(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) **1-0047377**

(51)[2020.01] **C07D 285/13**; C07D 417/12; A61K 31/433; A61P 35/00

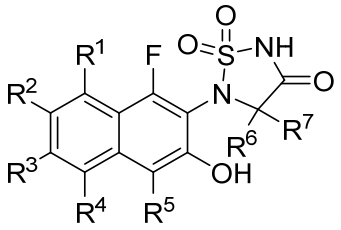
(13) **B**

(21) 1-2021-00261
(22) 21/06/2019
(86) PCT/US2019/038459 21/06/2019
(87) WO 2019/246513 26/12/2019
(30) 62/688,226 21/06/2018 US
(45) 25/06/2025 447
(43) 26/07/2021 400A
(73) 1. CALICO LIFE SCIENCES LLC (US)
1170 Veterans Blvd, South San Francisco, CA 94080, United States of America
2. ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, United States of America
(72) FARNEY, Elliot (US); SHIROODI, Roohollah, Kazem (US); XIONG, Zhaoming (US); ZHANG, Qingwei, I. (US); O'CONNOR, Matthew (US); HALVORSEN, Geoff (US); ZHAO, Hongyu (US); BAUMGARTNER, Christina (US); FROST, Jennifer, M. (US); KYM, Phil (US); ABBOTT, Jason, R. (US); BOGDAN, Andrew (US); ECONOMOU, Christos (US); WANG, Xueqing (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN TYROSIN PHOSPHATAZA

(21) 1-2021-00261

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất, chế phẩm để ức chế protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) và/hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1), và để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh liên quan đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN1 hoặc PTPN2, ví dụ, bệnh ung thư hoặc bệnh chuyển hóa.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế protein tyrosin phosphataza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phác đồ điều trị miễn dịch ung thư nhắm vào các cơ chế né tránh miễn dịch bao gồm phong bế điểm kiểm tra (ví dụ như kháng thể phong bế PD-1/PD-L1 và CTLA-4) đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị nhiều loại ung thư, cải thiện đáng kể kết quả ở một số quần thể chống lại các liệu pháp thông thường. Tuy nhiên, các phản ứng lâm sàng không đầy đủ và sự phát triển của đề kháng nội tại hoặc đề kháng mắc phải sẽ tiếp tục hạn chế các quần thể bệnh nhân có thể hưởng lợi từ việc phong bế điểm kiểm tra.

Protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza tế bào T (TC-PTP), là một thành viên nội bào của phân họ lớp 1 của phosphataza đặc hiệu phospho-tyrosin kiểm soát nhiều quá trình điều hòa tế bào bằng cách loại bỏ nhóm phosphat khỏi cơ chất tyrosin. PTPN2 được biểu hiện phổ biến, nhưng biểu hiện cao nhất ở các tế bào tạo máu và nhau thai (Mosinger, B. Jr. và đồng tác giả, *Proc Natl Acad Sci USA* 89:499–503; 1992). Ở người, sự biểu hiện PTPN2 được kiểm soát sau phiên mã bởi sự tồn tại của hai biến thể cắt nối: dạng 45 kDa có chứa tín hiệu định vị nhân ở đầu cùng C ngược dòng khớp cắt nối, và dạng chính tắc 48 kDa có motif lưu giữ ER đầu cùng C (Tillmann U. và đồng tác giả, *Mol Cell Biol* 14:3030–3040; 1994). Đồng dạng 45 kDa có thể truyền thụ động vào dịch bào tương trong các điều kiện ứng suất tế bào cụ thể. Cả hai đồng dạng có chung miền xúc tác phospho-tyrosin phosphataza ở đầu cùng N. PTPN2 điều hòa âm tính quá trình truyền tín hiệu của các tyrosin kinaza không thụ thể (ví dụ JAK1, JAK3), tyrosin kinaza thụ thể (ví dụ INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR), các yếu tố phiên mã (ví dụ STAT1, STAT3, STAT5a/b), và các kinaza họ Src (ví dụ Fyn, Lck). Là chất điều hòa âm tính quan trọng của con đường JAK-STAT, PTPN2 có chức năng điều hòa trực tiếp quá trình truyền tín hiệu thông qua các thụ thể xytokin, bao gồm IFNγ. Miền xúc tác PTPN2 có chung 74% sự tương đồng trình tự với PTPN1 (còn được gọi là PTP1B), và có chung động học enzym tương tự (Romsicki Y. và đồng tác giả, *Arch Biochem Biophys* 414:40–50; 2003).

Dữ liệu từ sự sàng lọc di truyền mất chức năng *in vivo* sử dụng kỹ thuật chỉnh sửa bộ gen CRISPR/Cas9 ở mô hình khối u có thể cấy ghép B16F10 của chuột cho thấy việc mất gen *Ptpn2* ở các tế bào khối u đã cải thiện sự đáp ứng với phác đồ điều trị miễn dịch

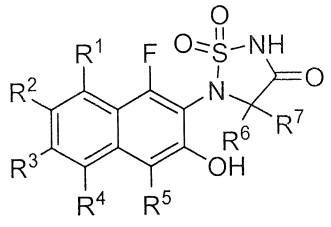
của vacxin tiết GM-CSF (GVAX) cộng với sự phong bế điểm kiểm tra PD-1 (Manguso R. T. và đồng tác giả, *Nature* 547:413-418; 2017). Sự mất các khối u gây nhạy cảm với *Ptpn2* đối với liệu pháp miễn dịch bằng cách tăng cường các tác động qua trung gian IFNγ đối với sự trình diện kháng nguyên và ức chế sự phát triển. Quá trình sàng lọc tương tự cũng cho biết các gen được biết đến có liên quan đến việc né tránh miễn dịch, bao gồm PD-L1 và CD47, cũng bị cạn kiệt dưới áp lực chọn lọc của liệu pháp miễn dịch, trong khi các gen liên quan đến con đường truyền tín hiệu IFNγ, bao gồm IFNGR, JAK1, và STAT1, được làm giàu. Những quan sát này chỉ ra vai trò giả định của các chiến lược điều trị nhằm tăng cường quá trình cảm nhận và truyền tín hiệu IFNγ trong việc nâng cao hiệu quả của các phác đồ điều trị miễn dịch ung thư.

Protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza-1B (PTP1B), đã được chứng minh là đóng một vai trò quan trọng trong quá trình truyền tín hiệu insulin và leptin và là cơ chế chính để điều hòa xuôi dòng cả hai con đường truyền tín hiệu của thụ thể insulin và leptin (Kenner K. A. và đồng tác giả, *J Biol Chem* 271: 19810-19816, 1996). Động vật thiếu PTP1B đã cải thiện sự điều hòa glucoza và profin lipit và có khả năng chống tăng cân khi được điều trị bằng chế độ ăn giàu chất béo (Elchebly M. và đồng tác giả, *Science* 283: 1544-1548, 1999). Do đó, chất ức chế PTP1B được kỳ vọng là sẽ hữu ích trong điều trị bệnh tiểu đường typ 2, chứng béo phì, và hội chứng chuyển hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất, ít nhất một phần, đến các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp ức chế protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) và/hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 ((PTPN1), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza-1B (PTP1B)). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến chất ức chế protein tyrosin phosphataza, ví dụ, PTPN2 và/hoặc PTP1B, gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III). Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn, ví dụ, ung thư, tiểu đường typ 2, chứng béo phì, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh, rối loạn hoặc bệnh tật khác bất kỳ đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN2 hoặc PTP1B, bao gồm bước cho dùng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I):



(I);

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit, chất đồng phân lập thể hoặc các biến thể được làm giàu đồng vị của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 5-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 5-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, hydroxyl, -CHF_2, -CH_2OH, -CH_2CN, -CH_2-O-C_{1-6}alkyl, -CH_2-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -S(O)$_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, –N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkenylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -O-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh và -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó -CH_2-O-C_{1-6}alkyl, -CH_2-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -S(O)$_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, –N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkenylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh và -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh hoặc -O-C_{1-6}alkylen-

heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

hoặc R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành aryl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkyl và C_{1-6}alkoxy; trong đó C_{1-6}alkyl và C_{1-6}alkoxy có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có hydro, -C_{1-6}alkyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó -C_{1-6}alkyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

trong đó ít nhất một trong số R^1, R^2, R^3 và R^4 không là hydro;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

R^6 là hydro;

R^7 là hydro;

R^g đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, -C(O)OH, R^aR^bN-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_w-, R^aR^bN-C(O)-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -(CO)-(NR^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^a)$, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-$N(R^a)$-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-$N(R^a)$-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-$N(R^a)$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-SO_w-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6}alkyl-, -P(O)$(C_{1-3}$alkyl$)_2$ và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -(CO)-(NR^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^a)$, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-$N(R^a)$-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-$N(R^a)$-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-$N(R^a)$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-SO_w-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6}alkyl-, -P(O)$(C_{1-3}$alkyl$)_2$ và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^h đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, heteroaryl có 5-6 cạnh-$S(O)_2$-, phenyl-$S(O)_2$-, phenyl-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}xycloalkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_2- và -P(O)$(C_{1-3}$alkyl$)_2$; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, heteroaryl có 5-6 cạnh-$S(O)_2$-, phenyl-$S(O)_2$-, phenyl-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}xycloalkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_2- và -P(O)$(C_{1-3}$alkyl$)_2$ có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

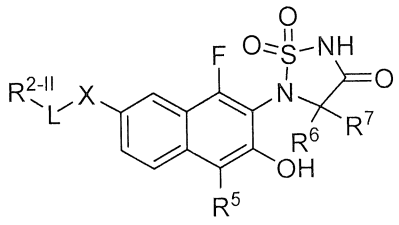
R^p đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, R^aR^bN-, R^aR^bN-cacbonyl-, R^aR^bN-SO_2-, và R^aR^bN-cacbonyl-$N(R^a)$-;

R^a và R^b đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, C_{1-6}alkyl và C_{3-6}xycloalkyl; trong đó C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, oxo, hydroxyl và C_{1-6}alkoxy (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba nguyên tử flo);

hoặc R^a và R^b cùng với nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, oxo và hydroxyl; và

w bằng 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

X được chọn từ nhóm gồm có -O- và $-N(R^a)$-;

L là C_{1-6}alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^{2-II} được chọn từ nhóm gồm có hydro, xyano, $-NR^aR^b$, C_{1-2}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-SO_2-$N(R^a)$-, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh và C_{3-6}xycloalkyl; trong đó phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh và C_{3-6}xycloalkyl có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxyl, $-NR^aR^b$, C_{1-2}alkyl (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen) và C_{1-2}alkoxy (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen); và trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi C_{1-3}alkyl;

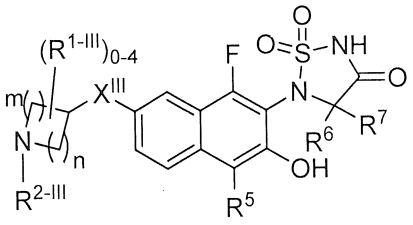
R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, đơteri và halogen;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đơteri;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đơteri; và

R^a và R^b đối với từng trường hợp mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro và C_{1-3}alkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (III):



(III);

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

X^{III} được chọn từ nhóm gồm có liên kết, $-CH_2-$, $-NR^a-$, $-O-$, $-O-CH_2-$ và $-OCH_2-CH_2-$

m bằng 1, 2, hoặc 3;

n bằng 1, 2, hoặc 3;

R^{1-III} được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, hydroxyl, xyano, $-NR^aR^b$, C_{1-2}alkyl (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen) và C_{1-2}alkoxy (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen);

R^{2-III} được chọn từ nhóm gồm có hydro, C_{1-4}alkyl, $-C(O)-C_{1-4}$alkyl, $-C(O)-O-C_{1-4}$alkyl, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2-C_{1-4}$alkyl và $-S(O)_2-C_{3-6}$xycloalkyl; trong đó C_{1-4}alkyl, $-C(O)-C_{1-4}$alkyl, $-C(O)-O-C_{1-4}$alkyl, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2-C_{1-4}$alkyl và $-S(O)_2-C_{3-6}$xycloalkyl có thể tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxyl, xyano, $-NR^aR^b$, C_{1-2}alkyl (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen) và C_{1-2}alkoxy (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen);

R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, đơteri và halogen;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đơteri;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đơteri; và

R^a và R^b đối với từng trường hợp mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có

hydro và C_{1-3}alkyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion; 8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl propan-2-ylcarbamat;

5-(9-floro-7-hydroxynaphto[2,1-*b*]furan-8-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(azetidin-1-yl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-metoxy(4-^{2}H)naphtalen-2-yl](4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(metylamino)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion; 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(piperidin-4-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-7-{[3-floro-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-7-[(3-floropyrolidin-3-yl)metoxy]-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}pentannitril;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(piperidin-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-3,3-dimetylpentannitril;

5-{7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1,4-difloro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(^{2}H$_3$)metyloxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-metoxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2,2-dimetylbutannitril;

5-{7-[2-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)(4,4-^{2}H$_2$)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}etyl)xyclopropansulfonamit;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)xyclopropansulfonamit5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)azetidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butannitril;

[1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetonitril;

5-{7-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1*H*-pyrazol-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-metylpropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxypropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(xyclopropylmetyl)-8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carboxamit;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-{[2-(triflorometoxy)etyl]amino}etoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(2-metoxyetyl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[3-(metylamino)propyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[3-(etylamino)propyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[5-(dimetylphosphoryl)thiophen-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(xyclopropylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(metylamino)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(etylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(propan-2-yl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[3-(dietylphosphoryl)propoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*S*)-3-hydroxybutoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1,4-difloro-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*R*)-3-hydroxybutoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclopropyl-2-hydroxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4*R*)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4*R*)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4*S*)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-hydroxy-4-metylpentyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-oxopentyl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-hydroxybutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-3-metylbutanamit;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4,4,4-triflorobutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

1-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[(xyclopropylmetyl)amino]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2,2-difloropropyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[3,3-dimetyl-4-(metylamino)butoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-phenyletyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(3-amino-3-metylbutoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflorobutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(difloromethyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(dimetylphosphoryl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3,3,3-trifloropropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metoxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclopropylpropoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}butannitril;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxyetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(4-amino-3,3-dimetylbutoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]oxy}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-metoxyetyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3,3,3-trifloropropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-

yl]amino}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[3-(1*H*-pyrazol-1-yl)propoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{1-[(4-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(hydroxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(piperidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(2,2-difloroxyclopropyl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(1-metylxyclopropyl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{1-[(3-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{1-[(2-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2,2-difloroetyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2,2,2-trifloroetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-

1,1,3-trion;

5-[1-floro-7-(2-floroetoxy)-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-metylpropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetonitril;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1,8-difloro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

(2*E*)-3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]prop-2-enenitril;

5-[7-(2-xyclopropyletyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2,2-difloroxyclopropyl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclopropyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(xyclopropylmetoxy)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(oxolan-2-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(xyclobutyloxy)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(propan-2-yl)oxy]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(3-etoxypropoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-*tert*-butoxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[*rac*-(1*R*,2*R*)-2-etylxyclopropyl]metoxy}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[3-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-1-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(1-cloro-3-hydroxypropan-2-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(xyclopropyloxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(azetidin-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(5-metoxythiophen-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]axetonitril;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(metoxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-

1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{4-bromo-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{4-bromo-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*S*)-pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*R*)-pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-cloro-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3,3-difloroxyclobutyl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-xyclopropyl-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(4-cloro-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(*E*)-2-xyclopropyletenyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1*E*)-4-metylpent-1-en-1-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(pentametylphenyl)etenyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(4-bromo-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(2-xyclopropyletyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-

hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1*E*)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-etoxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metoxypropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(1,1-dioxo-1λ⁶-thian-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(oxan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(xyclopropylmetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(2,2,2-trifloroetyl)pyrolidin-3-yl]metyl}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(2,2,2-trifloroetyl)piperidin-4-yl]metyl}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[metyl(2-metylpropyl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxolan-2-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(oxolan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyrolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(difloromethoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-

1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(pyrolidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyridin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(azetidin-3-yl)metyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-xyclopropyletyl)-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}axetamit;

4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-*N*-metylbutanamit;

N-etyl-*N*'-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)ure;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(1-cloro-3-hydroxypropan-2-yl)oxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxan-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxetan-3-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2,2,2-trifloroetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3,7-dihydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-propoxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(propan-2-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

axit{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}axetic;

N-(2-xyclopropyletyl)-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetamit;

N,N-dietyl-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetamit;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(oxolane-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2-metoxyetansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3,3,3-trifloropropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3,3,3-trifloropropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{1-[(oxan-2-yl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(4,4,4-triflorobutan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(butan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{1-[(1,4-dioxan-2-yl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-

yl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-sulfonyl}pentannitril;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(pentan-2-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(etansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(propan-2-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)oxetan-3-sulfonamit;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(piperidin-4-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2-metylpropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-etoxy-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2,2-difloroetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[(3*R*)-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-7-{[3-floro-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(propan-2-sulfonyl)pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-aminoetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)etansulfonamit;

5-{1-floro-7-[1-(furan-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3-metylbutan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(thiophen-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(benzensulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclobutansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

metyl (2*S*)-2-amino-4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoat;

5-{7-[(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclohexyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

2-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-1*H*-imidazol-4-cacbonitril;

và muối dược dụng, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) được bào chế ở dạng chế phẩm dược dụng gồm có hợp chất được bộc lộ và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) kết hợp với chất

trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, chất trị liệu bổ sung này là chất trị liệu miễn dịch. Ví dụ, theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch này được chọn từ nhóm gồm có kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1 và kháng thể kháng CTLA-4.

Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh tiểu đường typ-2 ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc kiểm soát bệnh béo phì ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế tăng cân hơn nữa ở bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh chuyển hóa ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm điều trị ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư bao gồm ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, u hắc sắc tố, hoặc ung thư của các tế bào tiết. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc điều trị bệnh chuyển hóa. Theo một số phương án, bệnh chuyển hóa bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), xơ gan, chứng béo phì, tiểu đường typ 2, bệnh tim, chứng xơ vữa động mạch, viêm khớp, chứng tích tụ xystin, chứng phenylketon niệu, bệnh tăng sinh võng mạc, hội chứng chuyển hóa hoặc bệnh Kearns-Sayre.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), kết hợp với chất trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, chất trị liệu bổ sung này là chất trị liệu miễn dịch. Ví dụ,

theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch này được chọn từ nhóm gồm có kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1 và kháng thể kháng CTLA-4.

Ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị tiểu đường typ 2 ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị và/hoặc kiểm soát béo phì ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong ức chế tăng cân hơn nữa ở bệnh nhân tăng cân quá mức hoặc béo phì cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh chuyển hóa ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III).

Theo một số phương án, bệnh ung thư bao gồm ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, u hắc sắc tố, hoặc ung thư của các tế bào tiết. Theo một số phương án, bệnh chuyển hóa bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis - NASH), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD), xơ gan, chứng béo phì, tiểu đường typ 2, bệnh tim, chứng xơ vữa động mạch, viêm khớp, chứng tích tụ xystin, chứng phenylketon niệu, bệnh tăng sinh võng mạc, hội chứng chuyển hóa hoặc bệnh Kearns-Sayre.

Mô tả vắn tắt danh mục trình tự

Được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn là Danh mục trình tự có tiêu đề là, "CLS-014WO_SEQ_ID_List_ST25", bao gồm SEQ ID NO: 1 đến SEQ ID NO: 3, mà bao gồm các trình tự axit amin được bộc lộ trong bản mô tả này. Danh mục trình tự này được gửi theo đây ở định dạng văn bản ASCII thông qua EFS. Danh mục trình tự này được tạo ra lần đầu tiên vào ngày 13 tháng 6 năm 2019, và có kích thước 8 KB.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất, ít nhất một phần, đến các hợp chất, chế phẩm và các phương pháp ức chế protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) và/hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 ((PTPN1), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza-1B (PTP1B)).

Định nghĩa

Định nghĩa hóa học

Định nghĩa về các nhóm chức cụ thể và các thuật ngữ hóa học được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố, phiên bản CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, xuất bản lần thứ 75, trang bìa mặt trong, và các nhóm chức cụ thể thường được định nghĩa như được mô tả trong đó. Ngoài ra, các nguyên tắc hóa hữu cơ tổng quát, cũng như các gốc chức cụ thể và độ phản ứng, được mô tả trong tài liệu: Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith và March, *March's Advanced Organic Chemistry*, xuất bản lần thứ 5, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; và Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 3, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Các chữ viết tắt được sử dụng ở đây có ý nghĩa thông thường của chúng trong lĩnh vực hóa học và sinh học. Các cấu trúc và công thức hóa học được đưa ra trong bản mô này được xây dựng theo các quy tắc tiêu chuẩn về hóa trị đã biết trong lĩnh vực hóa học này.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng, và do đó có thể tồn tại ở các dạng đồng phân khác nhau, ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, các hợp chất được mô tả ở đây có thể dưới dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc đồng phân hình học riêng biệt, hoặc có thể ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, bao gồm các hỗn hợp raxemic và các hỗn hợp được làm giàu một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các đồng phân có thể được tách từ các hỗn hợp bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết, bao gồm sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) bất đối xứng và phương pháp hình thành và kết tinh của các muối bất đối xứng; hoặc các đồng phân được ưu tiên có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp bất đối xứng. Xem, ví dụ, Jacques *và các đồng tác giả.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley

Interscience, New York, 1981); Wilen *và các đồng tác giả.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Cacbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962); và Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* trang 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được mô tả ở đây ở dạng các chất đồng phân riêng biệt về cơ bản không chứa các chất đồng phân khác, và theo cách khác, ở dạng hỗn hợp của các đồng phân khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, hợp chất tinh khiết chất đồng phân đối ảnh là về cơ bản không chứa các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang khác của hợp chất này (tức là, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh). Nói cách khác, dạng "S" của hợp chất này về cơ bản không chứa dạng "R" của hợp chất này và do đó, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của dạng "R". Thuật ngữ "tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh" hoặc "chất đồng phân đối ảnh tinh khiết" là hợp chất bao gồm chất đồng phân đối ảnh với lượng lớn hơn 75% trọng lượng, lớn hơn 80% trọng lượng, lớn hơn 85% trọng lượng, lớn hơn 90% trọng lượng, lớn hơn 91% trọng lượng, lớn hơn 92% trọng lượng, lớn hơn 93% trọng lượng, lớn hơn 94% trọng lượng, lớn hơn 95% trọng lượng, lớn hơn 96% trọng lượng, lớn hơn 97% trọng lượng, lớn hơn 98% trọng lượng, lớn hơn 99% trọng lượng, lớn hơn 99,5% trọng lượng, hoặc lớn hơn 99,9% trọng lượng. Theo các phương án nhất định, trọng lượng được tính trên tổng trọng lượng của tất cả các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân lập thể của hợp chất này.

Trong các chế phẩm được đề xuất ở đây, hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có thể có mặt cùng với các thành phần hoạt tính hoặc bất hoạt khác. Ví dụ, dược phẩm bao gồm hợp chất R tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 90% tá dược và khoảng 10% hợp chất R tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất R tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh trong các chế phẩm như vậy có thể, ví dụ, bao gồm, ít nhất khoảng 95% trọng lượng hợp chất R và nhiều nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất S, trên tổng trọng lượng của hợp chất này. Ví dụ, dược phẩm bao gồm hợp chất S tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 90% tá dược và khoảng 10% hợp chất S tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất S tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh trong các chế phẩm như vậy, ví dụ, có thể bao gồm, ít nhất khoảng 95% trọng lượng hợp chất S và nhiều nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất R, trên tổng trọng lượng của hợp chất này. Theo các phương án nhất định, thành phần hoạt tính có thể được tạo chế phẩm với ít hoặc không có

tá dược hoặc chất mang.

"Biến thể được làm giàu đồng vị" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất được bộc lộ có một hoặc nhiều sự thay thế đồng vị, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường có trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clo, chẳng hạn như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl, tương ứng. Ví dụ, hydro (H) có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{1}H, ^{2}H (D hoặc đơteri), và ^{3}H (T hoặc triti); cacbon (C) có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{12}C, ^{13}C, và ^{14}C; oxy (O) có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{16}O và ^{18}O; và tương tự. Ví dụ, biến thể được làm giàu đồng vị như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng đơteri.

Các mạo từ chỉ "một" trong tiếng Anh có thể được sử dụng ở đây để chỉ một hoặc nhiều hơn một (tức là ít nhất một) trong số các đối tượng ngữ pháp của mạo từ. Ví dụ "chất tương tự" có nghĩa là một chất tương tự hoặc nhiều hơn một chất tương tự.

Khi khoảng các giá trị được liệt kê, khoảng được dự định là bao gồm mỗi giá trị và khoảng nhỏ trong khoảng này. Ví dụ "C_1-C_6 alkyl" được dự định là bao gồm, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, và C_5-C_6 alkyl.

Các thuật ngữ sau đây được dự định có các nghĩa được trình bày dưới đây và hữu ích trong việc hiểu phần mô tả này và phạm vi dự định của sáng chế.

"Alkyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_1-C_{20} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_1-C_{12} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_1-C_8 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_1-C_6 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon ("C_1-C_5 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 2 nguyên tử cacbon ("C_1-C_2 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 nguyên tử cacbon ("C_1 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_2-C_6 alkyl"). Các ví dụ về các nhóm C_1-C_6 alkyl bao gồm metyl (C_1), etyl (C_2), n–propyl (C_3), isopropyl (C_3), n–butyl

(C_4), tert–butyl (C_4), sec–butyl (C_4), iso–butyl (C_4), n–pentyl (C_5), 3–pentanyl (C_5), amyl (C_5), neopentyl (C_5), 3–metyl–2–butanyl (C_5), tertiary amyl (C_5), và n–hexyl (C_6). Các ví dụ khác về nhóm alkyl bao gồm n–heptyl (C_7), n–octyl (C_8) và các nhóm tương tự. Mỗi trường hợp của nhóm alkyl có thể độc lập tùy ý được thế, nghĩa là, không được thế ("alkyl không được thế") hoặc được thế ("alkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế; ví dụ, ví dụ từ 1 đến 5 phần tử thế, 1 đến 3 phần tử thế, hoặc 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là C_{1-10} alkyl không được thế (ví dụ, $–CH_3$). Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là C_{1-6} alkyl được thế. Các ký hiệu viết tắt của các alkyl thông thường bao gồm Me ($–CH_3$), Et ($–CH_2CH_3$), iPr ($–CH(CH_3)_2$), nPr ($–CH_2CH_2CH_3$), n–Bu ($–CH_2CH_2CH_2CH_3$), hoặc i–Bu ($–CH_2CH(CH_3)_2$).

Thuật ngữ "alkylen", đứng riêng hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ alkyl, như được lấy làm ví dụ, nhưng không giới hạn ở, $–CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Thông thường, nhóm alkyl (hoặc alkylen) sẽ có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, với các nhóm mà có 10 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn là được ưu tiên theo sáng chế. Thuật ngữ "alkenylen", đứng riêng hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ alken. Nhóm alkylen có thể được mô tả là, ví dụ, C_1-C_6-cạnh alkylen, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ các nguyên tử không phải hydro trong gốc này.

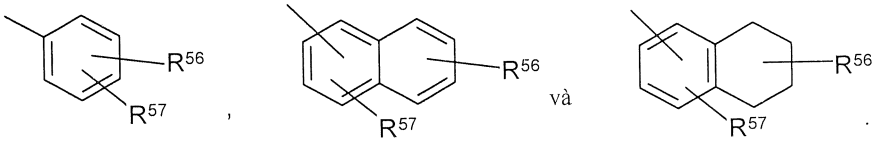
"Alkenyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, và không có liên kết ba ("C_2-C_{20} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 10 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{10} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_2-C_8 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_2-C_6 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 5 nguyên tử cacbon ("C_2-C_5 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_2-C_4 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 3 nguyên tử cacbon ("C_2-C_3 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 nguyên tử cacbon ("C_2 alkenyl"). Một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon có thể là bên trong (như trong 2–butenyl) hoặc đầu cùng (như trong 1–butenyl). Các ví dụ về các nhóm C_2-C_4 alkenyl bao gồm etenyl (C_2), 1–propenyl (C_3), 2–propenyl (C_3), 1–butenyl (C_4), 2–butenyl (C_4), butadienyl (C_4), và các nhóm tương tự. Các ví dụ về các nhóm C_2-C_6 alkenyl bao gồm các nhóm C_{2-4} alkenyl nêu trên cũng như là pentenyl (C_5), pentadienyl (C_5), hexenyl (C_6), và

các nhóm tương tự. Các ví dụ khác về alkenyl bao gồm heptenyl (C_7), octenyl (C_8), octatrienyl (C_8), và các nhóm tương tự. Mỗi trường hợp của nhóm alkenyl có thể độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("alkenyl không được thế") hoặc được thế ("alkenyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, từ 1 đến 5 phần tử thế, 1 đến 3 phần tử thế, hoặc 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl này là C_{2-10} alkenyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl này là C_{2-6} alkenyl được thế.

"Aryl" dùng để chỉ gốc của hệ vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) 4n+2 (ví dụ, có 6, 10, hoặc 14 electron π dùng chung trong dãy vòng) có 6–14 nguyên tử cacbon trên vòng và không có nguyên tử khác loại được cung cấp trong hệ vòng thơm ("C_6-C_{14} aryl"). Theo một số phương án, nhóm aryl có sáu nguyên tử cacbon trên vòng ("C_6 aryl"; ví dụ, phenyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười nguyên tử cacbon trên vòng ("C_{10} aryl"; ví dụ, naphtyl chẳng hạn như 1–naphtyl và 2–naphtyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười bốn nguyên tử cacbon trên vòng ("C_{14} aryl"; ví dụ, anthraxyl). Nhóm aryl có thể được mô tả là, ví dụ, C_6-C_{10}-cạnh aryl, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn bởi, phenyl, naphtyl, indenyl, và tetrahydronaphtyl. Mỗi trường hợp của nhóm aryl có thể độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("aryl không được thế") hoặc được thế ("aryl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl này là C_6-C_{14} aryl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl này là C_6-C_{14} aryl được thế.

Theo các phương án nhất định, nhóm aryl được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_1–C_8 alkyl, halo-C_1–C_8 alkyl, haloxy-C_1–C_8 alkyl, xyano, hydroxy, alkoxy C_1–C_8 alkyl, và amino.

Ví dụ về các aryl được thế tiêu biểu như sau:

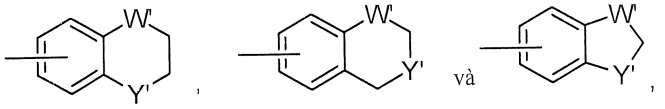


và

trong đó một nhóm trong số R^{56} và R^{57} có thể là hydro và ít nhất một trong số R^{56} và R^{57} mỗi nhóm độc lập được chọn từ C_1–C_8 alkyl, halo-C_1–C_8 alkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, alkanoyl, alkoxy-C_1–C_8 alkyl, heteroaryloxy, alkylamino, arylamino, heteroarylamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$, C(O)Oalkyl, C(O)Oaryl,

$CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alkyl, S(O)-alkyl, $S(O)_2$-alkyl, S-aryl, S(O)-aryl, $S(O_2)$-aryl; hoặc R^{56} và R^{57} có thể được nối để tạo thành nhân vòng (bão hòa hoặc không bão hòa) từ 5 đến 8 nguyên tử, tùy ý có chứa một hoặc nhiều nhóm dị vòng thơm được chọn từ nhóm N, O, S, S(O) hoặc $S(O)_2$.

Nhóm aryl đại diện khác có nhóm heteroxyclyl dung hợp bao gồm các nhóm sau đây:



trong đó mỗi W' được chọn từ $C(R^{66})_2$, NR^{66}, O, và S; và mỗi Y' được chọn từ cacbonyl, NR^{66}, O và S; và R^{66} độc lập là hydro, C_1–C_8 alkyl, C_3–C_{10} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, C_6–C_{10} aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh.

"Arylen" và "heteroarylen", một mình hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ aryl và heteroaryl, tương ứng. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thienyl, furanyl, indolyl, benzoxadiazolyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, thianaphtanyl, pyrolopyridinyl, indazolyl, quinolinyl, quinoxalinyl, pyridopyrazinyl, quinazolinonyl, benzoisoxazolyl, imidazopyridinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiophenyl, phenyl, naphtyl, biphenyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furylthienyl, pyridyl, pyrimidyl, benzothiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, isoquinolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyrolyl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, benzothiadiazolyl, isothiazolyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, hoặc quinolyl. Các ví dụ nêu trên có thể được thế hoặc không được thế và các gốc hóa trị hai của mỗi heteroaryl ví dụ nêu trên là các ví dụ không giới hạn về heteroarylen.

"Halo" hoặc "halogen", độc lập hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, nguyên tử flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iot (I). Thuật ngữ "halogenua" đứng riêng hoặc là một phần của phần tử thế khác, dùng để chỉ nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, nhóm halo này là flo hoặc clo.

Ngoài ra, các thuật ngữ như "haloalkyl" có nghĩa là bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ "halo-C_1-C_6 alkyl" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, florometyl, diflorometyl, triflorometyl, 2,2,2-trifloroetyl, 4-clorobutyl, 3-bromopropyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroalkyl", đứng riêng hoặc kết hợp với thuật ngữ khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, chuỗi mạch thẳng hoặc phân nhánh ổn định không đóng vòng, hoặc các dạng kết hợp của chúng, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có O, N, P, Si, và S, và trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa, và nguyên tử khác loại là nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn. (Các) nguyên tử khác loại O, N, P, S, và Si có thể được đặt tại vị trí bất kỳ bên trong của nhóm heteroalkyl hoặc ở vị trí mà tại đó nhóm alkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử này. Các nhóm heteroalkyl lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn bởi: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, và $-O-CH_2-CH_3$. Lên đến hai hoặc ba nguyên tử khác loại có thể là liên tiếp, như, ví dụ, $-CH_2-NH-OCH_3$ và $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Khi "heteroalkyl" được chỉ ra, theo sau là ký hiệu chỉ ra các nhóm heteroalkyl cụ thể, như $–CH_2O-CH_3$, $–NR^BR^C$, hoặc các nhóm tương tự, phải hiểu rằng các thuật ngữ heteroalkyl và $–CH_2O-CH_3$ hoặc $–NR^BR^C$ không thừa hoặc loại trừ lẫn nhau. Thay vào đó, các nhóm heteroalkyl cụ thể được đưa ra để làm rõ thêm. Vì vậy, thuật ngữ "heteroalkyl" không được diễn giải ở đây như là để loại trừ các nhóm heteroalkyl cụ thể, như $–CH_2O-CH_3$, $–NR^BR^C$, hoặc các nhóm tương tự.

Tương tự, thuật ngữ "heteroalkylen", đứng riêng hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ heteroalkyl, như được lấy làm ví dụ, nhưng không giới hạn ở, $–CH_2O-$ và $–CH_2CH_2O-$. Nhóm heteroalkylen có thể được mô tả là, ví dụ, heteroalkylen có 2-7-cạnh, trong đó thuật ngữ “cạnh” dùng để chỉ các nguyên tử không phải hydro trong gốc này. Đối với các nhóm heteroalkylen, nguyên tử khác loại cũng có thể chiếm giữ một trong hai hoặc cả hai vị trí đầu cùng của mạch (ví dụ, alkylenoxy, alkylendioxy, alkylenamino, alkylendiamino, và các nhóm tương tự). Hơn nữa, đối với các nhóm liên kết alkylen và heteroalkylen, không có ngụ ý định hướng nhóm liên kết theo hướng mà công thức của nhóm liên kết được viết. Ví dụ, công thức $-C(O)_2R'-$ có thể biểu diễn cho cả nhóm $-C(O)_2R'-$ và $–R'C(O)_2-$.

“Heteroaryl” dùng để chỉ gốc của hệ vòng thơm 4n+2 đơn vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh (*ví dụ,* có 6 hoặc 10 electron π dùng chung trong dãy vòng) có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (“heteroaryl có 5-

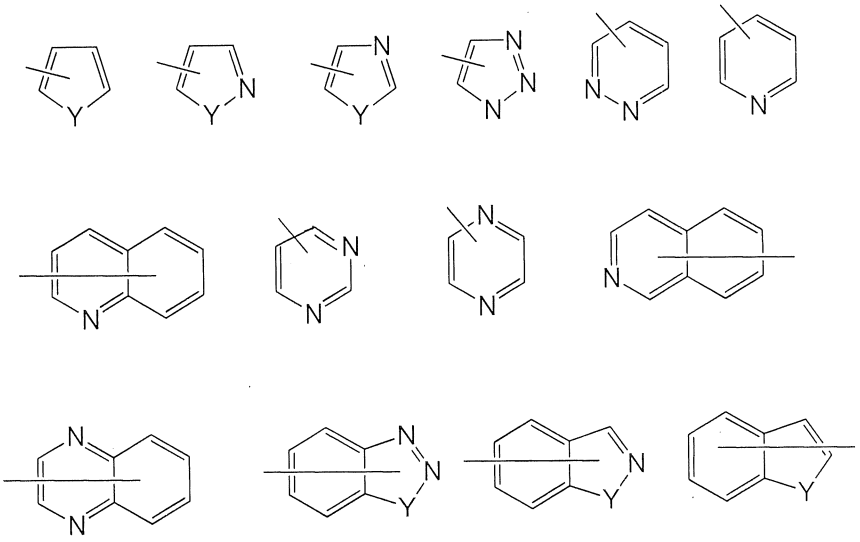
10 cạnh"). Trong các nhóm heteroaryl có chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, khi hóa trị cho phép. Hệ vòng hai vòng heteroaryl có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên một hoặc cả hai vòng. "Heteroaryl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroaryl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl trong đó điểm gắn là trên vòng aryl hoặc heteroaryl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng thành phần vòng chỉ rõ số lượng thành phần vòng trên hệ vòng (aryl/heteroaryl) dung hợp. Nhóm heteroaryl hai vòng trong đó một vòng không chứa nguyên tử khác loại (*ví dụ,* indolyl, quinolinyl, carbazolyl, và các nhóm tương tự) thì điểm gắn có thể trên vòng, *nghĩa là,* vòng chứa nguyên tử khác loại (*ví dụ,* 2–indolyl) hoặc vòng không chứa nguyên tử khác loại (*ví dụ,* 5–indolyl). Nhóm heteroaryl có thể được mô tả là, ví dụ, heteroaryl có 6-10 cạnh, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này.

Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5-10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5-10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5-8 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5-8 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5-6 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5-6 cạnh"). Theo một số phương án, heteroaryl có 5-6 cạnh này có 1–3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl có 5-6 cạnh này có 1–2 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl có 5-6 cạnh này có 1 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Mỗi trường hợp của nhóm heteroaryl có thể độc lập tùy ý được thế, *nghĩa là*, không được thế ("heteroaryl không được thế") hoặc được thế ("heteroaryl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl này là heteroaryl có 5-14 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl này là heteroaryl có 5-14 cạnh được thế.

Nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm,

không giới hạn ở, pyrolyl, furanyl và thiophenyl. Nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, và isothiazolyl. Nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazolyl, oxadiazolyl, và thiadiazolyl. Nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, tetrazolyl. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyridinyl. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyridazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba hoặc bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazinyl và tetrazinyl, tương ứng. Nhóm heteroaryl có 7 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azepinyl, oxepinyl, và thiepinyl. Các nhóm heteroaryl hai vòng 5,6 cạnh lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, benzofuranyl, benzoisofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzthiadiazolyl, indolizinyl, và purinyl. Các nhóm heteroaryl hai vòng 6,6 cạnh lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, naphtyridinyl, pteridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, và quinazolinyl.

Các ví dụ về heteroaryl tiêu biểu bao gồm các công thức sau:



trong đó mỗi Y được chọn từ cacbonyl, N, NR^{65}, O, và S; và R^{65} độc lập là hydro, C_1–C_8 alkyl, C_3–C_{10} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, C_6–C_{10} aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh.

"Xycloalkyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon mạch vòng không thơm có từ

3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_{10} xycloalkyl") và không có nguyên tử khác loại trên hệ vòng không thơm. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_8xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_6 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_6 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_5-C_{10} xycloalkyl"). Nhóm xycloalkyl có thể được mô tả là, ví dụ, C_4-C_7-cạnh xycloalkyl, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này. Các nhóm C_3-C_6 xycloalkyl đại diện bao gồm, không giới hạn ở, xyclopropyl (C_3), xyclopropenyl (C_3), xyclobutyl (C_4), xyclobutenyl (C_4), xyclopentyl (C_5), xyclopentenyl (C_5), xyclohexyl (C_6), xyclohexenyl (C_6), xyclohexadienyl (C_6), và các nhóm tương tự. Các nhóm C_3-C_8 xycloalkyl đại diện bao gồm, không giới hạn ở, các nhóm C_3-C_6 xycloalkyl nêu trên cũng như là xycloheptyl (C_7), xycloheptenyl (C_7), xycloheptadienyl (C_7), xycloheptatrienyl (C_7), xyclooctyl (C_8), xyclooctenyl (C_8), cubanyl (C_8), bixyclo[1.1.1]pentanyl (C_5), bixyclo[2.2.2]octanyl (C_8), bixyclo[2.1.1]hexanyl (C_6), bixyclo[3.1.1]heptanyl (C_7), và các nhóm tương tự. Các nhóm C_3-C_{10} xycloalkyl đại diện bao gồm, không giới hạn ở, các nhóm C_3-C_8 xycloalkyl nêu trên cũng như là xyclononyl (C_9), xyclononenyl (C_9), xyclodecyl (C_{10}), xyclodecenyl (C_{10}), octahydro–1*H*–indenyl (C_9), decahydronaphtalenyl (C_{10}), spiro[4.5]decanyl (C_{10}), và các nhóm tương tự. Như các ví dụ trên đây minh họa, theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là đơn vòng ("xycloalkyl đơn vòng") hoặc chứa hệ vòng dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn chẳng hạn như hệ hai vòng ("xycloalkyl hai vòng") và có thể là bão hòa hoặc có thể là không bão hòa một phần. "Xycloalkyl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng xycloalkyl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl trong đó điểm gắn là trên vòng xycloalkyl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng cacbon tiếp tục chỉ số lượng cacbon trên hệ vòng xycloalkyl. Mỗi trường hợp của nhóm xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("xycloalkyl không được thế") hoặc được thế ("xycloalkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là C_3-C_{10} xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là C_3-C_{10} xycloalkyl được thế.

Theo một số phương án, "xycloalkyl" là nhóm xycloalkyl đơn vòng, bão hòa có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_{10} xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm

xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_8 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_6 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_5-C_6 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_5-C_{10} xycloalkyl"). Các ví dụ về các nhóm C_5-C_6 xycloalkyl bao gồm xyclopentyl (C_5) và xyclohexyl (C_5). Các ví dụ về các nhóm C_3-C_6 xycloalkyl bao gồm các nhóm C_5-C_6 xycloalkyl trên đây cũng như là xyclopropyl (C_3) và xyclobutyl (C_4). Các ví dụ về nhóm C_3-C_8 xycloalkyl bao gồm các nhóm C_3-C_6 xycloalkyl nêu trên cũng như là xycloheptyl (C_7) và xyclooctyl (C_8). Trừ khi có quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm xycloalkyl độc lập không được thế ("xycloalkyl không được thế") hoặc được thế ("xycloalkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là C_3-C_{10} xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là C_3-C_{10} xycloalkyl được thế.

