 5-Brom-1,3-diaminobenzen. Bình đáy tròn được nạp 5-brom-1,3-dinitrobenzen (5,0 g, 20,2 mmol), etanol (240 mL) và nước (120 mL). Bột sắt (13,57 g, 24,3 mmol) được bổ sung sau đó là amoni clorua (1,30 g, 24,3 mmol) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 85 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (4,0 g) được sử dụng mà không cần tinh chế. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 6,26 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 5,91 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,59 (br. s., 4 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189,0$.

Bước R1.02: Tổng hợp Di-tert-butyl (5-brombenzen-1,3-diyl)biscarbamat: Bình đáy tròn được nạp 5-brom-1,3-diaminobenzen (3,7 g, 19,8 mmol) và được tạo huyền phù trong nước (20 mL). Di-tert-butyl dicacbonat (9,50 g, 43,56 mmol) được bổ sung gây nóng và sủi bọt. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng thêm bằng nước (80 mL) sau đó được làm nóng ở 70 °C trong 5 giờ. Khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, nước (100 mL) được bổ sung, kết tủa được gom bằng cách lọc và được rửa kỹ bằng nước. Phần cặn rắn được chiết trong diclometan (100 mL), được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7,4 g, 96%). LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 411,0$.

Bước R1.03: Tổng hợp Di-tert-butyl (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzen-1,3-diyl)biscarbamat. Bình đáy tròn được nạp di-tert-butyl (5-brombenzen-1,3-diyl)biscarbamat (4,00 g, 10,3 mmol), 1,4-dioxan (50 mL), bis(pinacolato)dibor (2,88 g, 11,36 mmol) và kali axetat (3,03 g, 30,9 mmol). Nitơ được sục vào hỗn hợp trong 5 phút, [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,420 g, 0,515 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100 °C trong 20 giờ. Khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được phân bố vào giữa etyl axetat (150 mL) và

nước (20 mL), pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột tinh thể màu vàng nhạt (0,55 g, 12%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 7,75 (t, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 1,50 (s, 18 H), 1,31 (s, 12 H).

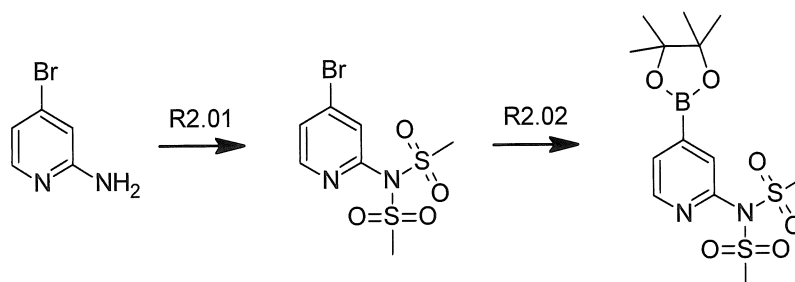
Bước R1.04: Tổng hợp axit 1,3-Diamino-5-benzenboric. Bình đáy tròn được nạp di-*tert*-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzen-1,3-diyl)biscarbamat (1,34 g, 3,08 mmol) và cloroform (10 mL), được làm lạnh đến 0 °C và axit trifloaxetic (2,4 mL, 30,8 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 24 giờ sau đó được cô đến khô. Cặn thô được phân bố vào giữa cloroform (50 mL) và nước (50 mL), pha nước được rửa bằng metanol 10% trong cloroform (50 mL), độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng cách bổ sung natri hydro cacbonat và được rửa bằng diclometan. Pha nước được cô đến khô để tạo ra cặn rắn mà được rửa bằng diclometan, được cho vào metanol, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,50 g, định lượng). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,62 (br. s., 3 H), 7,40 (br. s., 1 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 153,2$.

Bước R1.05: Tổng hợp 5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-benzen-1,3-diamin bình đáy tròn được nạp axit 1,3-diamino-5-benzenboric (0,50 g, 3,30 mmol) và được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (10 mL). 2,3-Dimetyl-2,3-butandiol (0,39 g, 3,30 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và sau đó được làm loãng bằng metanol 1% trong diclometan (50 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt (0,850 g) được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235,2$.

Bước R1.06: Tổng hợp N, N'-5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)(benzen-1,3-diyl)dimetansulfonamit Bình đáy tròn được nạp 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-benzen-1,3-diamin (0,10 g, 0,427 mmol), cloroform (2 mL) và được làm lạnh đến 0 °C. Trietylamin (0,298 mL, 2,14 mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (0,165 mL, 2,14 mmol). Hỗn hợp tạo thành được

khuấy trong 2 giờ, được cô đến khô và phần cặn được phân bổ vào giữa cloroform (50 mL) và nước (50 mL). Pha nước được rửa bằng cloroform (3 x 20 mL), các chất hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô đến khô. Phần cặn rắn được nghiền tinh chế với ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,10 g, 43%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 7,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 2 H), 7,44 (t, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 3,40 (s, 12 H), 1,35 (s, 12 H).

Sơ đồ tổng hợp các chất phản ứng bổ sung để điều chế D4-D18 được thể hiện dưới đây



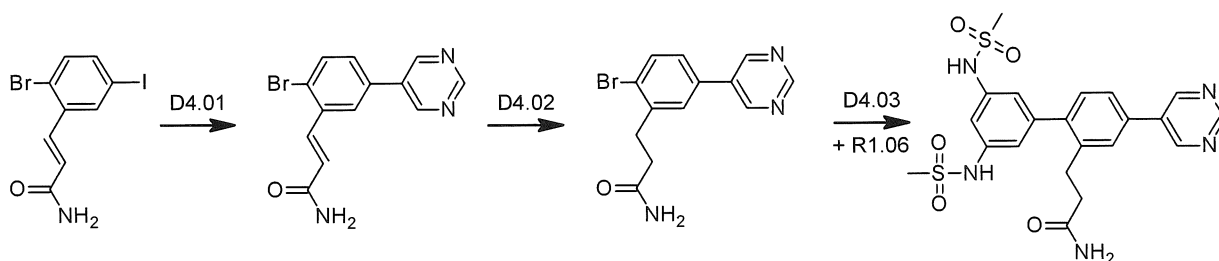
Bước R2.01: Tổng hợp N-(4-Bromopyridin-2-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit.

Bình đáy tròn được nạp 2-amino-4-bromopyridin (1,0 g, 5,78 mmol) và cloroform (10 mL), được làm lạnh đến 0°C và trietylamin (2,41 mL, 17,34 mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (1,34 mL, 17,34 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 0°C , 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được cô đến khô. Dietyl ete (50 mL) được bổ sung và huyền phù được khuấy trong 30 phút và được lọc. Phần cặn rắn được chiết trong diclometan (100 mL), được rửa bằng nước (50 mL), pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (1,3 g) chứa khoảng 15% sản phẩm mono sulfonyl hóa. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330,9$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 352,9$.

Bước R2.02: Tổng hợp N-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit. Lọ vi sóng 20 mL được nạp N-(4-bromopyridin-2-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit (0,500 g, 1,52 mmol), 1,4-dioxan (5 mL), bis(pinacolato)dibo (0,490 g, 1,67 mmol) và kali axetat (0,450 g, 4,56 mmol), và nitor được sục vào hỗn hợp trong 5 phút. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-feroxen] diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,062 g, 0,076 mmol) được bổ sung, lọ này được bịt kín và hỗn hợp được làm nóng ở 90°C trong 12 giờ. Khi làm nguội, etyl

axetat được bổ sung (100 mL), hỗn hợp được chuyển sang phễu tách và được rửa bằng nước (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 0,01 M, pha nước đã kết hợp được chiết lại bằng etyl axetat (2 x 20 mL), các chất hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô đến khô. Cặn thô được rửa bằng etyl axetat/hexan và được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 23%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,62 (dd, $J = 0,9$, 4,7 Hz, 1 H), 7,79 (t, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J = 0,9$, 4,7 Hz, 1 H), 3,65 (s, 6 H), 1,34 (s, 12 H). LCMS (axit boric) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295,0$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 317,0$.

Sơ đồ tổng hợp D4 được thể hiện dưới đây



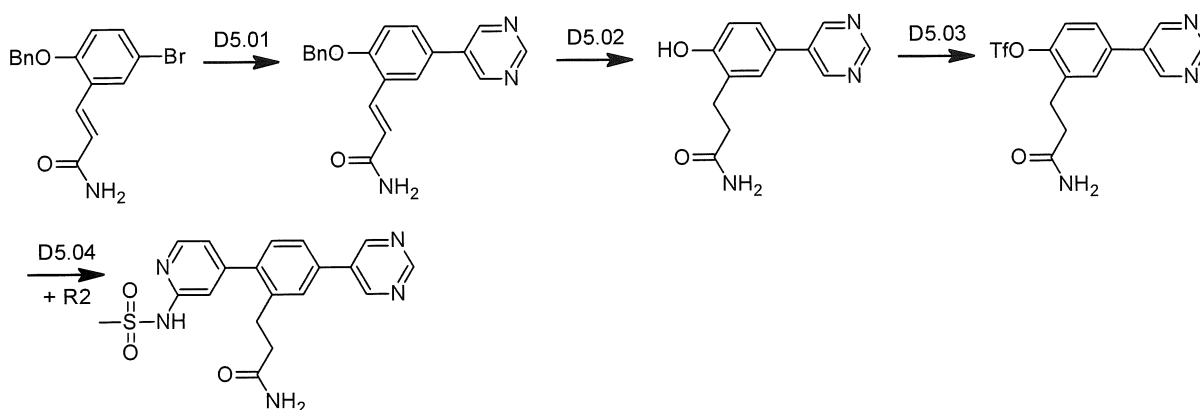
Bước D4.01: Tổng hợp 3-(2-Brom-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)prop-2-enamit. Bình đáy tròn được nạp 3-(2-brom-5-iodophenyl)prop-2-enamit (1,0 g, 1,70 mmol), axit pyrimidin 5-boric (0,211 g, 1,7 mmol), xesi cacbonat (1,11 g, 3,4 mmol), 1,4-dioxan (20 mL) và nước (3,5 mL), và nitơ được sục vào hỗn hợp trong 5 phút. [1,1'-Bis(diphenyl phosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,070 g, 0,08 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng đến điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Khi làm nguội, etyl axetat được bổ sung (50 mL), hỗn hợp được chuyển sang phễu tách và được rửa bằng nước (25 mL). Pha nước được chiết lại bằng etyl axetat (25 mL), các chất hữu cơ được kết hợp, được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô đến khô. Phần cặn được khuấy trong diclometan (50 mL), nguyên liệu rắn được lọc, được rửa bằng diclometan và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu xám (0,167 g, 32%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,23 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 8,11 (d, $J=2,15$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=8,40$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J=8,40$, 2,34 Hz, 1H), 7,70 (d, $J=15,63$ Hz, 1H), 7,56 (bs, 1H), 6,83 (d, $J=15,63$ Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304,1$, 306,1, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 326,0$, 328,0.

Bước D4.02: Tổng hợp 3-(2-Brom-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanamit [phỏng theo Monatshefte fur Chemie; vol. 147; nb. 3; (2016); p. 509 – 521]. Bình đáy tròn với bình ngưng hồi lưu được nạp 3-(2-brom-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)prop-2-enamit (0,200 g, 0,658 mmol), diclometan (10 mL), metanol (10 mL), kali azodicarboxylat (0,639g, 3,29 mmol) và axit axetic (0,188 mL, 3,29 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45-50 °C trong 3 ngày sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng diclometan (50 mL) và nước (50 mL). Hỗn hợp được lắc sau đó lớp hữu cơ tách ra và được chiết tiếp bằng diclometan (50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu (0,147 g, 73%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,20 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 7,78 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,40$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=8,40, 2,34$ Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 6,83 (bs, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,41 - 2,48 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306,0, 308,0, [\text{M}+\text{Na}]^+ = 328,0, 330,0, [\text{M}-\text{H}+\text{CH}_3\text{OOH}]^- = 350,0, 352,1$.

Bước D4.03: Tổng hợp 3-(3',5'-bis((metylsulfonyl)amino)-4-(pyrimidin-5-yl)biphenyl-2-yl)propanamit (D4). Lọ vi sóng trong môi trường nitơ được nạp 3-(2-brom-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanamit (0,147 g, 0,480 mmol), axit 3,5-bis((metylsulfonyl)amino)phenylboric, pinacol este (0,262 g, 0,480 mmol), 1,4-dioxan (5 mL), nước (0,5 mL) và xesi cacbonat (0,626 g, 1,92 mmol). Hỗn hợp được khuấy và được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,020 g, 0,024 mmol) được bổ sung. Bình phản ứng được đầy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng etyl axetat (50 mL) và nước (25 mL). Lớp hữu cơ được điều chỉnh đến độ pH 5-6 bằng dung dịch axit clohydric và hai lớp được trộn đều. Lớp hữu cơ được tách ra và được chiết bằng diclometan / metanol (100 mL hỗn hợp 1:1). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được nghiền tinh chế trong etyl axetat nóng (50 mL) trong 10 phút sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat (3 x 15

mL) và làm khô trong không khí. Chất rắn được nghiền tinh chế trong diclometan / metanol nóng (20 mL hỗn hợp 1:1) theo cách tương tự để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu be (0,058 g, 25%). Dịch lọc từ quá trình nghiền tinh chế thứ hai chứa sản phẩm không tinh khiết mà được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo nhóm thứ hai hợp chất được nêu ở tiêu đề này dưới dạng bột màu be (0,022g, 9%). Nhóm này được làm đồng nhất với mẫu thứ nhất. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,97 (bs, 2H), 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,92 (d, $J=1,56$ Hz, 2H), 6,76 (bs, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,84 (t, $J=7,91$ Hz, 2H), 2,28 - 2,41 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 512,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 488,2$.

Sơ đồ tổng hợp D5 được thể hiện dưới đây:



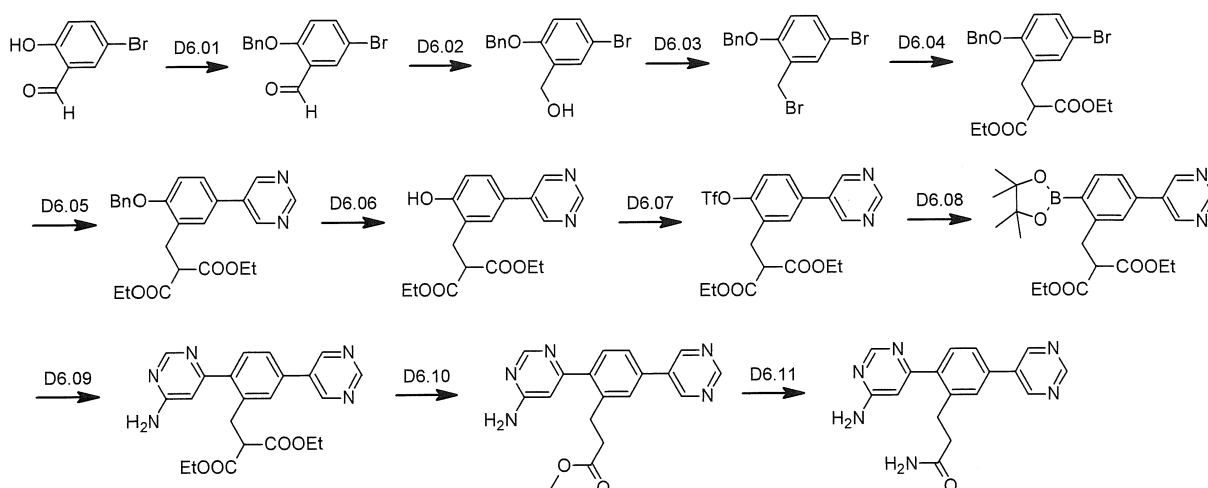
Bước D5.01: Tổng hợp (2E)-3-[2-(Benzyloxy)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl]prop-2-enamit. Bình đáy tròn được nạp (2E)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromophenyl]prop-2-enamit (1,5 g, 4,51 mmol), axit pyrimidin 5-boric (0,671 g, 5,41 mmol), kali cacbonat (1,24 g, 9,0 mmol), 1,4-dioxan (25 mL), etanol (5 mL) và nước (2 mL), và nitơ được sục vào hỗn hợp trong 5 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,26 g, 0,225 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng đến 80 °C trong 12 giờ. Khi làm nguội, etyl axetat (20 mL) được bổ sung, hỗn hợp được lọc, pha hữu cơ được tách, được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô đến khô. Nghiền tinh chế nguyên liệu thô với etyl axetat tạo ra hợp chất được nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (1,15 g, 77%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332,2$.

Bước D5.02: Tổng hợp 3-[2-Hydroxy-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl]propanamit. Bình đáy tròn được nạp (2E)-3-[2-(benzyloxy)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl]prop-2-enamit (0,440 g, 1,33 mmol), metanol (25 mL) và dung dịch nước amoniac 25% (2,5 mL). Paladi 10 % khối lượng trên cacbon (0,044 g) được bổ sung trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được cho ngập trong hydro và được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, và xelit được rửa bằng metanol đang sôi (2 x 50 mL). Dịch lọc được kết hợp, được cô và được phân bố vào giữa diclometan (50 mL) và nước (50 mL). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH 4-5 bằng axit clohydric loãng (dung dịch) và được chiết ngược bằng diclometan (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,025 g, 8%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,00 - 9,06 (m, 2 H), 7,53 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J*=8,30, 2,44 Hz, 1 H), 7,30 (br. s., 1 H), 6,92 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H), 6,79 (br. s., 1 H), 2,80 (t, *J*=7,72 Hz, 2 H), 2,40 (t, *J*=7,81 Hz, 2 H). Pha nước được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn thô màu trắng ngà (0,298 g).

Bước D5.03: Tổng hợp 2-(3-Amino-3-oxopropyl)-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl triflometansulfonat. Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp 3-(2-hydroxy-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanamit (0,323 g, 1,33 mmol), kali cacbonat (0,551 g, 3,98 mmol) và axetonitril (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống < 10 °C trong bồn nước đá và *N*-phenyl bis(triflometansulfonimit) (0,498 g, 1,39 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, được phân bố vào giữa etyl axetat (100 mL) và nước (100 mL). Pha nước được chiết ngược bằng etyl axetat (50 mL), các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / axeton) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,314 g, 63%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,23 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 7,90 - 7,98 (m, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,50, 2,25 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 7,35 (bs, 1H), 6,84 (bs, 1H), 2,96 (t, *J*=7,62 Hz, 2H), 2,51 - 2,57 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 376,0, [M+Na]⁺ = 398,0.

Bước D5.04: Tổng hợp Diethyl (2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat (D5). Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp 2-(3-amino-3-oxopropyl)-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl triflometansulfonat (0,244 g, 0,649 mmol), *N*-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)(pyridin-2-yl)metansulfonamit (0,513 g, 1,36 mmol), kali cacbonat (0,351 g 2,54 mmol), 1,4-dioxan (10,2 mL), etanol (3,9 mL) và nước (3,9 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 2 phút sau đó paladi tetrakis(triphenylphosphin) (0,075 g, 0,652 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân bố vào giữa etyl axetat (75 mL) và nước (30 mL). Hỗn hợp được chuyển sang phễu tách, lớp hữu cơ (pH 6-7) được tách và được để yên trong năm ngày trong thời gian chất rắn kết tủa. Chất rắn được gom bằng cách lọc và được khuấy trong diclometan/metanol (4:1, 50 mL). Chất rắn được gom bằng cách lọc và được rửa bằng metanol (10 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Dịch lọc hữu cơ được cô và chất rắn tạo thành được khuấy trong nước/metanol đang sôi (5:1, 24 mL) và được lọc là hỗn hợp nóng. Dịch lọc được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được để yên trong 18 giờ trong thời gian chất rắn kết tủa (hợp chất nêu ở đề mục này). Dịch lọc còn lại được cô đến khô để thu được mẻ thứ ba của hợp chất nêu ở đề mục này. Các mẫu được làm đồng nhất để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,059 g, 23%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,22 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J*=7,91, 1,86 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,01 (bs, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (bs, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (t, *J*=7,81 Hz, 2H), 2,34 - 2,42 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 398,1, [M+Na]⁺ = 420,1, [M-H]⁻ = 396,1.

Sơ đồ tổng hợp D6 được thể hiện dưới đây



Bước D6.01: Tổng hợp 2-(Benzyloxy)-5-brom-benzaldehyt. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu được nạp 5-brom-2-hydroxybenzaldehyt (10,0 g, 0,050 mol), kali cacbonat (8,94 g, 0,065 mol), axetonitril (100 mL) và benzyl bromua (11,1 g, 0,065 mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 16 giờ sau đó được làm nguội và được cô. Phần cặn được phân bố vào giữa etyl axetat (100 mL) và nước (100 mL) và lớp hữu cơ được tách và được chiết thêm với etyl axetat (100 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô. Dầu được khuấy trong hexan (250 mL) được làm nguội trong bồn nước đá trong 1 giờ và chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc trong chân không, được rửa bằng hexan (3 x 25 mL) và được làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (10,5 g, 73%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10,46 (s, 1H), 7,95 (d, $J=2,54$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=8,89$, 2,64 Hz, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 5H), 6,95 (d, $J=8,99$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 313,0, 315,0$.

Bước D6.02: Tổng hợp Benzyl 4-brom-2-(hydroxymetyl)phenyl ete. Bình đáy tròn được lắp được nạp 2-(benzyloxy)-5-brom-benzaldehyt (10,5 g, 0,036 mol) và metanol (200 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được làm nguội trong bồn nước đá trong 20 phút sau đó natri bohydrua (1,51 g, 0,040 mol) được bổ sung từng phần đồng thời bay hơi khí. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1-2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến gần khô và phần cặn được phân bố vào giữa etyl axetat (150 mL) và dung dịch natri bicacbonat (150 mL). Pha nước được tách ra và được chiết tiếp bằng etyl axetat (100 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước

muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (10,6 g, 100%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7,46 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 4H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 6,81 (d, $J=8,79$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,70 (d, $J=6,25$ Hz, 2H), 2,17 (t, $J=6,45$ Hz, 1H). LCMS $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+ = 275,0, 277,0, [\text{M}+\text{Na}]^+ = 315,0, 317,0$.

Bước D6.03: Tổng hợp Benzyl 4-brom-2-(brommetyl)phenyl ete. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp benzyl 4-brom-2-(hydroxymetyl)phenyl ete (10,6 g, 0,036 mol) và toluen khan (110 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được làm nguội trong bồn nước đá trong 20 phút sau đó phospho tribromua (11,3 g, 0,042 mol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và làm nguội trong bồn nước đá trong 20 phút sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 1,5 giờ và được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Nước (110 mL) được bổ sung vào hỗn hợp mà được khuấy trong 15 phút sau đó được chuyển sang phễu tách với etyl axetat (50 mL) và được lắc mạnh. Lớp hữu cơ được tách ra và được chiết tiếp bằng etyl axetat (50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu tối màu (12,4 g, 96%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 6,79 (d, $J=8,79$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,52 (s, 2H). GCMS $m/z = 354, 356, 358$.

Bước D6.04: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-(5-brom-2-(phenylmetoxy)benzyl)propandioat. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp diethyl malonat (5,52 g, 0,034 mol) và 1,2-dimetoxyetan (50 mL). Natri hydrua (1,26 g thể phân tán 60% trong dầu, 0,032 mol) được bổ sung từng phần vào dung dịch được khuấy đồng thời bay hơi mạnh. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút sau đó dung dịch 4-brom-2-(brommetyl)-1-(phenylmetoxy)benzen (10,2 g, 0,029 mol) trong 1,2-dimetoxyetan (50 mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 24 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được làm dừng phản ứng bằng nước (50 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL) và các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie

sulfat), được lọc và được cô. Dầu được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (11,3 g, 90%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 6,75 (d, $J=8,40$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 4H), 3,83 (t, $J=7,82\text{Hz}$, 1H), 3,21 (d, $J=7,62$ Hz, 2H), 1,16 - 1,23 (m, 6 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435,0, 437,0, [\text{M}+\text{Na}]^+ = 457,0, 459,0$.

Bước D6.05: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-(2-(phenylmetoxy)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nito được nạp 1,3-dietyl 2-(5-brom-2-(phenylmetoxy)benzyl)propandioat (7,37 g, 16,9 mmol), axit pyrimidin-5-boric (2,73 g, 22,0 mmol), kali cacbonat (7,02 g, 50,7 mmol), toluen (290 mL), etanol (185 mL) và nước (105 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nito vào hỗn hợp trong 10 phút sau đó paladi tetrakis(triphenylphosphin) (1,96 g, 1,69 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 2,5 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được làm loãng bằng etyl axetat (100 mL) và được chuyển sang phễu tách. Sau khi lắc mạnh, lớp hữu cơ (độ pH ~ 10) được tách ra và được chiết tiếp bằng etyl axetat (100 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (3 x 100 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô. Dầu thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu hổ phách sẫm (3,18 g, 43%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,30 - 7,49 (m, 7H), 7,02 (d, $J=8,21$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,06 - 4,20 (m, 4H), 3,92 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 3,34 (d, $J=7,62$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J=7,13$ Hz, 6H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435,2, [\text{M}+\text{Na}]^+ = 457,1$.

Bước D6.06: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-(2-hydroxy-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat. Bình đáy tròn trong môi trường nito được nạp 1,3-dietyl 2-(2-(phenylmetoxy)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat (0,659 g, 1,52 mmol) và etyl axetat (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nito vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó paladi 10% trên cacbon (0,066 g) được bổ sung sau đó là trietylamin (0,211 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở 45°C trong 3 ngày sau đó được lọc qua xelit. Xelit được rửa bằng etyl axetat (3 x 15 mL) và dịch lọc được kết hợp và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu kem (0,471 g, 90%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,37 (dd, $J=8,21,$

2,34 Hz, 1H), 7,34 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,21$ Hz, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,78 (t, $J=7,03$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J=7,03$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J=7,13$ Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+ = 345,2, [M+Na]^+ = 367,1$.

Bước D6.07: Tổng hợp 1,3-Diethyl 2-(((2-triflometyl)sulfonyl)oxo)-5-(pyrimidin-5-yl)-benzyl)propandioat. Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp 1,3-diethyl 2-(2-hydroxy-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat (0,471 g, 1,37 mmol), kali cacbonat (0,388 g, 2,80 mmol) và axetonitril (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống < 10 °C trong bồn nước đá và *N*-phenyl bis(triflometansulfonimit) (0,513 g, 1,44 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 4,5 giờ hỗn hợp phản ứng được tải trực tiếp lên trên silic đioxit, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (0,614 g, 94%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,59 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 4H), 3,76 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+ = 477,1, [M+Na]^+ = 499,0$.

Bước D6.08: Tổng hợp 1,3-Diethyl 2-(5-(pyrimidin-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)propandioat. Lọ vi sóng được nạp 1,3-diethyl 2-(((2-triflometyl)sulfonyl)oxo)-5-(pyrimidin-5-yl)-benzyl)propandioat (0,600 g, 1,26 mmol), bis(pinacolato)dibor (0,800 g, 3,15 mmol), kali axetat (0,371 g, 3,78 mmol) và 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,103 g, 0,126 mmol) được bổ sung. Bình phản ứng được đậy nắp và hỗn hợp được làm nóng ở 105 °C trong 3 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố vào giữa etyl axetat (25 mL) và nước (25 mL) và pha nước được điều chỉnh đến độ pH > 10 bằng dung dịch natri cacbonat. Các chất hữu cơ được gom, được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô. Dầu thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu hồng (0,457 g, 80%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,95 (d, $J=8,40$ Hz, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 4,09 - 4,20 (m, 4H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 3,54 (d, $J=7,62$ Hz, 2H), 1,37 (s, 12H), 1,16 - 1,22 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+ = 455,2$

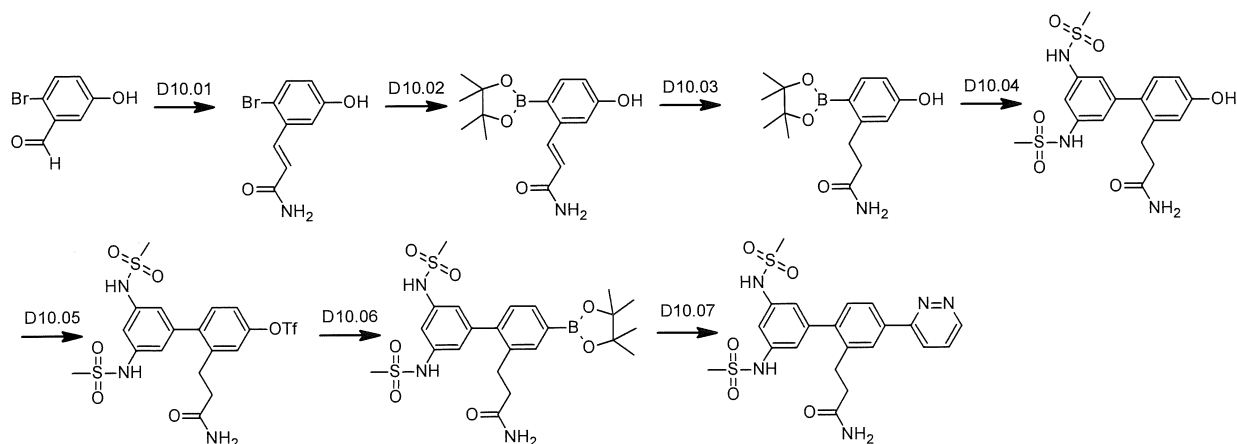
Bước D6.09: Tổng hợp 1,3-Diethyl 2-(2-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp 1,3-diethyl 2-(5-(pyrimidin-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)propandioat (0,577 g, 1,27 mmol), 4-amino-6-Clopyrimidin (0,181g 1,40 mmol), kali cacbonat (0,351g 2,54 mmol), 1,4-dioxan (4 mL), ethanol (1 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 2 phút sau đó paladi tetrakis(triphenylphosphin) (0,146g, 0,127 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân bố vào giữa etyl axetat (100 mL) và nước (25 mL). Các chất hữu cơ được gom, được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,093g, 17%) (LCMS $[M+H]^+ = 422,2$) dưới dạng hỗn hợp phức với etyl 3-(2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanoat (LCMS $[M+H]^+ = 350,2$). Dung dịch rửa được kết hợp và được axit hóa đến độ pH ~3 bằng axit clohydric 2M, sau đó được chiết bằng diclometan/metanol (9:1, 3 x 25 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô để thu được phần cặn (0,202 g) chứa axit 2-(2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)-3-etoxy-3-oxopropanoic (LCMS $[M+H]^+ = 394,1$), hợp chất được nêu ở tiêu đề này và các tạp chất khác. Nước rửa có tính axit được cô đến khô và phần cặn được chiết bằng etyl axetat/metanol (9:1, 2 x 25 mL). Các chiết phẩm được kết hợp và được cô để thu được phần cặn (0,228 g) chứa axit (2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioic (LCMS $[M+H]^+ = 366,1$), axit 2-(2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)-3-etoxy-3-oxopropanoic (LCMS $[M+H]^+ = 394,1$) và các tạp chất khác. Phần cặn chứa hợp chất được nêu ở tiêu đề này và các chất tương tự được thủy phân khác được kết hợp và được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước D6.10: Tổng hợp Metyl 3-(2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanoat. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu được nạp 1,3-diethyl 2-(2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat (0,523 g, 1,24 mmol) và axit sulfuric (5 mL dung dịch nước 2M). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện

hồi lưu trong 24 giờ sau đó được làm nguội và được cô từ metanol (150 mL) ba lần. Phần cặn được khuấy trong metanol ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô. Phần cặn được phân bố vào giữa etyl axetat (100 mL) và dung dịch natri bicacbonat (50 mL) với sự thoát khí. Các chất hữu cơ được gom và lớp nước có tính bazơ được chiết tiếp bằng etyl axetat (50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,075 g, 18%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,17 - 9,23 (m, 3H), 8,43 (d, $J=0,98$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=7,91$, 1,86 Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,52 (d, $J=1,17$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,04 (t, $J=7,91$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J=8,01$ Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,2$.

Bước D6.11: Tổng hợp 3-(2-(6-Aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanamit (D6). Lọ vi sóng được nạp metyl 3-(2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanoat (0,075 g, 0,224 mmol) và dung dịch amoniac (5 mL 7N trong metanol). Bình được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60 °C trong 5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được tải trực tiếp lên silic đioxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu hồng (0,051 g, 71%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,40 - 8,46 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,73 (dd, $J=8,01$, 1,76 Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,26 (bs, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,74 (bs, 1H), 6,52 (d, $J=1,17$ Hz, 1H), 2,95 - 3,02 (m, 2H), 2,36 - 2,43 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321,1$.

Sơ đồ tổng hợp D10 được thể hiện dưới đây



Bước D10.01: Tổng hợp 3-(2-Brom-5-hydroxyphenyl)prop-2-enamit [phỏng theo Monatshefte für Chemie; vol. 147; nb. 3; (2016); p. 509 – 521]. Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp (2-amino-2-oxoethyl)(triphenyl)phosphoni clorua (3,70 g, 10,4 mmol) và metanol (40 mL) và dung dịch được làm nguội trong bồn nước đá. Kali *tert*-butoxit (1,17 g, 10,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. 2-Brom-5-hydroxybenzaldehyt (1,99 g, 9,90 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút được làm nguội trong bồn nước đá sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng nước (125 mL) và được điều chỉnh đến độ pH <4 bằng dung dịch axit clohydric. Lớp hữu cơ được chiết bằng diclometan (100 mL) và các chất hữu cơ được gom và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gồm dính màu tối (2,30 g, 96%) chứa cả hai chất đồng phân *E* và *Z* với tỷ lệ khoảng 1:0,3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,88 (s, 1H), 9,64 (s, 0,3H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 1,3H), 7,36 (d, *J*=8,8 Hz, 0,3H), 7,22 (bs, 1,3H), 7,11 - 7,03 (m, 1,3H), 7,00 (d, *J*=2,9 Hz, 0,3H), 6,76 (dd, *J*=2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 0,6H), 6,52 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 6,09 (d, *J*=15,6 Hz, 0,3H). LCMS [M+H]⁺ = 242,1, 244,1, [M+Na]⁺ = 264,0, 266,0, [M-H]⁻ = 240,0, 242,0.