"Heteroxyclyl" hoặc "dị vòng" dùng để chỉ gốc của hệ vòng không thơm có 3 đến 10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1 đến 4 nhóm dị vòng thơm trên vòng, trong đó mỗi nhóm nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của lưu huỳnh (ví dụ, S, S(O) và $S(O)_2$), bo, phospho, và silic ("heteroxyclyl có 3-10 cạnh"). Trong các nhóm heteroxyclyl có chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, khi hóa trị cho phép. Nhóm heteroxyclyl có thể là đơn vòng ("heteroxyclyl đơn vòng") hoặc hệ vòng dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn chẳng hạn như hệ hai vòng ("heteroxyclyl hai vòng"), và có thể là bão hòa hoặc có thể là không bão hòa một phần. Các hệ vòng heteroxyclyl hai vòng có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên một hoặc cả hai vòng. "Heteroxyclyl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl này, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm xycloalkyl trong đó điểm gắn là trên vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, hoặc các hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl này, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn nằm trên vòng heteroxyclyl này, và trong các trường hợp như vậy, số lượng thành phần vòng tiếp tục chỉ số lượng thành phần vòng trên hệ vòng heteroxyclyl này. Nhóm heteroxyclyl có thể được mô tả là, ví dụ, heteroxyclyl có 3-7 cạnh, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ nguyên tử trên vòng không phải hydro, nghĩa là, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của lưu huỳnh (ví dụ, S, S(O) và $S(O)_2$), bo, phospho, và silic, trong gốc này. Mỗi trường hợp của

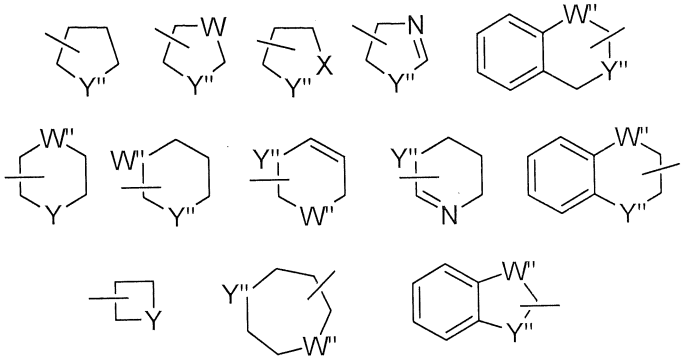
heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("heteroxyclyl không được thế") hoặc được thế ("heteroxyclyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl này là heteroxyclyl có 3-10 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl này là heteroxyclyl có 3-10 cạnh được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl này là heteroxyclyl có 4-6 cạnh được thế.

Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của lưu huỳnh (ví dụ, S, S(O) và $S(O)_2$), bo, phospho, và silic ("heteroxyclyl có 5-10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-8 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của lưu huỳnh (ví dụ, S, S(O) và $S(O)_2$) ("heteroxyclyl có 5-8 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-6 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của lưu huỳnh (ví dụ, S, S(O) và $S(O)_2$) ("heteroxyclyl có 5-6 cạnh"). Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5-6 cạnh có 1–3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của lưu huỳnh (ví dụ, S, S(O) và $S(O)_2$). Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5-6 cạnh có 1–2 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của lưu huỳnh (ví dụ, S, S(O) và $S(O)_2$). Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5-6 cạnh có một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của lưu huỳnh (ví dụ, S, S(O) và $S(O)_2$).

Các nhóm heteroxyclyl có 3 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azirdinyl, oxiranyl, thiorenyl. Các nhóm heteroxyclyl có 4 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azetidinyl, oxetanyl và thietanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydrothiophenyl, pyrolidinyl, dihydropyrolyl và pyrolyl–2,5–dion. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, dioxolanyl, oxasulfuranyl, disulfuranyl, và oxazolidin–2–on. Các nhóm

heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazolinyl, oxadiazolinyl, và thiadiazolinyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyridinyl, và thianyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, piperazinyl, morpholinyl, dithianyl, dioxanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazinanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 7 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azepanyl, oxepanyl và thiepanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 8 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azocanyl, oxecanyl và thiocanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ được dung hợp với vòng C_6 aryl (còn được gọi ở đây là nhân dị vòng hai vòng 5,6 cạnh) bao gồm, không giới hạn ở, indolinyl, isoindolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, benzoxazolinonyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ được dung hợp với vòng aryl (còn được gọi ở đây là nhân dị vòng hai vòng 6,6 cạnh) bao gồm, không giới hạn ở, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và các nhóm tương tự.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroxyclyl được thể hiện trong các ví dụ minh họa sau đây:



trong đó mỗi W" được chọn từ CR^{67}, $C(R^{67})_2$, NR^{67}, O, và S; và mỗi Y" được chọn từ NR^{67}, O, và S; và R^{67} độc lập là hydro, C_1–C_8 alkyl, C_3–C_{10} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, C_6–C_{10} aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh. Các vòng heteroxyclyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm có axyl, axylamino, axyloxy, alkoxy, alkoxycacbonyl, alkoxycacbonylamino, amino, amino được thế, aminocacbonyl (*ví dụ,* amido), aminocacbonylamino, aminosulfonyl, sulfonylamino, aryl, aryloxy, azido, carboxyl, xyano, xycloalkyl, halogen, hydroxy, keto, nitro, thiol, –S–alkyl, –S–aryl, –S(O)–alkyl, –S(O)–aryl, $–S(O)_2$–alkyl, và $–S(O)_2$–aryl. Các phần tử thế bao gồm cacbonyl

hoặc thiocacbonyl mà đề xuất, ví dụ, các dẫn xuất lactam và ure.

Nhóm "heteroxyclyl chứa nitơ" có nghĩa là nhóm vòng không thơm có 4 đến 7 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, morpholin, piperidin (*ví dụ* 2–piperidinyl, 3–piperidinyl và 4–piperidinyl), pyrolidin (*ví dụ* 2–pyrolidinyl và 3–pyrolidinyl), azetidin, pyrolidon, imidazolin, imidazolidinon, 2–pyrazolin, pyrazolidin, piperazin, và *N*–alkyl piperazin chẳng hạn như *N*–metyl piperazin. Các ví dụ cụ thể bao gồm azetidin, piperidon và piperazon.

"Amino" dùng để chỉ gốc $–NR^{70}R^{71}$, trong đó R^{70} và R^{71} mỗi nhóm độc lập là hydro, $C_1–C_8$ alkyl, $C_3–C_{10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, $C_6–C_{10}$ aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh. Theo một số phương án, amino dùng để chỉ NH_2.

"Xyano" dùng để chỉ gốc –CN.

"Hydroxy" hoặc "hydroxyl" dùng để chỉ gốc –OH.

Theo một số phương án một hoặc nhiều nguyên tử nitơ của hợp chất được bộc lộ nếu có mặt được oxy hóa thành N-oxit tương ứng.

Các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, như được xác định ở đây, tùy ý được thế (ví dụ, nhóm alkyl "được thế" hoặc "không được thế", alkenyl "được thế" hoặc "không được thế", alkynyl "được thế" hoặc "không được thế", xycloalkyl "được thế" hoặc "không được thế", heteroxyclyl "được thế" hoặc "không được thế", aryl "được thế" hoặc "không được thế" hoặc heteroaryl "được thế" hoặc "không được thế"). Nói chung, thuật ngữ "được thế", dù có đứng sau thuật ngữ "tùy ý" hoặc không, có nghĩa là ít nhất một hydro có mặt trên nhóm (ví dụ, nguyên tử cacbon hoặc nitơ) được thay thế bởi phần tử thế cho phép, *ví dụ,* phần tử thế mà khi thế tạo ra hợp chất ổn định, *ví dụ,* hợp chất mà không tự biến đổi như bằng cách sắp xếp lại, đóng vòng, loại bỏ, hoặc phản ứng khác. Trừ khi có quy định khác, nhóm "được thế" có phần tử thế ở một hoặc nhiều vị trí thế của nhóm này, và khi lớn hơn một vị trí trong cấu trúc đã cho bất kỳ được thế, phần tử thế là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Thuật ngữ "được thế" được dự định để bao gồm việc thế bằng tất cả các phần tử thế cho phép của các hợp chất hữu cơ, như nhóm bất kỳ trong số các phần tử thế được mô tả ở đây mà tạo thành hợp chất ổn định. Sáng chế này bao gồm dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp như vậy để có được hợp chất ổn định. Đối với các mục đích của sáng chế này, nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các phần tử thế hydro và/hoặc phần tử thế thích hợp bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, thỏa mãn các hóa trị của nguyên tử khác loại và kết quả là tạo ra gốc ổn định.

Hai hoặc nhiều phần tử thế tùy ý có thể được liên kết để tạo ra nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Các phần tử thế tạo vòng mà thường được gọi như vậy, mặc dù không nhất thiết, được thấy là gắn liền với cấu trúc vòng cơ sở. Theo một phương án, các phần tử thế tạo vòng được gắn với các thành phần liền kề của cấu trúc cơ sở. Ví dụ, hai phần tử thế tạo vòng được gắn với các thành phần liền kề của cấu trúc vòng cơ sở tạo ra một cấu trúc vòng ngưng tụ. Theo một phương án khác, các phần tử thế tạo vòng được gắn với thành phần đơn lẻ của cấu trúc cơ sở. Ví dụ, hai phần tử thế tạo vòng được gắn với thành phần đơn lẻ của một cấu trúc vòng cơ sở tạo ra cấu trúc vòng xoắn. Theo một phương án khác nữa, các phần tử thế tạo vòng được gắn với các thành phần không liền kề của cấu trúc cơ sở.

"Ion đối" hoặc "đối anion" là một nhóm tích điện âm được liên kết với nhóm amino bậc bốn cation để duy trì trạng thái trung hòa điện tử. Các ion đối lấy làm ví dụ bao gồm các ion halogenua (*ví dụ,* F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, các ion sulfonat (*ví dụ,* metansulfonat, triflometansulfonat, p–toluensulfonat, benzensulfonat, 10–camphor sulfonat, naphtalen–2–sulfonat, naphtalen–1– axit sulfonic–5–sulfonat, etan–1–axit sulfonic–2–sulfonat, và các nhóm tương tự), và các ion carboxylat (*ví dụ,* axetat, etanoat, propanoat, benzoat, glyxerat, lactat, tartrat, glycolat, và các nhóm tương tự).

Thuật ngữ "các muối dược dụng" có nghĩa bao gồm các muối của các hợp chất hoạt tính được điều chế bằng các axit hoặc bazơ tương đối không độc, tùy thuộc vào phần tử thế cụ thể được tìm thấy trên các hợp chất được mô tả ở đây. Khi các hợp chất của sáng chế chứa các nhóm chức có tính axit tương đối, các muối cộng bazơ có thể nhận được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng đủ bazơ mong muốn, hoặc nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng bazơ dược dụng bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amino hữu cơ, hoặc magiê, hoặc các muối tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế có chứa các nhóm chức có tính bazơ tương đối, các muối cộng axit có thể nhận được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng đủ axit mong muốn, hoặc nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng axit dược dụng bao gồm các muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ như axit clohydric, bromhydic, nitric, cacbonic, monohydrocacbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sulfuric, monohydrosulfuric, hydroiodic, hoặc phosphorơ và các axit tương tự, cũng như các muối có nguồn gốc từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axetic, propionic, isobutyric, maleic, malonic,

benzoic, suxinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, phtalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, xitric, tartric, metansulfonic, và các axit tương tự. Sáng chế cũng bao gồm các muối của các axit amin như arginat và các axit amin tương tự, và các muối của axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc galactunoric và các axit tương tự (xem, ví dụ, Berge và các đồng tác giả, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Các hợp chất cụ thể nhất định theo sáng chế chứa cả hai nhóm chức bazơ và axit, cho phép các hợp chất này được biến đổi thành muối cộng bazơ hoặc axit. Các chất mang dược dụng khác được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết là thích hợp với sáng chế. Các muối có xu hướng hòa tan tốt hơn trong các dung môi nước hoặc các dung môi proton khác là các dạng bazơ tự do tương ứng. Trong các trường hợp khác, chế phẩm điều chế có thể là bột đông khô trong chất đệm thứ nhất ví dụ, trong histidin 1 mM-50 mM, sucroza 0,1%-2%, manitol 2%-7% ở khoảng pH từ 4,5 đến 5,5, mà được trộn với chất đệm thứ hai trước khi sử dụng.

Như vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các muối, như với các axit dược dụng. Sáng chế bao gồm các muối như vậy. Các ví dụ về các muối như vậy bao gồm các hydroclorua, hydrobromua, sulfat, metansulfonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat (ví dụ, (+)-tartrat, (-)-tartrat, hoặc các hỗn hợp của chúng bao gồm các hỗn hợp raxemic), suxinat, benzoat, và các muối với axit amin như axit glutamic. Các muối này có thể được điều chế bằng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết.

Tốt hơn là, các dạng trung tính của các hợp chất này được điều chế lại bằng cách cho muối này tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất này khác với các dạng muối khác nhau về các tính chất vật lý nhất định, như độ tan trong dung môi phân cực.

Ngoài các dạng muối, sáng chế này đề xuất các hợp chất, ở dạng tiền dược chất. Các tiền dược chất của các hợp chất được mô tả ở đây là những hợp chất dễ dàng chịu các biến đổi hóa học trong điều kiện sinh lý để giải phóng các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, tiền dược chất có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp hóa học hoặc sinh hóa trong môi trường ex vivo. Ví dụ, tiền dược chất có thể được chuyển hóa từ từ thành các hợp chất theo sáng chế khi được đặt trong thuốc dán thấm qua da kiểu bể chứa bởi enzym hoặc chất phản ứng hóa học thích hợp.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như các dạng được solvat hóa, bao gồm các dạng hydrat. Nói chung, các dạng được

solvat tương đương với các dạng không được solvat hóa và đều thuộc trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại dưới nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý là tương đương trong việc sử dụng mà được bao gồm bởi sáng chế và được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối" chỉ là muối axit hoặc muối bazơ của các hợp chất được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế. Các ví dụ minh họa về các muối có thể chấp nhận được là các muối axit khoáng (axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric và các axit tương tự), muối axit hữu cơ (axit axetic, axit propionic, axit glutamic, axit xitric và các axit tương tự), muối amoni bậc bốn (metyl iođua, etyl iođua, và các muối tương tự).

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có nguyên tử cacbon không đối xứng (tâm quang học hoặc tâm không đối xứng) hoặc liên kết đôi; các chất đồng phân đối ảnh, các raxemat, các chất đồng phân không đối quang, các chất hỗ biến, các chất đồng phân hình học, các dạng chất đồng phân lập thể có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, là các dạng (R) hay (S) hoặc, (D) hoặc (L) cho các axit amin, và các đồng phân riêng lẻ thuộc phạm vi của sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế không bao gồm các chất được biết đến trong lĩnh vực này là rất không ổn định để tổng hợp và/hoặc tách. Sáng chế có nghĩa là bao gồm các hợp chất ở dạng raxemic và dạng tinh khiết quang học. Các đồng phân (R) và (S), hoặc (D) và (L) quang hoạt có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng các kỹ thuật thông thường. Khi các hợp chất được mô tả ở đây có chứa các liên kết olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi có quy định khác, thì được dự định là hợp chất bao gồm cả đồng phân hình học E và Z.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đồng phân" chỉ các hợp chất có cùng số và loại nguyên tử, và do đó có cùng trọng lượng phân tử, nhưng khác nhau về sự sắp xếp cấu trúc hoặc cấu hình của nguyên tử.

Thuật ngữ "chất hỗ biến", như được sử dụng ở đây, chỉ một trong hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc tồn tại ở trạng thái cân bằng và dễ dàng chuyển đổi từ dạng đồng phân này sang dạng còn lại.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rõ rằng các hợp chất nhất định theo sáng chế này có thể tồn tại ở các dạng chất hỗ biến, tất cả các dạng chất hỗ biến như vậy của các hợp chất này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

"Quá trình điều trị" hoặc "sự điều trị" bao gồm ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của các triệu chứng, biến chứng hoặc dấu hiệu sinh hóa của bệnh, làm giảm bớt hoặc cải thiện các triệu chứng hoặc bắt giữ hoặc ức chế sự phát triển thêm của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn. "Quá trình điều trị" hoặc "sự điều trị" bao gồm tác dụng bất kỳ, ví dụ, giảm bớt, làm giảm, điều biến hoặc loại bỏ, dẫn đến việc cải thiện tình trạng, bệnh, rối loạn và các tình trạng tương tự. Ví dụ các phương pháp nhất định ở đây điều trị ung thư bằng cách làm giảm hoặc giảm hoặc ngăn chặn sự xuất hiện, phát triển, di căn hoặc tiến triển của ung thư hoặc giảm triệu chứng của ung thư. Thuật ngữ "điều trị" và các liên từ của chúng, bao gồm ngăn ngừa chấn thương, bệnh lý, tình trạng hoặc bệnh (ví dụ ngăn ngừa sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này).

"Lượng hữu hiệu" là lượng đủ để thực hiện một mục đích được nêu ra (ví dụ, đạt được tác dụng mà vì đó, lượng này được cho dùng, điều trị bệnh, làm giảm hoạt tính enzym, làm tăng hoạt tính enzym, hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng). Một ví dụ về "lượng hữu hiệu" là lượng đủ để góp phần vào sự điều trị, phòng ngừa, hoặc giảm triệu chứng hoặc các triệu chứng của bệnh, lượng này cũng có thể được gọi là "lượng hữu hiệu về mặt trị liệu". "Lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh" của thuốc là lượng của thuốc mà, khi cho đối tượng dùng, sẽ có tác dụng phòng bệnh được dự định, ví dụ, phòng ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát (hoặc sự tái diễn) của tổn thương, bệnh, bệnh học hoặc tình trạng, hoặc giảm khả năng xảy ra của sự khởi phát (hoặc sự tái diễn) của tổn thương, bệnh, bệnh học, hoặc tình trạng, hoặc các triệu chứng của chúng. Tác dụng phòng bệnh đầy đủ không nhất thiết xảy ra bằng quá trình cho dùng một liều lượng, và có thể xảy ra chỉ sau khi cho dùng một dãy nối tiếp các liều lượng. Vì vậy, có thể cho dùng lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh trong một hoặc nhiều lần cho dùng. Các lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào mục đích của sự điều trị, và sẽ có thể xác định rõ được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết (ví dụ, xem tài liệu, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (quyển 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); và Remington: The Science and Practice of Pharmacy, xuất bản lần thứ 20, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

"Sự giảm" của triệu chứng hoặc các triệu chứng (và các dạng tương đương về ngữ pháp của cụm từ này) có nghĩa là quá trình làm giảm mức độ trầm trọng hoặc tần suất của

(các) triệu chứng, hoặc quá trình loại bỏ (các) triệu chứng.

"Đối chứng" hoặc "thử nghiệm đối chứng" được sử dụng theo nghĩa thông thường của nó và được dùng để chỉ thử nghiệm mà trong đó các đối tượng hoặc các chất phản ứng của thử nghiệm này được điều trị như trong thử nghiệm song song ngoại trừ sự thiếu sót của quy trình, chất phản ứng, hoặc biến số của thử nghiệm. Trong một số trường hợp, đối chứng này được sử dụng làm tiêu chuẩn của sự so sánh trong việc đánh giá các tác dụng thử nghiệm.

"Quá trình tiếp xúc" được sử dụng theo nghĩa thông thường của nó và được dùng để chỉ quy trình cho phép ít nhất hai loại khác biệt (ví dụ, các hợp chất hóa học bao gồm cả các phân tử sinh học, hoặc các tế bào) trở nên gần đủ để phản ứng, tương tác hoặc đụng chạm về mặt vật lý. Tuy nhiên, cần phải nhận thấy rằng có thể sản xuất sản phẩm phản ứng thu được một cách trực tiếp từ phản ứng giữa các chất phản ứng được bổ sung hoặc từ bán thành phẩm từ một hoặc nhiều chất trong số các chất phản ứng được bổ sung mà có thể được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng. Thuật ngữ "quá trình tiếp xúc" có thể bao gồm việc cho phép hai loại phản ứng, tương tác, hoặc đụng chạm về mặt vật lý, trong đó hai loại này có thể là hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này và protein hoặc enzym, ví dụ, protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTP1B).

Như được định nghĩa trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự ức chế", "ức chế", "quá trình ức chế" và các thuật ngữ tương tự liên quan đến sự tương tác protein-chất ức chế (ví dụ, chất đối kháng) có nghĩa là ảnh hưởng một cách tiêu cực đến (ví dụ, làm giảm) hoạt tính hoặc chức năng của protein so với hoạt tính hoặc chức năng của protein khi không có mặt chất ức chế. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm của bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm về hoạt tính của con đường tải nạp tín hiệu hoặc con đường truyền tín hiệu. Vì vậy, sự ức chế bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn toàn phong bế sự kích thích, làm giảm, phòng ngừa, hoặc trì hoãn sự hoạt hóa, hoặc làm bất hoạt, khử nhạy, hoặc điều hòa giảm quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm về hoạt tính của protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTP1B). Vì vậy, sự ức chế có thể bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn toàn làm giảm sự kích thích, làm giảm hoặc giảm sự

hoạt hóa, hoặc làm bất hoạt, khử nhạy, hoặc điều hòa giảm quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTP1B).

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" cần điều trị được dùng để chỉ sinh vật sống mắc hoặc chắc chắn mắc bệnh hoặc tình trạng mà có thể được điều trị bằng quá trình cho dùng hợp chất hoặc dược phẩm, như được đề xuất trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn bao gồm con người, các động vật có vú khác, bò, chuột cống, chuột nhắt, chó, khỉ, dê, cừu, bò, hươu, và các động vật không thuộc loài có vú khác. Theo một số phương án, bệnh nhân này là con người. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật đã được thuần hóa. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chó. Theo một số phương án, bệnh nhân này là vẹt. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật nuôi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật có vú. Theo một số phương án, bệnh nhân này là mèo. Theo một số phương án, bệnh nhân này là ngựa. Theo một số phương án, bệnh nhân này là bò. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chó. Theo một số phương án, bệnh nhân này là mèo. Theo một số phương án, bệnh nhân này là khỉ không đuôi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là khỉ. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chuột nhắt. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật thí nghiệm. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chuột cống. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chuột đồng. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật thử nghiệm. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật mới sinh. Theo một số phương án, bệnh nhân này là trẻ sơ sinh. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật có vú mới sinh. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật lớn tuổi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là người lớn tuổi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật có vú lớn tuổi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là bệnh nhân già.

"Bệnh", "rối loạn" hoặc "tình trạng" được dùng để chỉ tình trạng hoặc trạng thái sức khỏe của bệnh nhân hoặc đối tượng có khả năng được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các hợp chất và các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm quá trình giảm hoặc quá trình loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng, ví dụ, thông qua việc cho dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của

nó, và chất mang dược dụng.

Thuật ngữ "con đường truyền tín hiệu" như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ một dãy nối tiếp các tương tác giữa thành phần tế bào và tùy ý là thành phần ngoại bào (ví dụ, protein, axit nucleic, phân tử nhỏ, ion, lipit) mà truyền một sự thay đổi ở một thành phần sang một hoặc nhiều thành phần khác, mà phần này lại có thể truyền một sự thay đổi sang các thành phần phụ thêm, phần này được tùy ý nhân rộng sang các thành phần con đường truyền tín hiệu khác.

"Tá dược dược dụng" và "chất mang dược dụng" được dùng để chỉ một chất mà trợ giúp quá trình cho đối tượng dùng chất có hoạt tính và trợ giúp sự hấp thụ của đối tượng và có thể có trong các chế phẩm theo sáng chế này mà không gây ra tác dụng độc có hại đáng kể đối với bệnh nhân. Các ví dụ không giới hạn về các tá dược dược dụng bao gồm nước, NaCl, dung dịch muối chuẩn, dung dịch Ringer được lactat hóa, sucroza chuẩn, glucoza chuẩn, chất kết dính, chất độn đầy, chất gây rã, chất làm trơn, chất bao phủ, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, các dung dịch muối (như dung dịch Ringer), rượu, dầu, gelatin, các hydrat cacbon như lactoza, amyloza hoặc tinh bột, các este của axit béo, hydroxymetyxenluloza, polyvinyl pyrolidin, và các chất tạo màu, và các chất tương tự. Các chế phẩm như vậy có thể được tiệt trùng và, nếu mong muốn, được trộn với các chất phụ trợ như chất làm trơn, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, các muối dùng để ảnh hưởng đến áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất tạo màu, và/hoặc các chất thơm và các chất tương tự mà không phản ứng một cách có hại với các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các tá dược khác là hữu ích trong sáng chế này.

Thuật ngữ "chế phẩm" được dự định là bao gồm dạng chế phẩm của hợp chất có hoạt tính với chất liệu đóng nang trong vai trò là chất mang tạo ra viên nang mà trong đó thành phần có hoạt tính có hoặc không có các chất mang khác, được bao quanh bởi chất mang, vì vậy mà phần này gắn liền với nó. Theo cách tương tự, viên nhện và viên thuốc hình thoi cũng được bao gồm. Viên nén, bột, viên nang, viên tròn, viên nhện, và viên thuốc hình thoi có thể được sử dụng làm dạng liều rắn thích hợp cho phương thức dùng qua đường miệng.

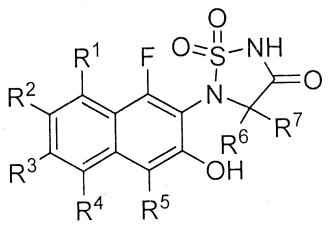
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "quá trình cho dùng" có nghĩa là phương thức dùng qua đường miệng, phương thức dùng ở dạng viên thuốc đạn, tiếp xúc khu trú bên ngoài, trong tĩnh mạch, ngoài đường tiêu hóa, trong màng bụng, trong cơ, trong

tổn thương, nội tủy mạc, trong sọ, trong mũi hoặc phương thức dùng dưới da, hoặc quá trình cấy ghép thiết bị giải phóng chậm, ví dụ, bơm vi thẩm thấu, vào đối tượng. Phương thức cho dùng là bằng đường dùng bất kỳ, bao gồm cả ngoài đường tiêu hóa và xuyên qua niêm mạc (ví dụ, phía má khoang miệng, dưới lưỡi, vòm miệng, qua lợi, qua mũi, qua âm đạo, qua trực tràng, hoặc qua da). Phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong da, dưới da, trong màng bụng, trong não thất, và trong sọ. Các phương thức phân phối khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cách sử dụng các dạng chế phẩm liposom, sự tiêm truyền trong tĩnh mạch, miếng dán tác dụng qua da, v.v. "Cho dùng đồng thời" thì có nghĩa là hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng vào cùng một thời điểm, chỉ trước khi, hoặc chỉ sau khi cho dùng một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung (ví dụ, chất chống ung thư, hóa trị liệu, hoặc chất trị liệu miễn dịch). Hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng chỉ một mình hoặc có thể được cho dùng đồng thời cho bệnh nhân. Phương thức cho dùng đồng thời có nghĩa là bao gồm phương thức cho dùng đồng thời hoặc tuần tự hợp chất hoặc chế phẩm một cách riêng biệt (nhiều hơn một hợp chất hoặc chất). Vì vậy, các chế phẩm này cũng có thể được kết hợp, khi mong muốn, với các chất có hoạt tính khác (ví dụ, để làm giảm quá trình suy biến chuyển hóa).

Thuật ngữ "PTPN2 " như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2. Thuật ngữ "PTPN1" dùng để chỉ protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza-1B (PTP1B).

Các hợp chất

Ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I);

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit, chất đồng phân lập thể hoặc các biến thể được làm giàu đồng vị của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 5-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 5-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, hydroxyl, -CHF_2, -CH_2OH, -CH_2CN, -CH_2-O-C_{1-6}alkyl, -CH_2-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, –N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkenylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -O-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh và -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó -CH_2-O-C_{1-6}alkyl, -CH_2-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, –N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkenylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh và -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh hoặc -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

hoặc R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành aryl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkyl và C_{1-6}alkoxy; trong đó C_{1-6}alkyl và C_{1-6}alkoxy có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có hydro, -C_{1-6}alkyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -

$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó -C_{1-6}alkyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

trong đó ít nhất một trong số R^1, R^2, R^3 và R^4 không là hydro;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi R^h;

R^6 là hydro;

R^7 là hydro;

R^g đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, -C(O)OH, R^aR^bN-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_w-, R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -(CO)-(NR^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a), C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-

$N(R^a)$-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-$N(R^a)$-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-$N(R^a)$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-SO_w-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6}alkyl-, -P(O)(C_{1-3}alkyl)$_2$ và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -(CO)-(NR^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^a)$, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-$N(R^a)$-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-$N(R^a)$-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-$N(R^a)$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-SO_w-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-$N(R^a)$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6}alkyl-, -P(O)(C_{1-3}alkyl)$_2$ và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^h đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm gồm có C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, heteroaryl có 5-6 cạnh-$S(O)_2$-, phenyl-$S(O)_2$-, phenyl-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}xycloalkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_2- và -P(O)(C_{1-3}alkyl)$_2$; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, heteroaryl có 5-6 cạnh-$S(O)_2$-, phenyl-$S(O)_2$-, phenyl-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}xycloalkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_2- và -P(O)(C_{1-3}alkyl)$_2$ có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^p đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, R^aR^bN-, R^aR^bN-cacbonyl-, R^aR^bN-SO_2-, và R^aR^bN-cacbonyl-$N(R^a)$-;

R^a và R^b đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, C_{1-6}alkyl và C_{3-6}xycloalkyl; trong đó C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, oxo, hydroxyl và C_{1-6}alkoxy (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba nguyên tử flo);

hoặc R^a và R^b cùng với nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl có 4-6

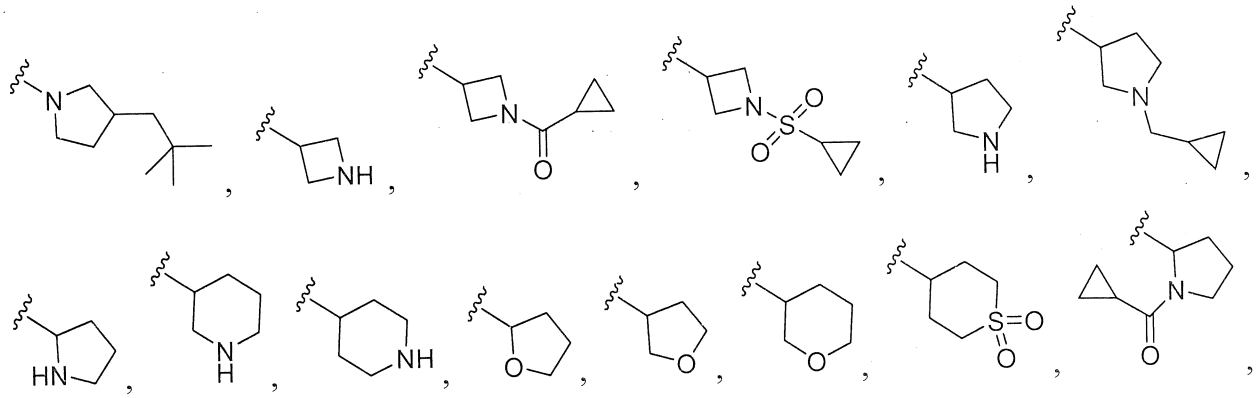
cạnh, trong đó heteroxyclyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, oxo và hydroxyl; và

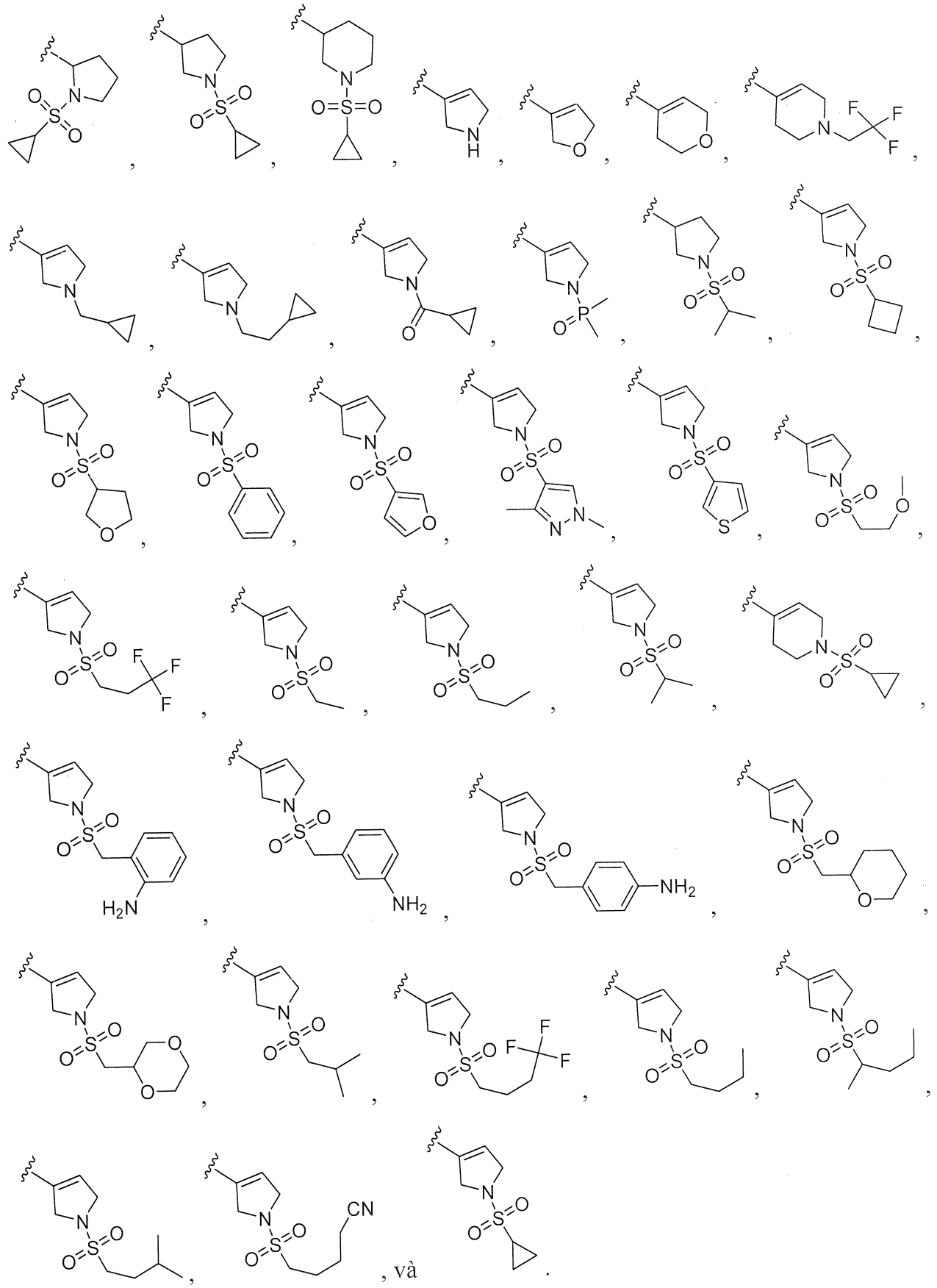
w bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro của hợp chất này có thể tùy ý là nguyên tử đoteri; và trong đó tất cả các nguyên tử khác của hợp chất này có mặt ở mức phong phú đồng vị có trong tự nhiên của chúng. Ví dụ, theo một số phương án, một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể tùy ý là nguyên tử đoteri ở một, hai, ba hoặc nhiều nhóm mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, và R^g.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ, hydro, đoteri, clo và flo.

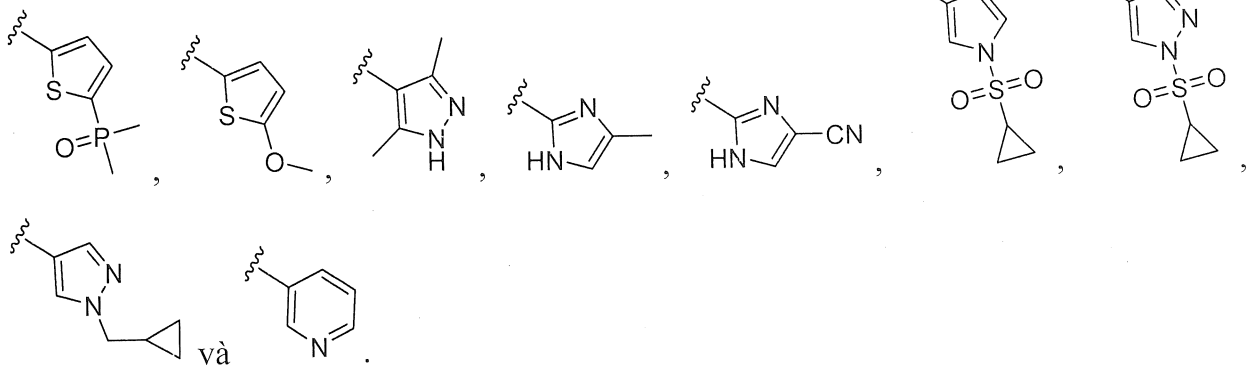
Theo một số phương án, R^2 là heteroxyclyl có 4-6 cạnh; trong đó R^2 có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g, trong đó nếu heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ R^h. Ví dụ, theo một số phương án R^2 là heteroxyclyl có 4-6 cạnh; trong đó R^2 có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro và C_{1-6}alkyl; và trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có hydro, C_{1-6}alkyl (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba nguyên tử flo), -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}xycloalkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$- (tùy ý được thế bởi xyano, metoxy hoặc một, hai hoặc ba nguyên tử flo), C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-$S(O)_2$-, heteroxyclyl có 4-6 cạnh-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, heteroaryl có 5-6 cạnh-$S(O)_2$-, phenyl-$S(O)_2$-, phenyl-C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-(tùy ý được thế bởi R^aR^bN-), và -$P(O)(C_{1-3}alkyl)_2$. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:



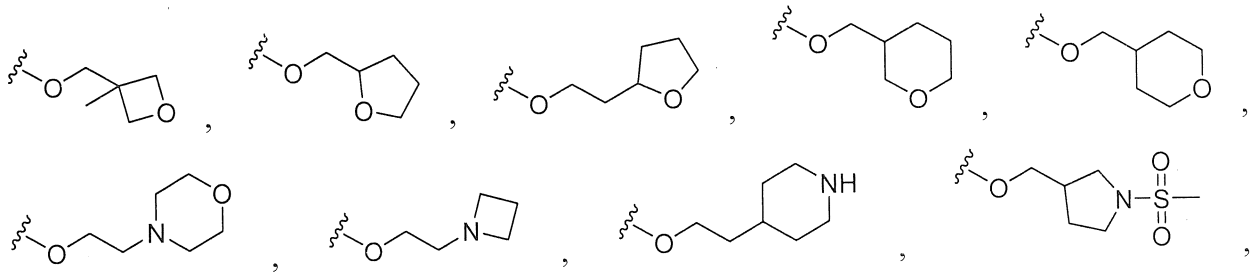


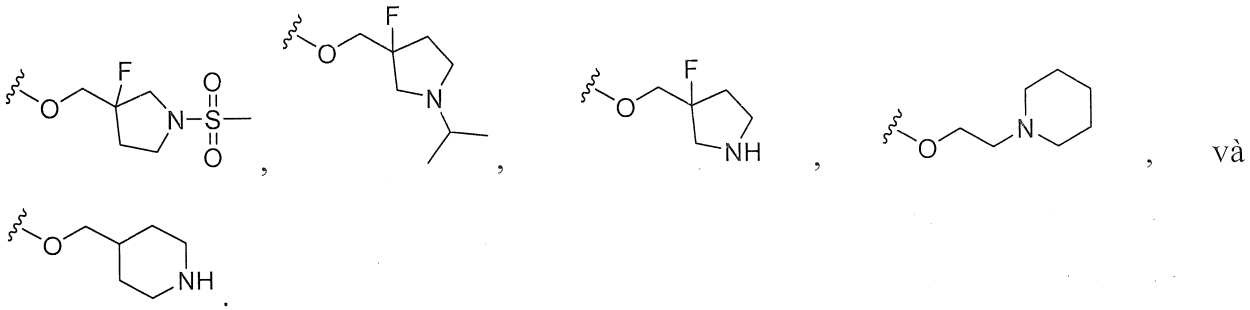
Theo các phương án khác, R^2 là heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó R^2 có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm

độc lập được chọn từ R^g, và trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ R^h. Ví dụ, theo một số phương án R^2 là heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó R^2 có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, xyano, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy và -P(O)(C_{1-3}alkyl)$_2$; và trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có hydro, -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl và C_{3-6}xycloalkyl-S(O)$_2$-. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:

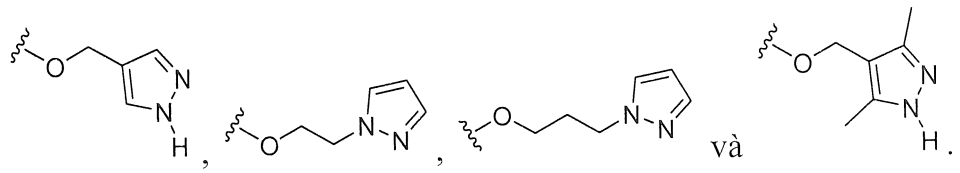


Theo các phương án khác, R^2 là -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó R^2 có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g, và trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ R^h. Ví dụ, theo một số phương án, R^2 là -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó R^2 có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen và C_{1-6}alkyl, và trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có hydro, C_{1-6}alkyl và C_{1-6}alkyl-S(O)$_2$-. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:

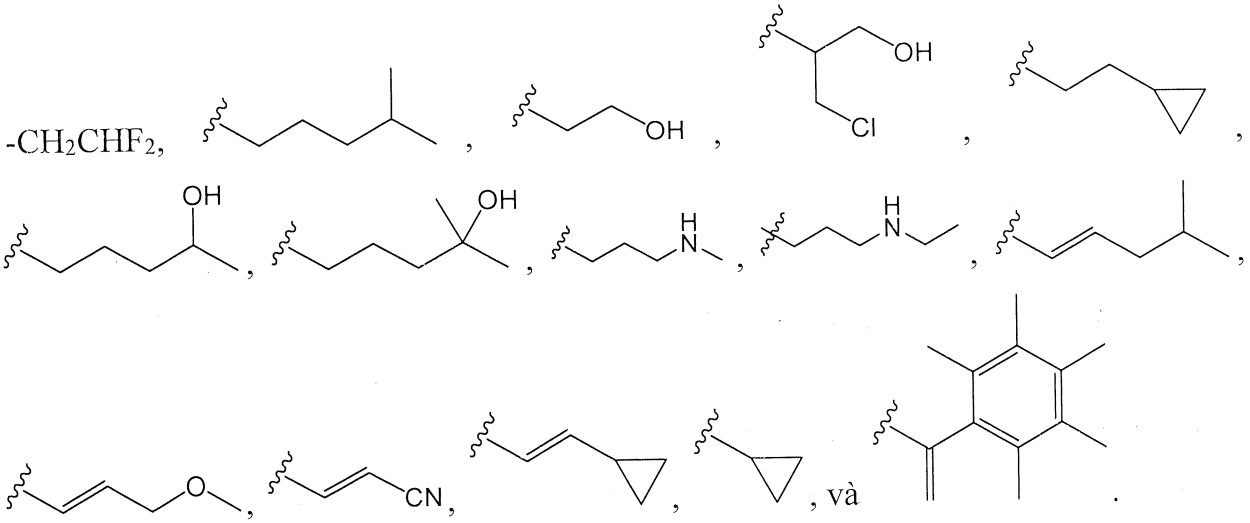




Theo các phương án khác, R^2 là -O-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:

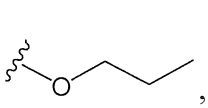
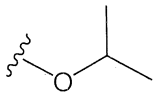
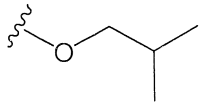
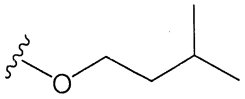
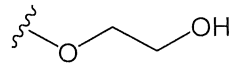
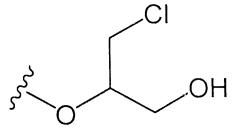
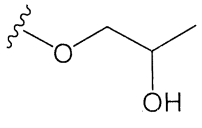
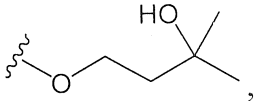
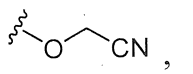
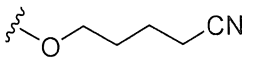
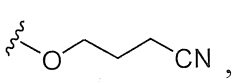
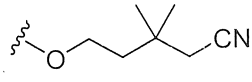
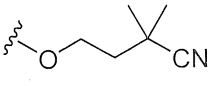
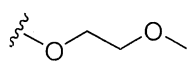
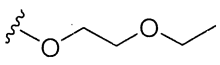
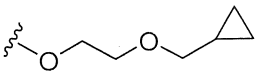
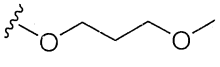
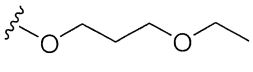
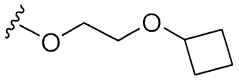
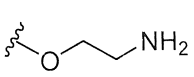
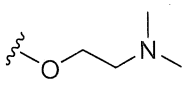
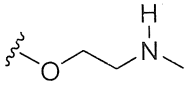
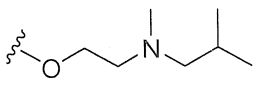
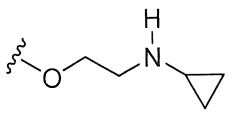
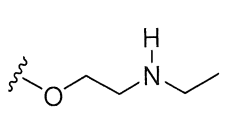
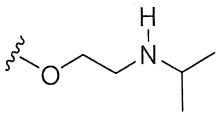
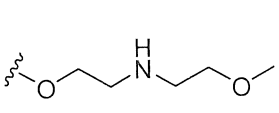
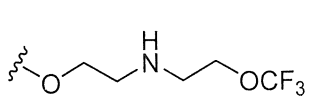
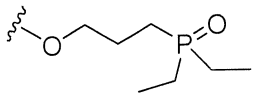
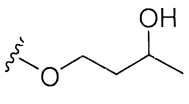
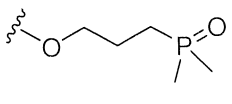
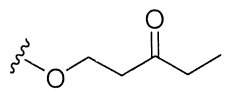
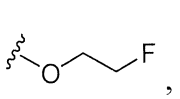
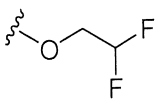
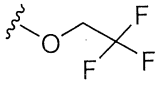
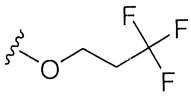
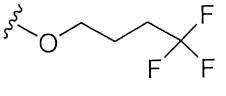
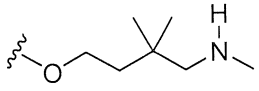
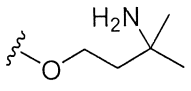
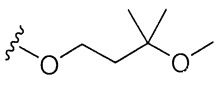
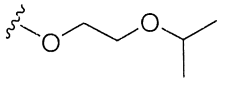
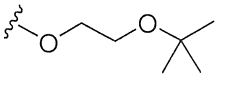
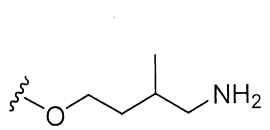
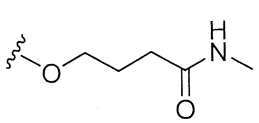
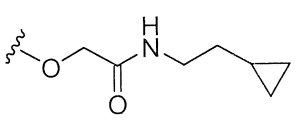
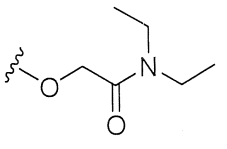
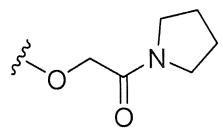
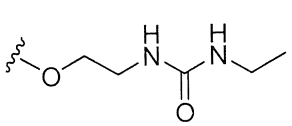
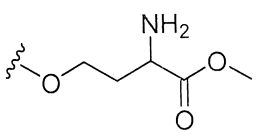
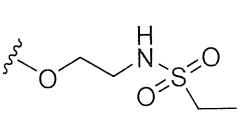


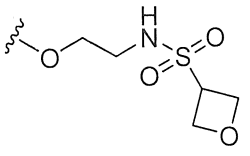
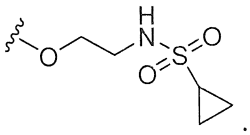
Theo các phương án khác, R^2 được chọn từ nhóm gồm có -C_{2-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, và C_{3-6}xycloalkyl; trong đó R^2 có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có -C_{2-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkenylen-C_{3-6}xycloalkyl; trong đó R^2 có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có xyano, clo, flo, hydroxyl, C_{1-6}alkoxy, phenyl, và R^aR^bN-. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:



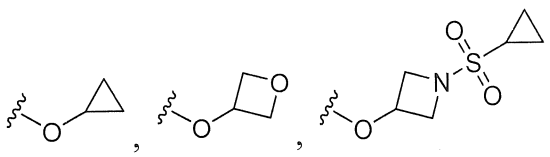
Theo các phương án khác, R^2 là -O-C_{1-6}alkyl; trong đó R^2 có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, theo một số phương án R^2 là -O-C_{1-6}alkyl; trong đó R^2 có thể tùy ý được thế bởi một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có xyano, đoteri, clo, flo, hydroxyl,

oxo, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkoxy, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -(CO)-(NR^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, R^aR^bN- (trong đó R^b tùy ý được thế bởi -OCH_3 hoặc -OCF_3), C_{1-6}alkyl-N(R^a)-, R^aR^bN-C(O)-, -P(O)(C_{1-3}alkyl)$_2$, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-SO_2-N(R^a)-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_2-N(R^a)- và heteroxyclyl có 4-6 cạnh-SO_2-N(R^a)-. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:

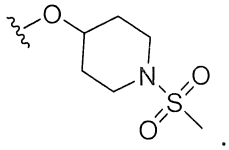
-OCH_3, -OCD_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2CH_3,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


, và

.