Bước D10.02: Tổng hợp 3-(5-Hydroxy-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)prop-2-enamit. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp 3-(2-brom-5-hydroxyphenyl)prop-2-enamit (8,83 g, 0,036 mol), bis(pinacolato)dibor (10,2 g, 0,040 mol), kali axetat (14,3 g, 0,146 mol) và dimetylsulfoxit khan (250 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ qua hỗn hợp trong 10 phút. [1,1'-Bis(diphenyl-phosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (4,25 g, 0,005 mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và nước (600 mL) được bổ sung. Độ pH của lớp hữu cơ được điều chỉnh đến pH <2 bằng dung dịch axit clohydric sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 x 500 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (250 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (5,57 g, 53%) là

hỗn hợp của các chất đồng phân E và Z với tỷ lệ khoảng 2:1. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8,36 (d, $J=16,22$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,21$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,21$ Hz, 0,5H), 7,10 (d, $J=2,15$ Hz, 1,5H), 7,00 (s, 0,5H), 6,84 (dd, $J=8,21, 2,34$ Hz, 1,5H), 6,41 (d, $J=15,63$ Hz, 0,5H), 6,32 (d, $J=16,02$ Hz, 1H), 1,35 (s, 18H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 312,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 288,2$.

Bước D10.03: Tổng hợp 3-(5-Hydroxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propenamit. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp 3-(5-hydroxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)prop-2-enamit (5,57 g, 0,019 mol) và etanol (250 mL). Dung dịch được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 10 phút sau đó paladi 10% trên cacbon (0,56 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong môi trường hydro qua đêm sau đó được lọc nóng qua tầng xelit và phần cặn được rửa bằng etanol (3 x 50 mL). Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (3,54 g, 63%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,60 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,11 (bs, 1H), 6,66 (bs, 1H), 6,59 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J=8,11, 2,44$ Hz, 1H), 2,94 (t, $J=7,82$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J=7,82$ Hz, 2H), 1,27 (s, 12H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 314,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 290,1$.

Bước D10.04: Tổng hợp 3-(4-Hydroxy-3',5'-bis((metylsulfonyl)amino)biphenyl-2-yl)propenamit. Lọ vi sóng được nạp 3-(5-hydroxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit (0,312 g, 1,07 mmol), N,N' -(5-brombenzen-1,3-diyl)bis(N -(metylsulfonyl)metansulfonamit (0,562 g, 1,13 mmol), kali cacbonat (0,889 g, 6,43 mmol), N,N -dimetylformamit (12 mL) và nước (1,6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,088 g, 0,107 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 105°C trong 1 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng nước (10 mL). Độ pH được điều chỉnh đến pH <4 bằng dung dịch axit clohydric sau đó hỗn hợp được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gồm màu hổ phách (0,334 g, 73%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,45 (bs, 1H), 7,20 (bs, 1H), 7,11 (t, $J=2,05$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=8,21$ Hz, 1H),

6,82 (d, $J=1,95$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J=2,54$ Hz, 2H), 6,66 (dd, $J=8,21, 2,54$ Hz, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+ = 428,1$, $[M+Na]^+ = 450,0$, $[M-H]^- = 426,0$.

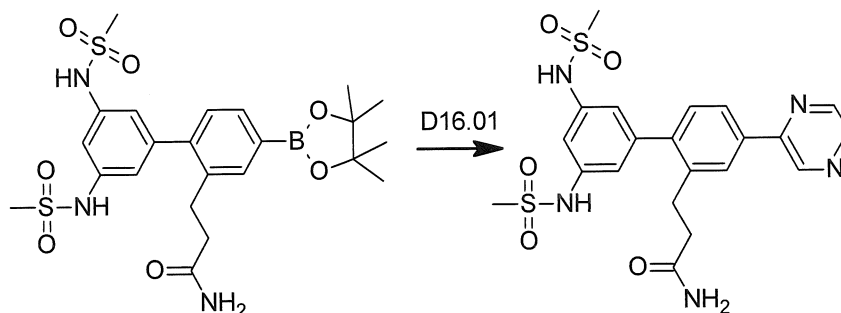
Bước D10.05: Tổng hợp 3-(3-Amino-3-oxopropyl)-3',5'-bis((metylsulfonyl)amino)biphenyl triflometansulfonat. Bình đáy tròn được nạp 3-(4-hydroxy-3',5'-bis((metylsulfonyl)-amino)biphenyl-2-yl)propanamit (0,796 g, 1,86 mmol), *N,N*-dimetylformamit (30 mL), axetonitril (50 mL) và kali cacbonat (2,06 g, 14,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút sau đó là *N*-phenyl bis(triflometansulfonimit) (0,698 g, 1,96 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó được cô. Phần cặn được phân bố vào giữa diclometan / metanol (5:1, 100 mL) và nước (50 mL). Lớp hữu cơ được điều chỉnh đến độ pH ~4 bằng dung dịch axit clohydric và các lớp được trộn đều. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng diclometan / metanol (5:1, 100 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. *N,N*-dimetylformamit dư được loại bỏ bằng cách cô hỗn hợp từ xylen (150 mL) và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu trắng ngà (0,513 g, 49%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,96 (s, 2H), 7,45 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,23 (bs, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,85 (d, $J=1,95$ Hz, 2H), 6,77 (bs, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,73 - 2,82 (m, 2H), 2,23 - 2,31 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+ = 560,0$, $[M+H]^+ = 582,0$, $[M-H]^- = 558,0$.

Bước D10.06: Tổng hợp 3-(3',5'-Bis((metylsulfonyl)amino)-1-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-3-yl)propenamit. Lọ vi sóng được nạp 3-(3-amino-3-oxopropyl)-3',5'-bis((metylsulfonyl)amino)-biphenyl triflometansulfonat (0,507 g, 0,906 mmol), bis(pinacolato)dibor (0,230 g, 0,906 mmol), 1,4-dioxan khan (10 mL) và kali axetat (0,445 g, 4,53 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 2 phút sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,074 g, 0,091 mmol) được bổ sung. Lọ này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 105 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng diclometan / metanol (5:1, 25 mL). Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH ~4 bằng dung dịch axit clohydric sau đó được

lọc. Phần cặn được rửa bằng diclometan / metanol (5:1, 75 mL) và dịch lọc được kết hợp, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu trắng ngà (0,324 g, 67%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,91 (bs, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, $J=7,42$ Hz, 1H), 7,22 (bs, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 6,80 - 6,90 (m, 2H), 6,72 (bs, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 2,15 - 2,26 (m, 2H), 1,31 (s, 12H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538,2$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560,2$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 536,2$.

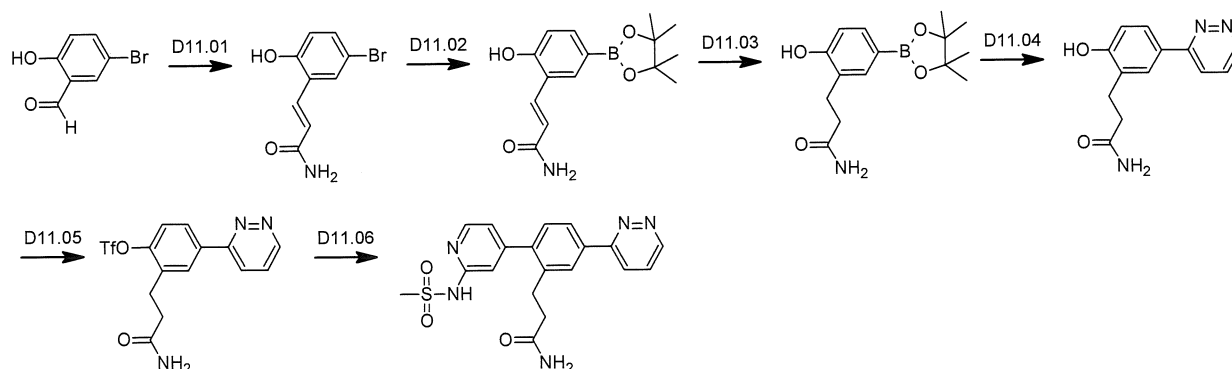
Bước D10.07: Tổng hợp 3-(3',5'-bis((metylsulfonyl)amino)-1-(pyridazin-3-yl)biphenyl-3-yl)propanamit (D10). Lọ vi sóng được nạp 3-(3',5'-bis((metylsulfonyl)amino)-1-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-3-yl)propanamit (0,100 g, 0,186 mmol), 3-brompyridazin (0,030 g, 0,186 mmol), kali cacbonat (0,129 g, 0,930 mmol), *N,N*-dimetylformamit (2 mL) và nước (0,26 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 2 phút sau đó [1,1'-bis(diphenyl-phosphino)feroxen]-diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,015 g, 0,019 mmol) được bổ sung và lọ này được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 105 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng diclometan / metanol (5:1, 25 mL). Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH 5-6 bằng dung dịch axit clohydric sau đó được lọc. Phần cặn được rửa bằng diclometan / metanol (5:1, 50 mL) và dịch lọc được kết hợp, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu tối (0,029 g, 32%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,95 (s, 2H), 9,24 (dd, $J=4,88$, 1,56 Hz, 1H), 8,26 (dd, $J=8,69$, 1,47 Hz, 1H), 8,15 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,01$, 1,95 Hz, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 7,37 (d, $J=7,82$ Hz, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,19 (t, $J=1,95$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=1,95$ Hz, 2H), 6,75 (bs, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,82 - 2,90 (m, 2H), 2,30 - 2,38 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 512,0$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 488,1$.

Sơ đồ tổng hợp D16 được thể hiện dưới đây



Bước D16.01: Tổng hợp 3-(3',5'-Bis((methylsulfonyl)amino)-1-(pyrazin-2-yl)biphenyl-3-yl)propanamit (D16). Được điều chế theo Bước D10.07 bằng cách sử dụng 2-Clopyrazin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu tối (0,038 g, 39%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,96 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,64 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (d, $J=1,76$ Hz, 2H), 6,75 (bs, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,33 (t, $J=7,91$ Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 512,0$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 488,1$.

Sơ đồ tổng hợp D11 được thể hiện dưới đây



Bước D11.01: Tổng hợp 3-(5-Brom-2-hydroxyphenyl)prop-2-enamit [Phỏng theo Monatshefte für Chemie; vol. 147; nb. 3; (2016); p. 509 – 521]. Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp (2-amino-2-oxoethyl)(triphenyl)phosphoni clorua (5,70 g, 16,0 mmol) và metanol (60 mL) và dung dịch được làm nguội trong bồn nước đá. Kali *tert*-butoxit (1,80 g, 16,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. 2-Brom-5-hydroxybenzaldehyt (3,07 g, 15,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút được làm nguội trong bồn nước đá sau đó được làm ấm đến

nhệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng diclometan (200 mL) và được khuấy trong 20 phút sau đó được lọc. Phần cặn được rửa bằng diclometan / metanol (~5/1, 50 mL) và dịch lọc được gom và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu kem (3,11 g, 84%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,35 (s, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (bs, 1H), 7,33 (dd, $J=8,69$, 2,44 Hz, 1H), 7,05 (bs, 1H), 6,86 (d, $J=8,79$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=16,02$ Hz, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242,0$, 244,0, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 263,9$, 265,9, $[\text{M}-\text{H}]^- = 240,0$, 242,0.

Bước D11.02: Tổng hợp 3-(2-Hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)prop-2-enamit. Ba lọ vi sóng trong đó mỗi lọ được nạp 3-(5-brom-2-hydroxyphenyl)prop-2-enamit (1,04 g, 4,30 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,20 g, 4,73 mmol), kali axetat (1,69 g, 17,2 mmol) và 1,4-dioxan khan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,351 g, 0,430 mmol) được bổ sung và mỗi hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 105 °C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được gom và được lọc. Phần cặn được rửa bằng diclometan / metanol (5:1, 250 mL) và dịch lọc được gom và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (2,22 g, 60%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 (d, $J=1,37$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=16,02$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=8,01$, 1,56 Hz, 2H), 6,99 (bs, 1H), 6,89 (d, $J=8,21$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=16,02$ Hz, 1H), 1,28 (s, 12H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 288,1$.

Bước D11.03: Tổng hợp 3-(2-Hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propenamit [Phòng theo Monatshefte für Chemie; vol. 147; nb. 3; (2016); p. 509 – 521]. Bình đáy tròn được nạp 3-(2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)prop-2-enamit (2,12 g, 7,33 mmol), diclometan (50 mL), metanol (50 mL), kali azodicarboxylat (8,55 g, 44,1 mmol) và axit axetic băng (5,28 g, 87,9 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tải trực tiếp lên silic đioxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng tinh thể rắn màu cam nhạt

(0,982 g, 46%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,39 (d, $J=1,56$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=8,01$, 1,76 Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H), 6,71 - 6,80 (m, 2H), 2,71 (t, $J=7,81$ Hz, 2H), 2,26 - 2,34 (m, 2H), 1,26 (s, 12H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 314,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 290,2$.

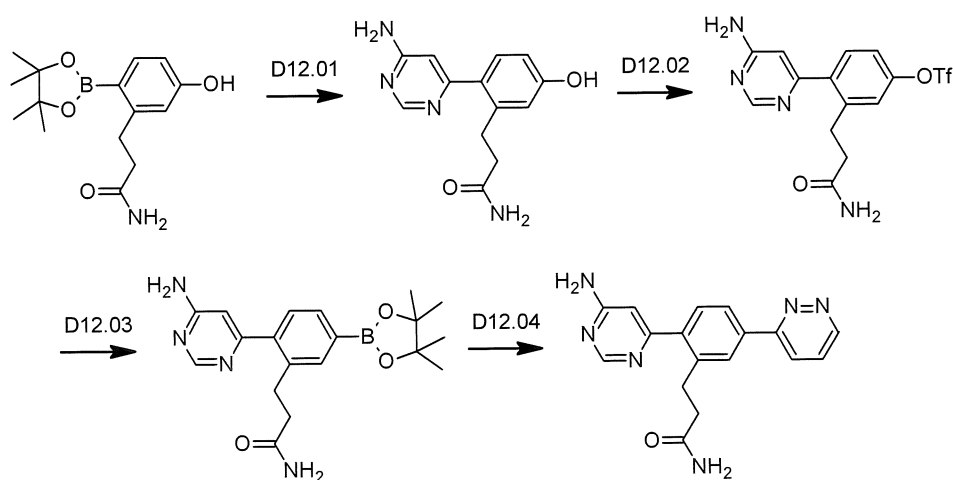
Bước D11.04: Tổng hợp 3-(2-Hydroxy-5-(pyridazin-3-yl)phenyl)propenamit. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp 3-(2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit (0,982 g, 3,37 mmol), 3-brompyridazin (0,590 g, 3,71 mmol), xesicacbonat (3,30 g, 10,1 mmol), 1,4-dioxan (50mL) và nước (9 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,275 g, 0,337 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 3 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng diclometan / metanol (5:1, 50 mL) và được lọc. Phần cặn được rửa bằng diclometan / metanol (5:1, 50 mL), dịch lọc được gom và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu đậm (0,124 g, 15%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,90 (s, 1H), 9,10 (dd, $J=4,79$, 1,47 Hz, 1H), 8,07 (dd, $J=8,69$, 1,47 Hz, 1H), 7,93 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=8,40$, 2,34 Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=8,60$, 4,88 Hz, 1H), 7,32 (bs, 1H), 6,93 (d, $J=8,40$ Hz, 1H), 6,77 (bs, 1H), 2,82 (t, $J=7,72$ Hz, 2H), 2,36 - 2,44 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 266,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 242,2$.

Bước D11.05: Tổng hợp 2-(3-Amino-3-oxopropyl)-4-(pyridazin-3-yl)phenyltriflometansulfonat. Bình đáy tròn được nạp 3-(2-hydroxy-5-(pyridazin-3-yl)phenyl)propanamit (0,124 g, 0,510 mmol), axetonitril (25 mL) và kali cacbonat (0,282 g, 2,04 mmol). *N*-Phenyl bis(triflometansulfonimide) (0,191 g, 0,535 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu đậm (0,119 g, 62%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,27 (dd, $J=4,88$, 1,56 Hz, 1H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,17 (dd, $J=8,79$, 2,34 Hz, 1H), 7,84 (dd, $J=8,60$, 4,88 Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,60$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,21$

Hz, 1H), 6,83 (bs, 1H), 2,99 (t, $J=7,62$ Hz, 2H), 2,51 - 2,55 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+ = 376,0$, $[M+Na]^+ = 398,0$, $[M+HCO_2H-H]^- = 420,0$.

Bước D11.06: Tổng hợp 3-(2-(2-((Metylsulfonyl)amino)pyridin-4-yl)-5-(pyridazin-3-yl)phenyl)propanamit (D11). Lọ vi sóng được nạp 2-(3-amino-3-oxopropyl)-4-(pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (0,119 g, 0,317 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl)-*N*-(metylsulfonyl)metansulfonamit (0,131 g, 0,349 mmol), kali cacbonat (0,088 g, 0,634 mmol), 1,4-dioxan (6,7 mL), ethanol (1,7 mL) và nước (1,7 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0) (0,037 g, 0,032 mmol) được bổ sung và lọ này được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 105 °C trong 3 giờ trong lò vi sóng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng diclometan / metanol (5:1, 50 mL). Hỗn hợp (độ pH ~7) được lọc và phần cặn được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,056 g, 44%). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,25 (dd, $J = 1,6, 4,9$ Hz, 1H), 8,32 (bs, 1H), 8,27 (dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 1,8, 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 4,9, 8,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (bs, 1H), 7,07 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (bs, 1H), 3,33 (bs, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,37 (dd, $J = 7,0, 9,0$ Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+ = 398,1$, $[M+Na]^+ = 420,1$, $[M-H]^- = 396,1$.

Sơ đồ tổng hợp D12 được thể hiện dưới đây



Bước D12.01: Tổng hợp 3-(2-(6-Aminopyrimidin-4-yl)-5-hydroxyphenyl)propanamit. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp 3-(5-hydroxy-2-(pinacolboran)phenyl)propanamit (1,17 g, 4,02 mmol), 4-amino-6-Clopyrimidin (0,573 g, 4,42 mmol), xesicacbonat (3,93 g, 12,0 mmol), 1,4-dioxan (50mL) và nước (9 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,328 g, 0,402 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85 °C trong 3 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng etyl axetat (100 mL) và nước (100 mL) và pha nước được điều chỉnh đến độ pH 4 bằng dung dịch axit clohydric. Các chất hữu cơ được gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Lớp hữu cơ được cô đến khô và phần cặn được chiết bằng diclometan / metanol (1:1, 2 x 50 mL). Các chất hữu cơ được cô để tạo ra mẻ thứ hai của sản phẩm thô mà được kết hợp với mẻ thứ nhất và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất bán rắn màu nâu (0,743 g, 72%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,87 (bs, 1H), 8,55 (bs, 1H), 7,75 (bs, 2H), 7,41 (bs, 1H), 7,18 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 6,63 - 6,90 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 2,81 (t, *J*=7,62 Hz, 2H), 2,35 (t, *J*=7,81 Hz, 2 H). LCMS [M+H]⁺ = 259,1, [M-H]⁻ = 257,2.

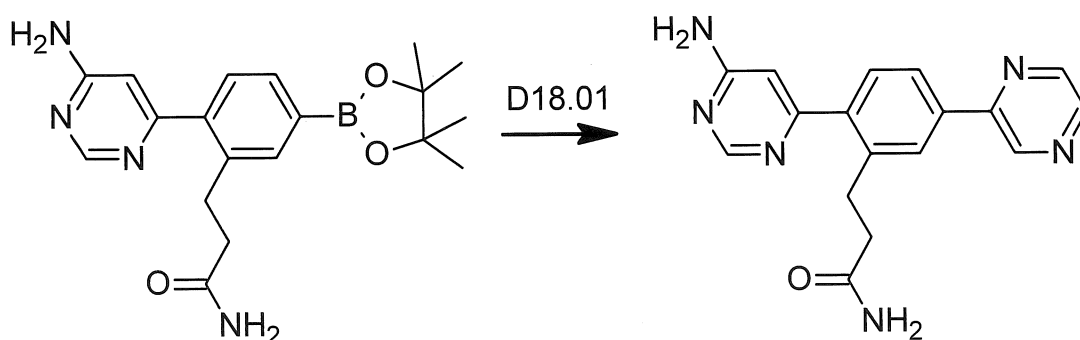
Bước D12.02: Tổng hợp 3-(3-Amino-3-oxopropyl)-4-(6-aminopyrimidin-4-yl)phenyl triflometansulfonat. Bình đáy tròn được nạp 3-(2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-hydroxyphenyl)propanamit (0,769 g, 2,98 mmol), axetonitril (50 mL) và *N,N*-dimetylformamit (25 mL). Kali cacbonat (1,23 g, 8,93 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bồn nước đá trong 15 phút. *N*-phenyl bis(triflometansulfonimit) (1,12 g, 3,13 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng từ từ trong vài giờ sau đó được làm nóng ở 50 °C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được cô, etyl axetat (250 mL) được bổ sung và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được cô, sau đó được cô lại từ xylen (2 x 150 mL). Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng sáp màu nâu (0,689 g, 59%). ¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,42 (d, $J=0,98$ Hz, 1H), 7,38 - 7,50 (m, 3H), 7,26 (bs, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,75 (bs, 1H), 6,48 (d, $J=1,17$ Hz, 1H), 2,92 (t, $J=7,81$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J=7,72$ Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+ = 391,1$, $[M-H]^- = 389,0$.

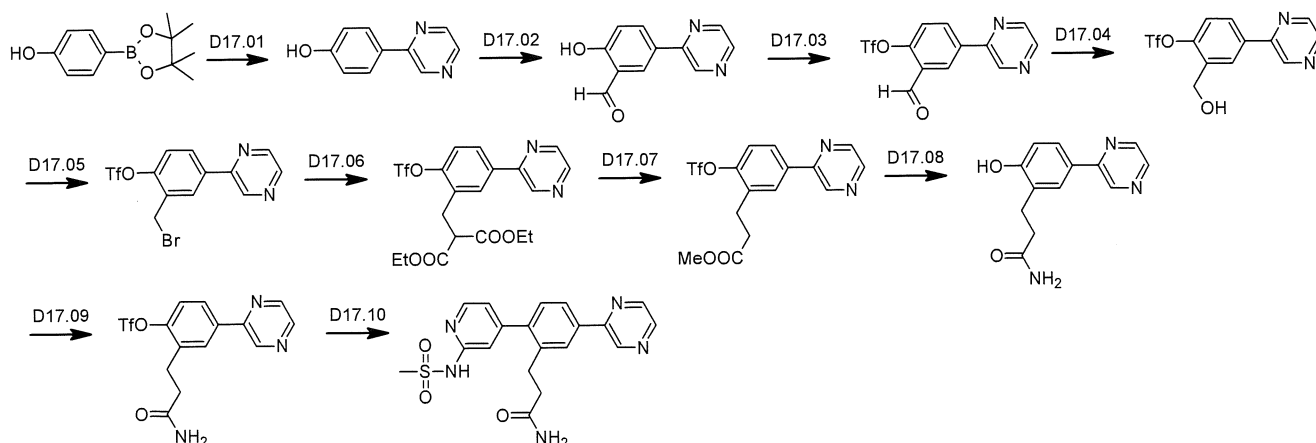
Bước D12.03: Tổng hợp 3-(2-(6-Aminopyrimidin-4-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-propanamit Lọ vi sóng được nạp 3-(3-amino-3-oxopropyl)-4-(6-aminopyrimidin-4-yl)phenyl triflometansulfonat (0,639 g, 1,64 mmol), bis(pinacolato)dibor (1,04 g, 4,09 mmol), kali axetat (0,482 g, 4,91 mmol), và 1,4-dioxan khan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,134 g, 0,164 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 105°C trong 1 giờ trong lò vi sóng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc và phần cặn được rửa bằng diclometan / metanol (4:1, 2 x 50 mL). Dịch lọc được kết hợp và được cô và phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,442 g, 73%). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,40 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,28 (d, $J=7,62$ Hz, 1H), 7,24 (bs, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,69 (bs, 1H), 6,45 (d, $J=1,17$ Hz, 1H), 2,84 - 2,93 (m, 2H), 2,24 - 2,33 (m, 2H), 1,31 (s, 12H). LCMS $[M+H]^+ = 369,3$.

Bước D12.04: Tổng hợp 3-(2-(6-Aminopyrimidin-4-yl)-5-(pyridazin-3-yl)phenyl)propanamit (D12). Lọ vi sóng được nạp 3-(2-(6-aminopyrimidin-4-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit (0,224 g, 0,608 mmol), 3-brompyridazin (0,106 g, 0,669 mmol), xesicacbonat (0,595 g, 1,82 mmol), 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1,8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào trong hỗn hợp trong 2 phút sau đó [1,1'-bis(diphenyl-phosphino)feroxen]-diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,050 g, 0,061 mmol) được bổ sung và lọ này được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 105 °C trong 80 phút trong lò vi sóng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (25 mL) sau đó là diclometan / metanol (5:1, 2 x 25 mL). Dịch lọc được kết hợp, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu đỏ

Sơ đồ tổng hợp D18 được thể hiện dưới đây



Sơ đồ tổng hợp D17 được thể hiện dưới đây



Bước D17.01: Tổng hợp 4-(Pyrazin-2-yl)phenol. Bình đáy tròn trong môi trường nito được nạp axit 4-hydroxyphenylboric (10,0 g, 0,045 mol), 2-Clopyrazin (6,25 g, 0,0545 mol) và xesi cacbonat (29,58 g, 0,0908 mol), 1,4-dioxan (90 mL) và nước (10 mL). [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (1,85 g, 2,27 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, được làm loãng bằng etyl axetat (100 mL), được lọc và được chuyển sang phễu tách. Pha nước được tách, được rửa bằng etyl axetat (100 mL) và diclometan (100 mL). Các chiết phẩm hữu cơ được kết hợp được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô. Nguyên liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu xám (7,1 g, hiệu suất 91%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,91 (s, 1 H), 9,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,63 (dd, $J = 1,6, 2,4$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,03 - 7,96 (m, 2 H), 6,94 - 6,87 (m, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173,1$

Bước D17.02: Tổng hợp 2-Hydroxy-5-(pyrazin-2-yl)benzaldehyt. Bình đáy tròn được nạp 4-(pyrazin-2-yl)phenol (4,3 g, 25,0 mmol) và axit trifloaxetic (50 mL). Hexamin (5,26g, 37,5 mmol) được bổ sung từng phần và dung dịch được làm nóng trong điều kiện hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, được làm loãng bằng nước (200 mL), được khuấy trong 30 phút và được chuyển sang phễu tách. Diclometan (200 mL) được bổ sung, pha hữu cơ được tách, được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu xám (2,11 g, 42%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 11,20 (s, 1 H), 10,04 (d, $J = 0,6$ Hz, 1 H), 9,06 - 9,01 (m, 1 H), 8,65 - 8,60 (m, 1 H), 8,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 8,22 (dd, $J = 2,1, 8,9$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201,1$.

Bước D17.03: Tổng hợp 2-Formyl-4-(pyrazin-2-yl)phenyl triflometansulfonat. Bình đáy tròn được nạp 2-hydroxy-5-(pyrazin-2-yl)benzaldehyt (3,5 g, 17,5 mmol), kali cacbonat (4,84 g, 35,0 mmol) và axetonitril (100 mL). *N*-phenyl bis(triflometansulfonimit) (6,87 g, 19,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Etyl axetat(100 mL) được bổ sung, hỗn hợp được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) thu được hợp chất được nêu ở

tiêu đề này dưới dạng dầu trong mà đóng rắn khi để yên (4,6 g, 92%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 10,36 (s, 1 H), 9,12 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 8,70 (dd, $J = 1,6, 2,5$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,43 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333,0$.

Bước D17.04: Tổng hợp 2-(Hydroxymetyl)-4-(pyrazin-2-yl)phenyl triflometansulfonat. Được điều chế theo Bước D6.02 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,79 g, 51%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335,0$.

Bước D17.05: Tổng hợp 2-(Brommetyl)-4-(pyrazin-2-yl)phenyl triflometansulfonat. Bình đáy tròn thích hợp với môi trường nitor được nạp triphenylphosphin (2,26 g, 8,62 mmol) và diclometan (80 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được làm nguội trong bồn nước đá trong 20 phút sau đó 2-(hydroxymetyl)-4-(pyrazin-2-yl)phenyl triflometansulfonat (1,44 g, 4,31 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được làm nguội trong bồn nước đá trong 20 phút sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (1,53 g, 89%). LCMS $[\text{M}]^+ = 397,9, 399,9$.

Bước D17.06: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-[(2-triflometyl)sulfonyl]oxo-5-(pyrazin-2-yl)-benzyl]propandioat. Bình đáy tròn được lắp thiết bị hồi lưu trong môi trường nitor được nạp dietyl malonat (0,726 g, 4,54 mmol) và tetrahydrofuran (80 mL). Natri hydrua (0,099 g thể phân tán 60% trong dầu, 4,16 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch được khuấy đồng thời thoát khí mạnh. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút sau đó dung dịch 2-(brommetyl)-4-(pyrazin-2-yl)phenyl triflometansulfonat (0,75 g, 1,89 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/diclometan) tạo ra hợp chất được nêu ở tiêu đề này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,05 g). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477,1, [\text{M}+\text{Na}]^+ = 499,0$.

Bước D17.07: Tổng hợp Metyl 3-[5-(pyrazin-2-yl)-2-((triflometansulfonyl)phenyl)]propanoat Bình đáy tròn được nạp 1,3-dietyl 2-[(2-triflometyl)sulfonyl]oxo-5-(pyrazin-2-yl)-benzyl]propandioat (7,0 g, 14,7 mmol) và dung dịch axit sulfuric (2M, 15

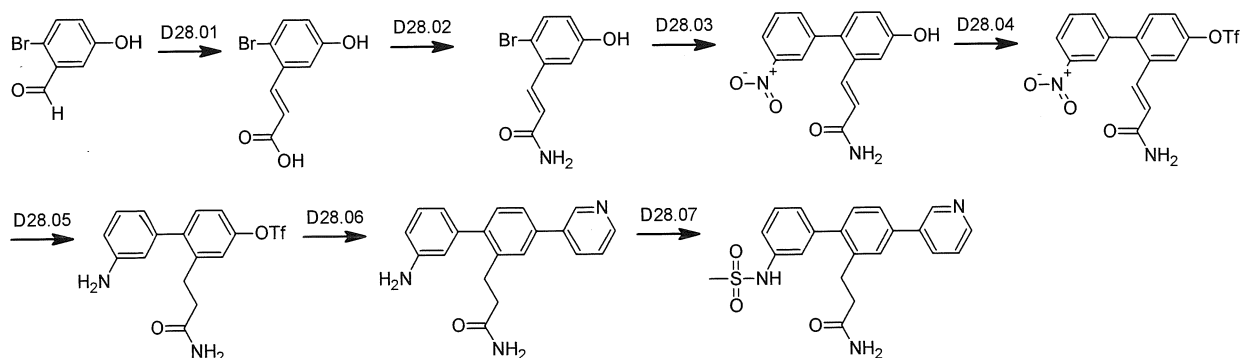
mL). Hỗn hợp được làm nóng trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ, được làm nguội và metanol được bổ sung (50 mL). Hỗn hợp được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (1,72 g, 45%). ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm 8,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,58 (dd, $J = 1,6, 2,4$ Hz, 1 H), 8,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,88 (dd, $J = 2,3, 8,6$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,08 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 2,68 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 413,1$.

Bước D17.08: Tổng hợp 3-[2-Hydroxy-5-(pyrazin-2-yl)phenyl]propenamit. Lọ vi sóng được nạp methyl 3-[5-(pyrazin-2-yl)-2-((triflometansulfonyl) phenyl)]propanoat (1,19 g, 3,07 mmol) và dung dịch metanolic amoniac (7N, 15 mL). Bình phản ứng được đầy nắp và hỗn hợp được làm nóng trong điều kiện hồi lưu trong 48 giờ. Khi làm nguội, hỗn hợp được cô và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (metanol/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,41 g, 55%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 266,0$.

Bước D17.09: Tổng hợp 2-((3-Amino-3-oxopropyl)-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)triflometansulfonat. Được điều chế theo Bước D17.03 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong mà đông cứng khi để yên (0,360 g, 58%). ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm 8,96 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 8,58 (dd, $J = 1,6, 2,4$ Hz, 1 H), 8,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,89 (dd, $J = 2,3, 8,6$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,37 (br. s., 1 H), 5,24 (br. s., 1 H), 3,14 - 3,08 (m, 2 H), 2,60 - 2,52 (m, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 398,0$.

Bước D17.10: Tổng hợp 3-[2-(2-[(Metylsulfonyl)amino]pyridin-4-yl)-5-(pyrazin-2-yl)phenyl]propanamit. Được điều chế theo Bước D11.06 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,15 g, 70%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,30 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 1,5, 2,5$ Hz, 1 H), 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,31 (br. s., 1 H), 8,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,06 (dd, $J = 1,9, 8,0$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,28 (br. s., 1 H), 7,05 (br. s., 1 H), 6,95 (br. s., 1 H), 6,76 (br. s., 1 H), 2,85 (dd, $J = 6,6, 9,3$ Hz, 2 H), 2,36 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 2 H), 2,30 (s, 4 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 420,0$.

Sơ đồ tổng hợp D28 được thể hiện dưới đây



Bước D28.01. Tổng hợp axit (2E)-3-(2-Brom-5-hydroxyphenyl)prop-2-enoic. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu được nạp 4-brom-3-formylphenol (25,3 g, 0,126 mol), pyridin (150 mL), axit malonic (15,7 g, 0,151 mol) và piperidin (1,50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 6,5 giờ sau đó được để nguội. Dung dịch axit clohydric 2M (500 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và độ pH được điều chỉnh đến giá trị <2 bằng dung dịch axit clohydric đặc. Hỗn hợp được khuấy mạnh và được làm nguội trong bồn nước đá đến <10°C. Chất rắn tạo thành được gom trên phễu Buchner và được rửa bằng dung dịch axit clohydric 2M (200 mL) và nước (50 mL). Chất rắn được phân bố vào giữa etyl axetat (1,2 L) và dung dịch axit clohydric 2M (200 mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu tím nhạt (24,8 g, 81%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,53 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=15,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*=8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=15,8, 2,8 Hz, 1H). LCMS [M]⁺ = 242,9, 244,9.

Bước D28.02: Tổng hợp (2E)-3-(2-Brom-5-hydroxyphenyl)prop-2-enamit. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu được nạp axit (2E)-3-(2-brom-5-hydroxyphenyl)prop-2-enoic (10,0 g, 0,041 mol), diclometan (100 mL) và *N,N*-dimetylformamit (0,20 mL). Trong khi khuấy mạnh, oxalyl clorua (8,70 mL) được bổ sung từ từ đồng thời bay hơi mạnh. Khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô đến gần khô. Phần cặn được cô lại từ diclometan (50 mL)

và cho vào 1,4-dioxan (100 mL). Dung dịch được rót từ từ vào trong hỗn hợp đang khuấy của dung dịch nước amoniac 25% (30 mL) trong 1,4-dioxan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô đến gần khô. Phần cặn được phân bố vào giữa etyl axetat (250 mL) và nước (150 mL) làm cho kết tủa không tan tạo thành. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được gom trong phễu tách. Lớp hữu cơ được loại bỏ và các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu đỏ đậm (8,88 g, 89%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,89 (bs, 1H), 7,62 (bs, 1H), 7,59 (d, $J=15,6$, 1H), 7,45 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,05 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J=8,7$, 2,8 Hz, 1H), 6,52 (d, $J=15,6$ Hz, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241,9$, 243,9, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 264,0$, 266,0, $[\text{M}-\text{H}]^- = 240,0$, 242,0.