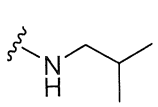
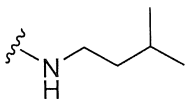
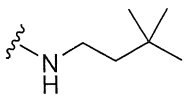
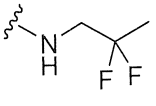
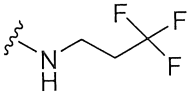
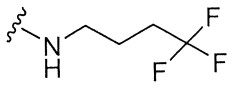
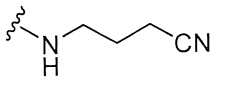
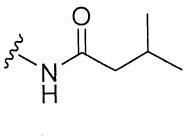
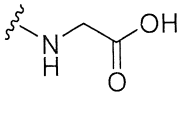
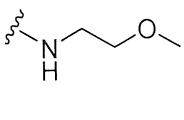
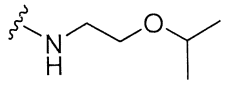
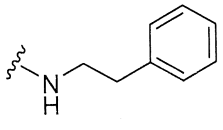
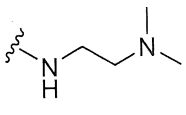
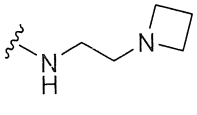
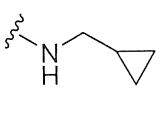
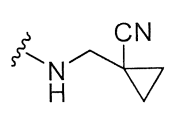
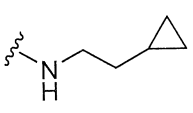
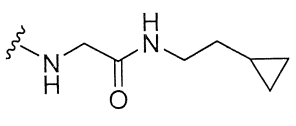
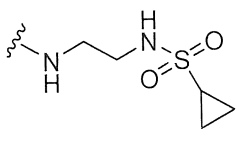
Theo các phương án khác, R^2 là -O-C_{3-6}xycloalkyl hoặc -O-heteroxyclyl có 4-6 cạnh; trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ R^h. Ví dụ, theo một số phương án R^2 là -O-C_{3-6}xycloalkyl hoặc -O-heteroxyclyl có 4-6 cạnh; trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có C_{1-6}alkyl-SO_2-N(R^a)- và C_{3-6}xycloalkyl-SO_2-N(R^a)-. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:


,

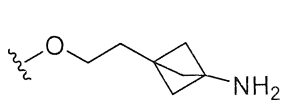
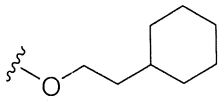
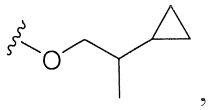
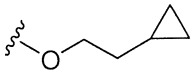
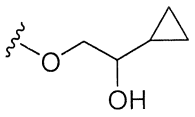
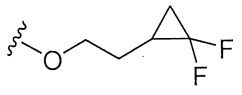
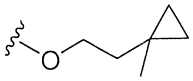
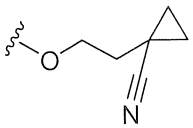
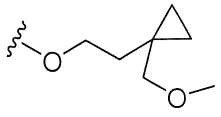
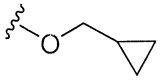
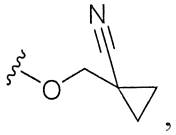
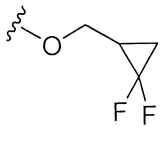
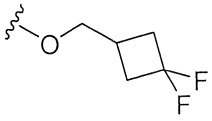
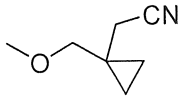
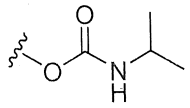
,

và

.

Theo các phương án khác nữa, R^2 là -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, trong đó R^2 có thể tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, theo một số phương án R^2 là -N(R^a)-C_{1-6}alkyl, trong đó R^2 có thể tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có floro, -C(O)OH, xyano, oxo, R^aR^bN-, C_{1-6}alkoxy, phenyl, -C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-SO_2-N(R^a)-, và -(CO)-(NR^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:

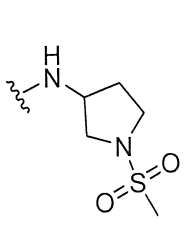
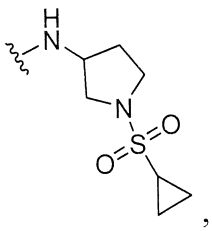
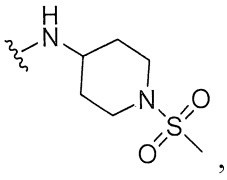
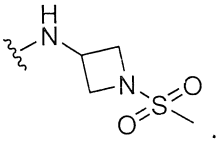
-N(H)CH_3,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

.

Theo các phương án khác, R^2 là -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, trong đó R^2 có thể tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, theo một số phương án R^2 là -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, trong đó R^2 có thể tùy ý được

thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có floro, hydroxyl, R^aR^bN-, xyano, và C_{1-3}alkyl; trong đó C_{1-3}alkyl có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có xyano và C_{1-3}alkoxy. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  , và  .

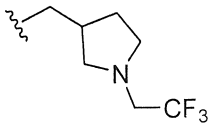
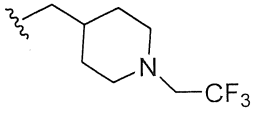
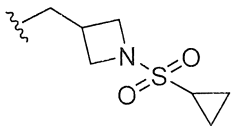
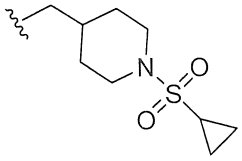
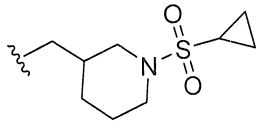
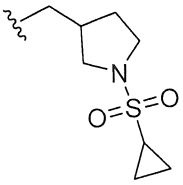
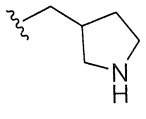
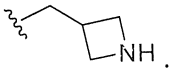
Theo một số phương án, R^2 là -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được biểu diễn bởi, ví dụ: .

Theo các phương án khác, R^2 là -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ R^h. Ví dụ, theo một số phương án R^2 là -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có C_{1-6}alkyl-SO_2-N(R^a)- và C_{3-6}xycloalkyl-SO_2-N(R^a)-. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:

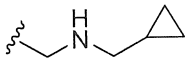
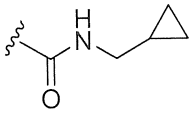
 ,  ,  , và  .

Theo các phương án khác, R^2 là -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ R^h. Ví dụ, theo một số phương án R^2 là -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó nếu R^2 chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi phần tử thế được chọn từ

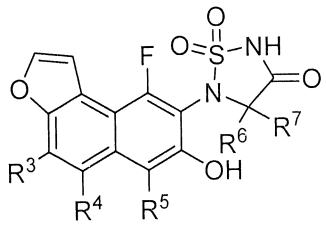
nhóm gồm có C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-SO_2-N(R^a)- và C_{3-6}xycloalkyl-SO_2-N(R^a)-, trong đó C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba nguyên tử flo. Ví dụ, theo một số phương án R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ:


,

,

,

,

,

,

và

.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm gồm có, ví dụ,

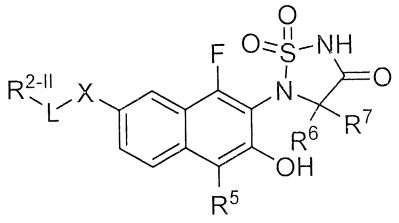
–CHF_2, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -CH_2CN, -OH, 
và

.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroaryl có 5 cạnh. Ví dụ, theo một số phương án R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành, ví dụ, furanyl. Ví dụ, theo một số phương án hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bởi:


.

Theo một số phương án, R^3 là hydro. Theo các phương án khác, R^4 là hydro. Theo các phương án khác, R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, đoteri, brom, clo, và flo. Theo các phương án khác, R^6 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đoteri. Theo các phương án khác, R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đoteri. Theo một số phương án, tất cả các nguyên tử của hợp chất có công thức (I) có mặt ở mức phong phú đồng vị có trong tự nhiên của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

X được chọn từ nhóm gồm có -O- và -N(R^a)-;

L là C_{1-6}alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^{2-II} được chọn từ nhóm gồm có hydro, xyano, -NR^aR^b, C_{1-2}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl-SO_2-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-SO_2-N(R^a)-, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh và C_{3-6}xycloalkyl; trong đó phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh và C_{3-6}xycloalkyl có thể tùy ý được thế trên một hoặc nhiều cacbon khả dụng bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxyl, -NR^aR^b, C_{1-2}alkyl (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen) và C_{1-2}alkoxy (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen); và trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể thế được, thì nguyên tử nitơ trên vòng có thể tùy ý được thế bởi C_{1-3}alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, đơteri và halogen;

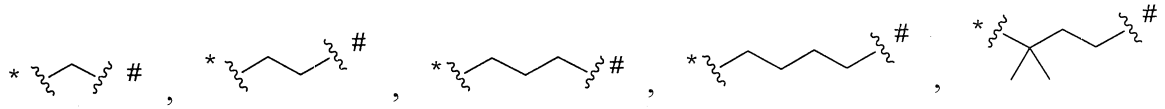
R^6 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đơteri;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đơteri; và

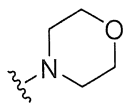
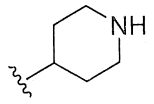
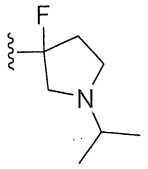
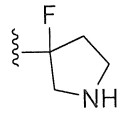
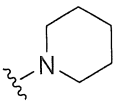
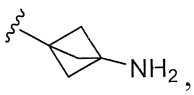
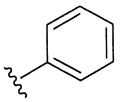
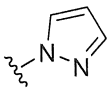
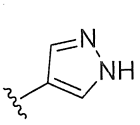
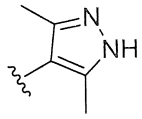
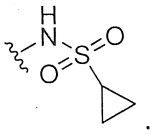
R^a và R^b đối với từng trường hợp mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro và C_{1-3}alkyl.

Theo một số phương án, X được chọn từ nhóm gồm có -O-, -N(H)-, và -$N(CH_3)$-.

Theo các phương án khác, L được chọn từ nhóm gồm có

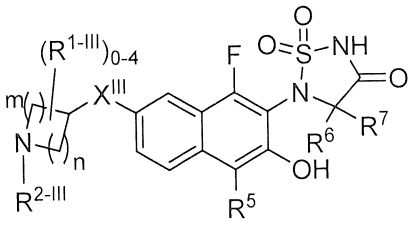


; trong đó * và # dùng để chỉ điểm gắn cộng hóa trị vào R^{2-II} và X, tương ứng.

Theo các phương án khác, R^{2-II} được chọn từ nhóm gồm có: hydro, xyano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, đơteri, và flo.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (III):



(III);

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

X^{III} được chọn từ nhóm gồm có liên kết, $-CH_2-$, $-NR^a-$, $-O-$, $-O-CH_2-$ và $-OCH_2-CH_2-$;

m bằng 1, 2, hoặc 3;

n bằng 1, 2, hoặc 3;

R^{1-III} được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, hydroxyl, xyano, $-NR^aR^b$, C_{1-2}alkyl (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen) và C_{1-2}alkoxy (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen);

R^{2-III} được chọn từ nhóm gồm có hydro, C_{1-4}alkyl, $-C(O)-C_{1-4}$alkyl, $-C(O)-O-C_{1-4}$alkyl, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2-C_{1-4}$alkyl và $-S(O)_2-C_{3-6}$xycloalkyl; trong đó C_{1-4}alkyl, $-C(O)-C_{1-4}$alkyl, $-C(O)-O-C_{1-4}$alkyl, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2-C_{1-4}$alkyl và $-S(O)_2-C_{3-6}$xycloalkyl có thể tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxyl, xyano, $-NR^aR^b$, C_{1-2}alkyl (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen) và C_{1-2}alkoxy (tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba halogen);

R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, đơteri và halogen;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đơteri;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và đơteri; và

R^a và R^b đối với từng trường hợp mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro và C_{1-3}alkyl.

Theo một số phương án, X^{III} được chọn từ nhóm gồm có liên kết, $-CH_2$, -O-, -NH- và $-O-CH_2-$.

Theo các phương án khác, R^{2-III} được chọn từ nhóm gồm có hydro, isopropyl, $-CH_2CF_3$, $-S(O)_2-CH_3$ và $-S(O)_2$-xyclopropyl.

Theo các phương án khác, R^5 được chọn từ nhóm gồm có hydro, đơteri, và flo.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl propan-2-ylcarbamat;

5-(9-floro-7-hydroxynaphto[2,1-*b*]furan-8-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion; 5-{7-[2-(azetidin-1-yl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-metoxy(4-^{2}H)naphtalen-2-yl](4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(metylamino)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(piperidin-4-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-7-{[3-floro-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-7-[(3-floropyrolidin-3-yl)metoxy]-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}pentannitril;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(piperidin-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-3,3-dimetylpentannitril;

5-{7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1,4-difloro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[($^2H_3$)metyloxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-metoxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2,2-dimetylbutannitril;

5-{7-[2-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)(4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}etyl)xyclopropansulfonamit;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)xyclopropansulfonamit5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)azetidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-

yl]oxy}butannitril;

[1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetonitril;

5-{7-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1*H*-pyrazol-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-metylpropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxypropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(xyclopropylmetyl)-8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carboxamit;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-{[2-(trifluorometoxy)etyl]amino}etoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(2-metoxyetyl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[3-(metylamino)propyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[3-(etylamino)propyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[5-(dimetylphosphoryl)thiophen-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(xyclopropylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(metylamino)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(etylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(propan-2-yl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[3-(dietylphosphoryl)propoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*S*)-3-hydroxybutoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1,4-difloro-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*R*)-3-hydroxybutoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclopropyl-2-hydroxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4*R*)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4*R*)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4*S*)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-hydroxy-4-metylpentyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-oxopentyl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-hydroxybutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-3-metylbutanamit;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4,4,4-triflorobutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

1-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[(xyclopropylmetyl)amino]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2,2-difloropropyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[3,3-dimetyl-4-(metylamino)butoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-phenyletyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(3-amino-3-metylbutoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflorobutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(difloromethyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(dimetylphosphoryl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3,3,3-trifloropropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metoxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclopropylpropoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}butannitril;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxyetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(4-amino-3,3-dimetylbutoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]oxy}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-

$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-metoxyetyl)amino]naphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3,3,3-trifloropropoxy)naphtalen-2-yl]-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[3-(1*H*-pyrazol-1-yl)propoxy]naphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{1-[(4-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(hydroxymetyl)naphtalen-2-yl]-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(piperidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(2,2-difloroxyclopropyl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(1-metylxyclopropyl)etoxy]naphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{1-[(3-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{1-[(2-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-

hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2,2-difloroetyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2,2,2-trifloroetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-7-(2-floroetoxy)-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-metylpropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetonitril;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1,8-difloro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

(2*E*)-3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]prop-2-enenitril;

5-[7-(2-xyclopropyletyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2,2-difloroxyclopropyl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclopropyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(xyclopropylmetoxy)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(oxolan-2-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[2-(xyclobutyloxy)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(propan-2-yl)oxy]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(3-etoxypropoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-*tert*-butoxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[*rac*-(1*R*,2*R*)-2-etylxyclopropyl]metoxy}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[3-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-1-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(1-cloro-3-hydroxypropan-2-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(xyclopropyloxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(azetidin-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(5-metoxythiophen-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]axetonitril;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(metoxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{4-bromo-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{4-bromo-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*S*)-pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*R*)-pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-cloro-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3,3-difloroxyclobutyl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-xyclopropyl-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(4-cloro-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(*E*)-2-xyclopropyletenyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1*E*)-4-metylpent-1-en-1-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(pentametylphenyl)etenyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(4-bromo-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(2-xyclopropyletyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1*E*)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-etoxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metoxypropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-

trion;

5-[7-(1,1-dioxo-1λ^6-thian-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(oxan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(xyclopropylmetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(2,2,2-trifloroetyl)pyrolidin-3-yl]metyl}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(2,2,2-trifloroetyl)piperidin-4-yl]metyl}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[metyl(2-metylpropyl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxolan-2-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(oxolan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyrolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(diflorometoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(pyrolidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyridin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(azetidin-3-yl)metyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-xyclopropyletyl)-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}axetamit;

4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-*N*-metylbutanamit;

N-etyl-*N*'-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)ure;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(1-cloro-3-hydroxypropan-2-yl)oxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxan-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxetan-3-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2,2,2-trifloroetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3,7-dihydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-propoxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(propan-2-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

axit{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino} axetic;

N-(2-xyclopropyletyl)-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetamit;

N,N-dietyl-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetamit;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(oxolane-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2-metoxyetansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3,3,3-trifloropropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3,3,3-trifloropropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-floro-3-hydroxy-7-{1-[(oxan-2-yl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(4,4,4-triflorobutan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(butan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{1-[(1,4-dioxan-2-yl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-sulfonyl}pentannitril;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(pentan-2-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(etansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(propan-2-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)oxetan-3-sulfonamit;

5-[1-floro-3-hydroxy-7-(piperidin-4-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2-metylpropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-(7-etoxy-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-[7-(2,2-difloroetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[(3*R*)-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-(1-floro-7-{[3-floro-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(propan-2-sulfonyl)pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-[7-(2-aminoetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-{7-[1-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)etansulfonamit;
5-{1-floro-7-[1-(furan-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3-metylbutan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(thiophen-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-{7-[1-(benzensulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;
5-{7-[1-(xyclobutansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-

yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

metyl (2*S*)-2-amino-4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoat;

5-{7-[(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclohexyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

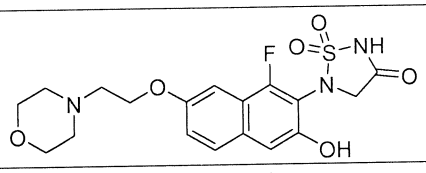
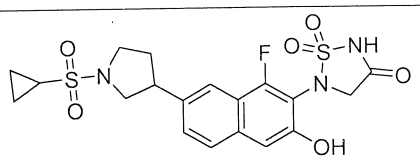
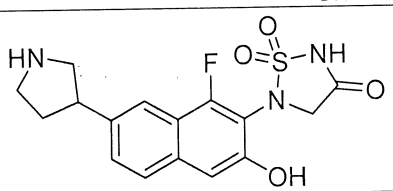
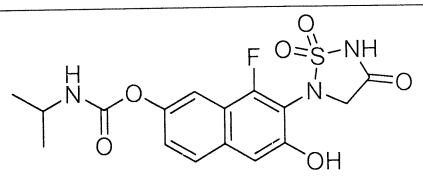
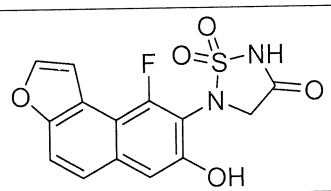
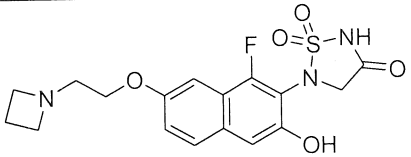
2-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-1*H*-imidazol-4-cacbonitril;

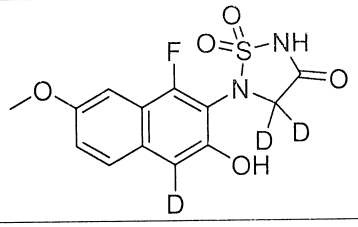
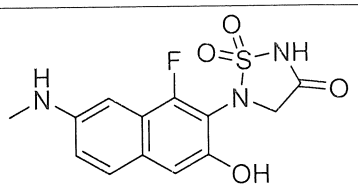
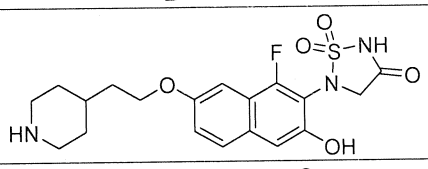
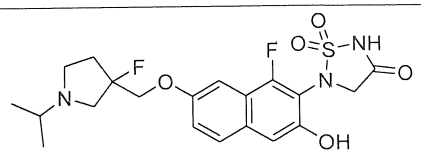
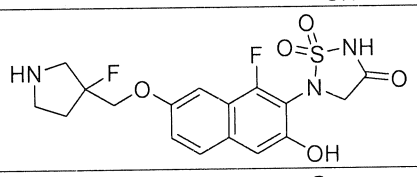
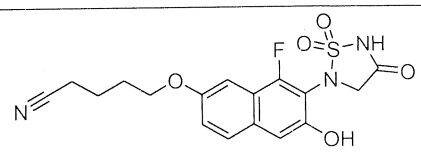
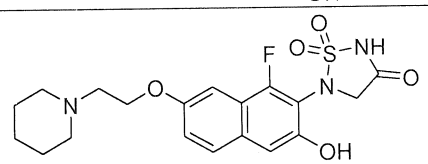
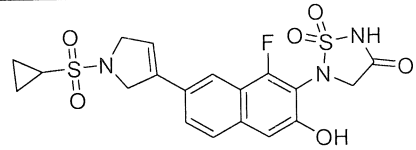
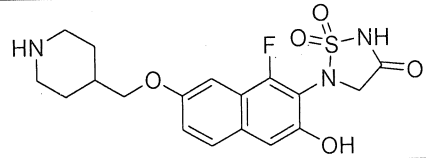
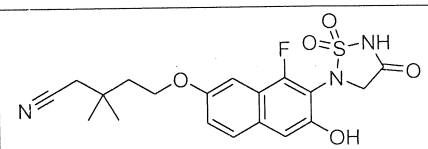
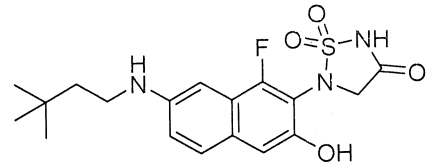
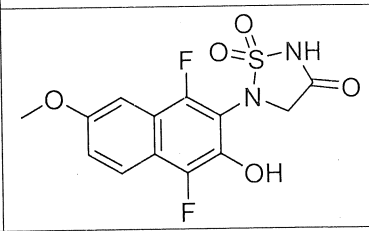
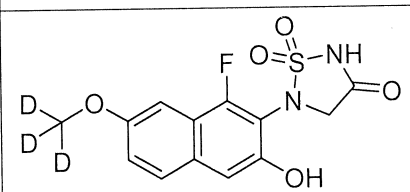
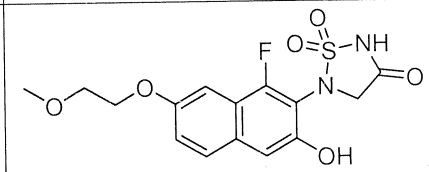
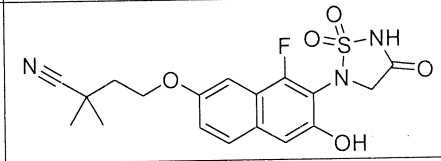
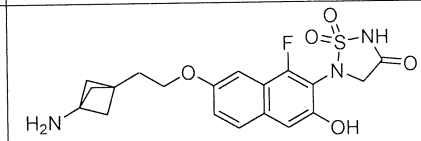
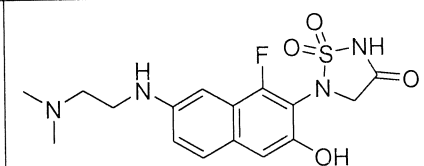
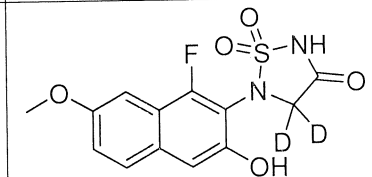
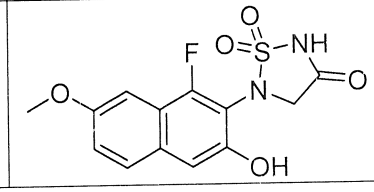
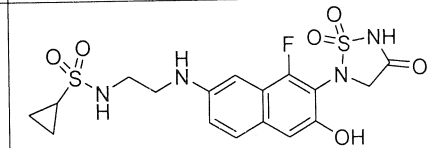
và muối dược dụng, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

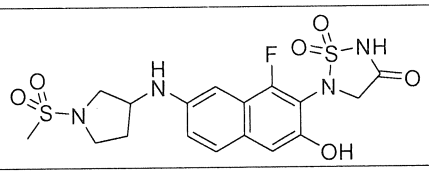
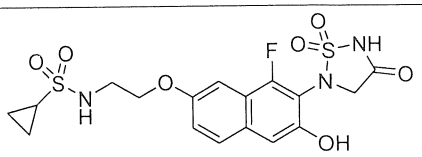
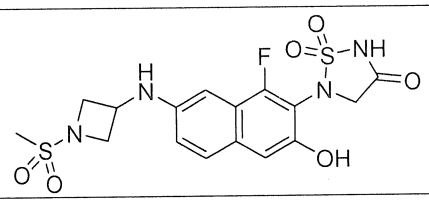
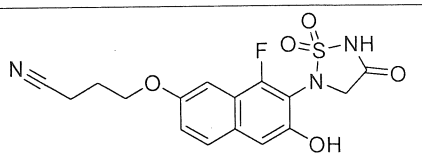
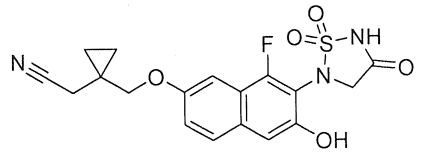
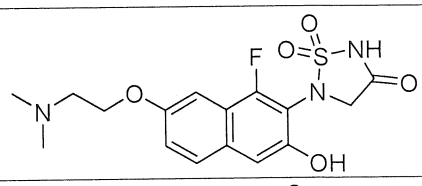
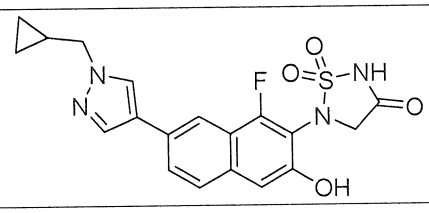
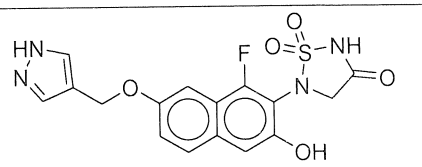
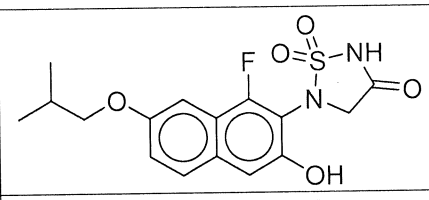
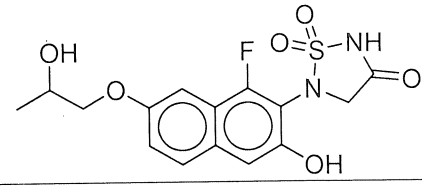
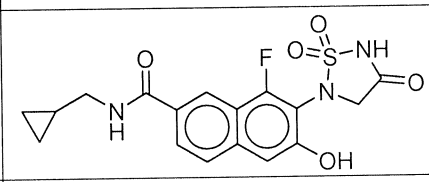
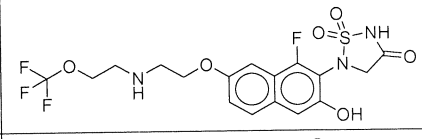
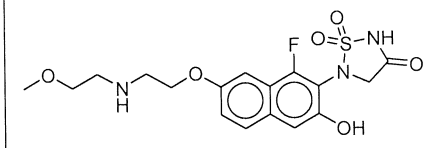
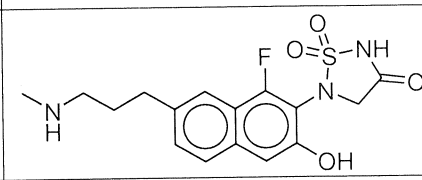
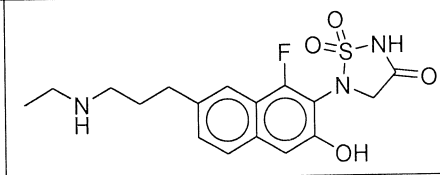
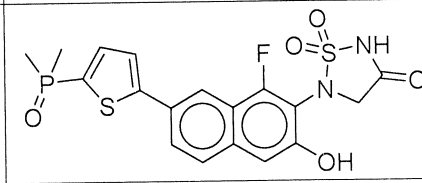
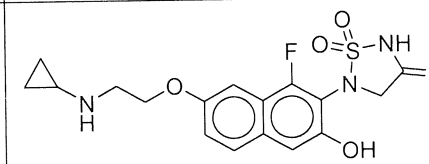
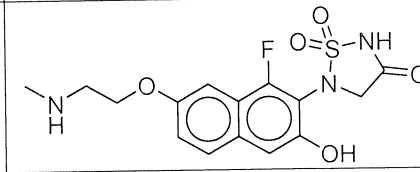
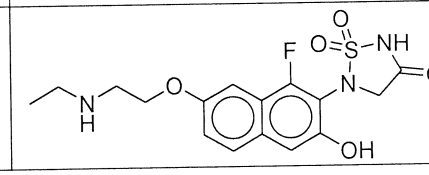
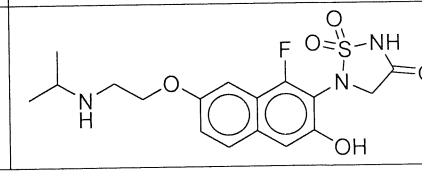
Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được bào chế ở dạng chế phẩm dược dụng gồm có hợp chất được bộc lộ và chất mang dược dụng.

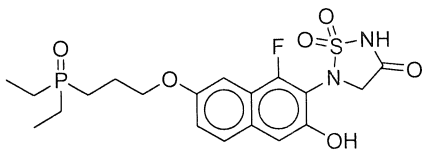
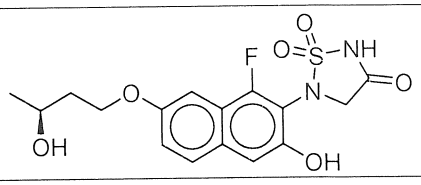
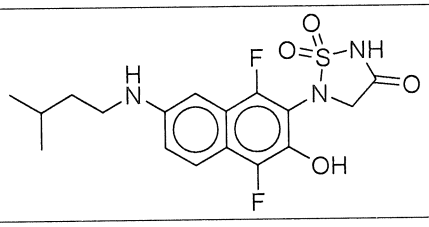
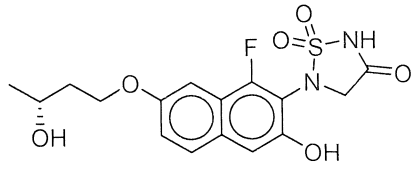
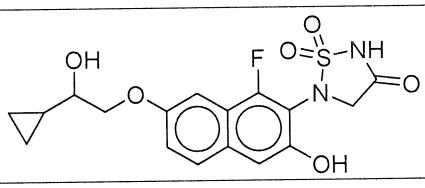
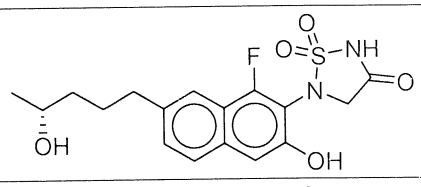
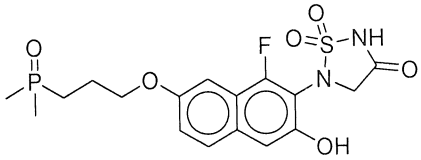
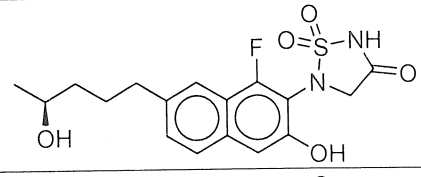
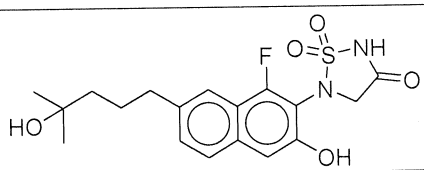
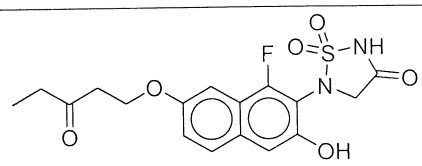
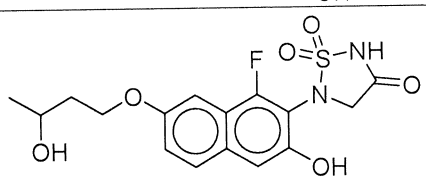
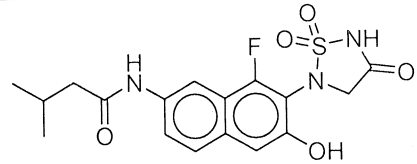
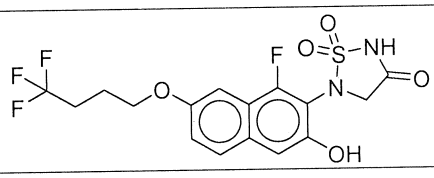
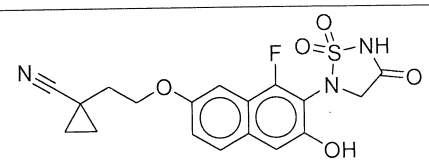
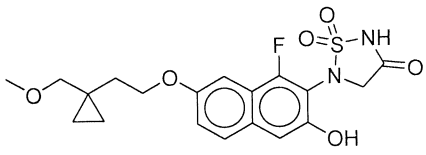
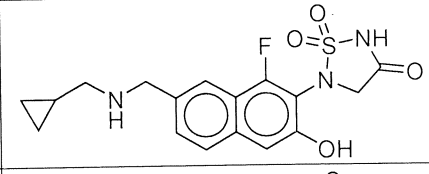
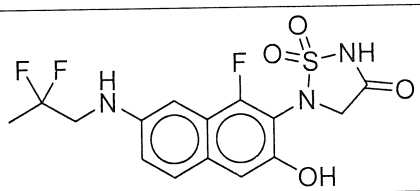
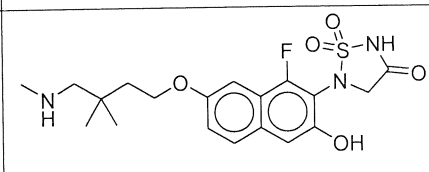
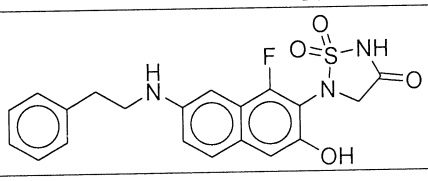
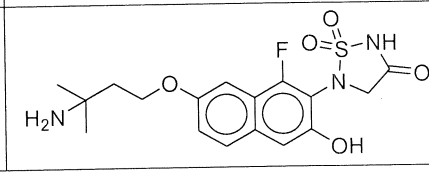
Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được chọn từ hợp chất nêu trong bảng 1.