Bước D28.03: Tổng hợp (2E)-3-(4-Hydroxy-3'-nitrobiphenyl-2-yl)prop-2-enamit.

Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp (2E)-3-(2-brom-5-hydroxyphenyl)prop-2-enamit (2,00 g, 8,26 mmol), axit 3-nitrophenylboric (2,76 g, 16,5 mmol), kali cacbonat (3,43 g, 24,8 mmol), 1,4-dioxan (35 mL) và nước (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào trong hỗn hợp trong 5 phút, sau đó tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) (0,95g, 0,83 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85 °C trong 4 giờ và được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đến gần khô và phần cặn được làm loãng bằng etyl axetat (100 mL) và nước (50 mL). Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng dung dịch axit clohydric 2M (10 mL). Dịch lọc được kết hợp, lớp hữu cơ được điều chỉnh đến độ pH 4 bằng dung dịch axit clohydric 2M và hỗn hợp được chuyển sang phễu tách. Các chất hữu cơ được tách và lớp hữu cơ được chiết tiếp bằng etyl axetat (50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (1,83 g, 78%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,89 (s, 1H), 8,20 - 8,27 (m, 1H), 8,04 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,67 - 7,78 (m, 2H), 7,54 (bs, 1H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,10 (d, $J=2,5$ Hz, 2H), 6,92 (dd, $J=8,4$, 2,5 Hz, 1H), 6,52 (d, $J=15,6$ Hz, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 285,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 307,0$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 283,1$.

Bước D28.04: Tổng hợp 2-[(1E)(3-Amino-3-oxoprop-1-en-1-yl)-3'-nitrobiphenyl-4-yl triflometansulfonat. Bình đáy tròn được nạp (2E)-3-(4-hydroxy-3'-nitrobiphenyl-2-yl)prop-2-enamit (1,83 g, 6,43 mmol), axetonitril (30 mL) và kali cacbonat (1,82 g, 13,2 mmol). Huyền phù màu vàng được khuấy mạnh và được làm nguội trong bồn nước đá trong 15 phút. *N*-Phenyl bis(triflo-metansulfonimit) (2,53 g, 7,07 mmol) được bổ sung từng phần và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (2,77 g, định lượng). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,34 (ddd, *J*=5,9, 3,5, 2,3 Hz, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, *J*=1,4 Hz, 2H), 7,57 (bs, 1H), 7,20 (d, *J*=15,6 Hz, 2H), 6,70 (d, *J*=15,6 Hz, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 417,0, [M+Na]⁺ = 439,0, [M+HCO₂]⁻ = 461,1.

Bước D28.05: Tổng hợp 3'-Amino-2-(3-amino-3-oxopropyl)biphenyl-4-yl triflometansulfonat. Bình đáy tròn được nạp 2-[(1E)-2-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-yl)-3'-nitrobiphenyl-4-yl triflometansulfonat (0,500 g, 1,20 mmol) và etanol (25 mL). Hỗn hợp được khuấy và được khử khí bằng cách sục nitơ vào trong hỗn hợp trong 5 phút. Paladi 10% trên cacbon (0,050g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng hydro và được khuấy trong môi trường hydro trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng xelit và xelit được rửa bằng etanol (3 x 15 mL). Dịch lọc etanol được kết hợp và được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng tinh thể rắn màu vàng nhạt (0,108 g, 23%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,11 - 7,17 (dd, 1H), 6,70 (ddd, *J*=8,0, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,65 (dt, *J*=7,4, 1,3 Hz, 1 H), 6,57 - 6,60 (m, 1 H), 5,17 (brs, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2H), 2,27 - 2,35 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 389,1, [M+Na]⁺ = 411,1, [M+HCO₂]⁻ = 433,1.

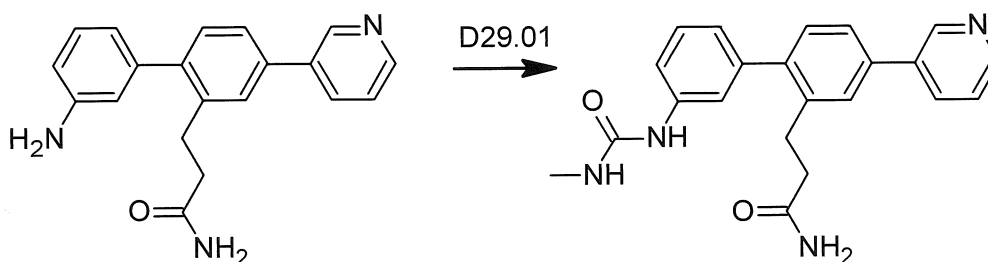
Bước D28.06: Tổng hợp 3-(3'-Amino-4-(pyridin-3-yl)biphenyl-2-yl)propenamit. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp 3'-amino-2-(3-amino-3-oxopropyl)biphenyl-4-yl triflometansulfonat (0,786 g, 2,02 mmol), axit pyridin-3-boric (0,323 g, 2,63 mmol), kali cacbonat (0,839 g, 6,07 mmol), nước (11,5 mL), etanol (20,5 mL) và 1,4-dioxan (32,0 mL). Hỗn hợp được khuấy và được khử khí

bằng cách sục nitơ vào trong hỗn hợp trong 5 phút. Tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) (0,234 g, 0,20 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng nước (75 mL) và etyl axetat (150 mL). Hỗn hợp được lọc, được chuyển sang phễu tách và pha hữu cơ được gom. Lớp hữu cơ được chiết tiếp bằng etyl axetat (50 mL) và các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan/ metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gồm màu vàng nhạt (0,382 g, 60%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,92 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J=4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,65 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=7,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (dd, $J=8,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,80 - 2,88 (m, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 340,2$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 316,2$.

Bước D28.07: Tổng hợp 3-(3'-((Metylsulfonyl)amino)-4-(pyridin-3-yl)biphenyl-2-yl)propanamit (D28). Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp 3-(3'-amino-4-(pyridin-3-yl)biphenyl-2-yl)propanamit (0,281 g, 0,885 mmol), diclometan (15 mL) và Trietylamin (0,617 mL, 4,43 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bồn nước đá trong 15 phút sau đó metansulfonyl clorua (0,069 mL, 0,885 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ trong bồn nước đá và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tải trực tiếp lên silic đioxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra nguyên liệu được tinh chế một phần dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. Sản phẩm thô được khuấy trong diclometan/hexan (1:1) (25 mL) trong vài giờ và chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng diclometan/hexan (1:1) (2 x 10 mL) và được làm khô trong điều kiện chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này chứa 5 mol% tạp chất alken từ bước trước đó. Hợp chất này được đưa vào quy trình hydro hóa với paladi 10% trên cacbon trong etanol. Theo dõi phản ứng theo cách thông thường hợp chất được nêu ở tiêu đề này thu được dưới dạng bột màu trắng ngà (0,029 g, 47%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,94 (br. s., 1H), 8,52 - 8,67 (m, 1 H), 8,11 (d, $J=7,23$ Hz, 1

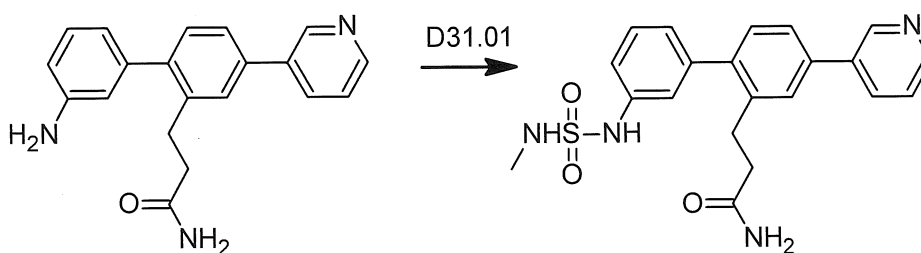
H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,62 (d, $J=7,42$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 1 H), 7,43 (t, $J=7,52$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,36 (m, 5 H), 7,10 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H), 6,75 (br. s., 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,84 (t, $J=7,23$ Hz, 2 H), 2,33 (t, $J=7,23$ Hz, 2 H). LCMS $[M+H]^+ = 396,1$.

Sơ đồ tổng hợp D29 được thể hiện dưới đây



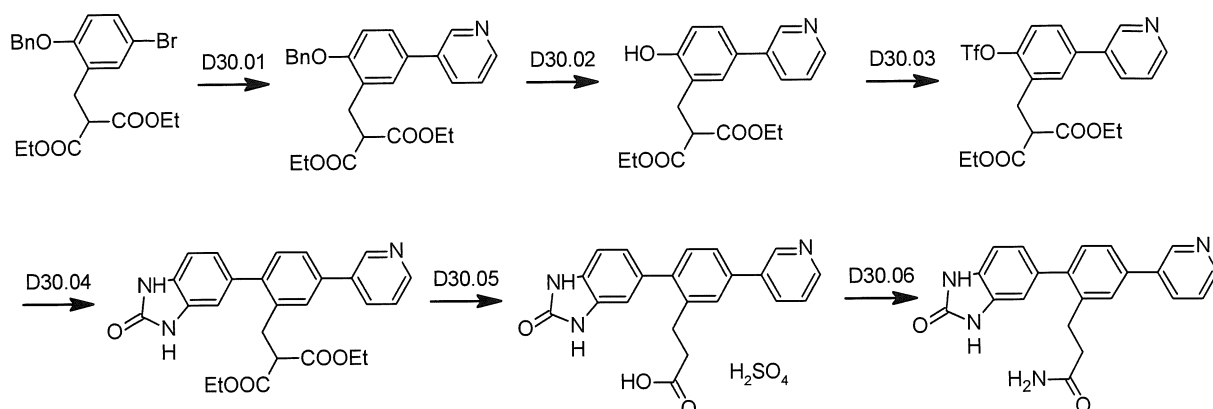
Bước D29.01: Tổng hợp 3-(3'-((Methylcarbamoyl)amino)-4-(pyridin-3-yl)biphenyl-2-yl)propanamit (D29). Bình đáy tròn trong môi trường nito được nạp carbonyl diimidazol (0,403 g, 2,48 mmol) và axetonitril (30 mL) và được khuấy ở 40°C. Dung dịch 3-(3'-amino-4-(pyridin-3-yl)biphenyl-2-yl)propanamit (0,394 g, 1,24 mmol) trong axetonitril (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng từng giọt qua phễu nhỏ giọt cân bằng áp suất và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40 °C trong 2 giờ. Một phần rất nhỏ carbonyl diimidazol (0,403 g, 2,48 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 40 °C qua đêm. Khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, metylamin (4,5 mL dung dịch 2M trong tetrahydrofuran) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được tải trực tiếp lên silic dioxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra nguyên liệu được tinh chế một phần mà được chạy sắc ký lại (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu trắng ngà (0,102 g, 22%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,93 (dd, $J=2,4$, 0,7 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,58 (dd, $J=4,7$, 1,6 Hz, 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 1 H), 7,68 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J=7,8$, 2,0 Hz, 1 H), 7,51 (ddd, $J=8,0$, 4,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,47 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,38 (m, 3 H), 7,23 (br. s., 1 H), 6,88 (dt, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1 H), 6,73 (br. s., 1 H), 6,07 (q, $J=4,4$ Hz, 1 H), 2,78 - 2,90 (m, 2 H), 2,60 - 2,69 (m, 3 H), 2,27 - 2,37 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+ = 375,2$, $[M-H]^- = 373,2$.

Sơ đồ tổng hợp D31 được thể hiện dưới đây



Bước D31.01: Tổng hợp 3-(3'-((Metylsulfamoyl)amino)-4-(pyridin-3-yl)biphenyl-2-yl)propanamit (D31). Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp 3-(3'-amino-4-(pyridin-3-yl)biphenyl-2-yl)propanamit (0,250 g, 0,788 mmol), diclometan (10 mL) và Trietylamin (0,440 mL, 3,15 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch axit metylsulfanic clorua (0,256 g, 1,97 mmol) trong diclometan (10 mL) được bổ sung trong các phần 2 mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, được cô và phần cặn được khuấy trong nước (30 mL) và etyl axetat (30 mL) với lượng nhỏ metanol để hỗ trợ hòa tan. Các chất hữu cơ được tách và lớp hữu cơ (độ pH ~8) được chiết tiếp bằng etyl axetat (20 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (25 mL), nước muối (25 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,063 g, 20%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,79 (s, 1 H), 8,93 (dd, J = 0,6, 2,3 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,7 Hz, 1 H), 8,14 - 8,06 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 2,0, 7,8 Hz, 1 H), 7,51 (ddd, J = 0,8, 4,7, 8,0 Hz, 1 H), 7,42 - 7,33 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,25 (br. s., 1 H), 7,21 - 7,14 (m, 2 H), 7,03 - 6,97 (m, 1 H), 6,79 (br. s., 1 H), 2,87 - 2,79 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,34 (dd, J = 7,0, 9,0 Hz, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 409,2$.

Sơ đồ tổng hợp D30 được thể hiện dưới đây



Bước D30.01: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-(2-(phenylmetoxy)-5-(pyrid-3-yl)benzyl)propandioat. Được điều chế theo Bước D6.05 với axit 3-pyridyl boric để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (1,57 g, 79%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,77 (dd, $J = 0,8, 2,3$ Hz, 1 H), 8,54 (dd, $J = 1,6, 4,7$ Hz, 1 H), 7,82 - 7,76 (m, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,37 (m, 4 H), 7,36 - 7,29 (m, 2 H), 7,01 - 6,96 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,18 - 4,07 (m, 4 H), 3,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,29 - 1,22 (m, 6 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,2$.

Bước D30.02: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-(2-hydroxy-5-(pyrid-3-yl)benzyl)propandioat. Được điều chế theo Bước D6.06 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,847 g, 68%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 8,75 - 8,81 (m, 1 H), 8,54 (dd, $J=4,79, 1,66$ Hz, 1 H), 7,80 (dt, $J=7,86, 2,03$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 3 H), 6,99 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 4,15 - 4,29 (m, 4 H), 3,79 (t, $J=7,13$ Hz, 1 H), 3,24 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 1,19 - 1,30 (m, 6 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,2$.

Bước D30.03: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-[(2-(triflometyl)sulfonyl)oxo]-5-(pyrid-3-yl)-benzyl]propandioat. Được điều chế theo Bước D6.07 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu thô màu vàng (1,23 g). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,44$.

Bước D30.04: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-(2-(8-oxo-7,9-diaza-bicyclo[4,3,0]nona-1,3,5-trien-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-benzyl)propandioat. Hỗn hợp của 1,3-Dietyl 2-[(2-(triflometyl)sulfonyl)oxo]-5-(pyrid-3-yl)-benzyl]propandioat (1 đương lượng), axit boric thơm hoặc este pinacol của axit boric dị vòng (1,1 đương lượng), và kali cacbonat (2-3 đương lượng) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (3,1 mL/mmol), ethanol (0,65

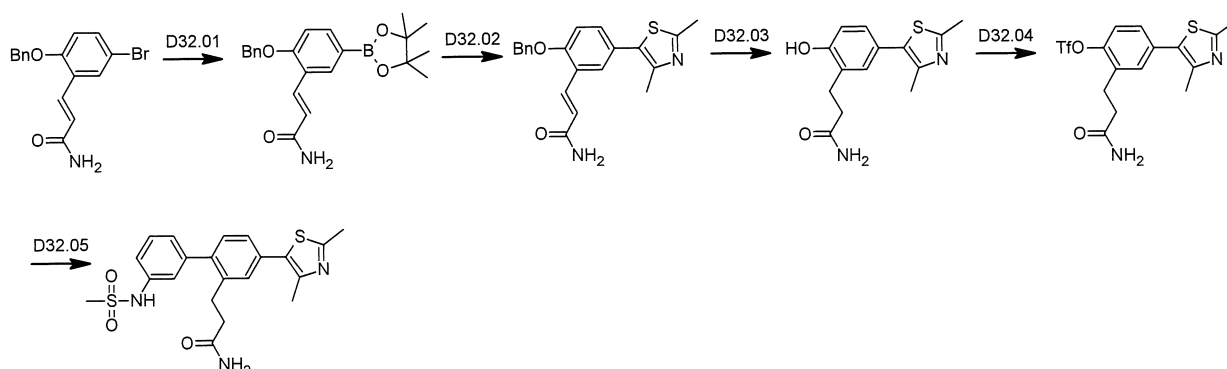
mL/mmol) và nước (0,65 mL/mmol). Nitor được sục vào hỗn hợp trong 10 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 85°C trong khí nitor trong 20 giờ. Hỗn hợp được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm etyl axetat được kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (metanol/diclometan). Sản phẩm được tạo huyền phù trong diclometan/hexan có tỷ lệ 1:1 và được tách bằng cách lọc. Bột màu trắng ngà (0,422 g, 58%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,69 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 8,04 - 8,14 (m, 1H), 7,70 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=7,91, 1,7$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=7,81, 4,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,82 - 6,95 (m, 2H), 3,89 - 4,03 (m, 4H), 3,72 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 0,99 (t, $J=7,0$ Hz, 6H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 458,2$.