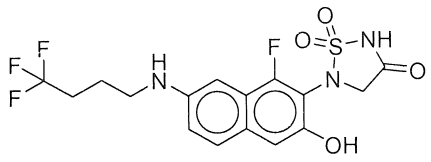
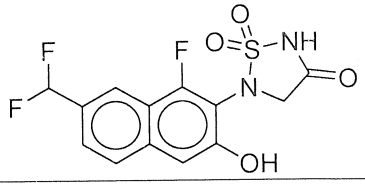
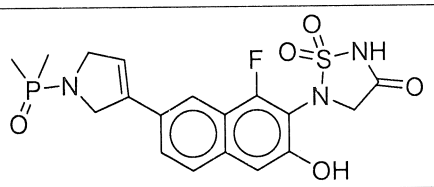
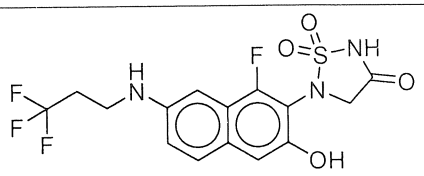
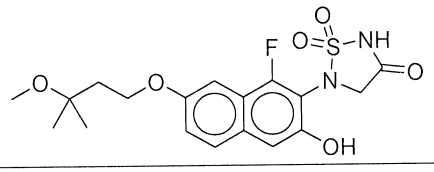
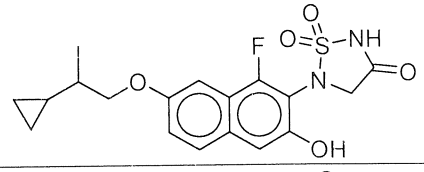
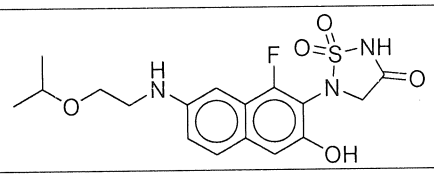
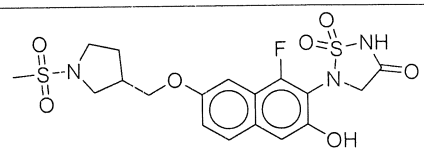
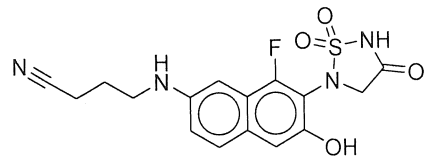
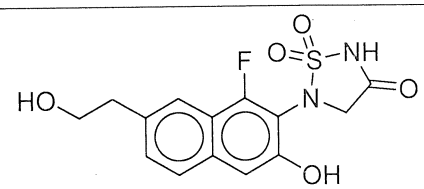
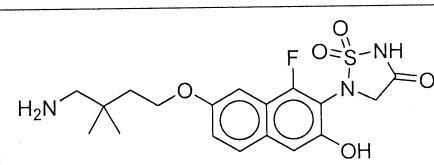
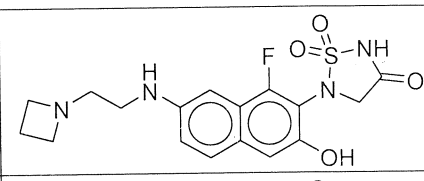
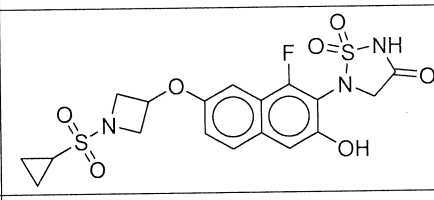
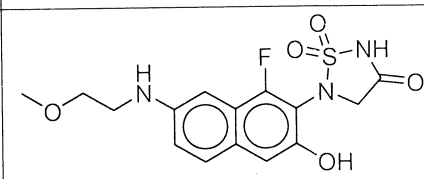
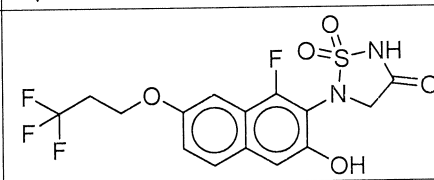
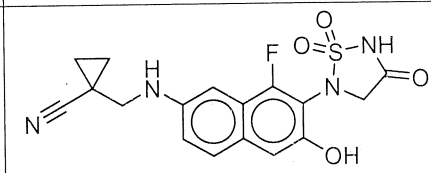
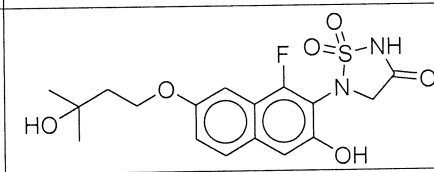
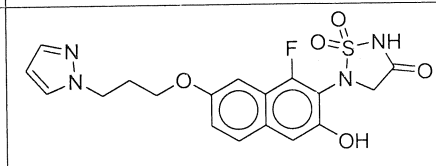
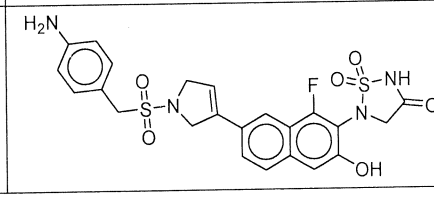
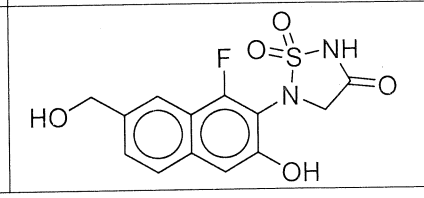
Bảng 1: Các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.

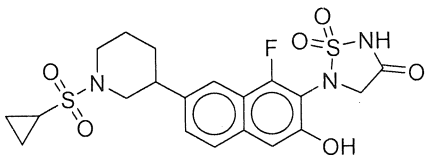
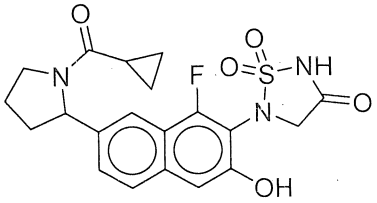
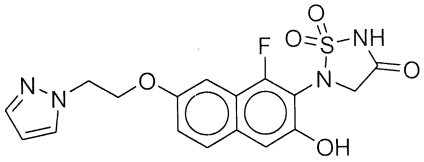
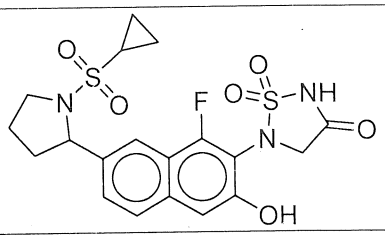
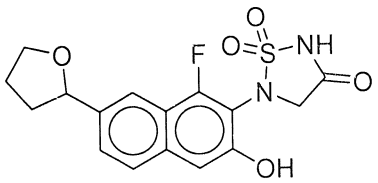
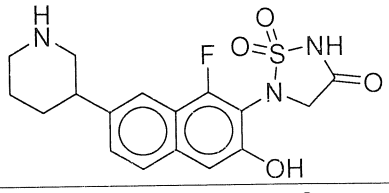
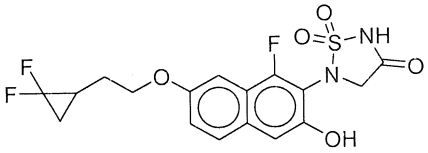
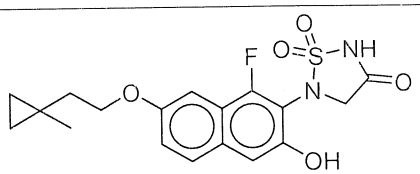
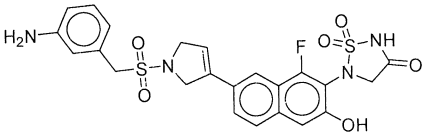
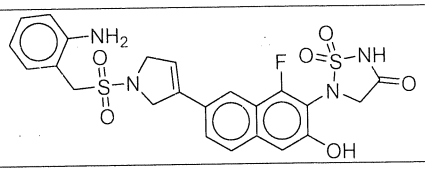
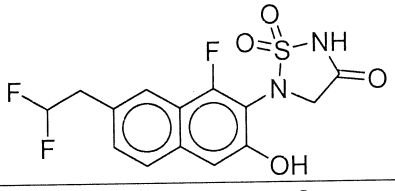
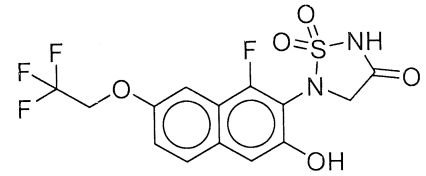
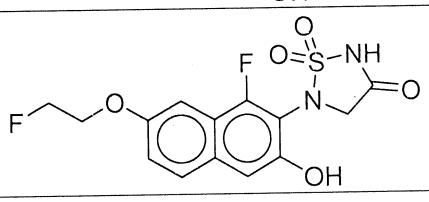
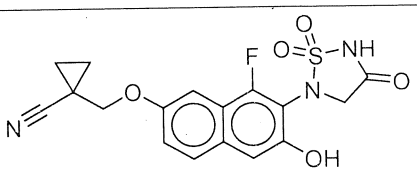
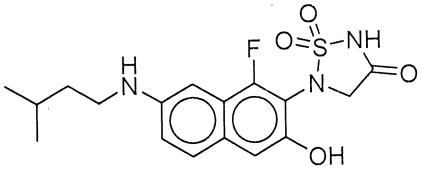
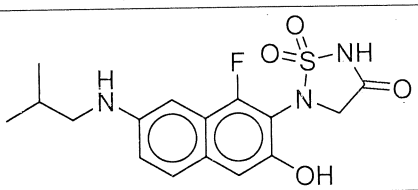
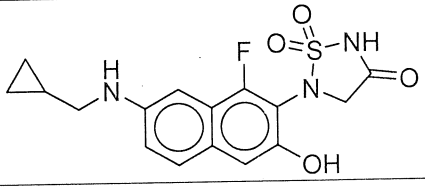
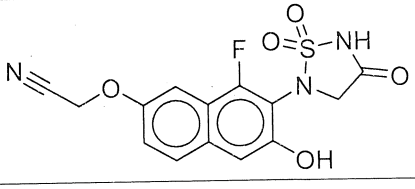
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
100		101	
102		103	
104		105	

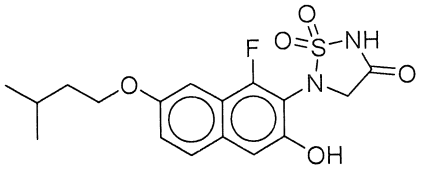
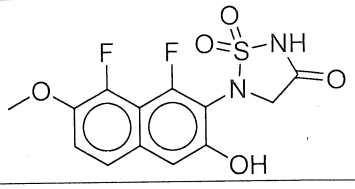
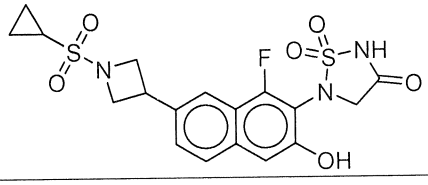
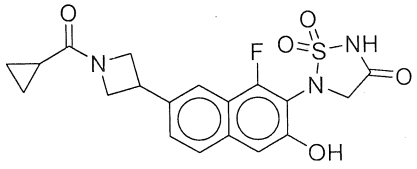
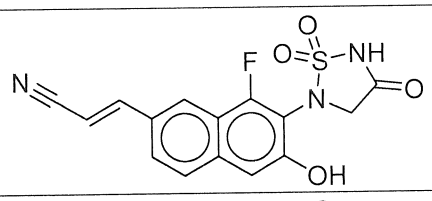
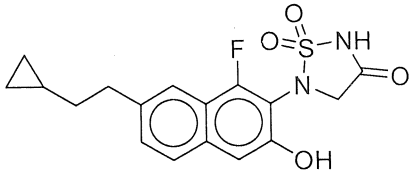
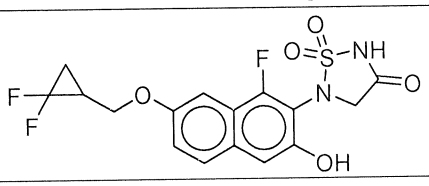
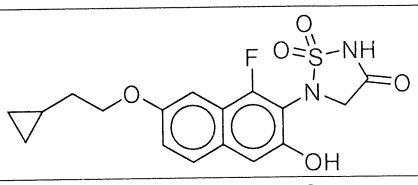
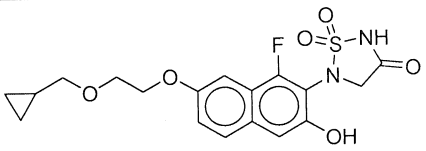
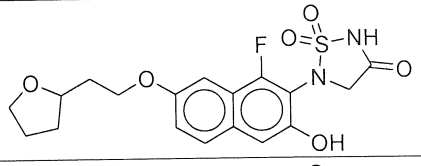
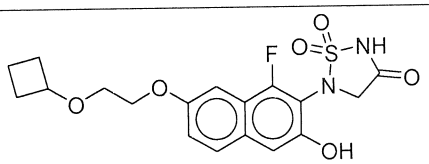
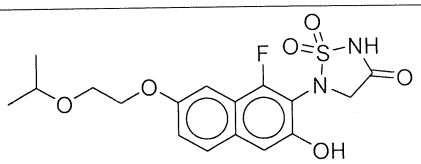
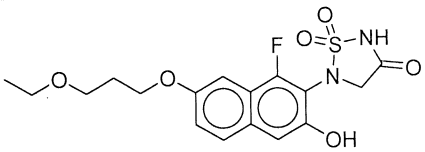
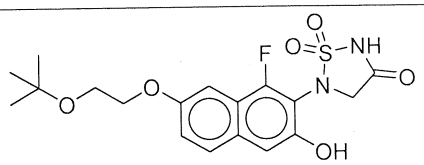
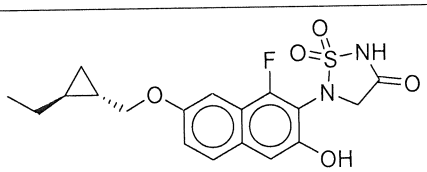
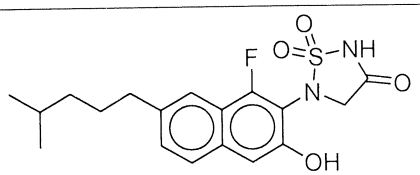
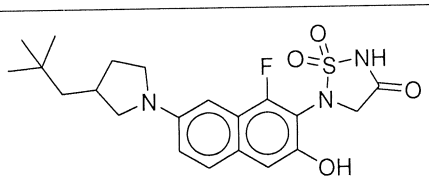
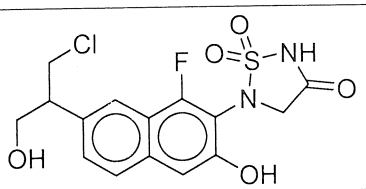
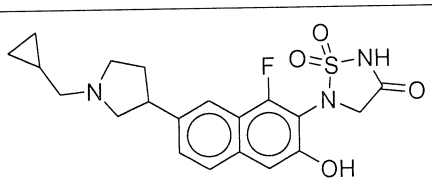
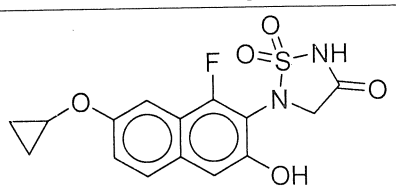
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	

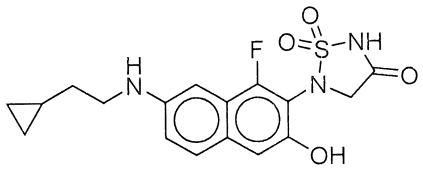
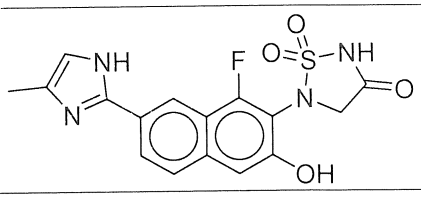
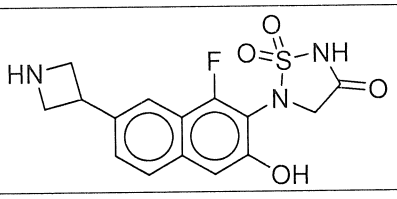
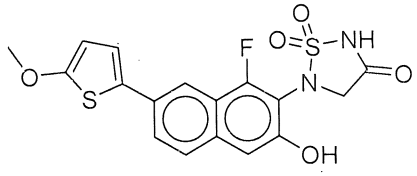
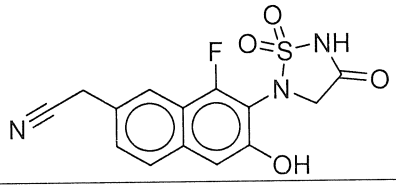
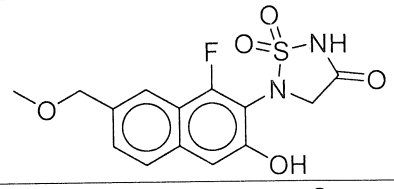
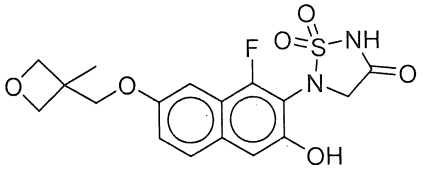
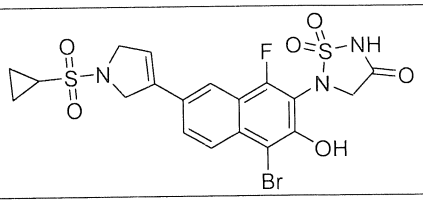
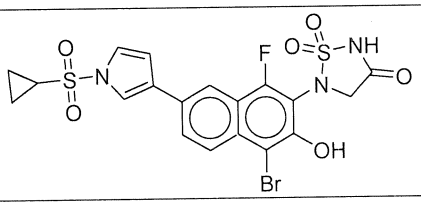
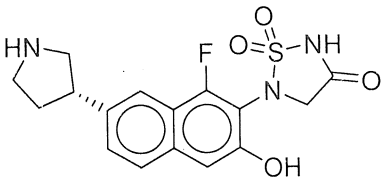
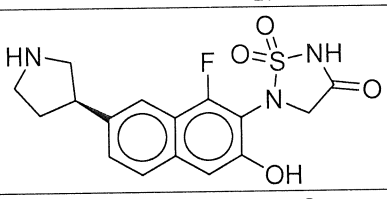
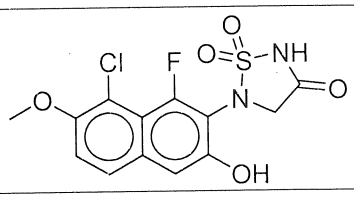
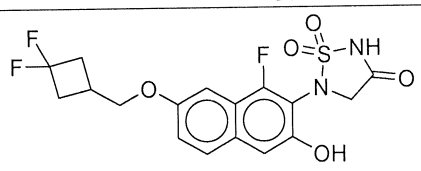
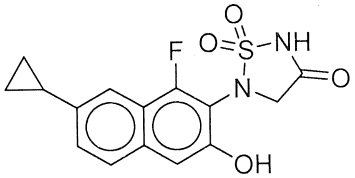
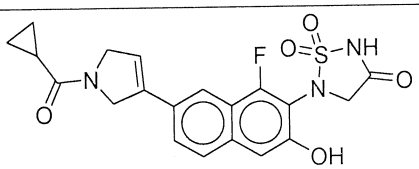
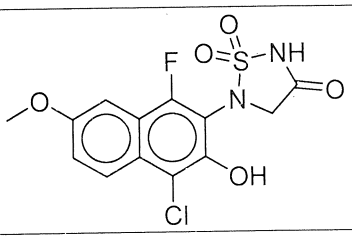
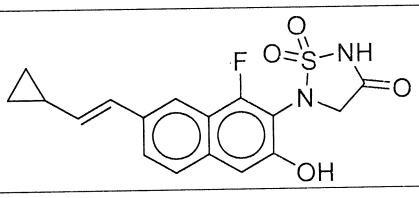
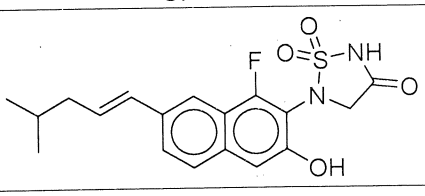
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	

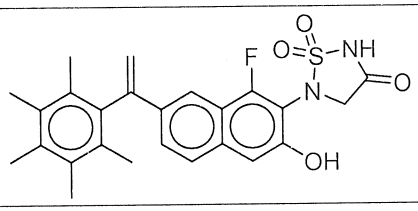
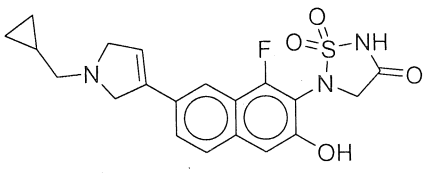
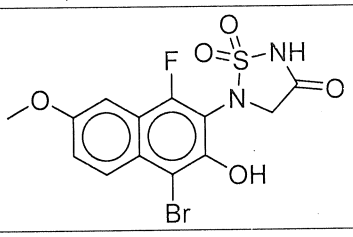
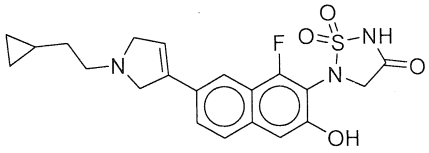
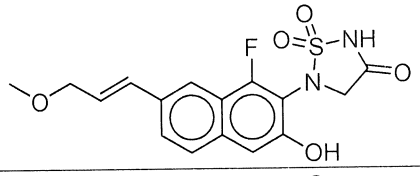
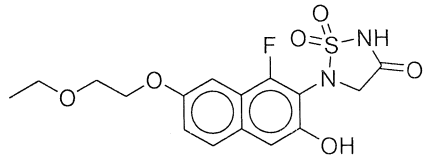
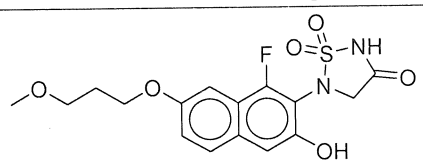
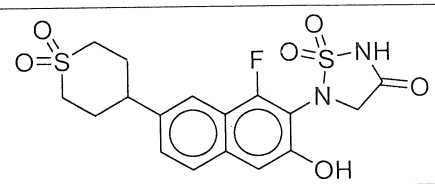
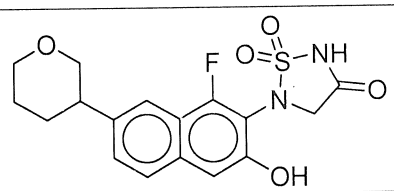
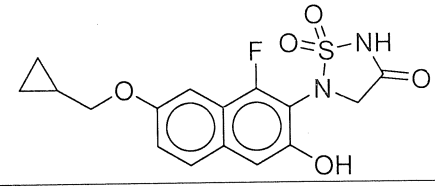
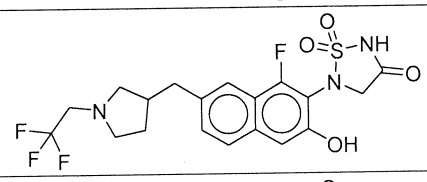
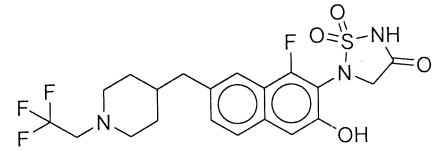
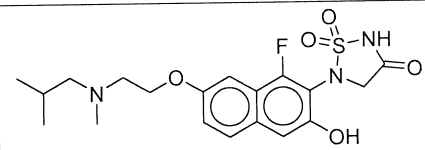
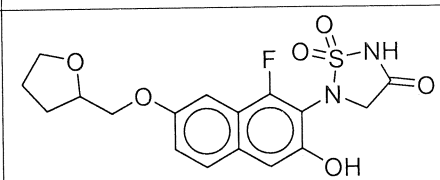
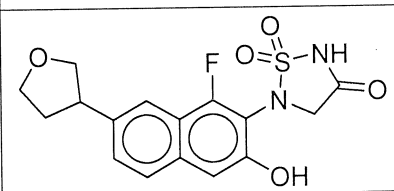
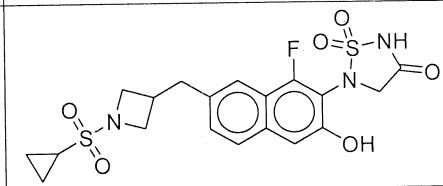
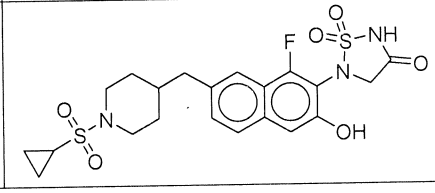
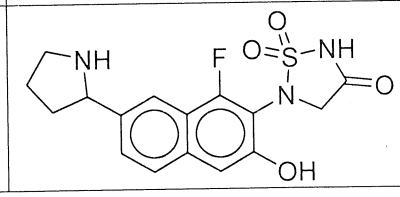
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	
164		165	

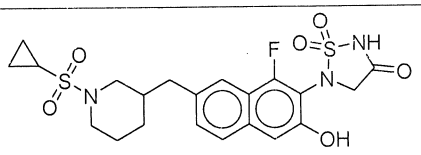
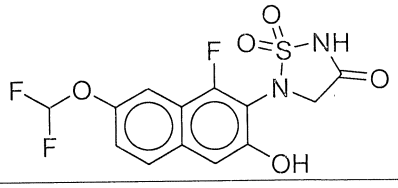
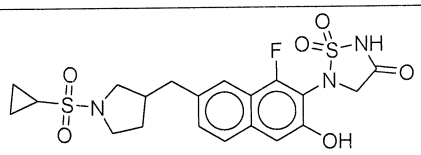
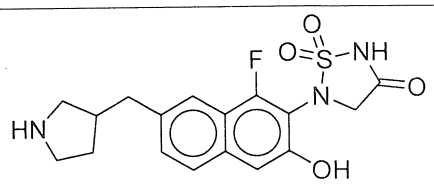
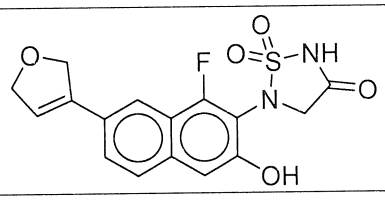
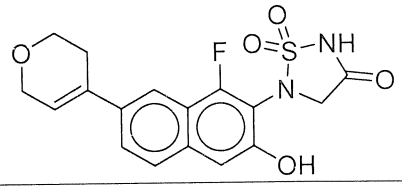
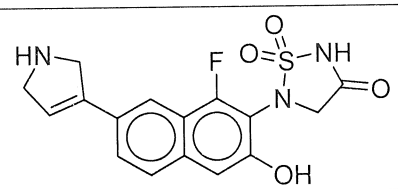
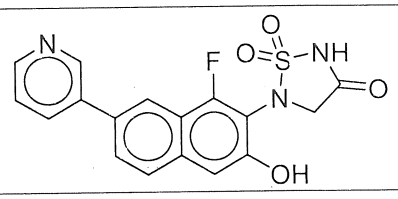
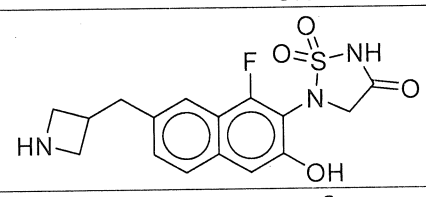
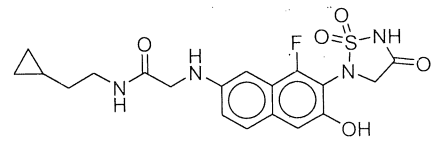
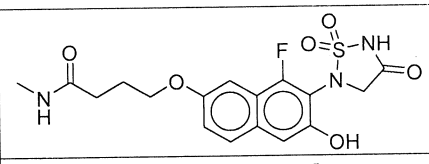
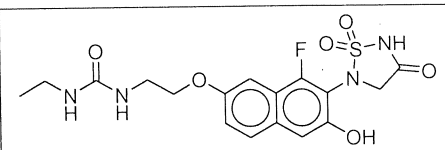
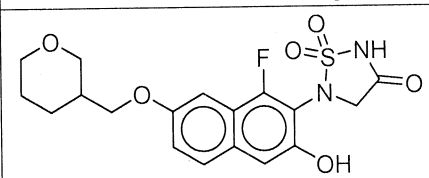
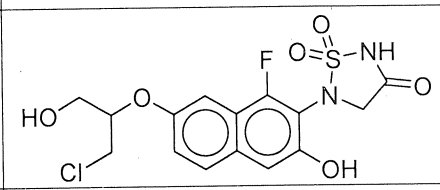
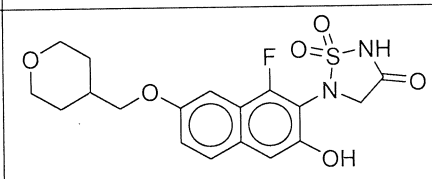
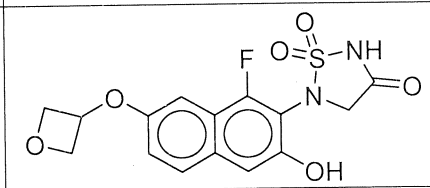
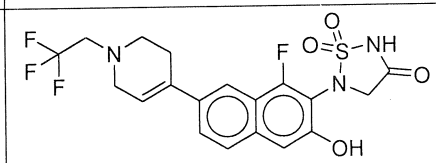
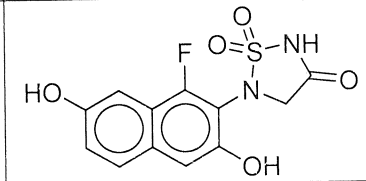
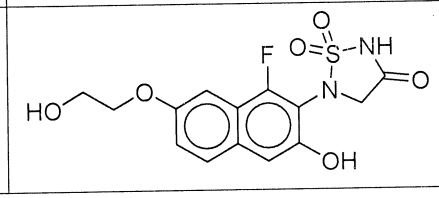
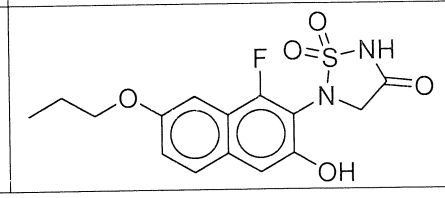
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	

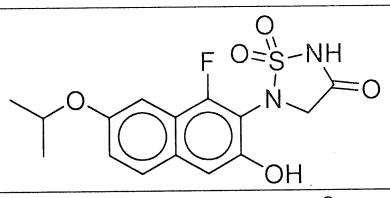
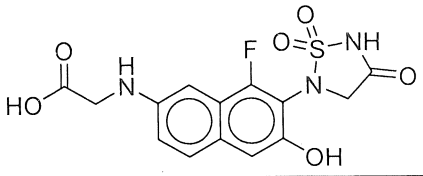
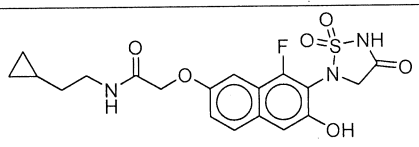
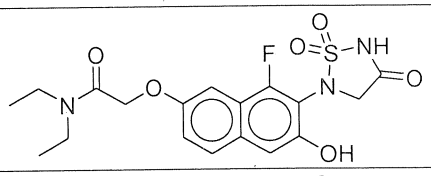
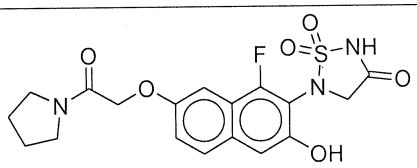
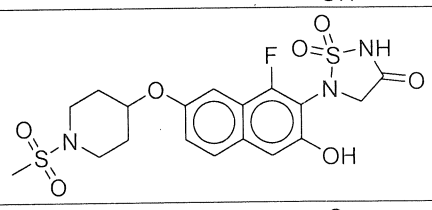
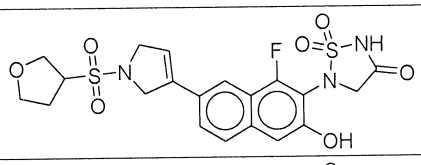
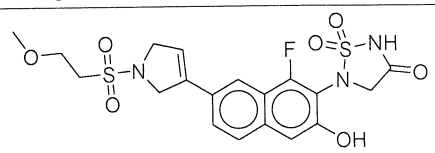
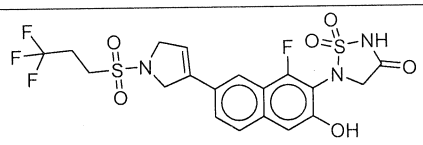
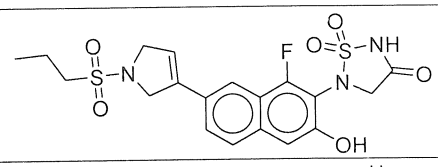
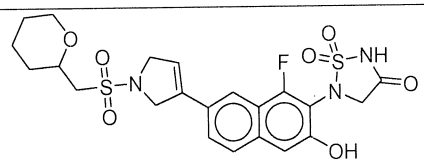
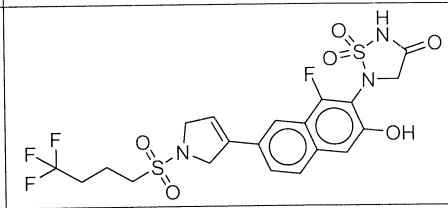
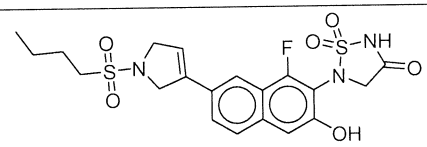
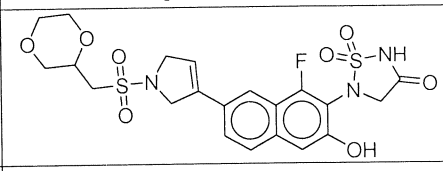
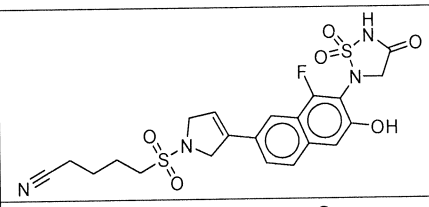
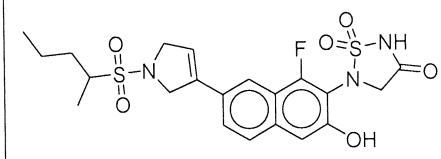
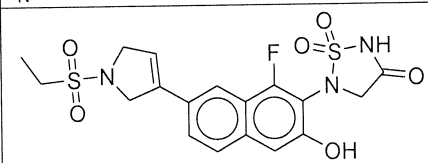
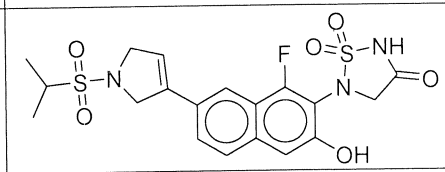
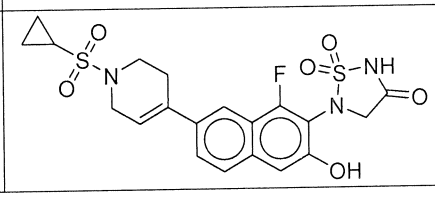
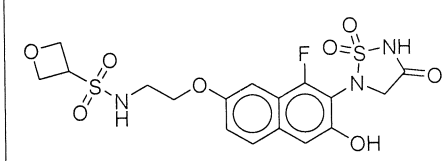
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	

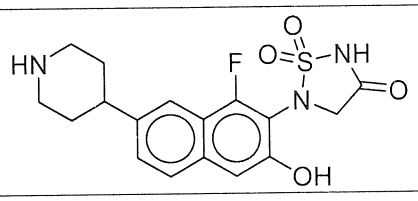
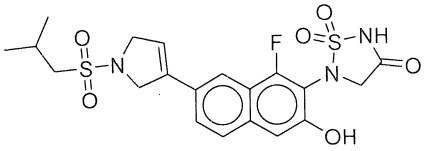
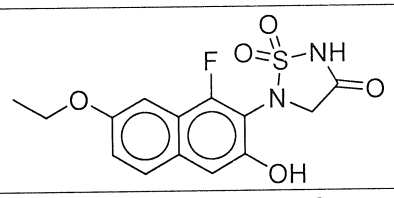
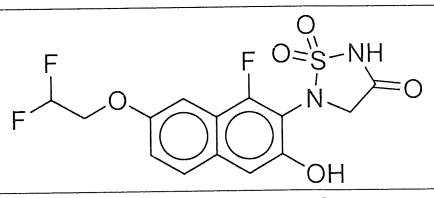
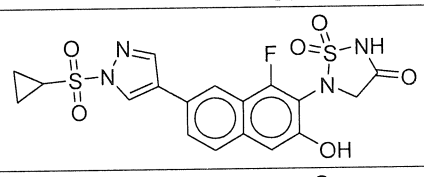
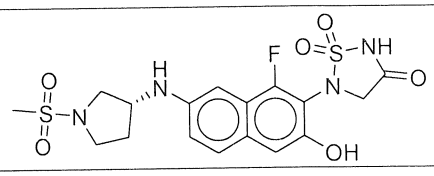
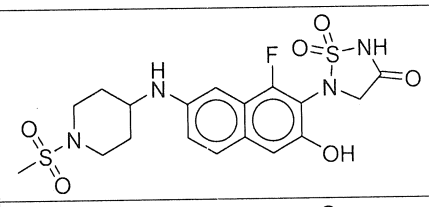
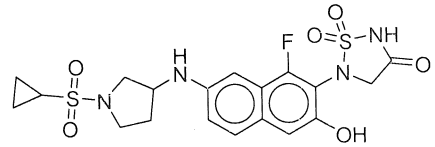
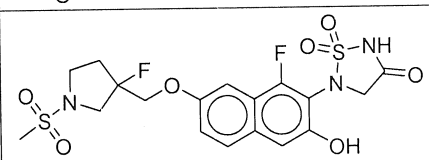
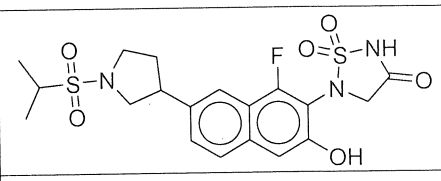
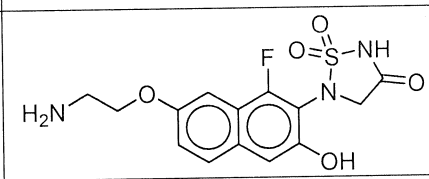
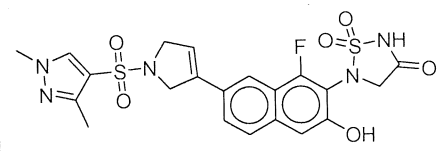
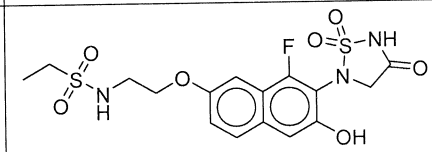
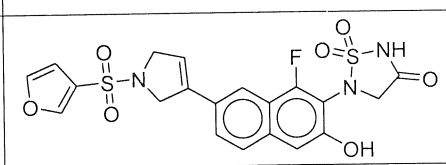
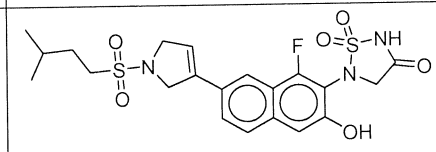
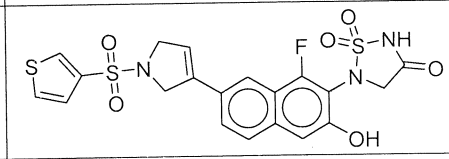
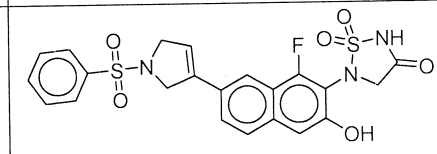
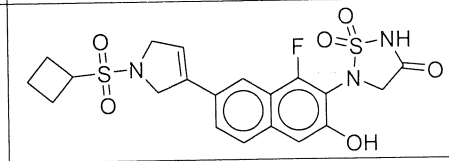
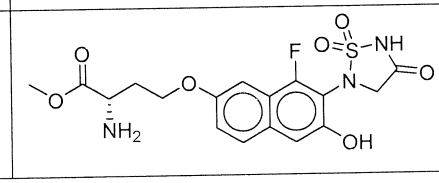
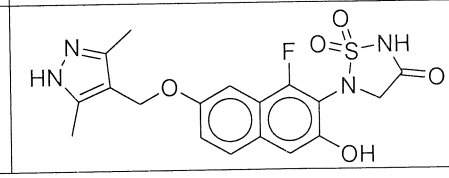
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
204		205	
206		207	
208		209	
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	
222		223	

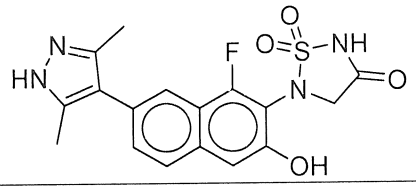
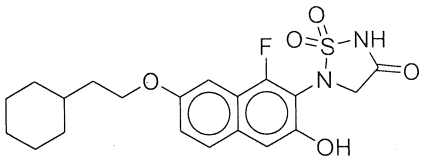
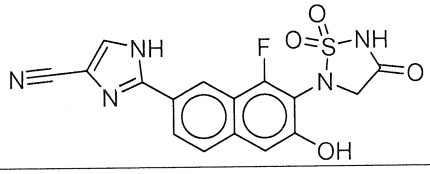
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
224		225	
226		227	
228		229	
230		231A	
231B		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	

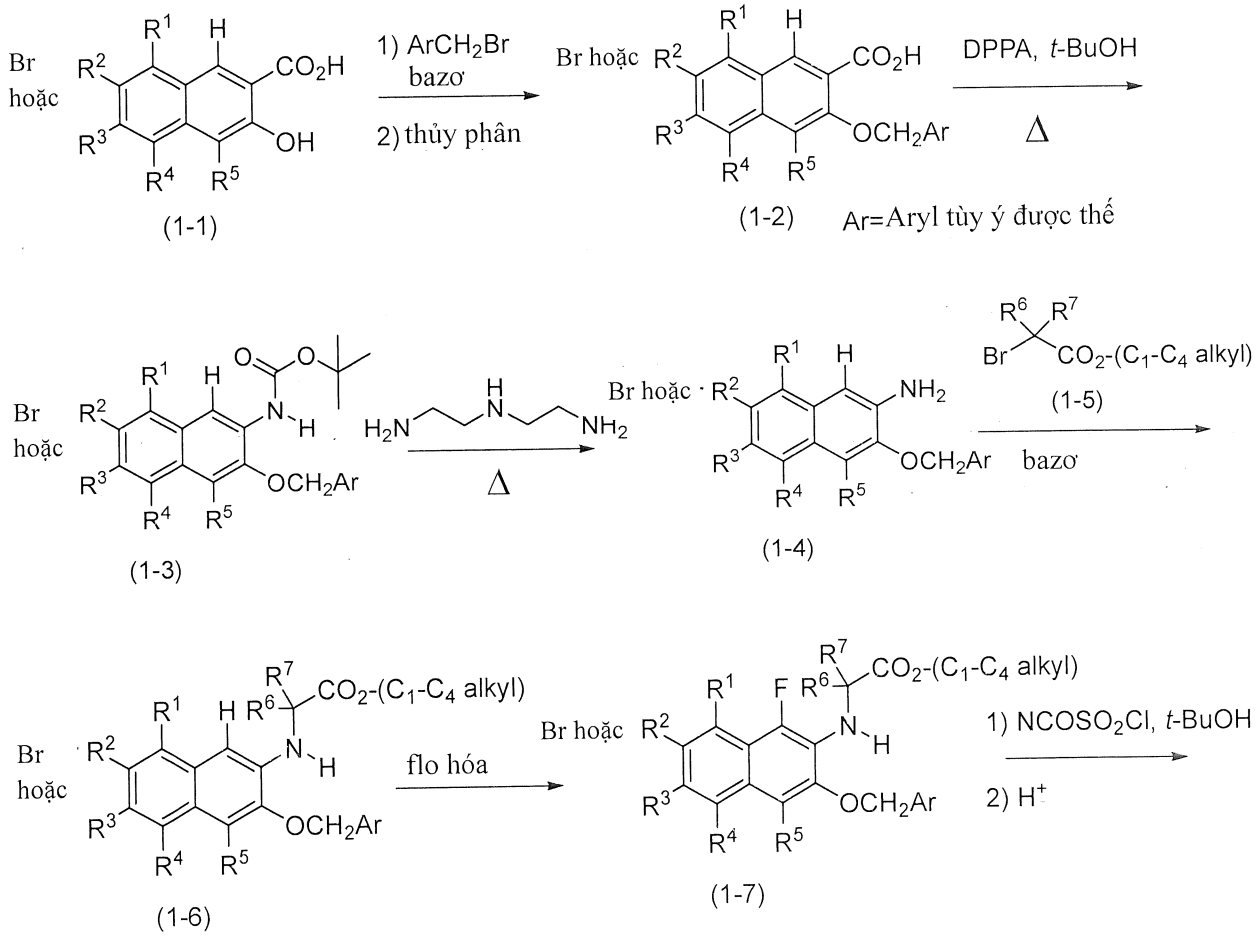
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	

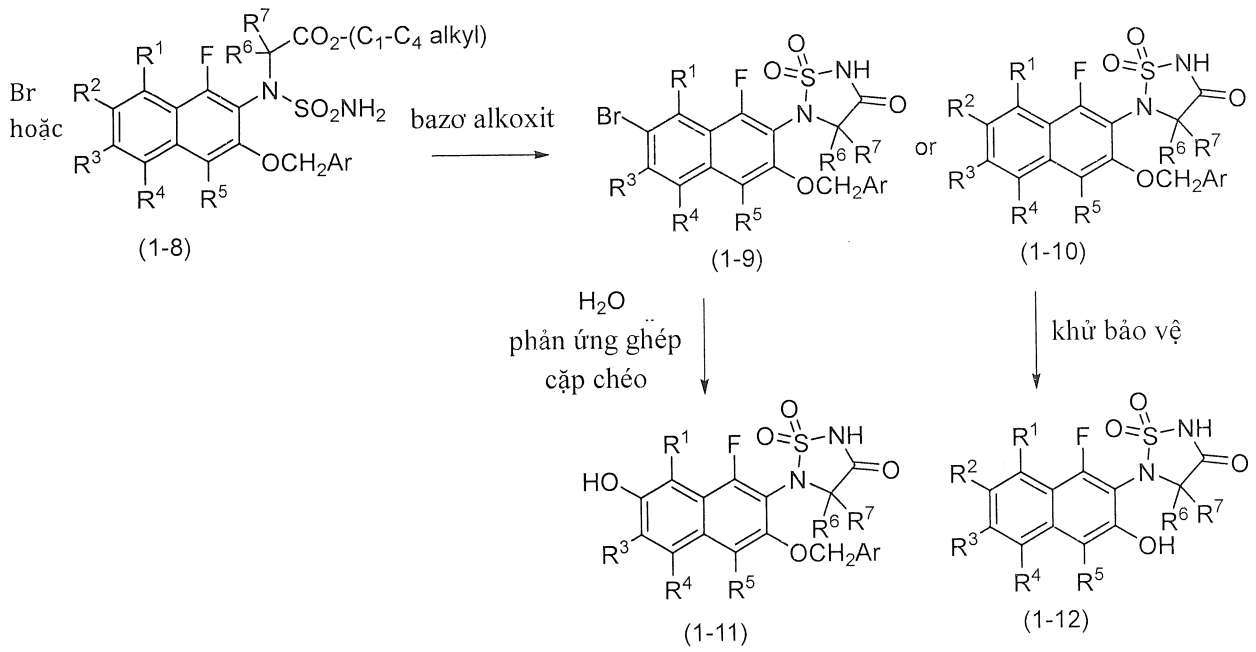
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
319		320	
321			

Phương pháp điều chế các hợp chất lấy làm ví dụ

Các hợp chất theo sáng chế sẽ dễ hiểu hơn nhờ các sơ đồ tổng hợp sau đây và các phương pháp minh họa cách mà các hợp chất có thể được điều chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều quá trình tổng hợp. Quá trình tổng hợp lấy làm ví dụ được minh họa trong, nhưng không giới hạn ở, các sơ đồ 1–7. Các nhóm biến R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và R^7 được xác định chi tiết trong đây, nghĩa là, trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Sơ đồ 1: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.

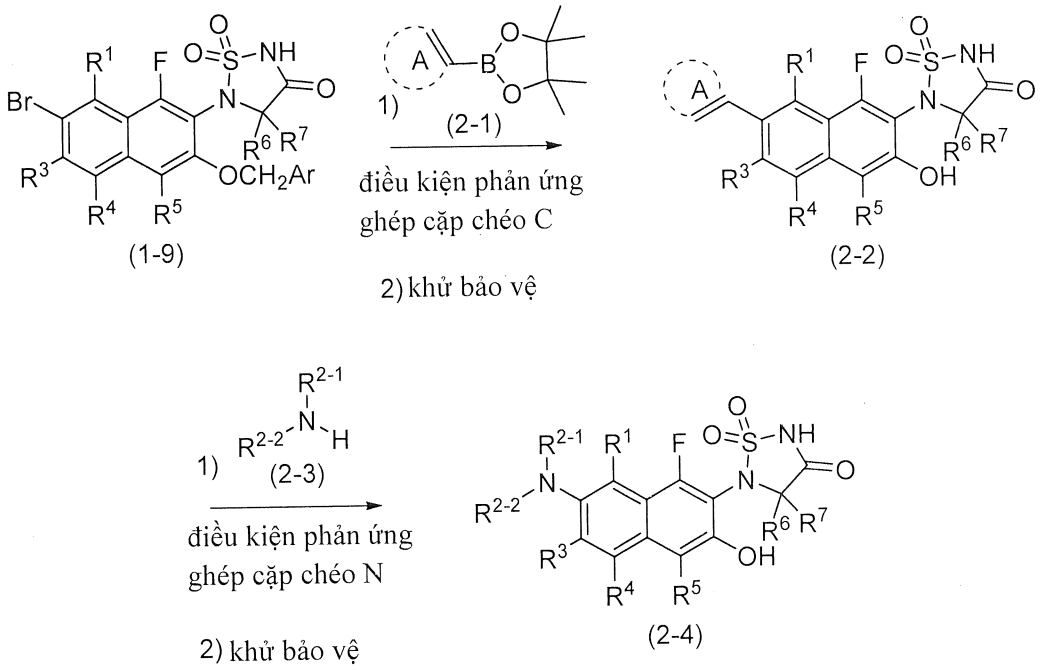


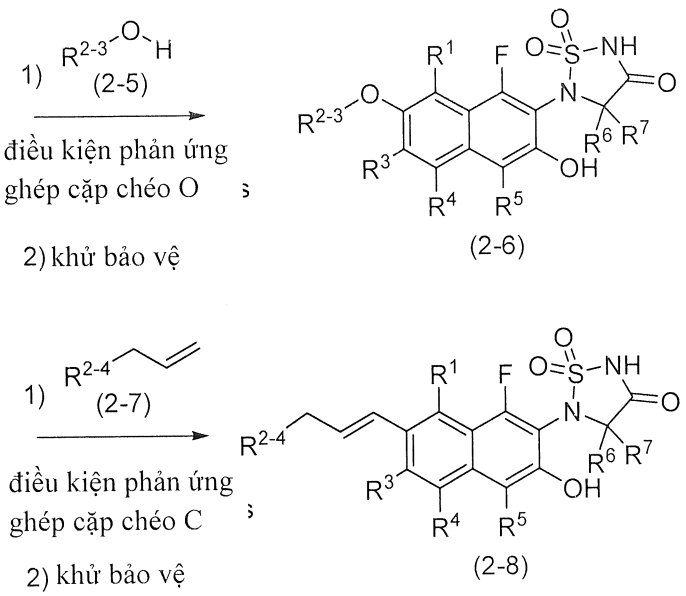


Như được minh họa trong sơ đồ 1, các hợp chất có công thức (1-9), công thức (1-10), công thức (1-11), và công thức (1-12) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (1-1). Các hợp chất có công thức (1-1) có thể được alkyl hóa với benzyl bromua tùy ý được thế (ví dụ, benzyl bromua, 4-metoxybenzyl bromua, hoặc 3,4-dimetoxybenzyl bromua) khi có mặt bazơ chẳng hạn như xesi cacbonat trong dung môi chẳng hạn như *N,N*-dimetylformamit. Nhóm axit carboxylic còn phản ứng trong các điều kiện này tạo ra benzyl este. Benzyl este này có thể được thủy phân với bazơ chẳng hạn như lithi hydroxit hoặc natri hydroxit trong metanol hoặc hỗn hợp chứa metanol và nước thu được các hợp chất có công thức (1-2). Các hợp chất có công thức (1-2) có thể được phản ứng trong các điều kiện phản ứng Curtius (diphenyl phosphorazidat, *tert*-butanol, trietylamin trong toluen được gia nhiệt) thu được các hợp chất có công thức (1-3). Gốc *tert*-butoxycacbonyl có thể bị loại bỏ khỏi các hợp chất có công thức (1-3) bởi quá trình xử lý với dietylentriamin được gia nhiệt thu được các hợp chất có công thức (1-4). Các hợp chất có công thức (1-4) có thể được cho phản ứng với 2-bromoaxetat có công thức (1-5) khi có mặt bazơ chẳng hạn như kali cacbonat trong dung môi ấm chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở hỗn hợp chứa *N,N*-dimetylformamit và nước thu được các hợp chất có công thức (1-6). Các hợp chất có công thức (1-6) sau đó có thể được flo hóa với chất phản ứng chẳng hạn như *N*-florobenzensulfonimit (NFSI) trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran hoặc Selectfluor® trong *N,N*-dimetylformamit tùy ý được làm ấm thu được các hợp chất có công thức (1-7). Các hợp chất có công thức (1-7) có thể được cho phản ứng với clorosulfonyl

isoxyanat và *tert*-butanol khi có mặt bazơ amin bậc ba chẳng hạn như trietylamin trong dung môi chẳng hạn như diclorometan lạnh. Xử lý tiếp trong các điều kiện axit chẳng hạn như axit trifloroaxetic trong diclorometan để loại bỏ nhóm tert-butoxycacbonyl thu được các hợp chất có công thức (1-8). Các hợp chất có công thức (1-8) có thể được cho phản ứng với bazơ alkoxit, ví dụ, natri metoxit trong metanol tùy ý được làm ẩm hoặc hỗn hợp metanol và nước hoặc kali *tert*-butoxit trong tetrahydrofuran và sau đó dập tắt bằng axit chẳng hạn như axit clohydric 1M thu được các hợp chất có công thức (1-9) hoặc công thức (1-10). Các hợp chất có công thức (1-9) có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức (1-11) với nước trong các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo chẳng hạn như nước khi có mặt chất tiền xúc tác, RockPhos Pd G3, bazơ, xesi cacbonat, và dung môi ẩm, *N,N*-dimetylformamit. Benzyl ete tùy ý được thế của các hợp chất có công thức (1-10) có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào benzyl ete cụ thể. Ví dụ, benzyl ete không được thế có thể được loại bỏ bằng cách xử lý với tricloroboran khi có mặt 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclorometan ở -60 đến -80°C thu được các hợp chất có công thức (1-12). Các hợp chất có công thức (1-12) là dùng để chỉ các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 2: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.





Như được minh họa trong sơ đồ 2, các hợp chất có công thức (2-2), công thức (2-4), công thức (2-6), và công thức (2-8) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (1-9). Các hợp chất có công thức (1-9) có thể được phản ứng trong các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo C. Ví dụ, các điều kiện phản ứng Suzuki có thể được sử dụng để ghép cặp các hợp chất có công thức (1-9) với các hợp chất có công thức (2-1), trong đó A dùng để chỉ gốc alken, xyclopropyl hoặc vòng thơm hoặc vòng không bão hòa một phần. Các điều kiện phản ứng để ghép cặp các hợp chất có công thức (1-9) với các hợp chất có công thức (2-1) có thể bao gồm chất xúc tác, (tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), phức hợp 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclorometan, hoặc [1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua), và bazơ (natri cacbonat, kali cacbonat, hoặc xesi cacbonat) trong dioxan được gia nhiệt, hỗn hợp chứa dioxan và nước, hoặc hỗn hợp chứa tetrahydrofuran và nước. Sau đó, nhóm bảo vệ benzyl ete tùy ý được thế có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào benzyl ete cụ thể. Ví dụ, benzyl ete không được thế có thể được loại bỏ bằng cách xử lý với tricloroboran khi có mặt 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclorometan ở -60 đến -80°C thu được các hợp chất có công thức (2-2). Ngoài ra, benzyl ete không được thế có thể được loại bỏ bằng cách xử lý với hydro và chất xúc tác paladi trong dung môi chẳng hạn như dioxan hoặc tetrahydrofuran. Các hợp chất có công thức (2-2) hoặc tiền chất được bảo vệ có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (1-9) có thể được cho phản ứng trong các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo N. Ví dụ, các điều kiện phản ứng Buchwald-Hartwig có thể được sử dụng để ghép cặp các hợp chất có công thức (1-9) với các hợp chất có công thức (2-3). Ví dụ, các hợp chất có công thức (1-9) và các hợp chất có công thức (2-3) có thể được ghép cặp khi có mặt chất tiền xúc tác (BrettPhos Pd G3 hoặc RuPhos Pd G3) hoặc chất xúc tác (paladi(II) axetat), phối tử (BrettPhos, RuPhos, hoặc Xantphos), và bazơ (natri *tert*-butoxit hoặc xesi cacbonat), trong dung môi được gia nhiệt chẳng hạn như dioxan hoặc rượu *tert*-amyl. Sau đó, nhóm bảo vệ benzyl ete tùy ý được thế có thể được loại bỏ như được mô tả trên đây thu được các hợp chất có công thức (2-4), trong đó $NR^{2-1}R^{2-2}$ dùng để chỉ gốc vòng hoặc gốc không vòng của R^2. Các hợp chất có công thức (2-4) hoặc tiền chất được bảo vệ có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

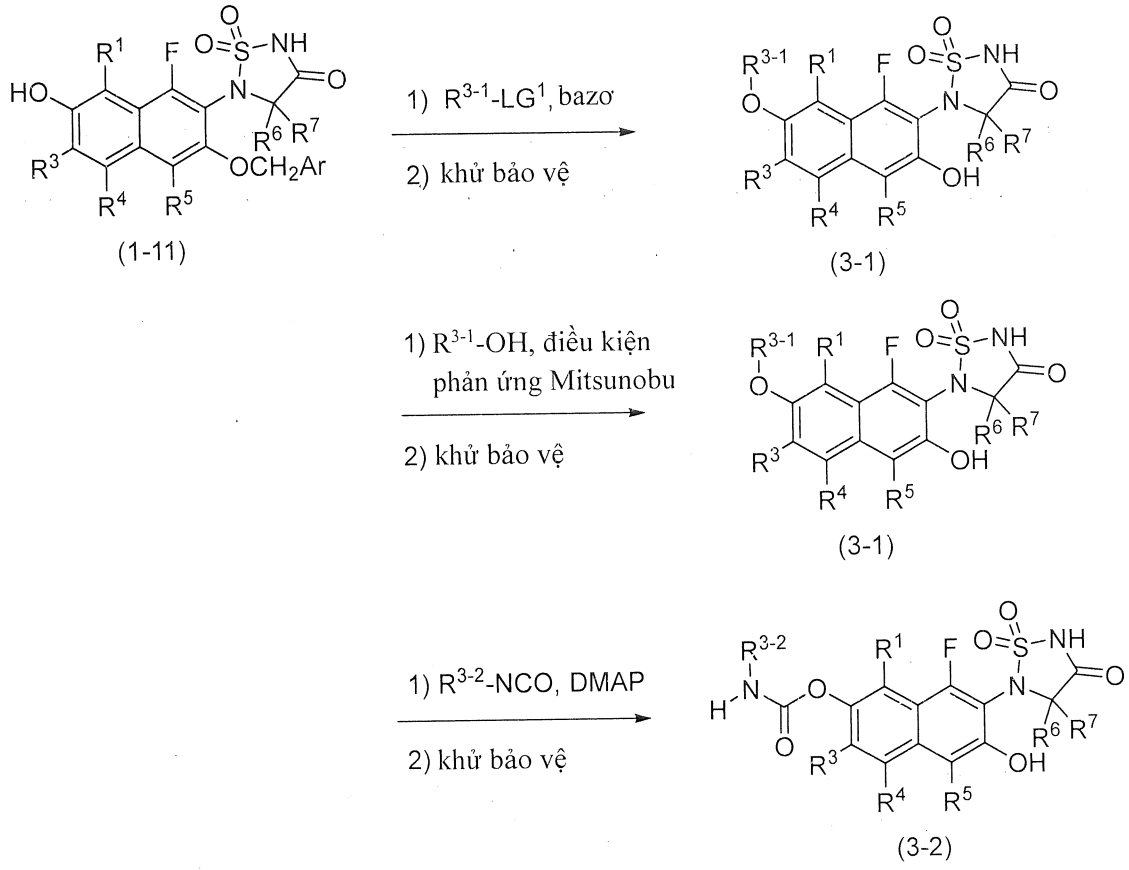
Các hợp chất có công thức (1-9) có thể được phản ứng trong các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo O. Ví dụ, các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo có thể được sử dụng để ghép cặp các hợp chất có công thức (1-9) với các hợp chất có công thức (2-5). Ví dụ, các hợp chất có công thức (1-9) và các hợp chất có công thức (2-5) có thể được ghép cặp khi có mặt chất tiền xúc tác, RockPhos Pd G3, và bazơ, xesi cacbonat, trong dung môi được gia nhiệt chẳng hạn như *N,N*-dimetylformamit. Sau đó, nhóm bảo vệ benzyl ete tùy ý được thế có thể được loại bỏ như được mô tả trên đây thu được các hợp chất có công thức (2-6), trong đó OR^{2-3} dùng để chỉ gốc ete của R^2. Các hợp chất có công thức (2-6) hoặc tiền chất được bảo vệ có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (1-9) có thể được phản ứng trong các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo C. Ví dụ, các hợp chất có công thức (1-9) có thể được ghép cặp với các hợp chất alyl có công thức (2-7), trong đó R^{2-4} dùng để chỉ phần còn lại của R^2 ngoài gốc alyl. Các điều kiện phản ứng để ghép cặp các hợp chất có công thức (1-9) với các hợp chất có công thức (2-7) có thể bao gồm chất xúc tác, chẳng hạn như paladi(II) axetat, phối tử phosphin, chẳng hạn như 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl, hoặc 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten, và bazơ, chẳng hạn như bazơ amin bậc ba, ví dụ, trietylamin, hoặc xesi cacbonat, trong dung môi được gia nhiệt, chẳng hạn như *N,N*-dimetylformamit hoặc

dioxan. Sau đó, nhóm bảo vệ benzyl ete tùy ý được thế có thể được loại bỏ như được mô tả trên đây thu được các hợp chất có công thức (2-8). Các hợp chất có công thức (2-8) hoặc tiền chất được bảo vệ có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (2-2), công thức (2-4), công thức (2-6), hoặc công thức (2-8) là đại diện của các hợp chất có công thức (I) hoặc là tiền chất đối với các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 3: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được minh họa trong sơ đồ 3, các hợp chất có công thức (3-1) và công thức (3-2) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (1-11). Các hợp chất có công thức (1-11) có thể được alkyl hóa với các hợp chất có công thức R^{3-1}-LG^1, trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển chẳng hạn như cloro, bromo, iodo hoặc sulfonat và R^{3-1} là alkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc xycloalkyl tùy ý được thế. Các điều kiện alkyl hóa có thể bao gồm quá trình xử lý bằng bazơ, chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở xesi cacbonat hoặc natri hydrua, trong dung môi tùy ý được gia nhiệt, chẳng hạn như *N,N*-

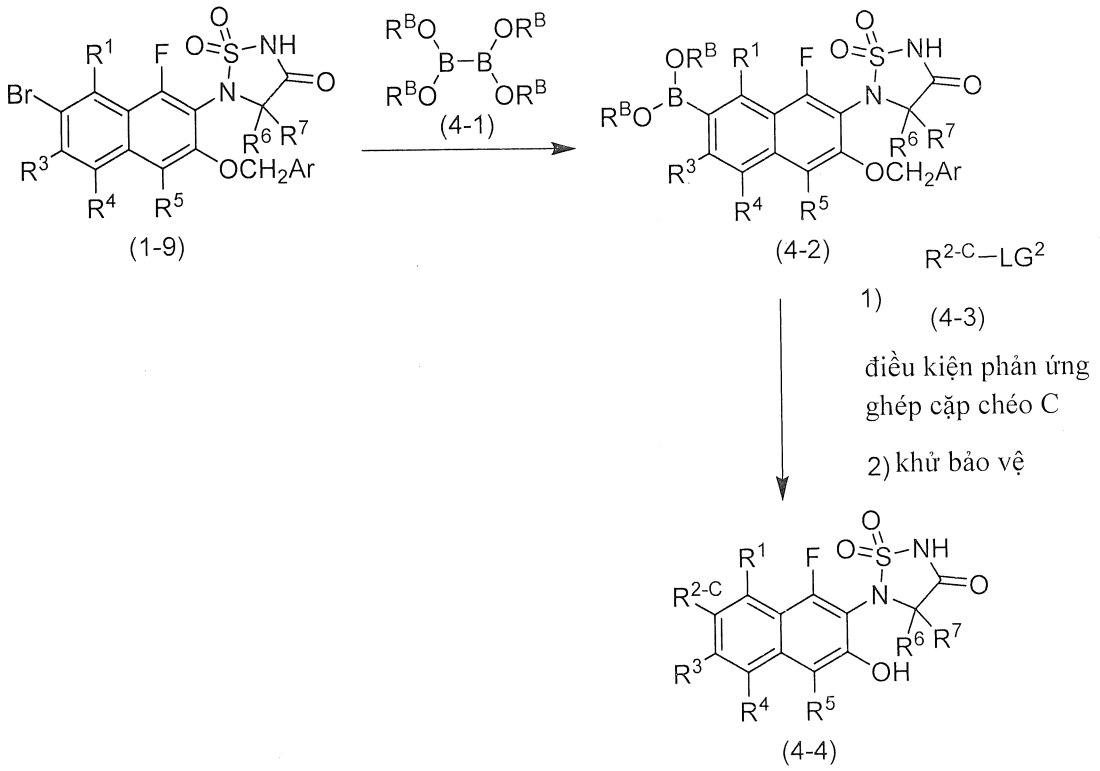
dimetylformamit. Sau đó, nhóm bảo vệ benzyl ete tùy ý được thế có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào benzyl ete cụ thể. Ví dụ, benzyl ete không được thế có thể được loại bỏ bằng cách xử lý với tricloroboran khi có mặt 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclorometan ở -60 đến -80°C thu được các hợp chất có công thức (3-1). Các hợp chất có công thức (3-1) hoặc tiền chất được bảo vệ tương ứng có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế. Nhóm OR^{3-1} dùng để chỉ gốc ete của R^2.

Quá trình khác điều chế các hợp chất có công thức (3-1) bao gồm bước cho các hợp chất có công thức (1-11) phản ứng với các hợp chất có công thức R^{3-1}-OH, trong đó R^{3-1} là alkyl tùy ý được thế hoặc xycloalkyl tùy ý được thế, trong các điều kiện phản ứng Mitsunobu. Vì vậy, các hợp chất có công thức (1-11) và các hợp chất có công thức R^{3-1}-OH có thể được xử lý bằng (*E*)-diazen-1,2-diylbis(piperidin-1-ylmetanon) và tri-*n*-butylphosphin trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran ẩm. Sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl như được mô tả trên đây thu được các hợp chất có công thức (3-1). Các hợp chất có công thức (3-1) hoặc tiền chất được bảo vệ tương ứng có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (1-11) có thể còn được biến đổi thành các hợp chất có công thức (3-2). Các hợp chất có công thức (1-11) có thể được cho phản ứng với các hợp chất có công thức R^{3-2}-NCO, trong đó R^{3-2} là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, khi có mặt 4-dimetylaminopyridin trong dung môi chẳng hạn như *N,N*-dimetylformamit thu được carbamat tương ứng. Sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl như được mô tả trên đây thu được các hợp chất có công thức (3-2). Nhóm $-OC(O)NHR^{3-2}$ dùng để chỉ gốc carbamat của R^2. Các hợp chất có công thức (3-2) hoặc tiền chất được bảo vệ tương ứng có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (3-1) và công thức (3-2) là đại diện của các hợp chất có công thức (I) hoặc là tiền chất đối với các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 4: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.

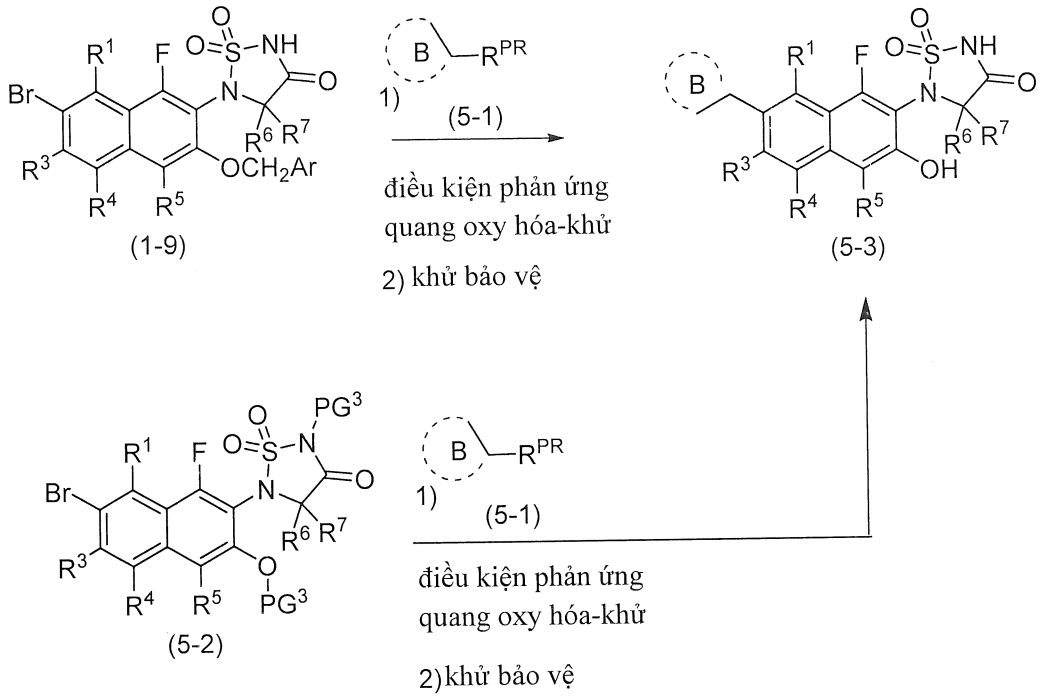


Như được minh họa trong sơ đồ 4, các hợp chất có công thức (4-4) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (1-9). Các hợp chất có công thức (1-9) có thể được phản ứng trong các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo với chất phản ứng bo có công thức (4-1), chẳng hạn như bis(pinacolato)diboron, trong đó một R^B được nối với R^B khác, thu được các hợp chất có công thức (4-2). Các điều kiện phản ứng để ghép cặp các hợp chất có công thức (1-9) với các hợp chất có công thức (4-1) có thể bao gồm chất xúc tác ([1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II), phức hợp với diclorometan) và bazơ (kali axetat hoặc kali cacbonat) trong dioxan được gia nhiệt. Các hợp chất có công thức (4-2) sau đó có thể được ghép cặp với các hợp chất có công thức (4-3), trong đó R^{2-C} dùng để chỉ vòng thơm hoặc không bão hòa một phần, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkylen, và LG^2 là nhóm dời chuyển chẳng hạn như iot, brom hoặc clo. Các điều kiện phản ứng để ghép cặp các hợp chất có công thức (4-4) với các hợp chất có công thức (4-3) có thể bao gồm chất xúc tác (tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), XPhos Pd G2, hoặc meCgpPh Pd G3) và bazơ (natri cacbonat, kali phosphat hoặc kali cacbonat) trong hỗn hợp được gia nhiệt gồm toluen và etanol, hoặc dioxan và nước, hoặc *N*-metyl-2-pyrolidinon. Sau đó, nhóm bảo vệ benzyl ete tùy ý được thế có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào benzyl ete cụ thể. Ví dụ, benzyl ete không được thế có thể được loại bỏ bằng cách xử lý với

tricloroboran khi có mặt 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclorometan ở -60 đến -80°C thu được các hợp chất có công thức (4-4). Các hợp chất có công thức (4-4) hoặc tiền chất được bảo vệ tương ứng có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (4-4) là đại diện của các hợp chất có công thức (I) hoặc là tiền chất đối với các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 5: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được minh họa trong sơ đồ 5, các hợp chất có công thức (5-3) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (1-9). Các hợp chất có công thức (1-9) có thể được ghép cặp với các hợp chất có công thức (5-1), trong đó R^{PR} là gốc kali trifloroborat hoặc axit carboxylic và trong đó B dùng để chỉ heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc alkyl tùy ý được thế trong các điều kiện quang oxy hóa-khử. Các điều kiện để ghép cặp các hợp chất có công thức (1-9) và các hợp chất có công thức (5-1) là quá trình xử lý bằng sản phẩm cộng $NiCl_2$ dimetoxyetan, phối tử (4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl), bazơ (xesi cacbonat), và bis[3,5-difloro-2-[5-(trifloromethyl)-2-pyridyl]phenyl]iridi(1+); 2-(2-pyridyl)pyridin; hexaflorophosphat trong các dung môi chẳng hạn như dioxan với *N,N*-dimetylaxetamit tùy ý trong bộ phản ứng quang học LED 450 nm. Sau đó, nhóm bảo vệ benzyl ete tùy ý được thế có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết

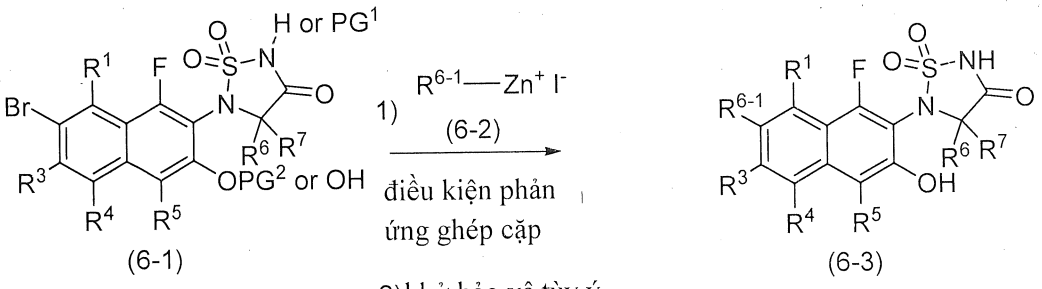
trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào benzyl ete cụ thể. Ví dụ, benzyl ete không được thế có thể được loại bỏ bằng cách hydro hóa khi có mặt chất xúc tác paladi trên cacbon trong tetrahydrofuran thu được các hợp chất có công thức (5-3).

Theo cách khác, các điều kiện phản ứng được mô tả trên đây còn ghép cặp các hợp chất có công thức (5-1) với các hợp chất có công thức (5-2), trong đó PG^3 là (2-metoxyetoxy)metyl. Quá trình khử bảo vệ một hoặc cả hai nhóm bảo vệ có thể đạt được bằng cách xử lý với axit clohydric trong dioxan thu được các hợp chất có công thức (5-3).

Các hợp chất có công thức (5-3) hoặc tiền chất được bảo vệ tương ứng có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (5-3) là đại diện của các hợp chất có công thức (I) hoặc là tiền chất đối với các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 6: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.

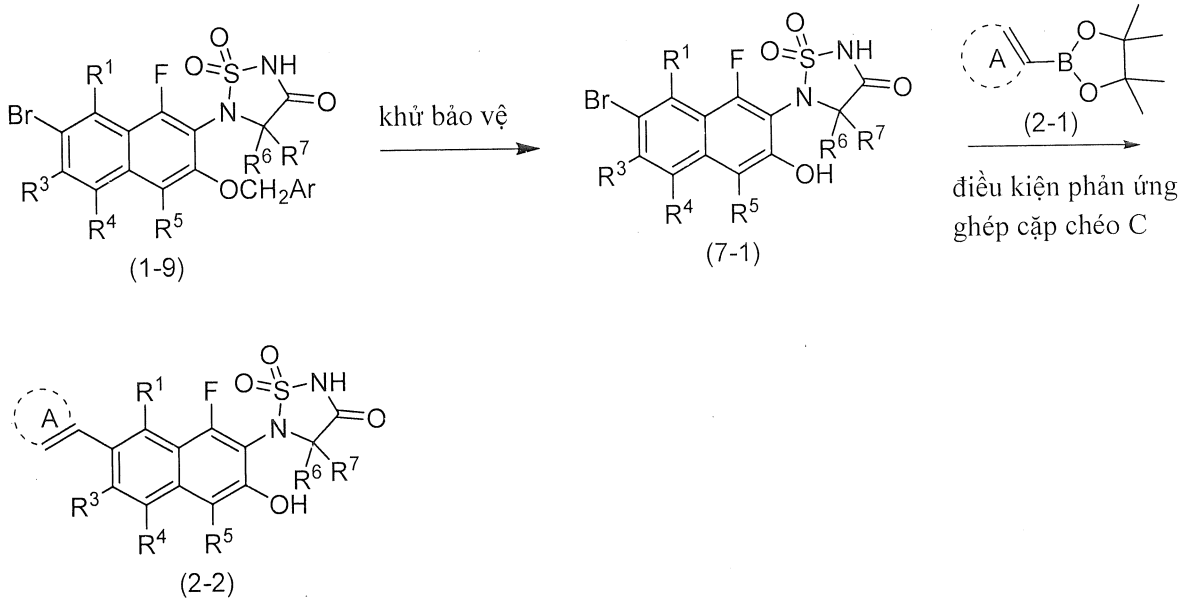


Như được minh họa trong sơ đồ 6, các hợp chất có công thức (6-3) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (6-1). Các hợp chất có công thức (6-1), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ chẳng hạn như (2-metoxyetoxy)metyl và PG^2 là nhóm benzyl tùy ý được thế hoặc (2-metoxyetoxy)metyl có thể được ghép cặp với các hợp chất có công thức (6-2), trong đó R^{6-1} là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế. Các điều kiện để ghép cặp các hợp chất có công thức (6-1) với các hợp chất có công thức (6-2) là quá trình xử lý bằng chất xúc tác (Pd SPhos G4) trong *N,N*-dimetylaxetamit được gia nhiệt. Khi có mặt, nhóm bảo vệ benzyl ete tùy ý được thế có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào benzyl ete cụ thể. Ví dụ, benzyl ete không được thế (PG^2) có thể được loại bỏ bằng cách hydro hóa khi có mặt chất xúc tác paladi trên cacbon hoặc trong quá trình xử lý bằng tricloroboran trong diclorometan thu được các hợp chất có công thức (6-3). Khi PG^1 hoặc PG^2 là nhóm (2-metoxyetoxy)metyl,

một hoặc cả hai nhóm có thể được loại bỏ bằng cách xử lý với axit chẳng hạn như axit clohydric trong dioxan thu được các hợp chất có công thức (6-3). Các hợp chất có công thức (6-3) hoặc tiền chất được bảo vệ tương ứng có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (6-3) là đại diện của các hợp chất có công thức (I) hoặc là tiền chất đối với các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 7: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được minh họa trong sơ đồ 7, các hợp chất có công thức (2-2) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (1-9) trong trình tự tổng hợp ngược với trình tự được mô tả trong sơ đồ 2. Trong bước thứ nhất, gốc benzyl tùy ý được thế có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào benzyl ete cụ thể. Ví dụ, benzyl ete không được thế có thể được loại bỏ bằng cách xử lý với tricloroboran khi có mặt 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclorometan ở -60 đến -80°C thu được các hợp chất có công thức (7-1). Các hợp chất có công thức (7-1) có thể được phản ứng trong các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo C. Ví dụ, các điều kiện phản ứng Suzuki có thể được sử dụng để ghép cặp các hợp chất có công thức (7-1) với các hợp chất có công thức (2-1), trong đó A dùng để chỉ gốc alken, xyclopropyl, hoặc vòng thơm hoặc không bão hòa một phần. Các axit boronic tương ứng của các hợp chất có công thức (2-1) cũng thích hợp đối với phản ứng ghép cặp chéo. Các điều kiện phản ứng để ghép cặp các hợp chất có công thức (7-1) với các hợp chất có công

thức (2-1) có thể bao gồm chất xúc tác (1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua), và bazơ (natri cacbonat hoặc kali cacbonat) trong dioxan được gia nhiệt hoặc hỗn hợp chứa dioxan và nước. Các hợp chất có công thức (2-2) hoặc tiền chất được bảo vệ tương ứng có thể còn được biến đổi như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được minh họa trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất có công thức (2-2) là đại diện của các hợp chất có công thức (I) hoặc là tiền chất đối với các hợp chất có công thức (I).

Dược phẩm

Sáng chế đề xuất dược phẩm gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III). Theo một số phương án, dược phẩm này còn bao gồm tá dược dược dụng. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong dược phẩm này. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu là lượng hữu hiệu về mặt trị liệu. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật dược lý học. Nhìn chung, các phương pháp điều chế như vậy bao gồm các bước đưa hợp chất được bộc lộ ("thành phần có hoạt tính") vào trạng thái kết hợp với chất mang và/hoặc một hoặc nhiều thành phần phụ trợ khác, và sau đó, nếu cần thiết và/hoặc thích hợp, tạo hình và/hoặc đóng gói sản phẩm vào đơn vị đơn liều hoặc đơn vị đa liều mong muốn. Các dược phẩm có thể được điều chế, được đóng gói, và/hoặc được bán với số lượng lớn, ở dạng một liều lượng đơn vị đơn lẻ, và/hoặc ở dạng nhiều liều lượng đơn vị đơn lẻ. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "liều lượng đơn vị" là một lượng riêng rẽ của dược phẩm bao gồm lượng được xác định trước của thành phần có hoạt tính. Nhìn chung, lượng của thành phần có hoạt tính ngang bằng với liều lượng của thành phần có hoạt tính mà thường cho đối tượng dùng và/hoặc một phân số thuận tiện của liều lượng như vậy như, ví dụ, một nửa hoặc một phần ba của liều lượng như vậy.

Các lượng tương đối của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), tá dược dược dụng, và/hoặc các thành phần phụ thêm bất kỳ trong dược phẩm theo sáng chế sẽ thay đổi, tùy thuộc vào độ đồng

nhất, kích cỡ, và/hoặc tình trạng của đối tượng được điều trị và còn tùy thuộc vào đường dùng mà chế phẩm được cho dùng theo đó. Lấy ví dụ, chế phẩm có thể bao gồm từ 0,1% đến 100% (trọng lượng/trọng lượng) của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "tá dược dược dụng" dùng để chỉ chất mang, chất phụ trợ, chất pha loãng, hoặc chất dẫn không độc mà không phá hủy hoạt tính dược lý học của hợp chất mà nó được tạo dạng chế phẩm cùng. Các tá dược dược dụng hữu ích trong việc sản xuất các dược phẩm theo sáng chế là loại bất kỳ trong số những loại đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tạo dạng chế phẩm cho dược phẩm và bao gồm chất pha loãng trơ, chất phân tán và/hoặc chất tạo hạt, chất có hoạt tính bề mặt và/hoặc chất nhũ hóa, chất gây rã, chất kết dính, chất bảo quản, chất đệm, chất làm trơn, và/hoặc dầu. Các tá dược dược dụng hữu ích trong việc sản xuất các dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, các hỗn hợp glyxerit một phần của các axit béo thực vật bão hòa, nước, các muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, các muối kẽm, silic oxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrolidon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, các polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lông cừu.

Các chế phẩm theo sáng chế này có thể được cho dùng bằng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm cả dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch và trong da), bằng phương thức xịt-hít, khu trú, qua đường trực tràng, qua đường mũi, qua khoang miệng, qua âm đạo hoặc thông qua vật chứa được cấy ghép. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất là có thể cho dùng được trong tĩnh mạch và/hoặc bằng đường miệng.

Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc tiêm truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong mắt, trong dịch thủy tinh, trong khớp, trong hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, trong gan, trong màng bụng, trong tổn thương và trong sọ. Tốt hơn, nếu các chế phẩm được cho dùng bằng đường miệng, dưới da, trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch. Các dạng có thể tiêm được vô trùng của các chế phẩm theo sáng chế này có thể là huyền phù dạng nước hoặc huyền phù dạng dầu. Các huyền phù này có thể được tạo dạng chế phẩm theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm có thể tiêm được vô trùng cũng có thể là huyền phù

hoặc dung dịch có thể tiêm được vô trùng trong dung môi hoặc chất pha loãng có thể chấp nhận được không độc theo phương thức ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các dung môi hoặc chất dẫn có thể chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù.

Các chế phẩm dược dụng theo sáng chế này có thể được cho dùng bằng đường miệng dưới dạng liều lượng có thể chấp nhận được bằng đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, dung dịch hoặc huyền phù dạng nước. Trong trường hợp viên nén để sử dụng qua đường miệng, các chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất làm trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung. Đối với phương thức dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang, các chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô được làm khô. Khi các huyền phù dạng nước là cần thiết cho việc sử dụng qua đường miệng, thì thành phần có hoạt tính được kết hợp với chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù. Nếu mong muốn, cũng có thể bổ sung chất làm ngọt, chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu nhất định. Theo một số phương án, dạng chế phẩm dùng qua đường miệng được đề xuất được tạo dạng chế phẩm cho quá trình giải phóng ngay lập tức hoặc giải phóng được duy trì/trì hoãn. Theo một số phương án, chế phẩm này là thích hợp cho phương thức cho dùng phía má khoang miệng hoặc dưới lưỡi, bao gồm cả viên nén, viên thuốc hình thoi và viên ngậm. Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này cũng có thể là dưới dạng được đóng vi nang.

Các chế phẩm theo sáng chế này có thể được phân phối bằng đường dùng theo kiểu qua da, bằng đường dùng khu trú bên ngoài, được tạo dạng chế phẩm ở dạng que bôi thuốc, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, gel, kem, thuốc mỡ, bột nhão, các dạng thạch, sơn, bột, và sol khí. Các chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên tròn, bột, viên bao đường, viên nang, chất lỏng, viên thuốc hình thoi, viên nhện, gel, xi rô, huyền phù đặc, huyền phù, v.v., thích hợp cho việc bệnh nhân ăn uống vào. Các chế phẩm dạng rắn bao gồm bột, viên nén, viên tròn, viên nang, viên nhện, viên thuốc đạn, và hạt có thể phân tán được. Các chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, huyền phù, và nhũ tương, ví dụ, nước hoặc dung dịch propylen glycol/nước.Ngoài ra, các chế phẩm theo sáng chế này còn có thể bao gồm các thành phần nhằm đem lại quá trình giải phóng được duy trì và/hoặc sự thoải mái. Các thành phần như vậy bao gồm phân tử có trọng lượng cao, các polyme bắt chước

chức năng của muxin dạng anion, các polysacarit tạo gel và các chất nền mang thuốc được nghiền mịn. Các thành phần này được bàn luận theo kiểu chi tiết hơn trong các Patent Mỹ số 4,911,920; 5,403,841; 5,212, 162; và 4,861,760. Toàn bộ nội dung của các patent này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn vì tất cả mục đích. Các chế phẩm theo sáng chế này cũng có thể được phân phối ở dạng vi cầu dùng cho quá trình giải phóng chậm trong cơ thể. Ví dụ, có thể cho dùng các vi cầu thông qua phương thức tiêm trong da vi cầu chứa thuốc, phương pháp này giải phóng một cách chậm rãi dưới da (xem tài liệu: Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; ở dạng chế phẩm gel có thể tiêm được và có thể phân hủy sinh học được (ví dụ, xem tài liệu: *Gao Pharm. Res.12*:857-863, 1995); hoặc, ở dạng vi cầu dùng cho phương thức dùng qua đường miệng (ví dụ, xem tài liệu: Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Theo một phương án khác, dạng chế phẩm của các chế phẩm theo sáng chế này có thể được phân phối bằng cách sử dụng các liposom mà dung hợp với màng tế bào hoặc được nhập bào, ví dụ, bằng cách sử dụng các phối tử thụ thể được gắn kết vào liposom, mà liên kết vào các thụ thể protein màng bề mặt của tế bào đem lại hiện tượng nhập bào. Bằng cách sử dụng các liposom, cụ thể là trường hợp bề mặt liposom mang các phối tử thụ thể đặc hiệu đối với các tế bào đích, hoặc ưu tiên hướng đến một cơ quan cụ thể, thì ta có thể tập trung vào việc phân phối các chế phẩm theo sáng chế này vào các tế bào đích in vivo. (ví dụ, xem tài liệu: Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, J. *Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587, 1989). Các chế phẩm theo sáng chế này cũng có thể được phân phối ở dạng hạt nano.