Bước D30.05: Tổng hợp hydrosulfat của axit 3-(2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(pyridinium-3-yl)phenyl)propanoic. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu được nạp 1,3-dietyl 2-(2-(8-oxo-7,9-diaza-bicyclo[4,3,0]nona-1,3,5-trien-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-benzyl)-propandioat (0,422 g, 0,918 mmol) và axit sulfuric (5 mL dung dịch 2M trong nước). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 42 giờ. Dung dịch nóng được gạn nguyên liệu không tan và được để nguội từ từ. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc trong chân không, được rửa bằng nước (3 x 15 mL) và được làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,305 g, 73%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,65 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,70 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (dd, $J=1,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 2H), 2,48 - 2,43 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 357,9$.

Bước D30.06: Tổng hợp 3-(2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(pyridin-3-yl)phenyl)propanamit (D30). Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitor được nạp hydrosulfat của axit 3-(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(pyridinium-3-yl)phenyl)propanoic (0,150 g, 0,328 mmol) và

tetrahydrofuran khan (10 mL). Carbonyl diimidazol (0,106 g, 0,656 mmol), Triethylamin (0,046 mL, 0,328 mmol) và dimetylaxetamid (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng không hoàn toàn khi được xác định bằng phân tích LCMS vì thế axetonitril khan (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong thời gian từ 1 đến 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và amoniac (4 mL dung dịch 0,5M trong dioxan, 2,00 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40 - 45 °C và 3 lần bổ sung amoniac nữa (1 mL dung dịch 0,5 M trong dioxan, 0,500 mmol) được thực hiện trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần cặn được làm loãng bằng nước (25 mL) và độ pH được điều chỉnh đến ~10 bằng dung dịch natri cacbonat. Hỗn hợp được khuấy và được làm nguội trong bồn nước đá trong 15 phút và chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc và làm khô trong không khí. Chất rắn được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,036 g, 31%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,64 (s, 2H), 8,90 - 8,95 (m, 1H), 8,58 (dd, $J=4,7$, 1,6 Hz, 1H), 8,05 - 8,13 (m, 1H), 7,67 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=7,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J=8,0$, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 7,28 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,22 (bs, 1H), 6,99 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,88 - 6,93 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (bs, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,27 - 2,34 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,2$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 357,1$.

Tổng hợp D32 được thể hiện dưới đây



Bước D32.01: Tổng hợp (2E)-3-(2-(Benzyloxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)prop-2-enamit. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp (2E)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromophenyl]prop-2-enamit (2,0

g, 6,0 mmol), bis(pinacolato)dibó (1,168 g, 6,62 mmol), kali axetat (2,36 g, 24,1 mmol) và 1,4-dioxan khan (60 mL). Hỗn hợp được khuấy và được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,492 g, 0,603 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 3 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được làm loãng bằng etyl axetat (200 mL) và nước (125 mL), được lọc và được chuyển sang phễu tách. Lớp hữu cơ được tách ra và được chiết tiếp bằng etyl axetat (50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan/axeton) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu thô màu tối (3,33 g). LCMS $[M+H]^+ = 380,26$.

Bước D32.02: Tổng hợp (2E)-3-(2-(Benzyloxy)-5-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl)prop-2-enamit. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp (2E)-3-(2-(benzyloxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)prop-2-enamit (2,18 g, 5,73 mmol), 5-brom-2,4-dimetyl-1,3-thiazol (1,10g, 5,73 mmol), xesi cacbonat (3,74g, 11,5 mmol), 1,4-dioxan (25 mL) và nước (2,5 mL). Hỗn hợp được khuấy và được khử khí bằng cách sục nitơ vào trong hỗn hợp trong 5 phút, sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), trong phức hợp với diclometan (0,234 g, 0,287 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng etyl axetat (100 mL) và nước (50 mL). Hỗn hợp được lọc, được chuyển sang phễu tách và lớp hữu cơ được tách và được chiết tiếp bằng etyl axetat (50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu (0,890 g, 43%) chứa các tạp chất chưa xác định. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,72 (d, $J=16,02$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 3H), 7,32 - 7,45 (m, 4H), 7,23 (d, $J=8,60$ Hz, 1H), 7,10 (bs, 1H), 6,68 (d, $J=16,02$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+ = 365,2$, $[M+Na]^+ = 387,1$.

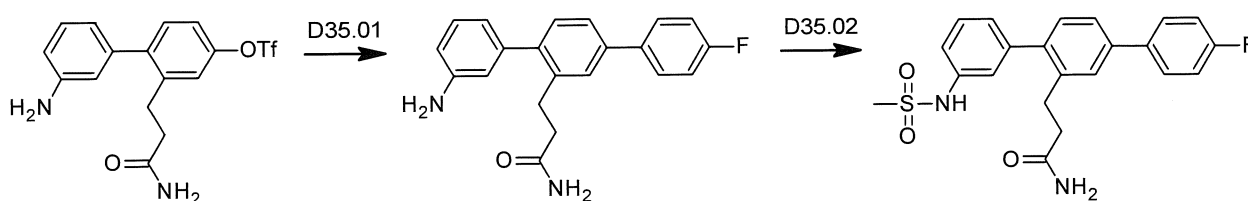
Bước D32.03: Tổng hợp 3-(5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxyphenyl)propanamit. Thiết bị phản ứng áp suất cao được nạp (2E)-3-(2-(benzyloxy)-5-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl)prop-2-enamit (0,675 g, 2,44 mmol), metanol (50 mL) và dung dịch amoniac (5 mL dung dịch nước 25%). Hỗn hợp được khuấy và được khử khí bằng cách sục nitơ vào trong hỗn hợp trong 5 phút. Paladi 10% trên cacbon (0,100 g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng mà được làm sạch bằng hydro và được khuấy trong môi trường hydro (20 barr) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp được lọc qua đệm xelit và xelit được rửa bằng metanol nóng (3 x 50 mL). Dịch lọc được kết hợp và được cô. Phần cặn được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (diclometan / metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,211 g, 31%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,29 (bs, 1H), 7,12 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=8,30, 2,44$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,21$ Hz, 1H), 6,76 (bs, 1H), 2,75 (t, $J=7,62$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (t, $J=7,62$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 299,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 275,1$.

Bước D32.04: Tổng hợp 2-(3-Amino-3-oxopropyl)-4-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl triflometansulfonat. Bình đáy tròn trong môi trường nitơ được nạp 3-(5-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxyphenyl)propanamit (0,211 g, 0,764 mmol), axetonitril (10 mL) và kali cacbonat (0,317 g, 2,29 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút sau đó *N*-phenyl bis(triflometansulfonimit) (0,286 g, 0,802 mmol) được bổ sung và khuấy liên tục trong 4,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được phân bố vào giữa diclometan/metanol (9:1, 50 mL) và được rửa bằng nước (20 mL). Pha nước được tách ra và được chiết bằng diclometan/metanol (9:1, 25 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,338 g, định lượng). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (bs, 1H), 6,84 (bs, 1H), 2,92 (t, $J=7,42$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42 - 2,48 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409,0$.

Bước D32.05: Tổng hợp 4-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-(3'-((metylsulfonyl)amino)biphenyl-2-yl)propanamit (D32). Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu trong môi trường nitơ được nạp 2-(3-amino-3-oxopropyl)-4-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-

yl)phenyl triflometansulfonat (0,145 g, 0,355 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*N*-phenylmetansulfonamit (0,116 g, 0,390 mmol), kali cacbonat (0,147 g, 1,06 mmol), 1,4-dioxan (1,75 mL), etanol (0,35 mL) và nước (0,35 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được khử khí bằng cách sục nitơ vào hỗn hợp trong 5 phút sau đó paladi tetrakis(triphenylphosphin) (0,021 g, 0,018 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85 °C trong 2 giờ, được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được làm loãng bằng etyl axetat (20 mL). Nước (5 mL) được bổ sung và độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 5-6 bằng dung dịch axit clohydric 2M. Hai lớp này được trộn đều và lớp hữu cơ được tách. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được khuấy trong etyl axetat/hexan (3:1, 40 mL) và được làm ẩm đều. Sau 15 phút, huyền phù đặc được làm nguội trong bồn nước đá và chất rắn được gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat/hexan (1:1, 2 x 5 mL) và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu (0,067 g, 32%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,85 (bs, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,73 (bs, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,79 (t, $J=7,72$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (t, $J=7,72$ Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 428,2$.

Sơ đồ tổng hợp D35 được thể hiện dưới đây

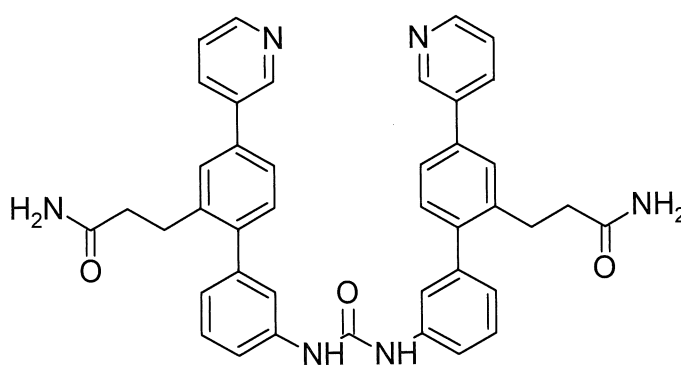


Bước D35.01: Tổng hợp 3-(3-Amino-4'-flo-1,1':4':1''-terphenyl-2'-yl)propanamit.

Bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Bước D28,06 với axit 4-flobenzen boric để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,064 g, 69%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,48 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=8,0$, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 6,64 - 6,76 (m, 3H), 5,15 (bs, 2H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 2,30 - 2,40 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335,1$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 357,1$, $[\text{M}+\text{HCO}_2]^- = 379,1$.

Bước D35.02: Tổng hợp 3-(4''-Flo-3-((metylsulfonyl)amino)-1,1':4',1''-terphenyl-2'-yl)propanamit (D35). Bình đáy tròn trong môi trường nito được nạp 3-(3-amino-4''-flo-1,1':4':1''-terphenyl-2'-yl)propanamit (0,064 g, 0,191 mmol), diclometan (5 mL) và Trietylamin (0,106 mL, 0,766 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bồn nước đá trong 15 phút sau đó metansulfonyl clorua (0,045 mL, 0,573 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ trong bồn nước đá, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tải trực tiếp lên silic đioxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (diclometan/metanol) để tạo ra nguyên liệu được tinh chế một phần dưới dạng gom. Sản phẩm thô được khuấy trong diclometan/hexan (1:1) (25 mL) trong vài giờ và chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng diclometan/hexan (1:1) (2 x 10 mL) và được làm khô trong điều kiện chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,036 g, 46%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=7,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,15 - 7,28 (m, 4H), 7,09 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,73 (bs, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,78 - 2,85 (m, 2H), 2,31 (dd, $J=9,0, 7,0$ Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 435,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 411,2$.

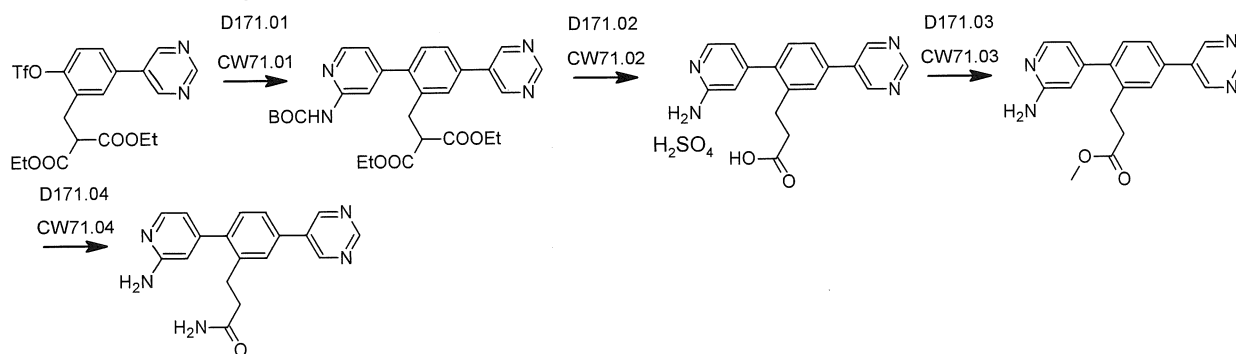
Cấu trúc của D167 được thể hiện dưới đây



Tổng hợp 3-(2-(3-((3-(2-(2-Carbamoyl-etyl)-4-(pyridin-3-yl)phenyl)phenylamino)formylamino)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)-phenyl)propenamit (D167). Được tách từ quy trình tổng hợp D29 sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh dưới dạng hợp chất rửa giải chậm hơn. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng (0,046 g, 11%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,00 (s, 2 H), 8,93 (dd, $J=2,34, 0,78$ Hz, 2 H), 8,59 (dd,

$J=4,79, 1,66$ Hz, 2 H), 8,07 - 8,13 (m, 2 H), 7,69 (d, $J=1,95$ Hz, 2 H), 7,61 (dd, $J=7,81, 1,95$ Hz, 2 H), 7,48 - 7,55 (m, 4 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,45 (d, $J=9,18$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J=7,82$ Hz, 2 H), 7,24 (br. s., 2 H), 6,97 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 6,74 (br. s., 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 4 H), 2,29 - 2,38 (m, 4 H). LCMS $[M+H]^+ = 661,3$.

Sơ đồ tổng hợp D171 được thể hiện dưới đây



Bước D171.01: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-(2-(2-((1,1-dimetyloxy) formylamino) pyridin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu và trong môi trường nitơ được nạp 1,3-dietyl 2-(((2-triflometyl)sulfonyl)oxo)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat (0,400 g, 0,840 mmol), (1,1-dimetyloxy)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamino) metanon (0,296 g, 0,924 mmol), kali cacbonat (0,232 g 1,68 mmol), 1,4-dioxan (3,2 mL), etanol (0,8 mL) và nước (0,8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào trong hỗn hợp trong 2 phút sau đó paladi tetrakis(triphenylphosphin) (0,097 g, 0,084 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được làm loãng bằng etyl axetat (25 mL) và nước (15 mL). Hỗn hợp được chuyển sang phễu tách, pha nước được tách ra và được chiết tiếp bằng etyl axetat (25 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) tạo ra hợp chất được nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu vàng (0,316 g, 72%). LCMS $[M+H]^+ = 521,3$.

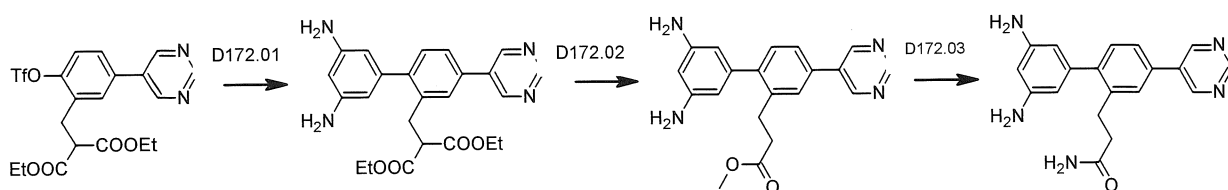
Bước D171.02: Tổng hợp hydro sulfat của axit 3-(2-(2-Aminopyridin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanoic. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu được nạp 1,3-dietyl 2-(2-(2-((1,1-dimetyloxy)formylamino)pyridin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat (0,406 g, 0,780 mmol) và axit sulfuric (5 mL dung dịch nước 2M).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 24 giờ sau đó được làm nguội và được cô. Độ pH được điều chỉnh đến 4-5 bằng cách bổ sung dung dịch natri cacbonat và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Kết tủa màu vàng thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (3 x 10 mL) và được làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (0,145 g, 44%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,21 (s, 1 H), 9,20 (s, 2 H), 7,99 (d, $J=5,67$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J=8,01$, 1,95 Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=8,01$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J=4,88$ Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 2,84 - 2,92 (m, 2 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H). LCMS $[\text{M}]^+ = 320,0$.

Bước D171.03: Tổng hợp Metyl 3-(2-(2-aminopyridin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanoat. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu được nạp hydro sulfat của axit 3-(2-(2-aminopyridin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanoic (0,145 mg, 0,400 mmol), metanol (75 mL) và axit clohydric (1 mL dung dịch nước 2M) và được làm nóng trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc nóng, phần cặn được rửa bằng metanol (2 x 15 mL) và dịch lọc được kết hợp và được cô. Phần cặn được phân bố vào giữa etyl axetat (50 mL) và dung dịch natri cacbonat (50 mL). Pha nước được tách ra và được chiết tiếp bằng etyl axetat (50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên magie sulfat và được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (0,048 g, 36%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,20 (s, 1 H), 9,19 (s, 2 H), 7,97 (d, $J=5,08$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 7,72 (dd, $J=7,81$, 1,95 Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=8,01$ Hz, 1 H), 6,47 (dd, $J=5,18$, 1,47 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,87 - 2,94 (m, 2 H), 2,58 - 2,65 (m, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335,2$.

Bước D171.04: Tổng hợp 3-[2-(2-Aminopyridin-4-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl]propenamit (D171). Được điều chế theo Bước D6.11 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (0,045 g, 41%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,21 (s, 1 H), 9,18 (s, 2 H), 7,96 (d, $J=5,08$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J=7,91$, 1,86 Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 7,25 (br. s., 1 H), 6,76 (br. s., 1 H), 6,48 (dd, $J=5,18$, 1,47 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 2,81 - 2,89 (m, 2 H), 2,36 (dd, $J=8,89$, 6,94 Hz, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,2$.