Theo cách khác, các chế phẩm dược dụng theo sáng chế này có thể được cho dùng dưới dạng viên thuốc đạn dùng qua trực tràng. Các chế phẩm dược dụng theo sáng chế này cũng có thể được cho dùng theo kiểu khu trú, đặc biệt là khi đích của sự điều trị bao gồm vùng hoặc cơ quan có thể tiếp cận được một cách dễ dàng bằng phương pháp áp dụng khu trú bên ngoài, bao gồm cả các bệnh về mắt, da, hoặc đường ruột dưới. Dạng chế phẩm khu trú bên ngoài thích hợp được điều chế một cách dễ dàng dùng cho mỗi loại trong số các vùng hoặc cơ quan này.

Theo một số phương án, để kéo dài tác dụng của thuốc, thường là thích hợp khi làm chậm sự hấp thụ của thuốc từ phương thức tiêm dưới da hoặc trong cơ. Có thể thực hiện điều này bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của chất liệu tinh thể hoặc chất liệu vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Tốc độ hấp thụ của thuốc thì phụ thuộc vào tốc độ hòa

tan của nó mà lại có thể phụ thuộc vào kích cỡ tinh thể và dạng tinh thể. Theo cách khác, sự hấp thụ được trì hoãn của dạng thuốc được cho dùng theo phương thức ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thuốc trong chất dẫn dầu.

Mặc dù phần mô tả về các dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này chủ yếu hướng đến các dược phẩm mà thích hợp dùng cho con người, nhưng người có hiểu biết trung bình cần phải hiểu rằng các chế phẩm như vậy nhìn chung là thích hợp dùng cho động vật thuộc tất cả các loại dùng. Dạng cải biến của các dược phẩm thích hợp dùng cho con người để tạo ra các dược phẩm thích hợp dùng cho các động vật khác nhau thì được hiểu rõ, và nhà dược lý học thú y có hiểu biết trung bình có thể thiết kế và/hoặc thực hiện dạng cải biến như vậy với việc thực hiện thử nghiệm thông thường.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) thường được tạo dạng chế phẩm thành dạng đơn vị liều, ví dụ, dạng liều đơn vị đơn lẻ, vì sự dễ dàng của phương thức cho dùng và độ đồng đều của liều lượng. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng tổng mức sử dụng hằng ngày của các chế phẩm theo sáng chế này sẽ được quyết định bởi bác sĩ điều trị trong phạm vi phán đoán y học chuẩn xác. Mức liều hữu hiệu về mặt trị liệu cụ thể dùng cho đối tượng hoặc sinh vật cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào một loạt yếu tố bao gồm cả bệnh đang được điều trị và mức độ trầm trọng của rối loạn; hoạt tính của thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; độ tuổi, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn của đối tượng; thời gian của phương thức cho dùng, đường dùng, và tốc độ bài tiết của thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; khoảng thời gian điều trị; các thuốc được sử dụng ở dạng kết hợp hoặc diễn ra đồng thời với thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật y tế.

Lượng chính xác của hợp chất cần thiết để đạt được lượng hữu hiệu sẽ thay đổi tùy từng đối tượng, ví dụ, tùy thuộc vào loại, độ tuổi, và tình trạng tổng quát của đối tượng, mức độ trầm trọng của các tác dụng phụ hoặc rối loạn, độ đồng nhất của (các) hợp chất cụ thể, phương thức cho dùng, và các yếu tố tương tự. Liều lượng mong muốn có thể được phân phối ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày, cách ngày, ba ngày một lần, mỗi tuần một lần, hai tuần một lần, ba tuần một lần, hoặc bốn tuần một lần. Theo các phương án nhất định, liều lượng mong muốn có thể được phân phối bằng cách sử dụng nhiều lần cho dùng (ví dụ, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, hoặc nhiều lần cho dùng hơn nữa).

Sẽ được nhận thấy rằng các khoảng liều lượng như được mô tả trong bản mô tả này đem lại sự chỉ dẫn đối với phương thức cho dùng các dược phẩm được đề xuất cho người lớn. Lượng cần cho, ví dụ, trẻ em hoặc thiếu niên dùng có thể được xác định bởi người thực hành y khoa hoặc người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể là thấp hơn hoặc bằng với lượng cho người lớn dùng.

Cũng sẽ được nhận thấy rằng hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, có thể được cho dùng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất phụ thêm. Các hợp chất hoặc chế phẩm có thể được cho dùng ở dạng kết hợp với dược chất phụ thêm mà cải thiện độ sinh khả dụng của chúng, làm giảm và/hoặc cải biến quá trình chuyển hóa của chúng, ức chế quá trình bài tiết của chúng, và/hoặc cải biến quá trình phân bố của chúng trong cơ thể. Cũng sẽ được nhận thấy rằng liệu pháp được sử dụng có thể đạt được tác dụng mong muốn đối với cùng một rối loạn, và/hoặc liệu pháp này có thể đạt được các tác dụng khác nhau.

Hợp chất hoặc chế phẩm có thể được cho dùng một cách đồng thời với, trước khi, hoặc kế tiếp với, một hoặc nhiều dược chất phụ thêm, phương pháp này có thể là hữu ích ở dạng, ví dụ, liệu pháp kết hợp. Các dược chất bao gồm các chất có hoạt tính về mặt trị liệu. Các dược chất còn bao gồm các chất có hoạt tính về mặt phòng bệnh. Mỗi dược chất phụ thêm có thể được cho dùng ở một liều lượng và/hoặc theo một lịch trình thời gian được xác định đối với dược chất đó. Dược chất phụ thêm cũng có thể được cho dùng cùng với nhau và/hoặc với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này trong một liều lượng đơn lẻ hoặc được cho dùng một cách tách biệt trong các liều lượng khác nhau. Dạng kết hợp cụ thể để sử dụng theo một chế độ nào đó sẽ tính đến độ tương hợp của hợp chất có tính sáng tạo này với dược chất phụ thêm và/hoặc tác dụng trị liệu và/hoặc tác dụng phòng bệnh mong muốn cần đạt được. Nhìn chung, được kỳ vọng rằng dược chất phụ thêm được sử dụng ở dạng kết hợp thì được sử dụng ở các mức mà không vượt quá các mức mà ở đó chúng được sử dụng một cách riêng biệt. Theo một số phương án, các mức được sử dụng ở dạng kết hợp sẽ thấp hơn các mức được sử dụng một cách riêng biệt.

Dược chất phụ thêm làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống tăng sinh, chất chống ung thư, chất chống đái tháo đường, chất chống viêm, chất ức chế miễn dịch, và chất giảm đau. Các dược chất bao gồm các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất thuốc (ví dụ, các hợp chất được phê duyệt bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ như được quy định trong Bộ Pháp điển về các Quy định Liên bang (Code of Federal

Regulations-CFR)), peptit, protein, hydrat cacbon, monosacarit, oligosacarit, polysacarit, nucleoprotein, mucoprotein, lipoprotein, protein hoặc polypeptit tổng hợp, các phân tử nhỏ được liên kết vào protein, glycoprotein, steroit, axit nucleic, ADN, ARN, nucleotit, nucleosit, oligonucleotit, oligonucleotit đối nghĩa, lipit, hormon, vitamin, và các tế bào.

Các dược phẩm do sáng chế này đề xuất bao gồm các dược phẩm trong đó thành phần có hoạt tính (ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm cả các phương án hoặc các ví dụ) được chứa theo lượng hữu hiệu về mặt trị liệu, tức là, theo lượng hữu hiệu để đạt được mục đích được dự định của nó. Lượng hữu hiệu thực tế dùng cho một ứng dụng cụ thể sẽ phụ thuộc, trong số những điều khác, vào tình trạng đang được điều trị. Khi được cho dùng theo các phương pháp để điều trị bệnh, các chế phẩm như vậy sẽ chứa lượng của thành phần có hoạt tính hữu hiệu để đạt được kết quả mong muốn, ví dụ, ức chế hoạt tính của phân tử đích (ví dụ PTPN2 và/hoặc PTPN1), và/hoặc giảm, loại bỏ, hoặc làm chậm sự tiến triển của các triệu chứng bệnh. Việc xác định lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất theo sáng chế là nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, đặc biệt là khi xem xét đến phần bộc lộ chi tiết trong bản mô tả này.

Liều lượng và tần suất (một liều lượng đơn lẻ hoặc nhiều liều lượng) dùng cho động vật có vú có thể thay đổi tùy thuộc vào một loạt yếu tố, ví dụ, việc động vật có vú có mắc một bệnh khác không, và đường dùng của nó; kích cỡ, độ tuổi, giới tính, sức khỏe, thể trọng, chỉ số khối lượng cơ thể, và chế độ ăn của đối tượng tiếp nhận; bản chất và mức độ của các triệu chứng của bệnh đang được điều trị, loại điều trị diễn ra đồng thời, các biến chứng từ bệnh đang được điều trị hoặc các vấn đề liên quan đến sức khỏe khác. Các chất hoặc chế độ trị liệu khác có thể được sử dụng chung với các phương pháp và các hợp chất và chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Việc điều chỉnh và kiểm soát các liều lượng đã được thiết lập (ví dụ, tần suất và thời hạn) nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đối với hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, ban đầu, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có thể được xác định từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Các nồng độ đích sẽ là nồng độ của (các) hợp chất có hoạt tính mà có khả năng đạt được các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, như được đo bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu để sử dụng ở người cũng có thể được xác định từ các mô hình động vật. Ví dụ, liều lượng dùng cho

người có thể được tạo dạng chế phẩm để đạt được một mức nồng độ mà đã được phát hiện là hữu hiệu ở động vật. Liều lượng ở người có thể được điều chỉnh bằng cách theo dõi tính hữu hiệu của các hợp chất và điều chỉnh liều lượng lên hoặc xuống, như được mô tả trên đây. Việc điều chỉnh liều lượng để đạt được độ hiệu nghiệm tối đa ở người dựa trên các phương pháp được mô tả trên đây và các phương pháp khác nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình.

Các liều lượng có thể được thay đổi tùy thuộc vào các yêu cầu của bệnh nhân và hợp chất đang được sử dụng. Liều lượng cho bệnh nhân dùng, trong ngữ cảnh của sáng chế này cần phải đủ để tác động đến đáp ứng trị liệu có lợi ở bệnh nhân qua thời gian. Kích cỡ của liều lượng cũng sẽ được xác định bằng sự tồn tại, bản chất, và mức độ của các tác dụng phụ có hại bất kỳ. Việc xác định liều lượng đúng đắn cho một tình huống cụ thể là trong phạm vi kỹ năng của người thực hành chuyên môn. Nhìn chung, sự điều trị được khởi đầu bằng các liều lượng nhỏ hơn mà nhỏ hơn liều lượng tối ưu của hợp chất. Sau đó, liều lượng được làm tăng bằng các lượng gia tăng nhỏ cho đến khi đạt tới tác dụng tối ưu trong các hoàn cảnh. Các khoảng thời gian cách nhau và các lượng của liều lượng có thể được điều chỉnh một cách riêng biệt để đem lại mức hợp chất được cho dùng hữu hiệu đối với chỉ định lâm sàng cụ thể đang được điều trị. Điều này sẽ đem lại chế độ trị liệu tương xứng với mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh của cá thể.

Bằng cách sử dụng các hướng dẫn được đề xuất trong bản mô tả này, chế độ điều trị trị liệu hoặc phòng bệnh hữu hiệu có thể được lập kế hoạch mà không gây ra độc tính cơ bản và trái lại, hữu hiệu để điều trị các triệu chứng lâm sàng được thể hiện bởi bệnh nhân cụ thể. Việc lập kế hoạch này cần phải bao gồm sự lựa chọn cẩn thận về hợp chất có hoạt tính bằng cách xem xét các yếu tố như hiệu lực của hợp chất, độ sinh khả dụng tương đối, thể trọng của bệnh nhân, sự có mặt và mức độ trầm trọng của các tác dụng phụ có hại, phương thức cho dùng được ưu tiên và profin độc tính của chất được chọn lựa.

Cũng được bao quát bởi sáng chế là các kit (ví dụ, gói dược phẩm). Các kit được mô tả trong bản mô tả này có thể là hữu ích cho việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh (ví dụ, ung thư, tiểu đường typ 2, chứng béo phì, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh khác được mô tả trong bản mô tả này).

Các kit được đề xuất có thể bao gồm hợp chất hoặc dược phẩm có tính sáng tạo và vật chứa (ví dụ, lọ, ống thuốc tiêm, chai, bơm tiêm, và/hoặc gói cấp phát, hoặc vật chứa thích hợp khác). Theo một số phương án, các kit được đề xuất tùy ý còn có thể bao gồm

vật chứa thứ hai bao gồm tá dược dùng để pha loãng hoặc huyền phù của hợp chất hoặc dược phẩm có tính sáng tạo. Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm có tính sáng tạo được bố trí trong vật chứa và vật chứa thứ hai được kết hợp để tạo một dạng liều đơn vị.

Vì vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các kit bao gồm cả vật chứa thứ nhất gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, các kit này là hữu ích trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng. Theo các phương án nhất định, các kit này còn bao gồm các hướng dẫn về việc cho dùng hợp chất được bộc lộ cho đối tượng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh được mô tả trong bản mô tả này.

Các phương pháp điều trị

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III). Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế được sử dụng trong phòng ngừa và điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn bởi ung thư, tiểu đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, chứng béo phì, hoặc bệnh chuyển hóa.

Ung thư

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có Công thức (I), Công thức (II) hoặc Công thức (III) được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "ung thư" được dùng để chỉ các bệnh ung thư ở người và ung thư biểu mô, ung thư mô trung bì, ung thư biểu mô tuyến (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến nhú), u bạch huyết, bệnh bạch cầu, u hắc sắc tố, v.v., bao gồm cả bệnh ung thư dạng rắn và bệnh ung thư dạng bạch huyết, thận, vú, phổi, bàng quang, kết tràng, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tụy, dạ dày, não, đầu và cổ, da, tử cung, tinh hoàn, u thần kinh đệm, thực quản, ung thư gan, bao gồm cả ung thư biểu mô gan, u bạch huyết, bao gồm cả u bạch huyết dạng nguyên bào bạch huyết cấp tính tế bào B, u bạch huyết không Hodgkin (ví dụ, u bạch huyết tế bào Burkitt, u bạch huyết tế bào nhỏ, và u bạch huyết tế bào lớn), u bạch huyết Hodgkin, bệnh bạch cầu (bao gồm cả AML, ALL, và CML), và/hoặc đa u tủy. Trong một số trường hợp khác nữa, "ung thư" được dùng để chỉ ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô buồng trứng, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, u hắc sắc tố, ung thư tụy, ung thư mô trung bì, ung thư bàng quang, ung thư xương, ung thư đường mật,

ung thư tuyến thượng thận, ung thư tuyến nước bọt, ung thư phế quản, ung thư miệng, ung thư khoang miệng hoặc hầu, ung thư thanh quản, ung thư thận, ung thư phụ khoa, ung thư não, ung thư hệ thần kinh trung ương, ung thư hệ thần kinh ngoại vi, ung thư các mô huyết học, ung thư ruột non hoặc ruột thừa, ung thư cổ tử cung, ung thư kết tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, u tủy, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư di căn, hoặc ung thư biểu mô.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ung thư" được dùng để chỉ tất cả các loại ung thư, khối tân sinh hoặc khối u ác tính được phát hiện ở động vật có vú, bao gồm cả bệnh bạch cầu, u bạch huyết, ung thư biểu mô và ung thư mô trung bì. Các bệnh ung thư làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm u bạch huyết, u lympho tế bào B, bệnh chuỗi nặng, bệnh chuỗi alpha, bệnh chuỗi gamma, bệnh chuỗi mu, bệnh u bạch cầu Waldenstrom, bệnh gammop huyết đơn dòng lành tính, ung thư mô trung bì, ung thư bàng quang, ung thư xương, khối u não, ung thư cổ tử cung, ung thư kết tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, u tủy, ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú (ví dụ, dương tính với ER, âm tính với ER, kháng lại liệu pháp hóa học, kháng lại herceptin, dương tính với HER2, kháng lại doxorubicin, kháng lại tamoxifen, ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư biểu mô tiểu thùy, nguyên phát, di căn), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư gan (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư phổi (ví dụ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phổi tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô phổi tế bào lớn, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, thần kinh-nội tiết, ung thư mô trung bì), u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u thần kinh thính giác, u nguyên bào võng mạc, u tế bào hình sao, u sọ hầu, u nguyên bào mạch máu, u tuyến tùng, u màng não thất, u thần kinh đệm ít nhánh, u màng não, u thần kinh đệm, hoặc u hắc sắc tố. Các ví dụ bổ sung bao gồm, ung thư về tuyến giáp, hệ nội tiết, não, vú, cổ tử cung, kết tràng, đầu & cổ, gan, thận, phổi, phổi không tế bào nhỏ, u hắc sắc tố, u trung biểu mô, buồng trứng, ung thư mô trung bì, dạ dày, tử cung hoặc u nguyên bào tủy, bệnh Hodgkin, u bạch huyết không Hodgkin, đa u tủy, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, bệnh tích tụ thể tinh bột tế bào miễn dịch, ung thư buồng trứng, ung thư mô trung bì cơ vân, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát, chứng tăng đại globulin huyết nguyên phát, các khối u não nguyên phát, ung thư, u tiết insulin tụy ác tính, thần kinh-nội tiết ác tính, ung thư bàng quang tiết niệu, tổn thương da tiền ác tính, ung thư tinh hoàn, u

bạch huyết, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh, ung thư thực quản, ung thư đường niệu-sinh dục, chứng tăng canxi-huyết ác tính, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vỏ tuyến thượng thận, các khối tân sinh của tụy nội tiết hoặc tụy ngoại tiết, ung thư tuyến giáp tủy xương, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương, u hắc sắc tố, ung thư trực tràng-kết tràng, ung thư tuyến giáp dạng nhú, ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh Paget ở Núm vú, Khối u dạng lá, Ung thư biểu mô tiểu thùy, Ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư của các tế bào dạng sao tụy, ung thư của các tế bào dạng sao gan, hoặc ung thư tuyến tiền liệt.

Thuật ngữ "bệnh bạch cầu" được dùng để chỉ chung các bệnh ác tính ngày càng nặng của cơ quan tạo máu và nhìn chung đặc trưng bởi sự tăng sinh và sự phát triển bị méo mó của các bạch cầu và các tiền chất của chúng trong máu và tủy xương. Bệnh bạch cầu nhìn chung được phân loại về mặt lâm sàng trên cơ sở (1) thời hạn và đặc tính của bệnh-cấp tính hoặc mạn tính; (2) loại tế bào liên quan; dạng tủy xương (phát sinh từ tủy xương), dạng bạch huyết (phát sinh từ bạch huyết), hoặc bạch cầu đơn nhân to; và (3) sự tăng hoặc không tăng về số tế bào bất bình thường ở dạng tăng bạch cầu-máu hoặc dạng không tăng bạch cầu (dạng số bạch cầu thấp). Bệnh bạch cầu làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu mạn tính, bệnh bạch cầu không bạch huyết bào cấp tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào B mạn tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt cấp tính, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt mạn tính, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành, bệnh bạch cầu dạng không tăng bạch cầu, bệnh bạch cầu tăng bạch cầu huyết, bệnh bạch cầu do bạch cầu ưa bazơ, bệnh bạch cầu do tế bào nguyên bào, bệnh bạch cầu bò, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu dạng thâm nhiễm da, bệnh bạch cầu do tế bào mầm, bệnh bạch cầu do bạch cầu ưa eosin, chứng tăng hồng-bạch cầu, bệnh bạch cầu Gross, bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh bạch cầu do nguyên bào huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào máu, bệnh bạch cầu mô bào, bệnh bạch cầu tế bào gốc, bệnh bạch cầu do bạch cầu đơn nhân to cấp tính, bệnh bạch cầu giảm bạch cầu, bệnh bạch cầu bạch huyết, bệnh bạch cầu dạng nguyên bào bạch huyết, bệnh bạch cầu bạch huyết bào, bệnh bạch cầu phát sinh từ bạch huyết, bệnh bạch cầu dạng bạch huyết, bệnh bạch cầu tế bào ung thư mô trung bì dạng bạch huyết, bệnh bạch cầu dưỡng bào, bệnh bạch cầu tế bào nhân khổng lồ, bệnh bạch cầu tiểu nguyên tủy bào, bệnh bạch cầu do bạch cầu đơn nhân to, bệnh bạch cầu nguyên tủy bào, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt dạng tủy xương, bệnh

bạch cầu tủy bào-bạch cầu đơn nhân to, bệnh bạch cầu Naegeli, bệnh bạch cầu tương bào, đa u tủy, bệnh bạch cầu do tương bào, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào, bệnh bạch cầu tế bào Rieder, bệnh bạch cầu Schilling, bệnh bạch cầu tế bào gốc, bệnh bạch cầu dạng số bạch cầu thấp, hoặc bệnh bạch cầu tế bào chưa biệt hóa.

Thuật ngữ "ung thư mô trung bì" nhìn chung được dùng để chỉ khối u mà được cấu thành từ một chất giống mô liên kết phôi thai và nhìn chung được hợp thành từ các tế bào được nhồi chặt được bao lấy trong một chất thuần nhất hoặc dạng sợi nhỏ. Ung thư mô trung bì mà có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm ung thư mô trung bì sụn, ung thư mô trung bì xơ, ung thư mô trung bì cơ trơn, ung thư mô trung bì dạng bạch huyết, ung thư mô trung bì bạch huyết, ung thư mô trung bì khối bạch huyết, ung thư mô trung bì hắc sắc tố, ung thư mô trung bì có u nhầy, ung thư mô trung bì xương, ung thư mô trung bì Abemethy, ung thư mô trung bì thể mỡ, ung thư mô trung bì mỡ, ung thư mô trung bì bộ phận mềm phế nang, ung thư mô trung bì nguyên bào men, ung thư mô trung bì dạng chùm nho, ung thư mô trung bì u lục, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư mô trung bì tế bào mầm, ung thư mô trung bì khối u Wilms, ung thư mô trung bì nội mạc tử cung, ung thư mô trung bì màng trong mạch, ung thư mô trung bì tế bào mô đệm, ung thư mô trung bì Ewing, ung thư mô trung bì màng cơ, ung thư mô trung bì nguyên bào sợi, ung thư mô trung bì tế bào khổng lồ, ung thư mô trung bì bạch cầu hạt, ung thư mô trung bì Hodgkin, ung thư mô trung bì xuất huyết có đa sắc tố vô căn, ung thư mô trung bì nguyên bào miễn dịch của các tế bào B, u bạch huyết, ung thư mô trung bì nguyên bào miễn dịch của các tế bào T, ung thư mô trung bì Jensen, ung thư mô trung bì Kaposi, ung thư mô trung bì tế bào Kupffer, ung thư mô trung bì mạch, ung thư mô trung bì bạch huyết có bệnh bạch cầu, ung thư mô trung bì u trung mô ác tính, ung thư mô trung bì tạo xương, ung thư mô trung bì lớp ngoài màng xương, ung thư mô trung bì hồng cầu lưới, ung thư mô trung bì Rous, ung thư mô trung bì nang chứa huyết thanh, ung thư mô trung bì hoạt dịch, hoặc ung thư mô trung bì giãn mao mạch.

Thuật ngữ "u hắc sắc tố" được dùng để chỉ khối u phát sinh từ hệ thống tế bào hắc sắc tố của da và cơ quan khác. U hắc sắc tố mà có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, u hắc sắc tố dạng nốt ruồi ở ngọn chi, u hắc sắc tố do thiếu hắc sắc tố, u hắc sắc tố lành tính ở tuổi thiếu

niên, u hắc sắc tố Cloudman, u hắc sắc tố S91, u hắc sắc tố Harding-Passey, u hắc sắc tố ở tuổi thiếu niên, u hắc sắc tố nốt ruồi ác tính, u hắc sắc tố ác tính, u hắc sắc tố dạng nốt, u hắc sắc tố dưới móng, hoặc u hắc sắc tố lan truyền ở bề mặt.

Thuật ngữ "ung thư biểu mô" được dùng để chỉ dạng tăng trưởng mới ác tính được cấu thành từ các tế bào biểu mô có xu hướng thâm nhiễm các mô bao quanh và gây ra các dạng di căn. Ung thư biểu mô làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương có tính gia đình, ung thư biểu mô chùm nang, ung thư biểu mô có chùm nang, ung thư biểu mô dạng nang-tuyến, ung thư biểu mô nang tuyến, ung thư biểu mô u tuyến, ung thư biểu mô của vỏ tuyến thượng thận, ung thư biểu mô phế nang, ung thư biểu mô tế bào phế nang, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô dạng tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy-đáy, ung thư biểu mô ống mật, ung thư biểu mô bàng quang, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô Brenner, ung thư biểu mô phế quản-phế nang, ung thư biểu mô tiểu phế quản, ung thư biểu mô nguồn gốc phế quản, ung thư biểu mô dạng não, ung thư biểu mô cổ, ung thư biểu mô tế bào ống dẫn mật, ung thư biểu mô sụn, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô dạng chất keo, ung thư biểu mô kết tràng, ung thư biểu mô dạng bã đặc tắc ống dẫn, ung thư biểu mô tử cung, ung thư biểu mô dạng có lỗ giữa các tế bào ung thư, ung thư biểu mô xơ hóa da cứng như áo giáp, ung thư biểu mô sừng hóa da, ung thư biểu mô dạng hình trụ, ung thư biểu mô tế bào hình trụ, ung thư biểu mô tuyến nang, ung thư biểu mô từ ống dẫn, ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư biểu mô có khối u cứng, ung thư biểu mô tế bào mầm giống phôi thai, ung thư biểu mô dạng não, ung thư biểu mô dạng nội mạc, ung thư biểu mô dạng biểu bì, ung thư biểu mô, ung thư biểu mô hạch hạnh nhân ở họng, ung thư biểu mô hướng ngoại, ung thư biểu mô loét dạ dày, ung thư biểu mô dạng xơ, ung thư biểu mô dạng gelatin, ung thư biểu mô giống gelatin, ung thư biểu mô tế bào khổng lồ, ung thư biểu mô từ tế bào khổng lồ, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào gò trứng, ung thư biểu mô chân nang lông tóc, ung thư biểu mô dạng máu, ung thư gan, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào Hurthle, ung thư biểu mô hạt cầu trong suốt, ung thư biểu mô dạng vỏ thượng thận, ung thư biểu mô tế bào mầm giống phôi thai ở trẻ nhỏ, ung thư biểu mô tại chỗ, ung thư biểu mô nội biểu bì, ung thư biểu mô nội biểu mô, ung thư biểu mô Krompecher, ung thư biểu mô tế bào Kulchitzky, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô dạng thấu kính, ung thư biểu

mô dạng thấu kính dẹt, ung thư biểu mô u mỡ, ung thư biểu mô tiểu thùy, ung thư biểu mô phổi, ung thư biểu mô bạch huyết bào-tế bào biểu mô, ung thư biểu mô dạng tủy, ung thư biểu mô tủy xương, ung thư biểu mô hắc sắc tố, ung thư biểu mô mềm, ung thư biểu mô có chất muxin, ung thư biểu mô dạng keo, ung thư biểu mô dạng nhầy, ung thư biểu mô dạng biểu bì nhầy, ung thư biểu mô màng nhầy, ung thư biểu mô tế bào nhầy, ung thư biểu mô u nhầy, ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô tế bào dạng yến mạch, ung thư biểu mô xương hóa, ung thư biểu mô dạng xương, ung thư biểu mô dạng nhú, ung thư biểu mô quanh tĩnh mạch cửa, ung thư biểu mô tiền xâm lấn, ung thư biểu mô tế bào gai, ung thư biểu mô dạng bột nhão, ung thư biểu mô tế bào thận của thận, ung thư biểu mô tế bào dự trữ, ung thư biểu mô ung thư mô trung bì, ung thư biểu mô Schneider, ung thư biểu mô xơ cứng, ung thư biểu mô bìu, ung thư biểu mô tế bào dạng nhẫn ấn dấu, ung thư biểu mô chưa biệt hóa, ung thư biểu mô tế bào nhỏ, ung thư biểu mô dạng cuộn dây nam châm điện, ung thư biểu mô tế bào hình phỏng cầu, ung thư biểu mô tế bào dạng con suốt, ung thư biểu mô dạng xốp, ung thư biểu mô dạng vảy, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô dạng chuỗi, ung thư biểu mô giãn mao mạch, ung thư biểu mô có giãn mao mạch, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô dạng nốt nhú, ung thư biểu mô dạng ống, ung thư biểu mô có nốt nhú, ung thư biểu mô dạng mụn cóc, hoặc ung thư biểu mô dạng lông nhung.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, các bệnh ung thư của các tế bào tiết. Ví dụ, các phương pháp nhất định trong bản mô tả này điều trị bệnh ung thư bằng cách làm giảm hoặc giảm hoặc phòng ngừa sự xảy ra, tăng trưởng, hiện tượng di căn, hoặc sự tiến triển của ung thư. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh ung thư. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh ung thư được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, các bệnh ung thư của các tế bào tiết).

Theo một số phương án, các hợp chất (các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III)) và các chế phẩm

bao gồm hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III)) được sử dụng với liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, kháng thể phong bế điểm kiểm tra) để điều trị đối tượng (ví dụ, đối tượng là người), ví dụ, mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, sự tăng trưởng tế bào bất thường, ví dụ, ung thư (ví dụ, ung thư được mô tả trong bản mô tả này)). Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc cho đối tượng có sự tăng trưởng tế bào bất thường như ung thư dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) và liệu pháp miễn dịch. Các liệu pháp miễn dịch làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở những loại dưới đây.

Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất (ví dụ, phối tử, kháng thể) mà ức chế con đường phong bế điểm kiểm tra miễn dịch. Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất mà ức chế con đường indolamin 2,3-dioxygenaza (IDO). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất mà làm chủ vận cho con đường STING. Liệu pháp miễn dịch trị ung thư được dùng để chỉ cách sử dụng hệ miễn dịch để điều trị ung thư. Ba nhóm liệu pháp miễn dịch được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bao gồm liệu pháp trên cơ sở tế bào, liệu pháp trên cơ sở kháng thể, và liệu pháp xytokin. Tất cả các nhóm khai thác sự thể hiện các cấu trúc khác biệt tinh tế của các tế bào ung thư (ví dụ, cấu trúc phân tử; kháng nguyên, protein, phân tử, hydrat cacbon) trên bề mặt của chúng mà có thể được phát hiện bởi hệ miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, liệu pháp miễn dịch chống khối u hoặc phép trị liệu miễn dịch chống khối u) bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể điểm kiểm tra miễn dịch (ví dụ, kháng thể PD-1, kháng thể PD-L1, kháng thể PD-L2, kháng thể CTLA-4, kháng thể TIM3, kháng thể LAG3, kháng thể TIGIT); và các vacxin ung thư (ví dụ, các vacxin chống khối u hoặc các vacxin dựa trên kháng nguyên tân sinh như vacxin ARN hoặc peptit).

Các liệu pháp trên cơ sở tế bào (ví dụ, vacxin ung thư), thường bao gồm việc loại bỏ các tế bào miễn dịch khỏi đối tượng mắc ung thư, khỏi máu hoặc khỏi khối u. Các tế bào miễn dịch đặc hiệu đối với khối u sẽ được hoạt hóa, làm tăng trưởng, và đưa trở lại đối tượng mắc ung thư mà ở đó các tế bào miễn dịch đem lại đáp ứng miễn dịch chống lại ung thư. Các loại tế bào mà có thể được sử dụng bằng cách này là, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên, tế bào tiêu diệt được hoạt hóa bằng lymphokin, tế bào T gây độc tế bào, tế bào tua, các liệu pháp CAR-T (ví dụ, tế bào T thụ thể kháng nguyên thể khảm là tế bào T được xử lý bằng công nghệ để hướng đích các kháng nguyên đặc hiệu), liệu pháp TIL (ví dụ, phương

thức cho dùng bạch huyết bào thâm nhiễm khối u), liệu pháp gen TCR, vacxin protein, và vacxin axit nucleic. Một liệu pháp trên cơ sở tế bào làm ví dụ là Provenge. Theo một số phương án, liệu pháp trên cơ sở tế bào là liệu pháp CAR-T.

Interleukin-2 và interferon-alpha là các ví dụ về xytokin, protein mà điều hòa và điều phối cách hoạt động của hệ miễn dịch.

Các vacxin ung thư có kháng nguyên tân sinh

Kháng nguyên tân sinh là kháng nguyên được mã hóa bởi các gen được gây đột biến đặc hiệu với khối u. Các đổi mới công nghệ đã giúp cho có thể phẫu tích đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên tân sinh đặc hiệu với bệnh nhân mà phát sinh như là hậu quả của đột biến đặc hiệu với khối u, và dữ liệu nổi bật cho thấy rằng việc nhận biết kháng nguyên tân sinh như vậy là yếu tố chính ở hoạt tính của các liệu pháp miễn dịch lâm sàng. Các quan sát này biểu lộ rằng tải lượng kháng nguyên tân sinh có thể tạo thành dấu ấn sinh học trong liệu pháp miễn dịch trị ung thư. Nhiều phương pháp trị liệu mới đang được phát triển mà tăng cường một cách chọn lọc tính phản ứng tế bào T chống lại nhóm kháng nguyên này. Một phương pháp để hướng đích kháng nguyên tân sinh là thông qua vacxin ung thư. Có thể phát triển các vacxin này bằng cách sử dụng peptit hoặc ARN, ví dụ, peptit tổng hợp hoặc ARN tổng hợp.

Các liệu pháp kháng thể là các protein kháng thể do hệ miễn dịch sản xuất và liên kết với kháng nguyên đích trên bề mặt của tế bào. Các kháng thể thường được mã hóa bởi một gen hoặc các gen globulin miễn dịch, hoặc mảnh của chúng. Trong sinh lý học bình thường, các kháng thể được sử dụng bởi hệ miễn dịch để chiến đấu với mầm bệnh. Mỗi kháng thể là đặc hiệu với một hoặc một số protein, và kháng thể mà liên kết với kháng nguyên ung thư được sử dụng, ví dụ, dùng cho việc điều trị bệnh ung thư. Các kháng thể có khả năng liên kết đặc hiệu kháng nguyên hoặc epitop. (Fundamental Immunology, xuất bản lần thứ 3, Paul, W.E., ed., Raven Press, N.Y. (1993). Hiện tượng liên kết đặc hiệu xảy ra với kháng nguyên hoặc epitop tương ứng thậm chí khi có mặt quần thể protein không đồng nhất và chất sinh học khác. Hiện tượng liên kết đặc hiệu của kháng thể biểu lộ rằng kháng thể liên kết vào kháng nguyên hoặc epitop đích của nó với ái lực mà về cơ bản lớn hơn mức liên kết vào các kháng nguyên không liên quan. Mức chênh lệch tương đối về ái lực thường là ít nhất 25% trở lên, thông thường hơn là ít nhất 50% trở lên, thông thường hơn cả là ít nhất 100% trở lên. Ví dụ, mức chênh lệch tương đối có thể là ít nhất 2 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 25 lần, ít nhất 50 lần, ít nhất 100 lần, hoặc ít nhất 1000 lần.

Các loại kháng thể làm ví dụ bao gồm mà không chỉ giới hạn ở kháng thể của người, được nhân tính hóa, thể khảm, đơn dòng, đa dòng, chuỗi đơn, mảnh liên kết kháng thể và song thể. Một khi đã liên kết vào kháng nguyên ung thư, các kháng thể có thể kích thích tính gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng thể do tế bào làm trung gian, hoạt hóa hệ thống bổ thể, phòng ngừa thụ thể tương tác với phối tử của nó hoặc phân phối tải lượng của liệu pháp hóa học hoặc bức xạ, tất cả các phương pháp này có thể dẫn đến sự chết tế bào. Các kháng thể dùng cho việc điều trị bệnh ung thư làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, Alemtuzumab, Bevacizumab, Bretuximab vedotin, Cetuximab, Gemtuzumab ozogamicin, Ibritumomab tiuxetan, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab, durvalumab và pidilizumab.

Các kháng thể phong bế điểm kiểm tra

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, theo một số phương án, việc điều trị đối tượng là người mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp này bao gồm việc cho dùng chế phẩm bao gồm liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, chất trị liệu miễn dịch). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất (ví dụ, chất ức chế hoặc kháng thể) mà ức chế con đường phong bế điểm kiểm tra miễn dịch. Protein điểm kiểm tra miễn dịch, trong điều kiện sinh lý bình thường, duy trì khả năng tự dung nạp (ví dụ, phòng ngừa tính tự miễn dịch) và bảo vệ mô khỏi sự hư hại khi hệ miễn dịch đáp ứng với, ví dụ, tình trạng lây nhiễm có tính gây bệnh. Protein điểm kiểm tra miễn dịch có thể bị rối loạn điều hòa do khối u trong vai trò là cơ chế kháng miễn dịch quan trọng. (Pardoll, Nature Rev. Ung thư, 2012, 12, 252-264). Chất chủ vận của thụ thể đồng kích thích hoặc chất đối kháng của tín hiệu ức chế (ví dụ, protein điểm kiểm tra miễn dịch), đem lại sự khuếch đại đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên. Các kháng thể mà phong bế điểm kiểm tra miễn dịch không hướng đích các tế bào khối u một cách trực tiếp nhưng thông thường hướng đích các thụ thể bạch huyết bào hoặc phối tử của chúng để tăng cường hoạt tính chống khối u nội sinh.

Các kháng thể phong bế điểm kiểm tra làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, các kháng thể chống lại gen hoạt hóa bạch huyết bào 3), và kháng thể kháng TIM3 (ví dụ, các kháng thể chống lại protein màng tế bào T 3). Các kháng thể kháng CTLA-4 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ipilimumab và tremelimumab. Các phối tử kháng PD-1

làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, PD-L1 (ví dụ, B7-H1 và CD274) và PD-L2 (ví dụ, B7-DC và CD273). Các kháng thể kháng PD-1 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nivolumab (ví dụ, MDX-1106, BMS-936558, hoặc ONO-4538)), CT-011, AMP-224, pembrolizumab (tên thương mại Keytruda), và MK-3475. Các kháng thể đặc hiệu với PD-L1 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, BMS936559 (ví dụ, MDX-1105), MEDI4736 và MPDL-3280A. Các kháng thể phong bế điểm kiểm tra làm ví dụ còn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, IMP321 và MGA271.

Các tế bào điều hòa T (ví dụ, CD4+, CD25+, hoặc T-reg) cũng liên quan đến việc kiểm soát sự khác biệt giữa các kháng nguyên tự thân và không tự thân (ví dụ, ngoại lai), và có thể biểu diễn một cơ chế quan trọng trong việc ức chế đáp ứng miễn dịch ở nhiều loại ung thư. Các tế bào T-reg có thể mọc lên từ tuyến ức (ví dụ, "T-reg tự nhiên") hoặc có thể biệt hóa từ tế bào T trưởng thành trong các hoàn cảnh kích thích dung nạp ngoại vi (ví dụ, "T-reg được kích thích"). Do đó, các chiến lược mà giảm thiểu tác động của các tế bào T-reg sẽ được kỳ vọng là tạo thuận lợi cho đáp ứng miễn dịch đối với khối u.

Chất ức chế con đường IDO

Con đường IDO điều hòa đáp ứng miễn dịch bằng cách ức chế chức năng tế bào T và giúp cho khối u cục bộ thoát được hệ miễn dịch. Quá trình biểu hiện IDO bằng các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cell-APC) có thể dẫn đến tình trạng tiêu tan tryptophan, và năng lượng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên thu được và tình trạng thu nạp tế bào T điều hòa. Một số khối u thậm chí biểu hiện IDO để che chắn cho chúng khỏi hệ miễn dịch. Hợp chất mà ức chế IDO hoặc con đường IDO hoạt hóa hệ miễn dịch để tấn công ung thư (ví dụ, khối u ở đối tượng). Các chất ức chế con đường IDO làm ví dụ bao gồm indoximod, epacadostat và EOS200271.

Chất chủ vận con đường STING

Chất kích thích của gen interferon (STING) là protein điều hợp đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hoạt hóa interferon loại I khi đáp ứng lại phối tử axit nucleic chất dịch bào tương. Bằng chứng biểu lộ sự liên quan của con đường STING trong quá trình kích thích đáp ứng miễn dịch chống khối u. Ví dụ, quá trình hoạt hóa con đường phụ thuộc vào STING ở các tế bào ung thư có thể đem lại quá trình thâm nhiễm khối u với các tế bào miễn dịch và quá trình điều biến đáp ứng miễn dịch chống ung thư. Chất chủ vận STING đang được phát triển trong vai trò là một nhóm của phép trị liệu ung thư. Chất chủ vận STING làm ví dụ bao gồm MK-1454 và ADU-S100.

Các kháng thể đồng kích thích

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, theo một số phương án, việc điều trị đối tượng là người mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp này bao gồm việc cho dùng chế phẩm bao gồm liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, chất trị liệu miễn dịch). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là kháng thể hoặc chất ức chế đồng kích thích. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc làm tiêu tan hoặc hoạt hóa kháng thể kháng 4-1BB, kháng thể kháng OX40, kháng thể kháng GITR, kháng thể kháng CD27 và kháng thể kháng CD40, và các biến thể của chúng.

Các phương pháp theo sáng chế này dự liệu việc cho dùng đơn lẻ cũng như cho dùng nhiều lần lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất, ví dụ, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được cho dùng ở các khoảng thời gian cách nhau đều đặn, tùy thuộc vào bản chất, mức độ trầm trọng và mức độ của tình trạng của đối tượng. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng theo liều lượng đơn lẻ. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng theo nhiều liều lượng.

Bệnh chuyển hóa

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh chuyển hóa. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh chuyển hóa" được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa ở đối tượng. Các bệnh chuyển hóa làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), xơ gan, chứng béo phì, bệnh tim, chứng xơ vữa động mạch, viêm khớp, chứng tích tụ xystin, bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh đái tháo đường loại I, bệnh đái tháo đường loại II, hoặc bệnh đái tháo đường thai kỳ), hội chứng chuyển hóa, chứng phenylketon niệu, bệnh tăng sinh võng mạc, hoặc bệnh Kearns-Sayre.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh chuyển hóa (ví dụ, bệnh chuyển hóa được mô tả trong bản mô tả này) bằng cách làm giảm hoặc

loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, phương pháp điều trị này bao gồm việc làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng bao gồm huyết áp tăng cao, mức đường huyết tăng cao, tình trạng lên cân, chứng mệt mỏi, mờ mắt, đau bụng, chứng đầy hơi, chứng táo bón, tiêu chảy, chứng vàng da, và các chứng bệnh tương tự. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh chuyển hóa.

Các bệnh lây nhiễm

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh lây nhiễm. Các bệnh lây nhiễm lấy làm ví dụ có thể được điều trị bằng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), bao gồm các bệnh lây nhiễm vi khuẩn, các bệnh lây nhiễm virut (ví dụ, virut herpes, rona, cúm, cảm lạnh thông thường, viêm não), và các bệnh lây nhiễm ký sinh trùng.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh lây nhiễm (ví dụ, bệnh lây nhiễm được mô tả trong bản mô tả này) bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh lây nhiễm.