Sơ đồ tổng hợp D172 được thể hiện dưới đây



Bước D172.01: Tổng hợp 1,3-Dietyl 2-(2-(3,5-diaminophenyl)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat. Bình đáy tròn được lắp bình ngưng hồi lưu trong môi trường nitơ được nạp 1,3-dietyl 2-(((2-triflometyl)sulfonyl)oxo)-5-(pyrimidin-5-yl)benzyl)propandioat (0,157 g, 0,329 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzen-1,3-diamin (0,077 g, 0,329 mmol), kali cacbonat (0,091 g 0,658 mmol), 1,4-dioxan (2 mL), etanol (0,5 mL) và nước (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách sục nitơ vào trong hỗn hợp trong 2 phút sau đó paladi tetrakis(triphenylphosphin) (0,038 g, 0,033 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được làm loãng bằng etyl axetat (50 mL) và nước (25 mL) và được bazơ hóa bằng natri cacbonat đến độ pH >10. Hỗn hợp được chuyển sang phễu tách, pha hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu vàng (0,118 g, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 9,21 (s, 0,5 H), 8,95 (s, 1,5 H), 7,63 - 7,71 (m, 0,5 H), 7,54 (d, $J=4,88$ Hz, 0,5 H), 7,42 - 7,50 (m, 2,5 H), 7,34 (d, $J=8,40$ Hz, 1 H), 6,02 - 6,10 (m, 2,5 H), 4,09 (q, $J=6,32$ Hz, 4 H), 3,64 (br.s., 3 H), 3,54 (t, $J=7,91$ Hz, 1 H), 3,36 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 1,26 (t, $J=7,03$ Hz, 1 H), 1,15 (t, $J=7,13$ Hz, 6 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435,2$.

Bước D172.02: Tổng hợp Metyl 3-(2-(3,5-diamino-phenyl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propanoat. Được điều chế theo Bước D6.10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dưới dạng gồm màu hồng phách (0,105 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 9,17 (s, 2 H), 7,72 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,22 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 5,83 (t, $J=1,95$ Hz, 1 H), 5,73 (d, $J=1,95$ Hz, 2 H), 4,81 (s, 4 H), 3,56 (s, 3 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,2$.

Bước D172.03: Tổng hợp 3-(2-(3,5-Diaminophenyl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propenamid (D172). Được điều chế theo Bước D6.11 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục

này dưới dạng bột màu be (0,038 g, 38%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 9,15 (s, 2 H), 7,70 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 7,62 (dd, $J=7,81, 1,95$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=8,01$ Hz, 2 H), 6,75 (br. s., 1 H), 5,84 (t, $J=1,86$ Hz, 1 H), 5,74 (d, $J=1,95$ Hz, 2 H), 4,79 (s, 4 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 2,28 - 2,39 (m, 2 H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334,2$.

Ví dụ 2: Sàng lọc in vivo các hợp chất

Các con chuột cống tăng huyết áp tự phát (spontaneous hypertensive rats - SHR) 14 tuần tuổi được gây mê bằng cách sử dụng isofluran 3%, lưỡi được kéo nhẹ về phía trước và bleomycin với lượng 10U/100g thể trọng trong 200 μL dung dịch muối thông thường được đặt trong khẩu hầu ở đầu xa bằng cách sử dụng micropipet trong khi mũi được đập nhẹ. Sau đó các con chuột cống này được để yên để phục hồi sau khi gây mê. Các con chuột SHR 16 tuần tuổi được ngẫu nhiên chia thành nhóm đối chứng (16 tuần hoặc 20 tuần) hoặc các nhóm điều trị. Đối chứng 16 tuần được gây mê và lấy mẫu máu và các mô được thu hoạch. Các đối chứng 20 tuần chỉ được nhận dung dịch uống (etanol 5%) trong khi các nhóm điều trị được nhận hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong nước uống với nồng độ được điều chỉnh hai lần mỗi tuần để duy trì liều lượng 500pmol/kg/phút trong 4 tuần. Các chuột cống 20 tuần tuổi được gây mê và được lấy mẫu máu và thu hoạch các mô.

Để kiểm tra mô học, phổi được cố định trong formalin và các lát cắt từ mỗi phổi trong hai mức được nhuộm bằng cách sử dụng Masson Trichrome. Mức độ xơ hóa được định lượng bằng hình thái mô học bởi người quan sát không biết nhóm nào là nhóm thử nghiệm.

Bệnh xơ hóa trong phổi sau 4 tuần điều trị bằng các hợp chất A32, A79, A6, VB0004, P13, D30, D6 và A81 với lượng 500 pmol/kg/phút được giảm so với các đối chứng 20 tuần (Fig. 1 và 2), chứng tỏ rằng các hợp chất này có tác dụng ngăn ngừa sự phát triển của bệnh xơ hóa phổi.

Bệnh xơ hóa trong phổi sau 4 tuần điều trị bằng A32, A79, A6, VB0004, D30, D6 và A81 với lượng 500 pmol/kg/min được giảm so với các đối chứng 16 tuần (Fig. 1 và 2), chứng tỏ rằng các hợp chất này có tác dụng đẩy lùi bệnh xơ hóa phổi đã hình thành.

Ví dụ 3: Sàng lọc *in vitro* các hợp chất

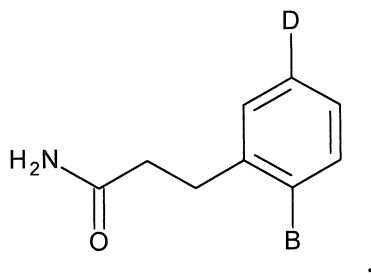
Hệ thống xCELLigence SP (Roche) được sử dụng để đo mức độ thay đổi về trở kháng của tế bào (chỉ số tế bào) sau khi điều trị tế bào nhỏ biểu mô đường hô hấp của người (ATCC) bằng hợp chất thử nghiệm. Trong hệ thống thử nghiệm trên cơ sở tế bào *in vitro*, profin trở kháng âm được phát hiện là tương quan với bệnh xơ hóa phổi giảm (Fig. 3 và 4).

Tóm lại, 50 μ l môi trường nuôi cấy tế bào (DMEM ít glucoza được bổ sung huyết thanh thai bò 15% ở 37°C) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa E-Plate 96 (Roche), và trở kháng nền trong mỗi lỗ được đo. 50 μ l thể huyền phù tế bào nhỏ biểu mô đường hô hấp của người (10000 tế bào/lỗ) sau đó được bổ sung vào các lỗ thích hợp của đĩa E-Plate 96. Chỉ số tế bào được theo dõi đối với mỗi lỗ của đĩa E-Plate 96 trong trạm RTCA SP Station trong buồng ủ môi trường nuôi cấy tế bào. Sau khi ủ qua đêm trong thời gian 16-20 giờ ở điều kiện CO₂ 5% và độ ẩm 95%, 100 μ l dung dịch hợp chất thử nghiệm (các hợp chất thử nghiệm được điều chế trong DMSO và được làm loãng bằng môi trường nuôi cấy tế bào đến nồng độ là 10 μ M, 20 μ M hoặc 30 μ M hợp chất thử nghiệm với nồng độ DMSO cuối cùng là 0,25%) được bổ sung vào các lỗ thích hợp của đĩa E-Plate 96 và các giá trị chỉ số tế bào được đo ngay sau khi điều trị bằng hợp chất trong mỗi 20 giây trong 3 giờ. Các giá trị chỉ số tế bào được hiệu chỉnh theo đường cơ sở bằng cách trừ chỉ số tế bào của các tế bào được điều trị bằng chất dẫn và được chuẩn hóa bằng cách chia cho chỉ số tế bào tại thời điểm ngay trước khi bổ sung hợp chất. Chỉ số tế bào được chuẩn hóa theo đường cơ sở dưới dạng hàm theo thời gian được vẽ đồ thị bằng cách sử dụng phần mềm Roche RTCA.

Các đáp ứng trở kháng âm trong tế bào nhỏ biểu mô đường hô hấp của người được quan sát đối với các hợp chất A6, A26, A27, A30, A32, A35, A56, A79, A81, D4, D5, D6, D10, D11, D12, D16, D17, D18, D28, D30, D31, D32, D35, D167, D171, D172, P13, P14, P25, P42, P43, P44 và VB0004 (Fig. 5), chỉ ra rằng các hợp chất này có tác dụng làm giảm bệnh xơ hóa phổi.

Yêu cầu bảo hộ

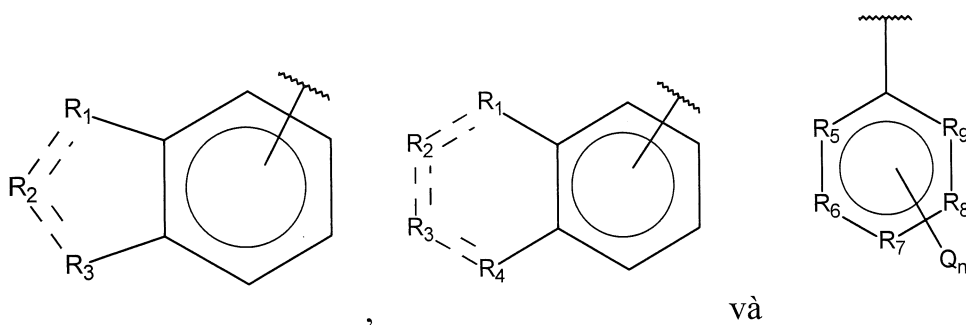
1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dụng của nó,

trong đó:

B được chọn từ nhóm bao gồm:



R_1 , R_3 và R_4 độc lập là C, CH, CH_2 , O, N, NH hoặc S,

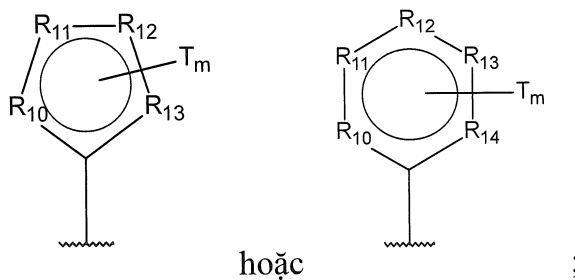
R_2 là C, CH, CH_2 , N, NH, $C-CF_3$, $CH-CF_3$ hoặc $C=O$;

R_5 đến R_9 độc lập là C hoặc N;

Q độc lập được chọn từ halo, alkyl, hydroxy, amino và amino được thế;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

D là:



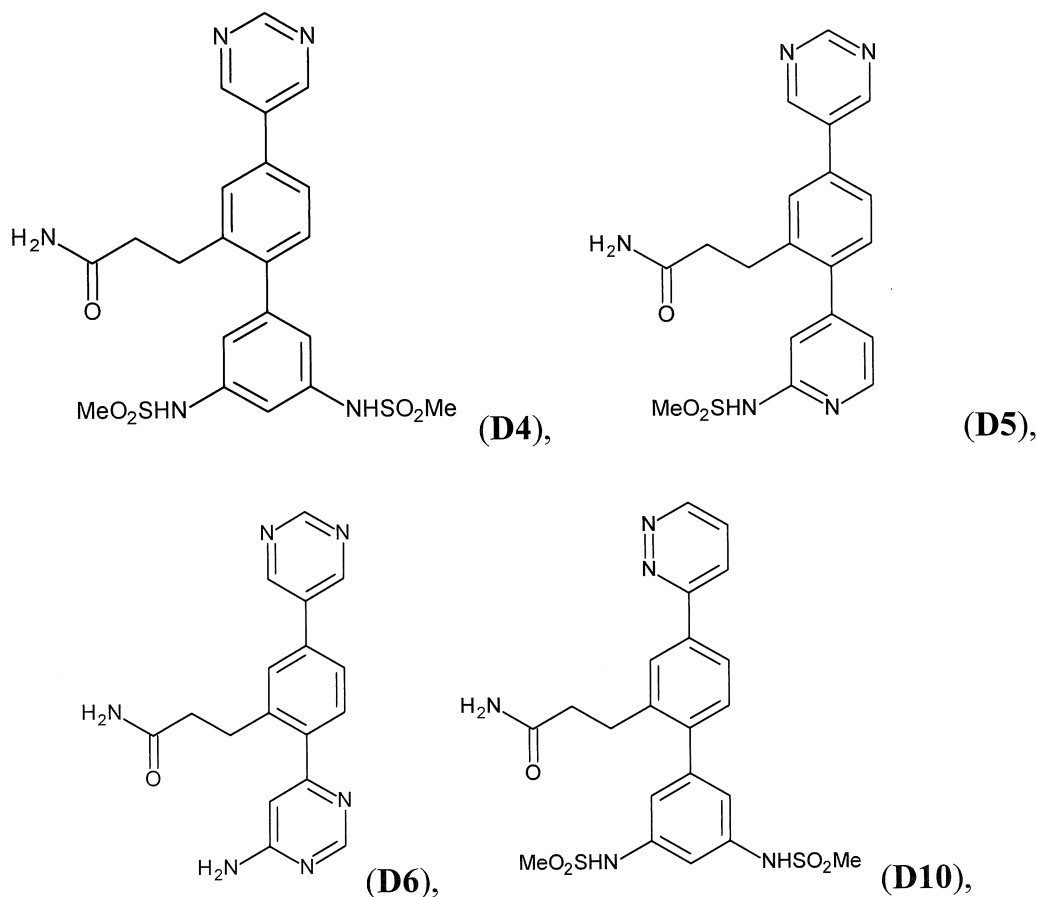
R_{10} đến R_{14} độc lập là C, N, O hoặc S;

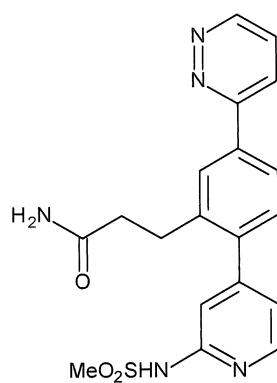
T độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, axit C_{0-6} alkyl carboxylic, amino, hydroxy và C_{1-6} alkoxy; và

m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4,

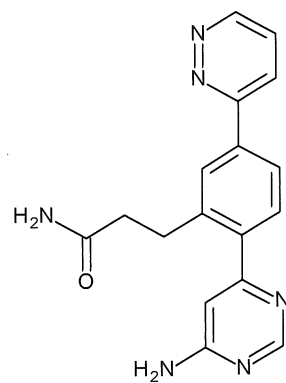
trong đó D không thể là phenyl không được thế, và Q không thể là hydroxy khi n bằng 1 và R^5 đến R^9 đều là C.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

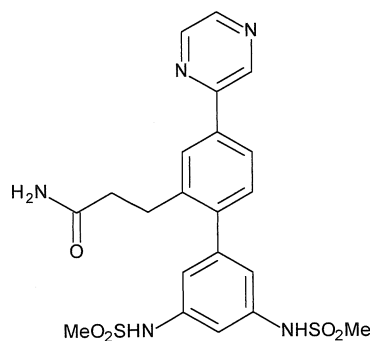




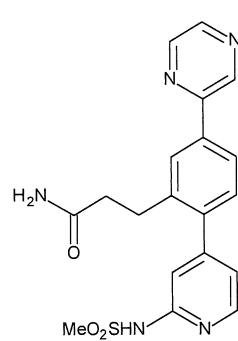
(D11),



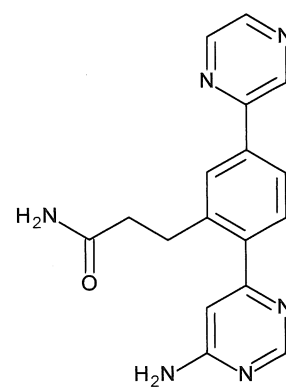
(D12),



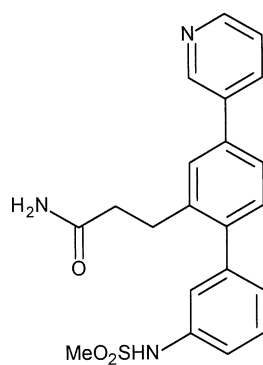
(D16),



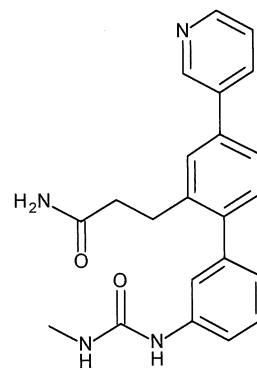
(D17),



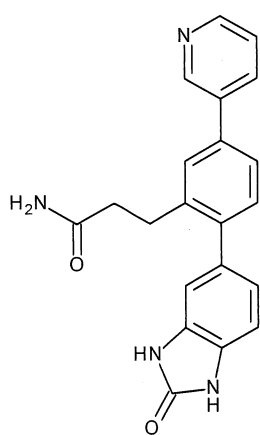
(D18),



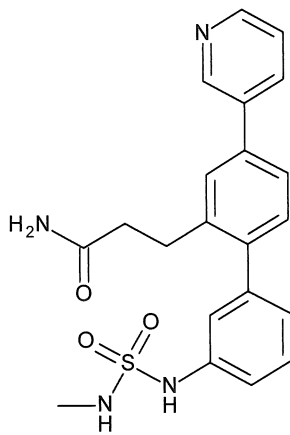
(D28),



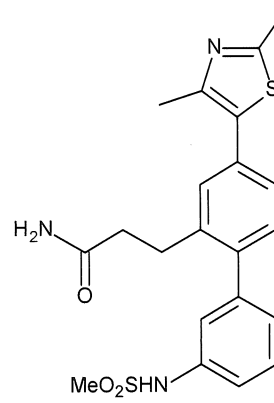
(D29),



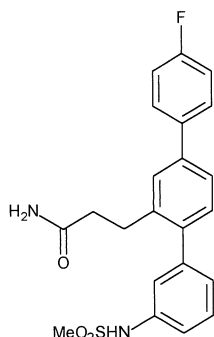
(D30),



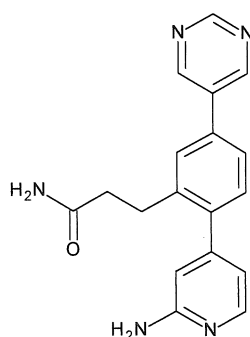
(D31),



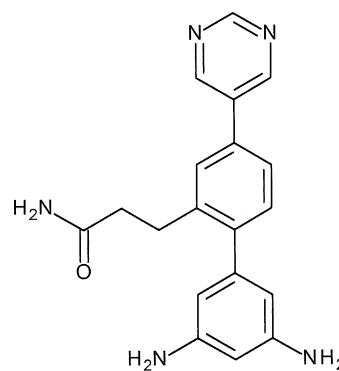
(D32),



(D35),



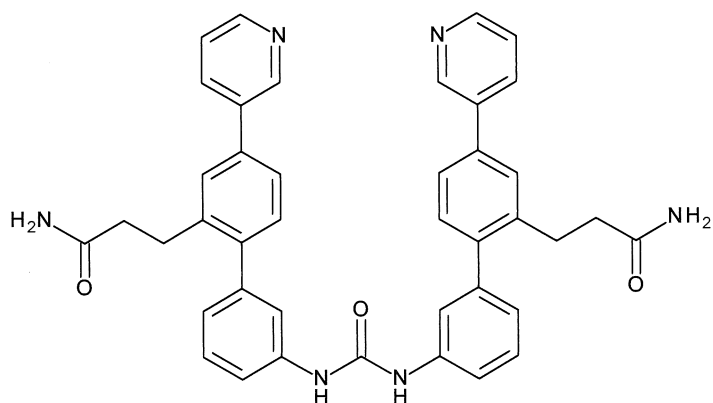
(D171) và



(D172),

hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dựng của nó.

3. Hợp chất có công thức:



(D167),

hoặc muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất triệt quang, hydrat và/hoặc solvat được dựng của nó.

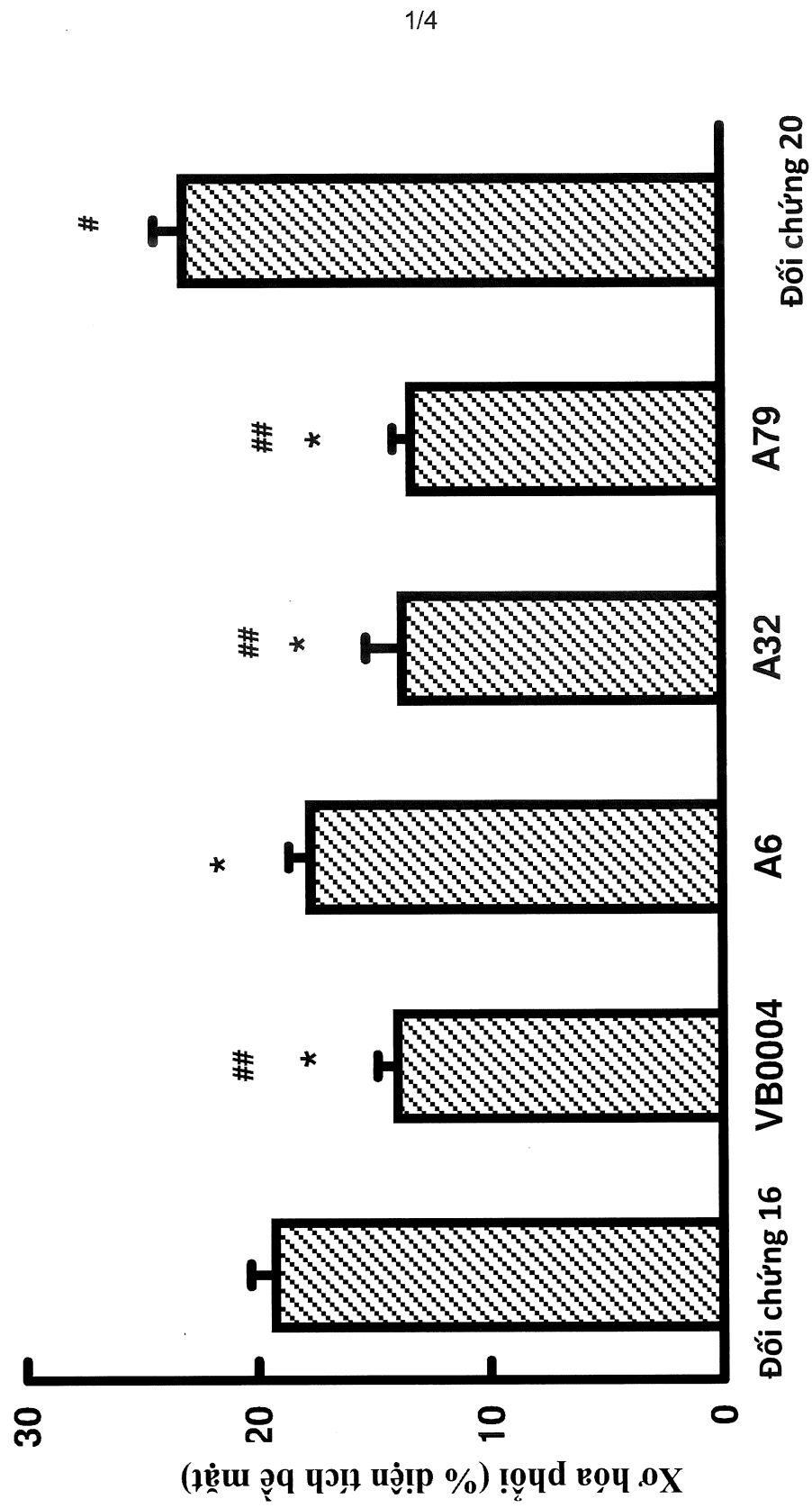


Fig.1

2/4

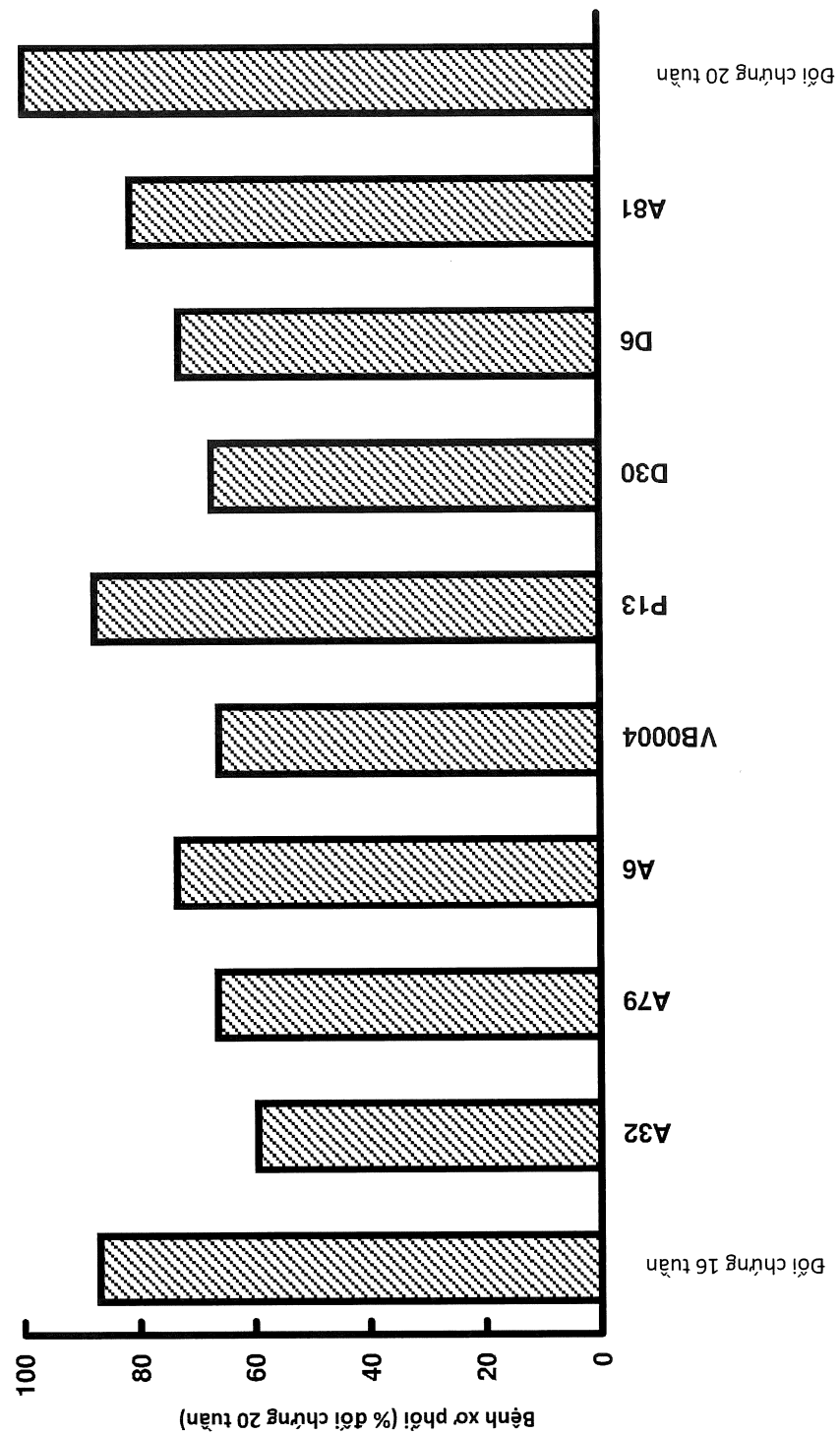


Fig.2

3/4

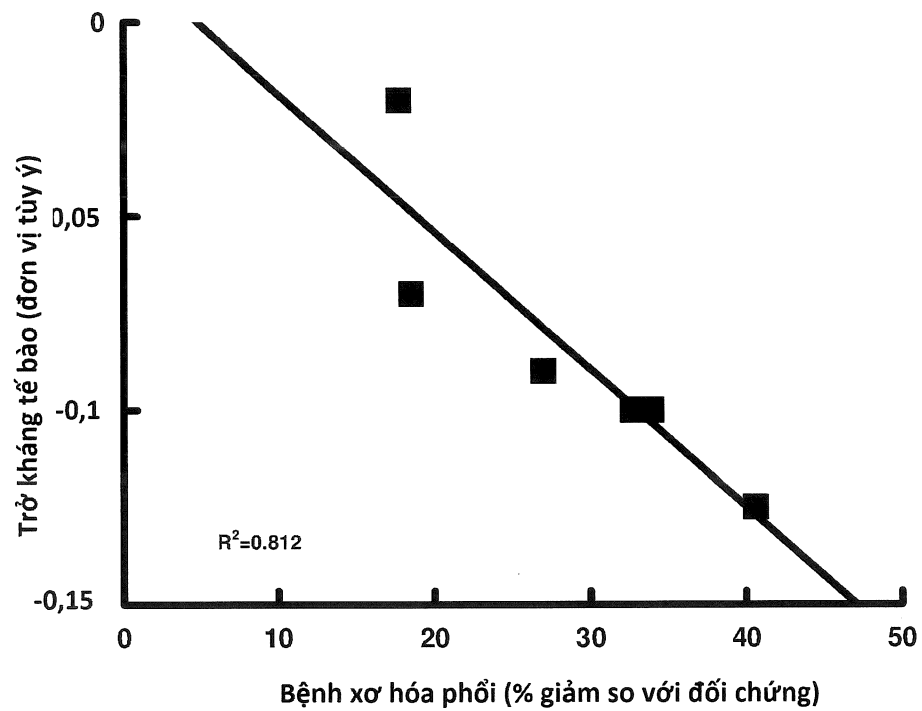


Fig.3

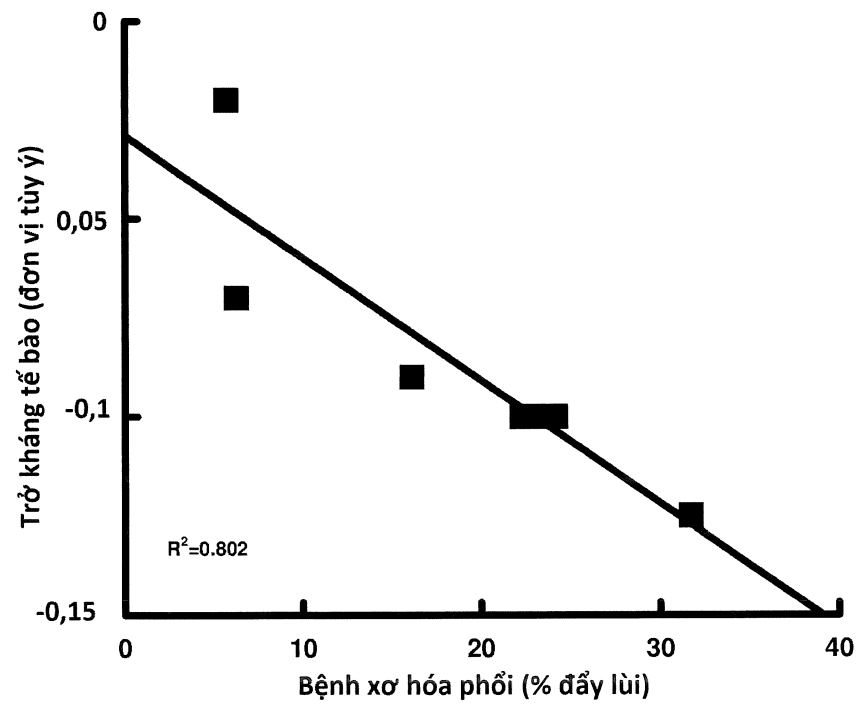


Fig.4

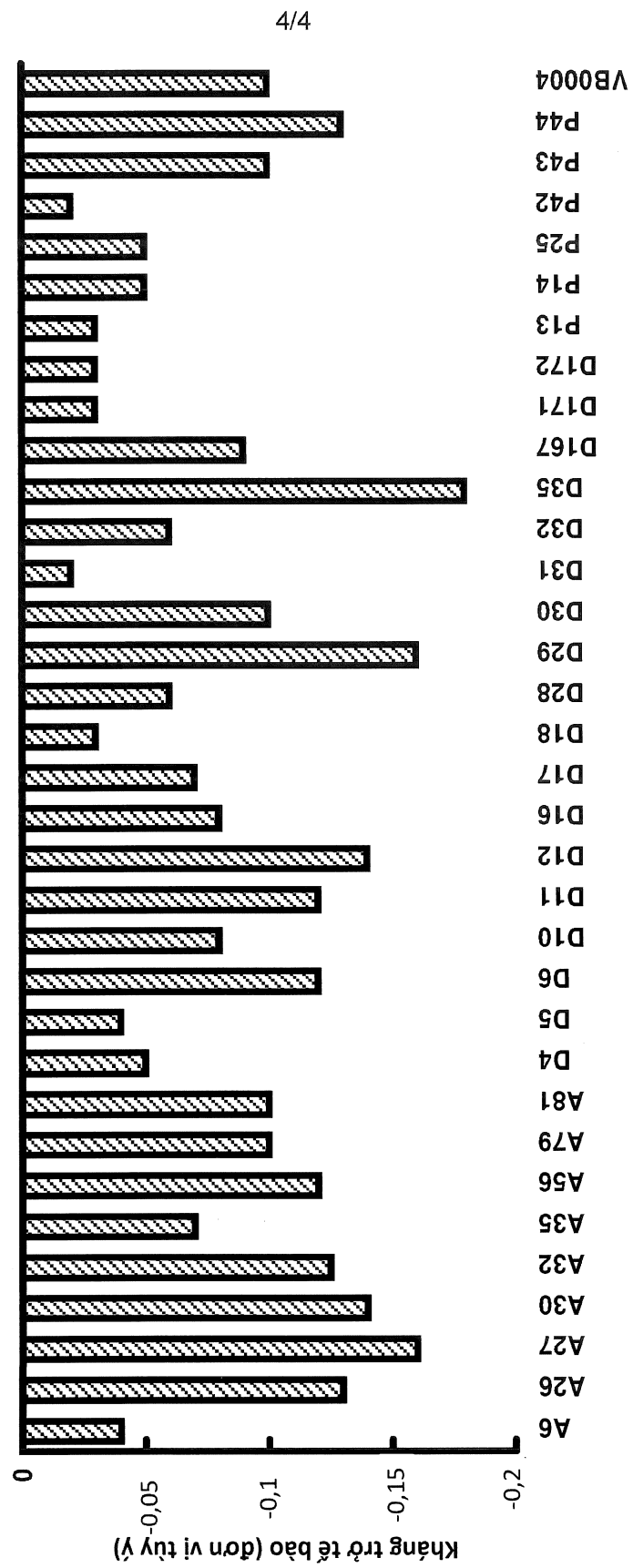


Fig. 5