Các bệnh lây nhiễm ký sinh trùng

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh lây nhiễm ký sinh trùng.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh lây nhiễm ký sinh trùng bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh lây nhiễm ký sinh trùng.

Bệnh ức chế miễn dịch

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh ức chế miễn dịch.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh ức chế miễn dịch bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh ức chế miễn dịch.

Theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được đề xuất làm dược phẩm bao gồm hợp chất được bộc lộ, ví dụ, có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) và tá dược dược dụng. Theo các phương án về phương pháp, hợp chất được bộc lộ, ví dụ, có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) được cho dùng đồng thời với chất thứ hai (ví dụ chất trị liệu). Theo các phương án khác về phương pháp, hợp chất được bộc lộ, ví dụ, có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) được cho dùng đồng thời với chất thứ hai (ví dụ chất trị liệu), mà được sử dụng với lượng hữu hiệu về mặt điều trị.

Liệu pháp kết hợp

Sáng chế đề xuất dược phẩm gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), cũng như một chất thứ hai (ví dụ, chất trị liệu thứ hai). Theo một số phương án, dược phẩm này chứa một chất thứ hai (ví dụ, chất trị liệu thứ hai) theo lượng hữu hiệu về mặt trị liệu. Theo một số phương án, chất thứ hai này là chất dùng để điều trị bệnh ung thư, bệnh chuyển hóa (ví dụ, tiểu đường typ 2 hoặc chứng béo phì) hoặc bệnh hoặc rối loạn đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN2 hoặc PTP1B.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với một hợp chất khác, với các chất có hoạt tính khác đã biết là hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư, bệnh chuyển hóa (ví dụ, tiểu đường typ 2 hoặc chứng béo phì) hoặc bệnh hoặc rối loạn đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN2 hoặc PTP1B, hoặc với các chất bổ trợ mà một mình có thể là không hữu hiệu, nhưng có thể góp phần vào độ hiệu

nghiệm của chất có hoạt tính.

Theo một số phương án, phương thức cho dùng đồng thời bao gồm việc cho dùng một chất có hoạt tính trong vòng 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, hoặc 24 giờ sau một chất thứ hai có hoạt tính. Phương thức cho dùng đồng thời bao gồm việc cho dùng hai chất có hoạt tính một cách đồng thời, gần như một cách đồng thời (ví dụ, cách nhau trong vòng khoảng 1, 5, 10, 15, 20, hoặc 30 phút), hoặc một cách liên tiếp theo trật tự bất kỳ. Theo một số phương án, phương thức cho dùng đồng thời có thể được thực hiện bằng phương pháp tạo dạng chế phẩm đồng thời, tức là, điều chế một dược phẩm đơn lẻ bao gồm cả hai chất có hoạt tính. Theo các phương án khác, các chất có hoạt tính có thể được tạo dạng chế phẩm một cách tách biệt. Theo một phương án khác, chất có hoạt tính và/hoặc các chất bổ trợ có thể được liên kết hoặc được tiếp hợp vào với nhau. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị dùng cho bệnh ung thư, bệnh chuyển hóa (ví dụ, tiểu đường typ 2 hoặc chứng béo phì) hoặc bệnh hoặc rối loạn đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN2 hoặc PTP1B. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống ung thư. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất hóa trị liệu. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh chuyển hóa. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống đái tháo đường. Theo một số phương án, Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống béo phì.

Chất chống ung thư

"Chất chống ung thư" được sử dụng theo nghĩa thông thường của nó và được dùng để chỉ chế phẩm (ví dụ, hợp chất, thuốc, chất đối kháng, chất ức chế, chất điều biến) có các thuộc tính chống tân sinh hoặc có khả năng ức chế sự tăng trưởng hoặc sự tăng sinh của các tế bào. Theo một số phương án, chất chống ung thư là chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, chất chống ung thư là một chất được nhận diện trong bản mô tả này có tính hữu dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, chất chống ung thư là một chất được phê duyệt bởi FDA hoặc cơ quan quản lý nhà nước tương tự của đất nước không phải Mỹ, dùng để điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về chất chống ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế MEK (ví dụ, MEK1, MEK2, hoặc MEK1 và MEK2) (ví dụ, XL518, CI- 1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), các chất alkyl hóa (ví

dụ, xyclophosphamit, ifosfamide, chlorambucil, busulfan, melphalan, mecloretamin, uramustine, thiotepa, nitrosoure, các mù tạt nitơ (ví dụ, mecloetamin, xyclophosphamit, chlorambucil, meiphalan), etylenimin và các metylmelamin (ví dụ, hexametylmelamin, thiotepa), các alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustine, lomusitne, semustine, streptozocin), các triazen (decarbazine), các chất chống sản phẩm chuyển hóa (ví dụ, 5-azathioprine, leucovorin, capecitabine, fludarabine, gemcitabine, pemetrexed, raltitrexed, chất đồng đẳng axit folic (ví dụ, metotrexat), hoặc các chất đồng đẳng pyrimidin (ví dụ, flouraxil, floxouridine, Cytarabine), các chất đồng đẳng purin (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin), v.v.), các alkaloit thực vật (ví dụ, vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindesine, podophyllotoxin, paclitaxel, docetaxel, v.v.), các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, irinotecan, topotecan, amsacrine, etoposide (VP 16), etoposide phosphat, teniposide, v.v.), các kháng sinh chống khối u (ví dụ, doxorubicin, adriamycin, daunorubicin, epirubicin, actinomycin, bleomycin, mitomycin, mitoxantrone, plicamycin, v.v.), các hợp chất trên cơ sở platin (ví dụ cisplatin, oxaloplatin, carboplatin), antraxendion (ví dụ, mitoxantrone), ure được thế (ví dụ, hydroxyure), dẫn xuất metyl hydrazin (ví dụ, procarbazine), chất ức chế vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, mitotane, aminoglutethimide), các epipodophyllotoxin (ví dụ, etoposide), các kháng sinh (ví dụ, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin), các enzym (ví dụ, L-asparaginaza), các chất ức chế của quá trình truyền tín hiệu protein kinaza do tác nhân gây nguyên phân hoạt hóa (ví dụ, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, hoặc LY294002, các chất ức chế Syk, các chất ức chế mTOR, các kháng thể (ví dụ, rituxan), gossyphol, genasense, polyphenol E, Chlorofusin, axit retinoic tất cả liên kết trans (all trans retinoic acid-ATRA), bryostatin, phối tử kích thích hiện tượng tự hủy tế bào liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAIL), 5-aza-2'-deoxyxytidin, axit retinoic tất cả liên kết trans, doxorubicin, vincristine, etoposide, gemcitabine, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamycin, 17-N-Alylamino-17-Demetoxygeldanamycin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-l, 25 dihydroxyvitamin D3; 5-etynyluraxil; abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleukin; chất đối kháng ALL-TK; altretamin; ambamustine; amidox; amifostine; axit aminolevulinic; amrubicin; amsacrine; anagrelide; anastrozole; andrographolide; các chất ức chế hiện tượng tạo mạch; chất đối kháng D; chất đối kháng G; antarelix; protein tạo hình thái chống tạo tế bào lưng- 1; chất kháng androgen, ung thư

biểu mô tuyến tiền liệt; chất kháng estrogen; chất kháng neoplaston; các oligonucleotit đối nghĩa; aphidicolin glyxinat; chất điều biến gen tự hủy tế bào; yếu tố điều hòa hiện tượng tự hủy tế bào; axit apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaza; asulacrine; atamestane; atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosin; dẫn xuất baccatin III; balanol; batimastat; các chất đối kháng BCR/ABL; benzochlorin; benzoylstaurosporine; các dẫn xuất beta lactam; beta-alethine; betaclamycin B; axit betulinic; chất ức chế bFGF; bicalutamide; bisantrene; bisaziridinylspermin; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate; bropirimine; budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; các dẫn xuất camptothecin; IL-2 virut đậu chim kim tước; capecitabine; carboxamit-amin-triazol; carboxyamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; chất ức chế được tạo ra từ sụn; carzelesin; các chất ức chế casein kinaza (ICOS); castanospermin; cecropin B; cetrorelix; clorin; cloquinoxalin sulfonamit; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine; các chất tương tự clomifene; clotrimazole; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; chất tương tự combretastatin; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8; dẫn xuất cryptophycin A; curacin A; xyclopentanthraquinon; xycloplatam; cypemycin; cytarabine ocfosfate; yếu tố phân giải tế bào; cytostatin; dacliximab; decitabine; dehydrodidemnin B; deslorelin; dexametason; dexifosfamide; dexrazoxane; dexverapamil; diaziquone; didemnin B; didox; dietylnorspermin; dihydro-5-azacytidine; 9-dioxamycin; diphenyl spiromustine; docosanol; dolasetron; doxifluridine; droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornitin; elemene; emitefur; epirubicin; epristeride; chất tương tự estramustine; chất chủ vận estrogen; chất đối kháng estrogen; etanidazole; etoposide phosphat; exemestane; fadrozole; fazarabine; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine; fluorodaunorunicin hydroclorua; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolini texaphyrin; gali nitrat; galocitabine; ganirelix; chất ức chế gelatinaza; gemcitabine; chất ức chế glutathion; hepsulfam; heregulin; hexametylen bisaxetamit; hypericin; axit ibandronic; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofosine; ilomastat; imidazoacridon; imiquimod; peptit kích thích miễn dịch; chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin-1; chất chủ vận interferon; interferon; interleukin; iobenguane; iododoxorubicin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triaxetat; lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfat;

leptolstatin; letrozole; yếu tố ức chế bệnh bạch cầu; interferon bạch cầu alpha; leuprolide+estrogen+progesteron; leuprorelin; levamisole; liarozole; chất tương tự polyamin tuyến tính; peptit disacarit ưa chất béo; các hợp chất platin ưa chất béo; lissoclinamit 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol; lonidamine; losoxantrone; lovastatin; loxoribine; lurtotecan; luteti texaphyrin; lysofylline; các peptit phân giải; maitansine; mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; chất ức chế matrilysin; các chất ức chế proteinaza kim loại cơ chất; menogaril; merbarone; meterelin; metioninaza; metoclopramide; chất ức chế MIF; mifepristone; miltefosine; mirimostim; ARN có dải kép sai bắt cặp; mitoguazone; mitolactol; các chất tương tự mitomycin; mitonafide; độc tố nguyên phân yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-saporin; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim; kháng thể đơn dòng, chất hướng sinh dục màng đệm của người; monophosphoryl lipit A+khung sườn thành tế bào vi khuẩn myobacterium; mopidamol; chất ức chế gen đa kháng thuốc; liệu pháp trên cơ sở chất ức chế đa khối u 1; chất chống ung thư mù tạt; mycaperoxit B; chất chiết thành tế bào vi khuẩn mycobacterium; myriaporone; N-axetyldinaline; các benzamit được thế N; nafarelin; nagrestip; naloxone+pentazocine; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; axit neridronic; endopeptidaza trung tính; nilutamide; nisamycin; chất điều biến nitơ monoxit; chất chống oxy hóa nitroxit; nitrullyn; 06-benzylguanin; octreotide; okicenone; oligonucleotit; onapristone; ondansetron; ondansetron; oracin; tác nhân kích thích xytokin dùng qua đường miệng; ormaplatin; osaterone; oxaliplatin; oxaunomycin; palauamine; palmitoylrhizoxin; axit pamidronic; panaxytriol; panomifene; parabactin; pazelliptine; pegaspargaza; peldesine; pentosan polysulfat natri; pentostatin; pentrozole; perflubron; perfosfamide; rượu perillyl; phenazinomycin; phenylaxetat; các chất ức chế phosphataza; picibanil; pilocarpin hydroclorua; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin B; chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen; phức hợp platin; các hợp chất platin; phức hợp platin-triamin; porfimer natri; porfiromycin; prednisone; propyl bis-acridone; prostaglandin J2; các chất ức chế proteasom; chất điều biến miễn dịch trên cơ sở protein A; chất ức chế protein kinaza C; các chất ức chế protein kinaza C, vi tảo; các chất ức chế protein tyrosin phosphataza; các chất ức chế nucleosit purin phosphorylaza; purpurin; pyrazoloacridine; thể tiếp hợp polyoxyetylen hemoglobin được pyridoxylat hóa; chất đối kháng raf; raltitrexed; ramosetron; các chất ức chế ras farnesyl protein transferaza; các chất ức chế ras; chất ức chế ras-GAP; retelliptine được khử metyl; reni Re 186 etidronat; rhizoxin; các

ribozym; RII retinamide; rogletimide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginone B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; các chất bắt chước Sdi 1; semustine; chất ức chế được tạo ra từ tế bào lão hóa 1; oligonucleotit có nghĩa; các chất ức chế quá trình tải nạp tín hiệu; chất điều biến quá trình tải nạp tín hiệu; protein liên kết kháng nguyên chuỗi đơn; sizofuran; sobuzoxane; natri borocaptat; natri phenylaxetat; solverol; protein liên kết somatomedin; sonermin; axit sparfosic; spicamycin D; spiromustine; splenopentin; spongistatin 1; squalamin; chất ức chế tế bào gốc; các chất ức chế quá trình phân chia tế bào gốc; stipiamide; các chất ức chế stromelysin; sulfinosine; chất đối kháng peptit vận mạch ruột có hoạt tính cao; suradista; suramin; swainsonine; glycosaminoglycan tổng hợp; tallimustine; tamoxifen methiodua; tauromustine; tazarotene; tecogalan natri; tegafur; tellurapyrylium; các chất ức chế telomeraza; temoporfin; temozolomide; teniposide; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; thiocoraline; thrombopoietin; chất bắt chước thrombopoietin; thymalfasin; chất chủ vận thụ thể thymopoietin; thymotrinan; hormon kích thích tuyến giáp; thiếc etyl etiopurpurin; tirapazamine; titanocene biclorua; topsentin; toremifene; yếu tố tế bào gốc toàn năng; các chất ức chế quá trình dịch mã; tretinoin; triaxetyluridin; triciribine; trimetrexat; triptorelin; tropisetron; turosteride; các chất ức chế tyrosin kinaza; tyrphostin; các chất ức chế UBC; ubenimex; yếu tố ức chế sự tăng trưởng được tạo ra từ xoang niệu-sinh dục; chất đối kháng thụ thể urokinaza; vapreotide; variolin B; hệ thống vật truyền, liệu pháp gen hồng cầu; velaresol; veramine; verdin; verteporfin; vinorelbine; vinxaltine; vitaxin; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; zinostatin stimalamer, Adriamycin, Dactinomycin, Bleomycin, Vinblastine, Cisplatin, acivicin; aclarubicin; acodazole hydroclorua; acronine; adozelesin; aldesleukin; altretamin; ambomycin; ametantrone axetat; aminoglutethimide; amsacrine; anastrozole; anthramycin; asparaginaza; asperlin; azacitidine; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamide; bisantrene hydroclorua; bisnafide dimesylate; bizelesin; bleomycin sulfat; brequinar natri; bropirimine; busulfan; cactinomycin; calusterone; caracemide; carbetimer; carboplatin; carmustine; carubicin hydroclorua; carzelesin; cedefingol; chlorambucil; cirolemycin; cladribine; crisnatol mesylate; xyclophosphamit; cytarabine; dacarbazine; daunorubicin hydroclorua; decitabine; dexormaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesylate; diaziquone; doxorubicin; doxorubicin hydroclorua; droloxifene; droloxifene xitrat; dromostanolone propionat; duazomycin; edatrexate; eflornitin hydroclorua; elsamitrucin; enloplatin; enpromate;

epipropidine; epirubicin hydroclorua; erbulozole; esorubicin hydroclorua; estramustine; estramustine phosphat natri; etanidazole; etoposide; etoposide phosphat; etoprine; fadrozole hydroclorua; fazarabine; fenretinide; floxuridine; fludarabine phosphat; flouraxil; fluorocitabine; fosquidone; fostriecin natri; gemcitabine; gemcitabine hydroclorua; hydroxyure; idarubicin hydroclorua; ifosfamide; iimofosine; interleukin II (bao gồm cả interleukin II tái tổ hợp, hay rlL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-nl; interferon alfa-n3; interferon beta-la; interferon gamma-lb; iproplatin; irinotecan hydroclorua; lanreotide axetat; letrozole; leuprolide axetat; liarozole hydroclorua; lometrexol natri; lomustine; losoxantrone hydroclorua; masoprocol; maytansine; mecloretamin hydroclorua; megestrol axetat; melengestrol axetat; melphalan; menogaril; mercaptopurin; metotrexat; metotrexat natri; metoprine; meturedepa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomycin; mitosper; mitotane; mitoxantrone hydroclorua; axit mycophenolic; nocodazoie; nogalamycin; ormaplatin; oxisuran; pegaspargaza; peliomycin; pentamustine; peplomycin sulfat; perfosfamide; pipobroman; piposulfan; piroxantrone hydroclorua; plicamycin; plomestane; porfimer natri; porfiromycin; prednimustine; procarbazine hydroclorua; puromyxin; puromyxin hydroclorua; pyrazofurin; riboprine; rogletimide; safingol; safingol hydroclorua; semustine; simtrazene; sparfosate natri; sparsomycin; spirogermani hydroclorua; spiromustine; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomycin; tecogalan natri; tegafur; teloxantrone hydroclorua; temoporfin; teniposide; teroxirone; testolacton; thiamiprine; thioguanin; thiotepa; tiazofurin; tirapazamine; toremifene xitrat; trestolone axetat; triciribine phosphat; trimetrexat; trimetrexat glucuronat; triptorelin; tubulozole hydroclorua; mù tạt uraxil; uredepa; vapreotide; verteporfin; vinblastine sulfat; vincristine sulfat; vindesine; vindesine sulfat; vinepidine sulfat; vinglyxinat sulfat; vinleurosine sulfat; vinorelbine tartrat; vinrosidine sulfat; vinzolidine sulfat; vorozole; zeniplatin; zinostatin; zorubicin hydroclorua, các chất mà kìm hãm các tế bào ở các pha G2-M và/hoặc điều biến quá trình hình thành hoặc tính ổn định của các vi quản, (ví dụ, Taxol tức là paclitaxel), Taxotere, các hợp chất bao gồm khung sườn taxane, Erbulozole (tức là R-55104), Dolastatin 10 (tức là DLS-10 và NSC-376128), Mivobulin isethionat (tức là ở dạng CI-980), Vincristine, NSC-639829, Discodermolide (tức là ở dạng NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, tức là E-7010), các Altorhyrtin (ví dụ, Altorhyrtin A và Altorhyrtin C), các Spongistatin (ví dụ Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3,

Spongistatin 4, Spongistatin 5, Spongistatin 6, Spongistatin 7, Spongistatin 8, và Spongistatin 9), Cemadotin hydroclorua (tức là LU-103793 và SC-D-669356), các Epothilone (ví dụ, Epothilone A, Epothilone B, Epothilone C (tức là desoxyepothilone A hay dEpoA), Epothilone D (tức là KOS-862, dEpoB, và desoxyepothilone B), Epothilone E, Epothilone F, Epothilone B N-oxit, Epothilone A N-oxit, 16-aza-epothilone B, 21 - aminoepothilone B (tức là BMS-310705), 21-hydroxyepothilone D (tức là Desoxyepothilone F và dEpoF), 26-fluoroepothilone, Auristatin PE (tức là NSC-654663), Soblidotin (tức là TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, tức là LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, tức là LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), Vincristine sulfat, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, tức là WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Viện Hàn Lâm Khoa học Hungary), BSF-223651 (BASF, tức là ILX-651 và LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM- 132 (Armad), AM- 138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (tức là LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, tức là AVE-8063A và CS-39.HC1), AC-7700 (Ajinomoto, tức là AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, và RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (tức là NSC-106969), T-138067 (Tularik, tức là T-67, TL-138067 và TI- 138067), COBRA-1 (Viện Parker Hughes, tức là DDE-261 và WHI-261), H10 (Đại học Tiểu bang Kansas), H16 (Đại học Tiểu bang Kansas), Oncocidin A 1 (tức là BTO-956 và DIME), DDE- 313 (Viện Parker Hughes), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Viện Parker Hughes), SPA-1 (Viện Parker Hughes, tức là SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Trường Y Khoa Mt. Sinai, tức là MF-569), Narcosine (còn được gọi là NSC-5366), Nascapine, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Trường Y Khoa Mt. Sinai, tức là MF-191), TMPN (Đại học Tiểu bang Arizona), Vanadocene axetylaxetonat, T- 138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (tức là NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Trường Y Khoa Mt. Sinai), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, tức là T-900607), RPR-115781 (Aventis), các Eleutherobin (như Desmethyleleutherobin, Desaetyleleutherobin, Isoeleutherobin A, và Z-Eleutherobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamide A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-Phenylahistin (tức là NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, tức

là D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (tức là SPA-110, muối trifloaxetat) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatin phosphat natri, BPR-OY-007 (Viện Nghiên cứu Sức khỏe Quốc Gia), và SSR-25041 1 (Sanofi), các steroit (ví dụ, dexametason), finasteride, các chất ức chế aromataza, chất chủ vận hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) như goserelin hoặc leuprolide, các steroit vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, prednisone), các progestin (ví dụ, hydroxyprogesteron caproat, megestrol axetat, medroxyprogesteron axetat), các estrogen (ví dụ, dietylstilbestrol, ethinyl estradiol), chất kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen), các androgen (ví dụ, testosterone propionat, floxymesteron), chất kháng androgen (ví dụ, flutamide), các chất kích thích miễn dịch (ví dụ, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisole, interleukin-2, interferon-alpha, v.v.), các kháng thể đơn dòng (ví dụ, các kháng thể đơn dòng kháng CD20, kháng HER2, kháng CD52, kháng HLA-DR, và kháng VEGF), các độc tố miễn dịch (ví dụ, thể tiếp hợp calicheamixin-kháng thể đơn dòng kháng CD33, thể tiếp hợp kháng thể đơn dòng kháng CD22-ngoại độc tố của pseudomonas, v.v.), liệu pháp phóng xạ miễn dịch (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20 được tiếp hợp vào ^{111}In, ^{90}Y, hoặc ^{131}I, v.v.), triptolide, homoharringtonine, dactinomycin, doxorubicin, epirubicin, topotecan, itraconazole, vindesine, cerivastatin, vincristine, deoxyadenosin, sertraline, pitavastatin, irinotecan, clofazimine, 5-nonyloxytryptamine, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, các chất ức chế EGFR, chất trị liệu hoặc liệu pháp được hướng đích đến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) (ví dụ, gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbitux™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetyl erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, hoặc các chất tương tự .

"Hóa trị liệu" hoặc "chất hóa trị liệu" được sử dụng theo nghĩa thông thường của nó và được dùng để chỉ chế phẩm hóa học hoặc hợp chất có các thuộc tính chống tân sinh hoặc có khả năng ức chế sự tăng trưởng hoặc sự tăng sinh của các tế bào.

Ngoài ra, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng đồng thời với các chất trị liệu miễn dịch thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất kích thích miễn dịch (ví dụ, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisole, interleukin-

2, interferon-alpha, v.v.), các kháng thể đơn dòng (ví dụ, các kháng thể đơn dòng kháng CD20, kháng HER2, kháng CD52, kháng HLA-DR, và kháng VEGF), các độc tố miễn dịch (ví dụ, thể tiếp hợp calicheamixin-kháng thể đơn dòng kháng CD33, thể tiếp hợp kháng thể đơn dòng kháng CD22-ngoại độc tố của pseudomonas, v.v.), và liệu pháp phóng xạ miễn dịch (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20 được tiếp hợp vào ^{111}In, ^{90}Y, hoặc ^{131}I, v.v.).

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng đồng thời với các chất trị liệu phóng xạ thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đồng vị phóng xạ như ^{47}Sc, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{m}Ag, ^{m}In, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At, và ^{212}Bi, tùy ý được tiếp hợp vào các kháng thể được dẫn dắt hướng đến kháng nguyên khối u.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được đưa ra nhằm làm cho sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được hiểu đầy đủ hơn. Các ví dụ tổng hợp và sinh học được mô tả trong đơn này được cung cấp để minh họa các hợp chất, dược phẩm và phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này và không được hiểu theo bất kỳ cách nào làm giới hạn phạm vi của chúng.

Các quy trình tổng hợp

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể dễ dàng được điều chế từ các vật liệu ban đầu có sẵn bằng cách sử dụng các thay đổi đến các quy trình tổng hợp cụ thể được nêu dưới đây được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Cần phải hiểu rằng các điều kiện quy trình điển hình hoặc ưu tiên (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, các điều kiện quy trình khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy theo các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng các quy trình tối ưu hóa thường quy. Sơ đồ tổng quát liên quan đến các phương pháp điều chế các hợp chất lấy làm ví dụ của sáng chế cũng được mô tả thêm trong phần có tiêu đề là Các phương pháp điều chế các hợp chất lấy làm ví dụ.

Ngoài ra, như sẽ rõ ràng đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực

này, các nhóm bảo vệ thông thường có thể cần thiết để ngăn các nhóm chức nhất định tham gia vào các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp cho nhóm chức cụ thể cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ được biết rõ đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ, và các phương pháp đưa vào và loại bỏ chúng được mô tả trong Greene và các đồng tác giả., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này.

Từ viết tắt

APCI viết tắt cho phương pháp ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển; DCI cho ion hóa hóa học giải hấp; DMSO cho dimetyl sulfoxit; ESI cho ion hóa phun điện tử; HPLC cho sắc ký lỏng hiệu năng cao; LC/MS cho sắc ký lỏng/khối phổ; LED cho đi-ốt phát quang; MS cho khối phổ; NMR cho cộng hưởng từ hạt nhân; psi cho pao trên insơ vuông; và TLC cho sắc ký lớp mỏng.

Ví dụ 1: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 100)

Ví dụ 1A: benzyl 3-(benzyloxy)-7-bromonaphtalen-2-carboxylat

Khuấy nhanh hỗn hợp chứa axit 7-bromo-3-hydroxy-2-naphtoic (100 g, 374 mmol) và xesi cacbonat (366 g, 1123 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (749 mL) trong 5 phút ở 23°C. Sau đó, thêm benzyl bromua (89,0 mL, 749 mmol) vào, và nhiệt độ bên trong phản ứng tăng đến 49°C. Sau 90 phút, đổ hỗn hợp màu vàng nhạt vào H_2O (1,5 L), và gom kết tủa màu trắng thu được bằng cách lọc. Rửa kết tủa đã gom lần lượt bằng H_2O (3 × 1 L) và *tert*-butyl metyl ete/heptan (1:2, 2 × 300 mL) và sau đó làm khô trong chân không (15 mbar) ở 45°C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (160,3 g, 358 mmol, hiệu suất 96%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS ($APCI^+$) *m/z* 449 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1B: axit 3-(benzyloxy)-7-bromonaphtalen-2-carboxylic

Thêm lithi hydroxit monohydrat (28,2 g, 671 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1A (150,1 g, 336 mmol), nước (746 mL), và metanol (1,49 L). Khuấy huyền phù đặc thông qua cách khuấy cơ học trên đỉnh và gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 70°C. Sau 3 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá và thêm HCl 6M (168 mL) vào trong 5 phút, tạo ra chất rắn màu trắng nhờ kết tủa. Gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng H_2O (2 × 1 L), nghiền nhỏ với *tert*-butyl metyl ete (2 × 300 mL), và làm khô đến trọng lượng không đổi trong chân không ở 65°C thu được hợp chất

nêu ở đề mục (101,5 g, 284 mmol, hiệu suất 85%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (APCI+) *m/z* 358 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1C: 3-(benzyloxy)-7-bromonaphtalen-2-amin

Thêm trietylamin (41,8 mL, 300 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1B (101 g, 283 mmol) trong toluen (794 mL) và *tert*-butanol (794 mL). Gia nhiệt dung dịch mờ màu vàng nhạt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 80°C trong khí nitơ, và thêm từng giọt diphenyl phosphorazidat (64,4 mL, 300 mmol) vào trong 90 phút với toàn bộ phản ứng đằng sau màn chắn chống nổ. Sau 5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng H_2O (1,5 L), và chiết bằng etyl axetat (2 × 400 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2 × 150 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được mang đi thủy phân mà không cần tinh chế thêm.

Thêm dietylentriamin (253 mL, 2,34 mol) vào chất trung gian thô. Gia nhiệt huyền phù không đồng nhất đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 130°C trong khí nitơ, vào lúc đó dung dịch màu cam sẫm đồng nhất tạo thành. Sau 13 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá, và thêm từ từ H_2O (800 mL) vào trong 3 phút, dẫn đến kết tủa chất rắn màu vàng và sự tỏa nhiệt đồng thời đến nhiệt độ bên trong bằng 53°C. Khi làm mát huyền phù không đồng nhất đến nhiệt độ trong phòng, hòa tan chất rắn thô trong CH_2Cl_2 (1,5 L), và phân tách các lớp. Chiết lại lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3 × 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không thu được chất rắn màu cam. Kết hợp chất rắn này với isopropanol (250 mL) tạo ra huyền phù đặc, sau đó lọc huyền phù đặc này. Kết hợp lần nữa chất rắn thu được với isopropanol (2 × 100 mL), và tách các chất rắn bằng cách lọc. Làm khô chất rắn này trong chân không (13 mbar) ở 35°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (68,48 g, 209 mmol, hiệu suất 74% qua hai bước) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (APCI+) *m/z* 329 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1D: metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromonaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm metyl 2-bromoaxetat (29,3 mL, 310 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1C (67,8 g, 207 mmol) và kali cacbonat (57,1 g, 413 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (354 mL) và H_2O (1,861 mL, 103 mmol). Khuấy mạnh huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 60°C. Sau 4 giờ, làm mát huyền phù này đến nhiệt độ trong phòng và phân tách giữa H_2O

(400 mL) và etyl axetat (400 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 100 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 60 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được chất rắn màu be nhạt. Nghiền nhỏ chất rắn này với các heptan (100 mL), và phân tách chất rắn màu be thu được bằng cách lọc, rửa bằng các heptan khác (2 × 30 mL) và làm khô đến trọng lượng không đổi trong chân không (15 mbar) ở 35°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (68,52 g, 171 mmol, hiệu suất 83%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (APCI$^+$) *m/z* 401 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1E: metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-floronaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm dung dịch chứa 1-clorometyl-4-floro-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat) (15,93 g, 45,0 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (100 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1D (15 g, 37,5 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (300 mL) ở 2°C trong 5 phút. Khuấy dung dịch thu được trong 15 phút, và sau đó dập tắt bằng dung dịch natri thiosulfat 0,33M (300 mL, tỏa nhiệt). Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (150 mL) và amoni clorua bão hòa trong nước (75 mL) và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 75 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 75 mL) và nước muối (75 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được chất rắn màu cam. Thêm etyl axetat (30 mL) vào chất rắn thô, và nghiền bằng sóng âm hỗn hợp này trong 30 giây. Sau đó thêm từ từ các heptan (150 mL) vào qua phễu bổ sung trong 15 phút. Gom chất rắn màu vàng thu được bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat 33% thể tích/thể tích trong các heptan (3 × 60 mL). Loại bỏ chất rắn, và cô dịch lọc trong chân không thu được chất rắn màu vàng/cam, mà được nghiền nhỏ với etanol khan (45 mL) gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 55°C và khuấy trong 30 phút, sau đó để nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Gom chất rắn màu vàng thu được bằng cách lọc, sau đó rửa bằng etanol khan (30 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50°C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,1 g, 24,25 mmol, hiệu suất 64,7%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 3H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,64 (td, J = 6,7, 2,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,21 (dd, J = 6,8, 4,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 418, 420 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1F: metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-floronaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat

Thêm từ từ *tert*-butanol (2,5 mL, 26,0 mmol) vào dung dịch chứa clorosulfonyl

isoxyanat (2,26 mL, 26,0 mmol) trong diclorometan (43,5 mL) ở 0°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới 10°C. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0°C, thêm từ từ dung dịch được điều chế trước chứa sản phẩm của Ví dụ 1E (7,25 g, 17,34 mmol) và trietylamin (4,83 mL, 34,7 mmol) trong diclorometan (29,0 mL) vào qua phễu bổ sung sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới 10°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, rửa phễu bổ sung bằng diclorometan (12,5 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 30 phút ở 0°C và sau đó làm nóng đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (73 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 36 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng natri bisulfat 1M (2 × 73 mL). Chiết lại nước rửa chứa nước bằng diclorometan (DCM) (36 mL), và làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được bọt màu cam, được sử dụng mà không cần tinh chế. MS (APCI$^+$) *m/z* 541, 543 [M-*tert*-butyl+H]$^+$.

Thêm axit trifloroaxetic (20 mL, 260 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian thô trong diclorometan (41 mL), và khuấy dung dịch sẫm màu thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ natri bicacbonat bão hòa trong nước (230 mL) qua phễu bổ sung. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 50 mL). Cô các lớp hữu cơ được gộp lại thu được bọt màu cam, mà được tạo huyền phù trong diclorometan (20 mL), và khuấy trong 5 phút thu được huyền phù đặc, mà được pha loãng bằng cách bổ sung từng giọt các heptan (40 mL) qua phễu bổ sung. Gom chất rắn màu vàng thu được bằng cách lọc, rửa bằng diclorometan 25% thể tích/thể tích trong các heptan (2 × 20 mL) và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50°C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,5 g, 15,05 mmol, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,47 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 497, 499 [M+H]$^+$.

Ví dụ 1G: 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa natri metoxit (16,65 mL, 72,8 mmol) (25 % trọng lượng trong metanol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1F (24,14 g, 48,5 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (241 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua ống thông, và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, dập tắt phản ứng bằng axit clohydric

1M (240 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (120 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 120 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (120 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đến tổng thể tích 40mL thu được dung dịch màu đỏ sẫm, mà được pha loãng bằng diclorometan (75 mL) và cô đến tổng thể tích bằng 40mL. Pha loãng huyền phù màu vàng thu được bằng diclorometan (72 mL), sau đó pha loãng từ từ bằng các heptan (72 mL). Nghiền bằng sóng âm huyền phù này trong 30 giây và khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Gom chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc, sau đó rửa bằng diclorometan 25% thể tích/thể tích trong các heptan (72 mL) và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50°C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,4 g, 35,2 mmol, hiệu suất 72,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,47 – 7,29 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 463, 465 [M-H]$^-$.

Ví dụ 1H: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Trong bình đáy tròn dung tích 500 mL kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (9 g, 19,34 mmol), chất tiền xúc tác RockPhos Pd G3 (0,324 g, 0,387 mmol), và xesi cacbonat (18,9 g, 58,0 mmol). Đặt các chất rắn này trong chân không và khuấy trong 5 phút, sau đó điền đầy bình này bằng khí nitơ và thêm hỗn hợp được điều chế trước chứa *N,N*-dimetylformamit (90 mL) và H_2O (1,045 mL, 58,0 mmol) vào. Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 80°C. Sau 3 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng cách bổ sung từ từ axit clohydric 1M (100 mL) vào, và pha loãng bằng etyl axetat (100 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 50 mL). Chiết lại các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (50 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được dầu nhớt, sẫm màu. Hòa tan dầu thô trong axetonitril (9 mL), sau đó thêm *tert*-butyl metyl ete (180 mL) vào qua phễu bổ sung trong 5 phút kết hợp với khuấy mạnh. Loại bỏ chất rắn màu đen thu được bằng cách lọc và rửa bằng *tert*-butyl metyl ete 50% thể tích/thể tích trong etyl axetat (2 × 45 mL). Loại bỏ chất rắn, và cô dịch lọc trong chân không. Pha loãng dầu sẫm màu thu được

bằng metanol (9 mL), và sau đó thêm dung dịch chứa amoniac trong metanol (2,76 mL, 7 M, 19,34 mmol) vào. Pha loãng dung dịch thu được bằng cách bổ sung từ từ etyl axetat 50% thể tích/thể tích trong các heptan (135 mL) qua phễu bổ sung. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc, sau đó rửa bằng dịch lọc lạnh, tiếp theo là etyl axetat 50% thể tích/thể tích trong các heptan (45 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50°C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (6,33 g, 15,10 mmol, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,08 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 401 $[M–H]^-$.

Ví dụ 1I: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh hỗn hợp chứa 2-morpholinoetanol (1,69 g, 12,9 mmol), trietylamin (2,70 mL, 19,35 mmol), và diclorometan khan (71,7 mL) đến 0°C. Sau đó, thêm từng giọt metansulfonyl clorua (1,206 mL, 15,48 mmol) vào trong 5 phút, và sau 10 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút nữa. Loại bỏ phần lớn diclorometan trong chân không, và pha loãng phần cặn thu được bằng etyl axetat (50 mL) và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (2 × 30 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không ở 29°C thu được 2-morpholinoetyl metansulfonat (1,71 g, 8,17 mmol, hiệu suất 63,3%) là phần cặn vô định hình màu vàng mà được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo.

Thêm xesi cacbonat (186 mg, 0,572 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (120 mg, 0,286 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (954 µL). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, tiếp theo là bổ sung 2-morpholinoetyl metansulfonat (114 mg, 0,544 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 40°C. Sau 80 phút, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. Gom xesi cacbonat còn lại bằng cách lọc, và rửa xesi cacbonat bằng dimetyl sulfoxit (1 × 500 µL) thu được dịch lọc màu vàng sẫm chứa sản phẩm thô, mà được tinh chế thông qua HPLC (cột Phenomenex® Luna® 10 µM C18(2) 100 Å, AXIA™ (00G-4253-U0-AX), 250 × 300 mm, tốc độ dòng 50 mL/phút, 5–95% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni axetat 0,025 M trong nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục (75,5 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 51%). MS (APCI$^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1J: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion hydroclorua

Làm mát hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1I (68,2 mg, 0,132 mmol), và pentametylbenzen (58,8 mg, 0,397 mmol) trong diclorometan (661 µL) đến nhiệt độ bên trong bằng -76°C trong môi trường khí nitơ khô. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch bo triclorua 1M (1,59 mL, 1,59 mmol) trong CH_2Cl_2 vào trong 15 phút, để không làm tăng nhiệt độ bên trong quá –72°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C và khuấy 20 phút. Sau đó, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –76°C và dập tắt nhanh bằng metanol khan (2,67 mL, 66,1 mmol). Làm ấm dung dịch đồng nhất, không màu thu được đến nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không thu được chất rắn màu trắng nhờ mà được tinh chế thông qua HPLC (cột Phenomenex® Luna® 10 µM C18(2) 100 A, AXIA™ (00G-4253-U0-AX), 250 × 300 mm, tốc độ dòng 50 mL/phút, 5–95% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni axetat 0,025 M trong nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni. Tạo huyền phù muối này trong metanol/etyl axetat (1:1, 2 mL) và xử lý bằng dung dịch mới điều chế chứa axit clohydric 1M khan trong etyl axetat (66 µL, 0,066 mmol). Sau khi khuấy 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không (15 mbar), và làm khô chất rắn màu trắng thu được ở 35°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,6 mg, 0,053 mmol, hiệu suất 40%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9,89 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,47 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (s, 2 H), 3,84 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,34 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 426 $[M+H]^+$.

Ví dụ 2: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 101)

Ví dụ 2A: tert-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat

Thêm sản phẩm của Ví dụ 14A (340 mg, 0,614 mmol) và tetrahydrofuran (THF) (1 mL) vào Pt 5% ẩm/C, (100 mg, 0,211 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hastelloy C 20 mL và khuấy trong 0,55 giờ trong môi trường khí hydro áp suất 50 psi ở 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn thô qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô với đất điatomit, metanol 5% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (164 mg, 0,295 mmol, hiệu suất 48%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,76 (dd, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,04

(q, J = 9,9 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 5,9 Hz, 9H); MS (APCI$^-$) *m/z* 554 [M-H]$^-$.

Ví dụ 2B: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(pyrolidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 2A (164 mg, 0,295 mmol) và axit trifloroaxetic (1 mL, 12,98 mmol) trong diclorometan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Thêm diclorometan (5 mL) vào, và loại bỏ lần nữa các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (77 mg, 0,169 mmol, hiệu suất 57%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,77 (s, 2H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,57 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,25 (m, 5H), 5,24 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 10,9, 9,3 Hz, 1H), 2,41 (dtd, J = 13,0, 7,1, 3,5 Hz, 1H), 2,02 (dq, J = 12,6, 9,5 Hz, 1H); MS (APCI-) *m/z* 454 [M-H]$^-$.

Ví dụ 2C: 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xyclopropansulfonyl clorua (0,041 mL, 0,338 mmol) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,089 mL, 0,507 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 2B (77 mg, 0,169 mmol) trong diclorometan (5 mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,089 mL, 0,507 mmol) vào thu được dung dịch trong suốt. Sau khi khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho sản phẩm thô qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô với đất điatomit, CH_3OH 8% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, 0,143 mmol, hiệu suất 85%). MS (APCI-) *m/z* 558 [M-H]$^-$.

Ví dụ 2D: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục sản phẩm của Ví dụ 2C (80 mg, 0,143 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (63,6 mg, 0,429 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (5 mL) vào, và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,429 mL, 0,429 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau 20 phút, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng diclorometan:etanol = 9:1 (1 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong

phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 0,077 mmol, hiệu suất 54%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,74 (s, 1H), 7,70 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 9,7, 7,6 Hz, 1H), 3,60- 3,46 (m, 2H), 3,42- 3,36 (m, 1H), 3,30 -3,26 (m, 1H), 3,27- 3,17 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,03 (dq, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 0,98 - 0,85 (m, 4H); MS (APCI-) *m/z* 467 [M-H]$^-$.

Ví dụ 3: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 102)

Ví dụ 3A: tert-butyl 3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat

Thêm sản phẩm của Ví dụ 14A (300 mg, 0,560 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (5 mL) vào Pd 5% ẩm/C (500 mg, 2,189 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hastelloy C 20 mL, và khuấy hỗn hợp này trong 6 giờ trong môi trường khí hydro áp suất 50 psi ở 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS (APCI-) *m/z* 446 [M-H]$^-$.

Ví dụ 3B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axit trifloroaxetic (1 mL, 12,98 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 3A (20 mg, 0,043 mmol) và trong diclorometan (2 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, 0,019 mmol, hiệu suất 27%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,34 (ddd, J = 12,7, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 1,95 (dq, J = 12,7, 9,4 Hz, 1H); MS (APCI-) *m/z* 363 [M-H]$^-$.

Ví dụ 4: 8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl

propan-2-ylcarbamat (Hợp chất 103)

Ví dụ 4A: 6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl propan-2-ylcarbamat

Thêm 4-dimetylaminopyridin (4,86 mg, 0,040 mmol) và isopropyl isoxyanat (22,00 mg, 0,258 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (80 mg, 0,199 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng, tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (48 mg, 0,098 mmol, hiệu suất 49,5%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 5H), 5,27 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^-$) *m/z* 486 [M–H]$^+$.

Ví dụ 4B: 8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl propan-2-ylcarbamat

Thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (1 M, 0,517 mL, 0,517 mmol) trong diclorometan vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 4A (42 mg, 0,086 mmol) và pentametylbenzen (63,9 mg, 0,431 mmol) trong diclorometan (2 mL) làm lạnh đến -78°C trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng HCl 2N (0,5 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế sử dụng cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-70%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 0,070 mmol, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,59 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 11,2, 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^-$) *m/z* 396 [M–H]$^+$.

Ví dụ 5: 5-(9-floro-7-hydroxynaphto[2,1-b]furan-8-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 104)

Ví dụ 5A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2,2-dimetoxyetoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 2-bromo-1,1-dimetoxyetan (420 mg, 2,485 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (500 mg, 1,243 mmol) và xesi cacbonat (891 mg, 2,73 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5 mL). Khuấy phản ứng ở 75°C trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô với đất điatomit, CH_3OH 15% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục (475 mg, 0,968 mmol, hiệu suất 78%) ở dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 6,6, 1,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,75 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,38 (s, 6H); MS (APCI-) *m/z* 489 $[M-H]^-$.

Ví dụ 5B: 5-[7-(2,2-dimetoxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 5A (475 mg, 0,968 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (10 mL) vào Pd 5% ẩm/C (475 mg, 2,080 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hastelloy C 20 mL và khuấy trong 15 phút trong môi trường khí hydro áp suất 50 psi ở 25°C. Lọc hỗn hợp này, và cho vật liệu thô qua sắc ký cột (SiO_2 nạp khô với đất điatomit, CH_3OH 15% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục (182 mg, 0,455 mmol, hiệu suất 47%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,50 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,74 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 3,37 (s, 6H); MS (APCI-) *m/z* 398 $[M-H]^-$.

Ví dụ 5C: 5-(9-floro-7-hydroxynaphto[2,1-b]furan-8-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 5B (30 mg, 0,075 mmol) và axit trifloroaxetic (1 mL, 12,98 mmol) trong diclorometan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,036 mmol, hiệu suất 48%) ở dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 3,8, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H); MS (APCI-) *m/z* 334 $[M-H]^-$.

Ví dụ 6: 5-{7-[2-(azetidin-1-yl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 105)

Ví dụ 6A: 5-{7-[2-(azetidin-1-yl)etoxy]-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (121 mg, 0,3 mmol), 1-(2-cloroetyl)azetidin, axit clohydric (94 mg, 0,600 mmol), xesi cacbonat (391 mg, 1,20 mmol) và trietylamin (100 mg, 0,990 mmol) trong dimetylformamit (0,8 mL) ở 70°C trong 1,5 giờ. Lọc dung dịch này và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclorometan, sau đó bằng diclorometan/metanol (7:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 0,072 mmol, hiệu suất 24%) ở dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,28 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,01 (t, J = 8 Hz, 4H), 2,31 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 484 [M-H]$^-$.

Ví dụ 6B: 5-{7-[2-(azetidin-1-yl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (0,700 mL, 0,700 mmol, 1,0 M trong diclorometan) vào sản phẩm của Ví dụ 6A (0,034 g, 0,07 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,031 g, 0,210 mmol) trong diclorometan (2 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 40 phút. Thêm metanol (3 mL) vào ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong áp suất giảm. Rửa các chất rắn thu được bằng heptan (5 mL × 4), sau đó hòa tan trong metanol (0,5 mL) và *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Tinh chế vật liệu này bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 5-100% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,051 mmol, hiệu suất 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,54 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,05 (br s, 1H), 4,28 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,08 (t, J = 8 Hz, 4H), 2,33 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 394 [M–H]$^-$.

Ví dụ 7: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-metoxy(4-^{2}H)naphtalen-2-yl](4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 106)

Thêm natri hydrua (0,061 g, 1,532 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào huyền phù được khuấy chứa sản phẩm của Ví dụ 25G (0,10 g, 0,306 mmol) trong metanol được đoteri hóa (metanol-d_4, 99,5%-D) (3,06 mL). Tất cả các chất rắn đi vào dung dịch, và sau đó gia

nhiệt hỗn hợp này đến 60°C. Sau 72 giờ, quá trình làm giàu đơteri hoàn thành như được đánh giá bằng ^{1}H NMR. Loại bỏ các chất dễ bay hơi, và xử lý dung dịch này bằng DCl trong D_2O (1,839 mL, 1,839 mmol, dung dịch 1N) và etyl axetat (3 mL). Lắc các lớp trong lọ và phân tách, và cô lớp hữu cơ trong áp suất giảm. Phân tách phần cặn hữu cơ thu được giữa lớp dimetyl sulfoxit:metanol (2 mL 1:1) và lớp heptan (1 mL) để loại bỏ dầu khoáng còn lại bất kỳ trước khi tinh chế. Phần tách các lớp và tinh chế lớp dimetyl sulfoxit:metanol bằng HPLC pha đảo [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (150 mm × 30 mm); 3-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) trong 17 phút ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút] thu được chất rắn màu trắng mà được hòa tan trong D_2O:CH_3CN (2 mL, 1:1). Làm lạnh đông dung dịch này bằng đá khô và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột mịn màu trắng (19,9 mg, 0,060 mmol, hiệu suất 19,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H); MS (APCI$^-$) m/z 328 [M-H]$^-$.

Ví dụ 8: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(metylamino)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 107)

Trong lọ dung tích 4 mL có nắp vặn vách ngăn, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,1 g, 0,215 mmol), natri *tert*-butoxit (0,062 g, 0,645 mmol), chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (5,84 mg, 6,45 µmol), và BrettPhos (3,46 mg, 6,45 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là 1,4-dioxan (2 mL) và dung dịch chứa metylamin trong tetrahydrofuran (0,215 mL, 2 M, 0,430 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (1 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(metylamino)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, dầu nhớt màu cam, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) m/z 414 [M-H]$^-$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (1,29 mL, 1 M, 1,29 mmol) vào huyền phù chứa chất trung gian thô, 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(metylamino)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trong diclorometan (2

mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh, và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (0,5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thô trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA (30 mm × 75 mm) có gradien của axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1,0 phút A 5%, 1,0-8,5 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,5-11,5 phút A 100%, 11,5-12,0 phút gradien tuyến tính A 95-5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0136 g, 0,040 mmol, hiệu suất 18,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,93 – 5,80 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,76 – 2,72 (m, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 324 [M-H]$^-$.

Ví dụ 9: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(piperidin-4-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 108)

Thêm xesi cacbonat (0,243 g, 0,0,746 mmol) ở dạng chất rắn vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (0,1 g, 0,249 mmol) và *tert*-butyl 4-(2-bromoetyl)piperidin-1-carboxylat (0,145 g, 0,497 mmol) trong dimetylformamit (1 mL), và gia nhiệt huyền phù thu được đến 60°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng axit clohydric 2M (1 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 1 mL). Chiết lại các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng etyl axetat (1 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được *tert*-butyl 4-(2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)piperidin-1-carboxylat, gel sẫm màu, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 612 [M-H]$^-$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,49 mL, 1 M, 2,49 mmol) vào huyền phù chứa chất trung gian thô, *tert*-butyl 4-(2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)piperidin-1-carboxylat,

trong diclorometan (2 mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh, và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (0,5 mL), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng nâu. Hòa tan chất rắn thô trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18(2) 250 × 30 mm, tốc độ dòng 100 mL/phút, 5-95% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni axetat 0,010 M trong nước)]. Tinh chế tiếp sản phẩm đã tinh chế qua HPLC bằng cách nghiền nhỏ với hỗn hợp 50% thể tích/thể tích của diclorometan và axetonitril (3 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,066 g, 0,155 mmol, hiệu suất 64,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 3H), 1,34 (td, J = 12,9, 12,1, 8,7 Hz, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 422 [M-H]$^-$.

Ví dụ 10: 5-(1-floro-7-{[3-floro-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 109)

Ví dụ 10A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[3-floro-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm (*E*)-diazen-1,2-diylbis(piperidin-1-ylmetanon) (219 mg, 0,870 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (100 mg, 0,249 mmol) và (3-floro-1-isopropylpyrolidin-3-yl)metanol (120 mg, 0,746 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (5 mL) ở 0°C. Sục phản ứng này bằng khí N_2 ở 0°C trong 5 phút tiếp theo là bổ sung tri-*n*-butylphosphin (0,215 mL, 0,870 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 45°C trong 14 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô với đất điatomit, metanol 10% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 0,044 mmol, hiệu suất 18%) ở dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,30 (vạch rộng, 1H), 4,24 (vạch rộng, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,06 - 2,77 (m, 4H), 2,23 - 1,98 (m, 2H), 1,46 - 1,37 (vạch rộng, 1H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 6H); MS (APCI-) *m/z* 454,13 [M-$CH_2C_6H_5$-H]$^-$, 544 [M-H]$^-$.

Ví dụ 10B: 5-(1-floro-7-{[3-floro-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-3-

hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục sản phẩm của Ví dụ 10A (22 mg, 0,040 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (17,93 mg, 0,121 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (5 mL) vào, và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,121 mL, 0,121 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng ở -77°C bằng diclorometan:metanol= 9:1 (0,5 mL), và sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm).; 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,30 (vạch rộng, 1H), 4,24 (vạch rộng, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,06 - 2,77 (m, 4H), 2,23 - 1,98 (m, 2H), 1,46 - 1,37 (vạch rộng, 1H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 6H); MS (APCI-) *m/z* 454,13 $[M-H]^-$.

Ví dụ 11: 5-{1-floro-7-[(3-floropyrolidin-3-yl)metoxy]-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 110)

Ví dụ 11A: tert-butyl 3-({[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)-3-floropyrolidin-1-carboxylat

Thêm (*E*)-diazen-1,2-diylbis(piperidin-1-ylmetanon) (219 mg, 0,870 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (100 mg, 0,249 mmol) và *tert*-butyl 3-floro-3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (163 mg, 0,746 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (5 mL) ở 0°C. Sục phản ứng này bằng khí N_2 ở 0°C trong 5 phút tiếp theo là bổ sung tri-*n*-butylphosphin (0,215 mL, 0,870 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 45°C trong 14 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô với đất điatomit, metanol 10% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (48 mg, 0,080 mmol, hiệu suất 32%). MS (APCI-) *m/z* 602 $[M-H]^-$.

Ví dụ 11B: 5-{1-floro-7-[(3-floropyrolidin-3-yl)metoxy]-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục sản phẩm của Ví dụ 11A (45 mg, 0,075 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (33,2 mg, 0,224 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (5 mL) vào, và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C

và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,224 mL, 0,224 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng ở -77°C bằng diclorometan:metanol= 9:1 (0,5 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 29%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,63 (d, J = 69,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,57 - 4,41 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,73 - 3,48 (m, 4H), 2,43 - 2,20 (m, 2H); MS (APCI-) *m/z* 411,89 $[M-H]^-$.

Ví dụ 12: 5-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}pentannitril (Hợp chất 111)

Ví dụ 12A: 5-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}pentannitril

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (100 mg, 0,249 mmol), xesi cacbonat (162 mg, 0,497 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, 0,165 mmol, hiệu suất 67%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H); MS ($APCI^-$) *m/z* 482 $[M-H]^+$.

Ví dụ 12B: 5-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}pentannitril

Thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (1 M, 0,931 mL, 0,931 mmol) trong diclorometan vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 12A (75 mg, 0,155 mmol) và pentametylbenzen (115 mg, 0,776 mmol) trong diclorometan (2 mL) làm lạnh đến -78°C trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng HCl 2N (0,5 mL). Sau đó chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm

C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 0,102 mmol, hiệu suất 65,6%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm10,27 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,87 (dq, J = 8,5, 6,4 Hz, 2H), 1,76 (dq, J = 9,9, 7,1 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 392 $[M-H]^+$.

Ví dụ 13: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 112)

Ví dụ 13A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (84 mg, 0,2 mmol), 1-(2-cloroetyl)piperidin (94 mg, 0,640 mmol), và xesi cacbonat (235 mg, 0,720 mmol) trong dimetylformamit (1 mL) ở 75°C trong 2 giờ. Lọc dung dịch này và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclorometan, sau đó bằng diclorometan/metanol (10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, 0,127 mmol, hiệu suất 63%) ở dạng chất rắn. MS (ESI$^+$) *m/z* 514 $[M+H]^+$.

Ví dụ 13B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (1168 µL, 1,168 mmol, 1,0 M trong diclorometan) vào sản phẩm của Ví dụ 13A (60 mg, 0,117 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (55,4 mg, 0,374 mmol) trong diclorometan (2 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 40 phút. Thêm metanol (3 mL) vào ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó cô trong áp suất giảm. Rửa chất rắn này bằng heptan (4 × 5 mL), sau đó hòa tan trong metanol (0,5 mL) và *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Tinh chế vật liệu thô bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 5-100% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,071 mmol, hiệu suất 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,52 (br s, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,05 (br s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,47 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 422 $[M-H]^-$.

Ví dụ 14: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 113)

Ví dụ 14A: tert-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat

Thêm *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-carboxylat (381 mg, 1,290 mmol) và natri cacbonat (1,290 mL, 2,58 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1G trong dioxan (5 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (99 mg, 0,086 mmol) vào, và sục hỗn hợp phản ứng bằng N_2 trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C qua đêm. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua sắc ký cột (nạp khô với đất điatomit, CH_3OH 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục (346 mg, 0,625 mmol, hiệu suất 73%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,75 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 6,59 - 6,52 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,47 (d, J = 10,6 Hz, 9H); MS (APCI-) *m/z* 551 [M-H]$^-$.

Ví dụ 14B: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axit 2,2,2-trifloroaxetic (1 mL, 3,61 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 14A (100 mg, 0,181 mmol) trong diclorometan (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, 0,132 mmol, hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,86 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,27 (m, 5H), 6,60 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,50 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 4,19 (dt, J = 5,0, 2,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H); MS (APCI-) *m/z* 452 [M-H]$^-$.

Ví dụ 14C: 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xyclopropansulfonyl clorua (0,071 mL, 0,582 mmol) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là *N,N*-diisopropyletylamin (0,102 mL, 0,582 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 14B (88 mg, 0,194 mmol) trong diclorometan (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm,

và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô với đất điatomit, CH_3OH 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục (77 mg, 0,138 mmol, hiệu suất 71%) ở dạng chất rắn màu be. MS (APCI-) *m/z* 555 $[M-H]^-$.

Ví dụ 14D: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 14C (66 mg, 0,118 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (52,6 mg, 0,355 mmol) trong diclorometan (5 mL) bằng khí nitơ trong 5 phút. Làm lạnh dung dịch này đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,355 mL, 0,355 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng ở -77°C bằng diclorometan:metanol= 2:1 (0,5 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, 0,053 mmol, hiệu suất 45%) ở dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,87 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,46 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 2H), 4,29 (dt, J = 6,9, 3,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 0,97 (dt, J = 5,4, 2,8 Hz, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 2H); MS (APCI-) *m/z* 465 $[M-H]^-$.

Ví dụ 15: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(piperidin-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 114)

Thêm xesi cacbonat (0,311 g, 0,954 mmol) ở dạng chất rắn vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (0,1 g, 0,238 mmol) và *tert*-butyl 4-(2-bromometyl)piperidin-1-carboxylat (0,133 g, 0,477 mmol) trong dimetylformamit (1 mL), và gia nhiệt huyền phù thu được đến 60°C. Sau 3,5 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng axit clohydric 2M (1 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 1 mL). Chiết lại các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng etyl axetat (1 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong áp suất giảm thu được *tert*-butyl 4-({[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)piperidin-1-carboxylat mà được sử dụng

trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 598 [M-H]$^-$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,38 mL, 1 M, 2,38 mmol) vào huyền phù chứa *tert*-butyl 4-({[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)piperidin-1-carboxylat trong diclorometan (2 mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol khan (0,5 mL), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng nâu. Tạo huyền phù chất rắn thô trong etyl axetat (5 mL) và nghiền bằng sóng âm trong 30 giây thu được huyền phù. Gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat (2 mL). Hòa tan chất rắn này trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 3-30% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,066 g, 0,155 mmol, hiệu suất 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,90 (td, J = 12,8, 3,0 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 14,6, 3,5 Hz, 2H), 1,58 – 1,37 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 408 [M-H]$^-$.

Ví dụ 16: 5-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-3,3-dimetylpentannitril (Hợp chất 115)

Ví dụ 16A: 5-bromo-3,3-dimetylpentannitril

Thêm từng giọt clorosulfonyl isoxyanat (0,208 mL, 2,391 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-bromo-3,3-dimetylpentanoic (0,5 g, 2,391 mmol), trong diclorometan (10 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 40°C. Sau 2 giờ, ngừng thoát khí, và làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C. Thêm từ từ *N,N*-Diisopropyletylamin vào qua ống thông sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới 7°C. Sau đó làm ấm dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng natri bisulfat 1M (5 mL), và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 5 mL), và làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không thu được dầu màu cam. Hòa tan

dầu thô trong hỗn hợp 50% thể tích/thể tích của các heptan và etyl axetat (5 mL), và rửa dung dịch thu được bằng natri cacbonat 1M (2 × 5 mL), tiếp theo là nước muối (2 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, và lọc qua silica (2 g). Rửa chất rắn này bằng các heptan (5 mL), và cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,33 g, 1,73 mmol, hiệu suất 72,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,43 – 3,29 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,10 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 117,72, 44,58, 34,22, 30,67, 26,39.

Ví dụ 16B: 5-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-3,3-dimetylpentannitril

Thêm xesi cacbonat (0,243 g, 0,746 mmol) ở dạng chất rắn vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (0,050 g, 0,125 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 16A (0,047 g, 0,249 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL), và gia nhiệt huyền phù thu được đến 60°C. Sau 3 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng axit clohydric 2N (1 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 1 mL). Chiết lại các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng etyl axetat (1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-3,3-dimetylpentannitril mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 510 [M-H]$^-$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (0,75 mL, 1 M, 0,75 mmol) vào huyền phù chứa 5-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-3,3-dimetylpentannitril trong diclorometan (2 mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol khan (0,5 mL), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng nâu. Hòa tan phần cặn trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 75 mm) có gradien của axetonitril (A) và

amoni axetat 10 mM trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1,0 phút A 5%, 1,0-8,5 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,5-11,5 phút A 100%, 11,5-12,0 phút gradien tuyến tính A 95-5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0100 g, 0,023 mmol, hiệu suất 18,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,66 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 420 [M-H]$^-$.

Ví dụ 17: 5-{7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 116)

Trong lọ dung tích 4 mL có nắp vặn vách ngăn, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,1 g, 0,215 mmol), natri *tert*-butoxit (0,062 g, 0,645 mmol), chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (5,84 mg, 6,45 µmol), và BrettPhos (3,46 mg, 6,45 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là 1,4-dioxan (2 mL) và 3,3-dimetylbutan-1-amin (0,044 g, 0,430 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (1 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 484 [M-H]$^-$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (1,29 mL, 1 M, 1,29 mmol) vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô trong diclorometan (2 mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (0,5 mL), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu. Hòa tan sản phẩm thô trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2)

5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 75 mm) có gradien của axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1,0 phút A 5%, 1,0-8,5 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,5-11,5 phút A 100%, 11,5-12,0 phút gradien tuyến tính A 95-5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0165 g, 0,040 mmol, hiệu suất 18,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,44 (dd, J = 9,1, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,07 (dt, J = 10,4, 5,2 Hz, 2H), 1,57 – 1,49 (m, 2H), 0,97 (s, 9H); MS (ESI$^-$) *m/z* 394 $[M-H]^-$.

Ví dụ 18: 5-(1,4-difloro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 117)

Ví dụ 18A: 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1,4-difloronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm Selectfluor® (256 mg, 0,724 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1F (300 mg, 0,603 mmol) trong dimetylformamit (6,73 mL), và gia nhiệt dung dịch màu vàng nhạt đồng nhất đến 65°C. Sau 90 phút, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và dập tắt chất oxy hóa dư bằng dung dịch chứa natri thiosulfat pentahydrat (404 mg, 1,63 mmol) trong nước (3,3 mL). Sau khi khuấy trong 15 phút, thêm nước (10 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (2 × 10 mL) và nước muối (1 × 10 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromo-1,4-difloronaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat ở dạng dầu nhớt màu cam mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS (APCI$^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch chứa natri metoxit (207 µL, 0,905 mmol) (25 % trọng lượng trong metanol) vào dung dịch chứa metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromo-1,4-difloronaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat từ phản ứng trước trong tetrahydrofuran (2,69 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua ống thông, và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút, dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (3 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (3 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước (2 × 1 mL), amoni clorua bão hòa trong nước (2 × 1 mL) và nước muối (1 × 1 mL) sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký cột nhanh (24 g SiO_2, CH_2Cl_2 đến metanol 10%/CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục cùng với các tạp chất nhỏ, không thể tách được. Sản phẩm này được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS (APCI$^+$) *m/z* 484 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18B: 5-[3-(benzyloxy)-1,4-difloro-7-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đặt hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 18A (301 mg, 0,623 mmol), RockPhos Pd G3 (16,1 mg, 0,019 mmol), và xesi cacbonat (609 mg, 1,87 mmol) trong chân không và khuấy trong 5 phút, sau đó điền đầy bình này bằng khí nitơ và thêm hỗn hợp được điều chế trước chứa *N,N*-dimetylformamit (3,11 mL) và metanol khan (126 µL, 3,11 mmol) vào. Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 80°C. Sau 15 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng cách bổ sung từ từ axit clohydric 1M (5 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (5 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 5 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được dầu nhớt, sẫm màu. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký cột nhanh (12 g SiO_2, CH_2Cl_2 đến metanol 10%/CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục cùng với các tạp chất nhỏ, không thể tách được. Sản phẩm này được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS ($APCI^+$) *m/z* 435 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18C: 5-(1,4-difloro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm mát hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 18B (38,7 mg, 0,089 mmol) và pentametylbenzen (39,6 mg, 0,267 mmol) trong diclorometan (445 µL) đến nhiệt độ bên trong bằng –76°C trong môi trường khí nitơ khô. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch bo triclorua 1M (178 µL, 0,178 mmol) trong CH_2Cl_2 vào trong 15 phút, để không làm tăng nhiệt độ bên trong quá –72°C. Sau 15 phút, dập tắt phản ứng ở –75°C bằng CH_2Cl_2/metanol (10:1, 230 µL) thông qua bộ chuyển tiếp bằng ống thông trong khí nitơ. Sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không thu được chất rắn màu nâu mà được tinh chế thông qua HPLC (cột Phenomenex® Luna® 10 µM C18(2) 100 Å, AXIA™ (00G-4253-U0-AX), 250 × 300 mm, tốc độ dòng 50 mL/phút, 5–95% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni axetat 0,025 M trong nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,3 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 34%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 7,84 (dd, J= 9,3, 1,4 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H); MS (ESI^-) *m/z* 343 $[M–H]^-$.

Ví dụ 19: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[($^2H_3$)metyloxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 118)

Ví dụ 19A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[($^2H_3$)metyloxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (200 mg, 0,497 mmol), iodometan-d_3 (68,4 mg, 0,472 mmol), và xesi cacbonat (324 mg, 0,994 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-75%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, 0,143 mmol, hiệu suất 28,8%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (dt, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,48 (s, 2H); MS (APCI-) *m/z* 418 $[M-H]^-$.

Ví dụ 19B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[($^2H_3$)metyloxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (0,801 mL, 0,801 mmol) trong diclorometan vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 19A (56 mg, 0,134 mmol) và pentametylbenzen (99 mg, 0,668 mmol) trong diclorometan (2 mL) làm lạnh đến -78°C trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng HCl 2N (0,5 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa các phân đoạn hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,091 mmol, hiệu suất 68,2%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (dt, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,48 (s, 2H); MS (APCI-) *m/z* 328 $[M-H]^-$.

Ví dụ 20: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-metoxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 119)

Ví dụ 20A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(2-metoxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (97 mg, 0,24 mmol), 1-bromo-2-metoxyetan (66,7 mg, 0,480 mmol) và xesi cacbonat (180 mg, 0,552 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,8 mL) ở 75°C trong 40 phút. Lọc dung dịch này và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclorometan, sau đó bằng diclorometan:metanol (10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 0,217 mmol, hiệu suất 90%) ở dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 459 [M–H]$^-$.

Ví dụ 20B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-metoxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (869 µl, 0,869 mmol, 1,0 M trong diclorometan) vào sản phẩm của Ví dụ 20A (100 mg, 0,217 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (97 mg, 0,652 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 40 phút. Thêm metanol (5 mL) vào ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô trong áp suất giảm. Rửa chất rắn thu được bằng heptan (5 mL × 4), và sau đó hòa tan trong metanol (0,5 mL) và *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 5-100% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 0,095 mmol, hiệu suất 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,27 (br s, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,03 (br s, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 369 [M-H]$^-$.

Ví dụ 21: 4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2,2-dimetylbutannitril (Hợp chất 120)

Ví dụ 21A: 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2,2-dimetylbutannitril

Thêm natri hydrua (21,87 mg, 0,547 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong ba phần vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (100 mg, 0,249 mmol) trong dimetylformamit (3 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút cho đến khi không quan sát thấy sự thoát khí. Thêm từ từ dung dịch chứa 4-bromo-2,2-dimetylbutannitril (96 mg, 0,547 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt

độ trong phòng. Thêm metanol (2 mL) vào, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, CH_3OH 10% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, 0,131 mmol, hiệu suất 53%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,26 (m, 5H), 7,20 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); MS (APCI-) *m/z* 496 $[M-H]^-$.

Ví dụ 21B: 4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2,2-dimetylbutannitril

Sục sản phẩm của Ví dụ 21A (56 mg, 0,113 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (50,1 mg, 0,338 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (5 mL) vào, và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,338 mL, 0,338 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng ở -77°C bằng diclorometan:metanol= 2:1 (1 mL), và sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 61%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,68 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); MS (APCI-) *m/z* 405 $[M-H]^-$.

Ví dụ 22: 5-{7-[2-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 121)

Ví dụ 22A: 2-{3-[(tert-butoxycacbonyl)amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl}etyl metansulfonat

Thêm metansulfonyl clorua (0,180 g, 1,575 mmol) trong diclorometan (1 mL) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl (3-(2-hydroxyetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (0,341 g, 1,5 mmol) và trietylamin (0,304 g, 3,00 mmol) trong diclorometan (4 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng diclorometan (60 mL) và rửa bằng nước (20 mL × 2). Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (460 mg, 1,50 mmol, hiệu

suất 100%) ở dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,39 (br s, 1H), 4,16 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,89 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,81 (s, 6H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 250 [M - *tert*-Bu + H]$^+$.

Ví dụ 22B: tert-butyl [3-(2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl]carbamat

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (62,8 mg, 0,15 mmol), sản phẩm của Ví dụ 22A (110 mg, 0,360 mmol) và xesi cacbonat (161 mg, 0,495 mmol) trong dimetylformamit (1 mL) ở 75°C trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclorometan, sau đó diclorometan/metanol (20:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, 0,11 mmol, hiệu suất 74%) ở dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5,21 (br s, 2H), 4,10 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,93 (br s, 2H), 2,00 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI$^-$) *m/z* 626 [M – H]$^-$.

Ví dụ 22C: 5-{7-[2-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)etoxy]-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 22B (88 mg, 0,144 mmol) và axit trifloroaxetic (1148 mg, 10,07 mmol) trong diclorometan (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclorometan, sau đó bằng diclorometan/metanol (7:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (90 mg, 0,144 mmol, hiệu suất 100%) ở dạng muối trifloroaxetat. MS (ESI$^+$) *m/z* 512 [M + H]$^+$.

Ví dụ 22D: 5-{7-[2-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (1535 µL, 1,535 mmol, 1,0 M trong diclorometan) vào sản phẩm của Ví dụ 22C (80 mg, 0,128 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (76 mg, 0,512 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút, sau đó 0°C trong 20 phút. Thêm metanol (6 mL) vào ở 0°C. Bỏ bể nước đá, và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong áp suất giảm. Rửa chất rắn thu được bằng heptan (5 mL × 4) và diclorometan (2 mL × 4) và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclorometan, sau đó bằng diclorometan/metanol (5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (32 mg, 0,076 mmol, hiệu suất 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 8,77 9br s, 2H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,14 (br s, 2H), 4,09 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,04 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,94 (s, 6H); MS (ESI^-) *m/z* 420 $[M-H]^-$.

Ví dụ 23: 5-(7-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 122)

Trong lọ dung tích 4 mL có nắp vặn vách ngăn, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,1 g, 0,215 mmol), natri *tert*-butoxit (0,062 g, 0,645 mmol), chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (5,84 mg, 6,45 µmol), và BrettPhos (3,46 mg, 6,45 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là 1,4-dioxan (2 mL) và *N,N*-dimetyletylendiamin (0,047 mL, 0,430 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (1 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-[3-(benzyloxy)-7-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^-$) *m/z* 471 $[M-H]^-$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,15 mL, 1 M, 2,15 mmol) vào huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trong diclorometan (2 mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (0,5 mL), và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, thu được huyền phù. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc, sau đó rửa bằng etyl axetat (2 × 1 mL) tiếp theo là hỗn hợp 50% thể tích/thể tích của axetonitril và etyl axetat (1 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50°C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0524 g, 0,125 mmol, hiệu suất 58,7%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,25 (br s, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 5,9 Hz, 2H),

2,83 (s, 6H); MS (ESI^-) *m/z* 381 $[M-H]^-$.

Ví dụ 24: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)(4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 123)

Ví dụ 24A: metyl {[3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}($^2H_2$)axetat

Thêm metyl bromoaxetat-2,2-d_2 (0,452 mL, 4,77 mmol) với 0,5 đương lượng của D_2O (0,032 mL, 1,592 mmol) vào huyền phù được khuấy chứa sản phẩm của Ví dụ 25C (889,2 mg, 3,18 mmol) và kali cacbonat (880 mg, 6,37 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (8 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Dập tắt phản ứng bằng axit axetic-d_4 10% trong D_2O (3 mL) và sau đó pha loãng bằng etyl axetat (50 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (3 × 50 mL) và nước muối (1 × 50 mL) và làm khô bằng Na_2CO_3. Lọc hỗn hợp này và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS ($APCI^+$) *m/z* 354 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24B: metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}($^2H_2$)axetat

Thêm *N*-floro-*N*-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit (0,169 g, 0,535 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm của Ví dụ 24A (0,180 g, 0,509 mmol) trong tetrahydrofuran (5,1 mL). Sau 2 giờ, thêm Na_2SO_3 (200 mg) vào, và khuấy huyền phù này trong 30 phút. Loại bỏ tetrahydrofuran trong dòng khí N_2, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, etyl axetat 0-50% trong các heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,160 g, 0,431 mmol, 85%). MS ($APCI^+$) *m/z* 372 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24C: metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl][(tert-butoxycacbonyl)sulfamoyl]amino}($^2H_2$)axetat

Nạp CH_2Cl_2 (5 mL) vào lọ nhấp nháy dung tích 20mL đã làm khô bằng nhiệt được trang bị que khuấy tiếp theo là clorosulfonyl isoxyanat (0,075 mL, 0,859 mmol) trong khí nitơ. Sau đó, thêm từng giọt 2-metylpropan-2-(^2H)ol (0,083 mL, 0,859 mmol) vào trong 10 phút và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch mới điều chế chứa sản phẩm của Ví dụ 24B (160 mg, 0,430 mmol) và trietylamin (0,180 mL, 1,289 mmol) trong diclorometan (3 mL) vào trong 2 phút. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó loại bỏ hầu hết dung môi trong dòng khí N_2 và thêm 2 mL toluen vào. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, etyl axetat 0-50% trong các heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,180 g, 0,327 mmol, 76%). MS ($APCI^+$) *m/z* 451 $[M-CO_2C(CH_3)_3+H]^+$, 495 $[M-C(CH_3)_3+H]^+$, 569 $[M+H_2O+H]^+$.

Ví dụ 24D: metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}($^2H_2$)axetat

Thêm từng giọt axit trifloroaxetic-*d* (0,381 mL, 4,90 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm của Ví dụ 24C (0,18 g, 0,327 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ môi trường. Sau 1 giờ, loại bỏ tất cả các chất dễ bay hơi, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, etyl axetat 0-100% trong các heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,132 g, 0,293 mmol, 90%). MS ($APCI^+$) *m/z* 451 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24E: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl](4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trước phản ứng, dung dịch ~1N mới điều chế chứa DCl thu được bằng cách hòa tan 265 uL dung dịch DCl 35% (trọng lượng trong D_2O) trong D_2O lên tới 3 mL. Cho sản phẩm của Ví dụ 24D (0,02 g, 0,044 mmol) hấp thụ trong metanol được đoteri hóa (1 mL) thu được huyền phù. Thêm từ từ natri hydrua (8,79 mg, 0,220 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng; dung dịch này trở nên đồng nhất và có màu vàng nhạt. Gia nhiệt dung dịch này đến 60°C và khuấy trong 30 phút. Dập tắt cẩn thận hỗn hợp phản ứng bằng 1 mL DCl trong D_2O (~1M), và thêm etyl axetat (1 mL) vào. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013 g, 0,031 mmol, 70,7%). MS ($APCI^+$) *m/z* 419 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24F: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)(4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 24E (0,121 g, 0,289 mmol) trong diclorometan (5 mL) và thêm 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,129 g, 0,868 mmol) vào. Làm lạnh hỗn hợp này đến -78°C và khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung từng giọt bo triclorua (0,636 mL, 0,636 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút và thêm từ từ metanol-d_4 (0,125 g, 3,47 mmol) trong diclorometan (0,75 mL) xuống thành lọ. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, và bỏ bể đá khô. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường (chất rắn màu trắng kết tủa khỏi dung dịch) và khuấy trong 30 phút. Loại bỏ dung môi trong dòng khí N_2, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (150 mm × 30 mm); 3-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) trong 17 phút ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút] thu được sản phẩm mà được hòa tan trong CH_3CN:D_2O (1:1, 4 mL) và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng (44,7 mg, 0,136 mmol, 47%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm7,67 (d, *J*

= 9,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); MS (APCI$^-$) m/z 327 $[M-H]^-$.

Ví dụ 25: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 124)

Ví dụ 25A: benzyl 3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-carboxylat

Khuấy nhanh hỗn hợp chứa axit 3-hydroxy-7-metoxy-2-naphtoic (75 g, 344 mmol) và xesi cacbonat (336 g, 1031 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (687 mL) trong 5 phút ở 23°C. Sau đó, thêm benzyl bromua (84 mL, 705 mmol) vào. Sau 90 phút, đổ hỗn hợp này vào H_2O (1 L) và chiết bằng etyl axetat (4 × 300 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được chất rắn màu nâu. Gom chất rắn thô bằng cách lọc, tạo huyền phù đặc với *tert*-butyl metyl ete/các heptan (1:2, 3 × 100 mL), sau đó làm khô trong chân không (12 mbar) ở 40°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (122,5 g, 307 mmol, hiệu suất 89%) ở dạng chất rắn màu be. MS (APCI$^+$) m/z 399 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25B: axit 3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-carboxylic

Thêm natri hydroxit 6M trong nước (154 mL, 922 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 25A (122,5 g, 307 mmol) trong metanol (780 mL). Khuấy huyền phù đặc không đồng nhất, màu nâu bằng máy khuấy cơ khí trên đỉnh và gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 68°C. Sau 15 phút, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá, và thêm HCl 6M (250 mL) vào trong 5 phút. Gom chất rắn màu trắng nhờ bằng cách lọc, rửa bằng H_2O (3 × 500 mL), và làm khô đến trọng lượng không đổi trong chân không ở 65°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (84,1 g, 273 mmol, hiệu suất 89%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (APCI$^+$) m/z 309 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25C: 3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-amin

Thêm trietylamin (40,3 mL, 289 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 25B (84,1 g, 273 mmol), trong toluen (766 mL) và *tert*-butanol (766 mL). Gia nhiệt dung dịch đồng nhất màu đen đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 80°C trong khí nitơ, và thêm từng giọt diphenyl phosphorazidat (62,2 mL, 289 mmol) vào trong 90 phút với toàn bộ phản ứng đằng sau màn chắn chống nổ. Sau 5 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng H_2O (1,5 L), và chiết bằng etyl axetat (3 × 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được 180,1 g chất rắn màu nâu sẫm. Chất rắn này được mang đi thủy phân mà

không cần tinh chế thêm.

Thêm dietylentriamin (475 mL, 4,40 mol) vào chất trung gian thô. Gia nhiệt huyền phù không đồng nhất đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 130°C trong khí nitơ, vào lúc đó dung dịch màu cam sẫm đồng nhất tạo thành. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá, và thêm từ từ H_2O (1,5 L) vào trong 3 phút, dẫn đến kết tủa chất rắn màu vàng và sự tỏa nhiệt đồng thời đến nhiệt độ bên trong bằng 62°C. Khi làm mát huyền phù không đồng nhất đến nhiệt độ trong phòng, hòa tan chất rắn thô trong CH_2Cl_2 (1,5 L), và phân tách các lớp. Chiết lại lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3 × 150 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được 78,8 g chất rắn màu cam. Tạo huyền phù đặc chất rắn này với isopropanol (50 mL), gom bằng cách lọc, tạo huyền phù đặc lại với isopropanol (1 × 50 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 35°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (60,12 g, 215 mmol, hiệu suất 79% qua hai bước) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (APCI$^+$) *m/z* 280 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25D: metyl {[3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm metyl 2-bromoaxetat (30,1 mL, 318 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 25C (59,2 g, 212 mmol) và kali cacbonat (58,6 g, 424 mmol) trong dimetylformamit (363 mL) và H_2O (1,91 mL, 106 mmol). Khuấy mạnh huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong hỗn hợp bằng 60°C. Sau 70 phút, làm mát huyền phù này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng H_2O (600 mL) và etyl axetat (500 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 300 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 60 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để thu được 104,3 g chất rắn màu be nhạt. Nghiền nhỏ chất rắn này với các heptan (200 mL). Gom chất rắn màu be thu được bằng cách lọc, rửa bằng các heptan khác (2 × 30 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 35°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (72,27 g, 206 mmol, hiệu suất 97%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (APCI+) *m/z* 352 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25E: metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm tetrahydrofuran (THF) (854 mL) vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 25D (30,0 g, 85 mmol) và *N*-florobenzensulfonimit (26,9 g, 85 mmol), và khuấy dung dịch đồng nhất màu vàng thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 90 phút, dập tắt chất oxy hóa dư bằng cách bổ sung dung dịch chứa natri thiosulfat pentahydrat (10,59 g, 42,7 mmol) trong nước

(150 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm etyl axetat (600 mL) vào, tách lớp nước, và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch chứa natri cacbonat (18,10 g, 171 mmol) trong nước (30 mL), tiếp theo là nước:nước muối (1:1, 1 × 20 mL). Làm khô phân đoạn hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được chất rắn màu vàng/cam sáng. Nghiền nhỏ các chất rắn này với *tert*-butyl metyl ete (300 mL), gom bằng cách lọc, và rửa bánh lọc (*N*-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit) bằng *tert*-butyl metyl ete (2 × 100 mL). Cô dịch lọc thu được 34,6 g dầu màu đỏ sẫm mà tinh chế bằng sắc ký nhanh (750 g SiO_2, các heptan đến etyl axetat 20%/các heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,07 g, 43,5 mmol, hiệu suất 51%) ở dạng chất rắn màu vàng. MS ($APCI^+$) *m/z* 370 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25F: metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat

Thêm từ từ *tert*-butanol (5,65 mL, 59,1 mmol) vào dung dịch chứa clorosulfonyl isoxyanat (5,13 mL, 59,1 mmol) trong diclorometan (83 mL) ở 0°C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn nhỏ hơn 10°C. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0°C, dung dịch được điều chế trước chứa sản phẩm của Ví dụ 25E (14,55 g, 39,4 mmol) và thêm từ từ trietylamin (10,98 mL, 79 mmol) trong diclorometan (68,9 mL) vào qua phễu bổ sung sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới 10°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, rửa phễu bổ sung bằng diclorometan (23 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 30 phút ở 0°C, và sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (1 × 30 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được dầu màu cam. Hòa tan phần cặn trong etyl axetat (200 mL) và rửa bằng nước:nước muối (1:1, 2 × 50 mL) để loại bỏ trietylamin hydroclorua dư. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl][(*tert*-butoxycacbonyl)sulfamoyl]amino}axetat được sử dụng mà không cần tinh chế.

Thêm axit trifloroaxetic (45,5 mL, 591 mmol) vào dung dịch chứa metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl][(*tert*-butoxycacbonyl)sulfamoyl]amino}axetat trong diclorometan (98 mL), và khuấy dung dịch sẫm màu thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ natri bicacbonat bão hòa trong nước (691 mL) qua phễu bổ sung. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 50 mL). Cô các lớp hữu cơ được gộp lại thu

được dầu màu đỏ sẫm; khi bổ sung *tert*-butyl metyl ete (60 mL), chất rắn màu vàng kết tủa mà được gom bằng cách lọc, rửa bằng *tert*-butyl metyl ete (2 × 30 mL) và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 35°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,23 g, 29,5 mmol, hiệu suất 75% qua hai bước) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI^+) *m/z* 449 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25G: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali tert-butoxit rắn (3,31 g, 29,5 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 25F (13,23 g, 29,5 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (355 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (90 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (400 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 120 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 50 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Làm mát hỗn hợp chứa chất trung gian thô, 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (12,28 g, 29,5 mmol) và pentametylbenzen (13,11 g, 88 mmol) trong diclorometan (147 mL) đến nhiệt độ bên trong bằng –76°C trong môi trường khí nitơ khô. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch bo triclorua 1M (59,0 mL, 59,0 mmol) trong CH_2Cl_2 vào trong 15 phút, để không làm tăng nhiệt độ bên trong quá –72°C. Trong quá trình bổ sung, hỗn hợp phản ứng chuyển thành màu nâu sẫm và trở nên đồng nhất. Quan sát thấy chuyển hóa không hoàn toàn, và bổ sung thêm bo triclorua (2 × 5,90 mL, 2 × 5,90 mmol) vào, dẫn đến chuyển hóa hoàn toàn. Dập tắt phản ứng ở –75°C bằng CH_2Cl_2/metanol (10:1, 140 mL) thông qua bộ chuyển tiếp bằng ống thông trong khí nitơ trong 15 phút, sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không thu được chất rắn màu nâu/vàng nâu, mà được gom bằng cách lọc, và tạo huyền phù đặc với các heptan (5 × 40 mL) và CH_2Cl_2 (3 × 40 mL). Tạo huyền phù chất rắn thô trong isopropanol (75 mL), làm ấm cho đến khi hòa tan vật liệu này, sau đó làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng các heptan (2 × 30 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 60°C thu được 5,11 g chất rắn màu trắng. Cô nước cái, và lặp lại quá trình này thu được thêm 1,96 g chất rắn màu trắng. Kết hợp các mẻ thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,07 g, 21,67 mmol, hiệu suất 73,5% qua hai bước). ^1H NMR (CD_3OD) δ

ppm 7,60 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6, 1H), 7,16 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1 H), 4,56 (s, 2H), 3,89 (s, 3 H); MS (ESI^-) *m/z* 325 $[M-H]^-$.

Ví dụ 26: *N*-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}etyl)xyclopropansulfonamit (Hợp chất 125)

Trong lọ dung tích 4 mL có nắp vặn vách ngăn, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,15 g, 0,322 mmol), natri *tert*-butoxit (0,0,093 g, 0,967 mmol), chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (8,77 mg, 9,67 μmol), và BrettPhos (5,19 mg, 9,67 μmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là 1,4-dioxan (3 mL) tiếp theo là *tert*-butyl (2-aminoetyl)carbamat (0,102 mL, 0,645 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (1 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được *tert*-butyl (2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}etyl)carbamat mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^-$) *m/z* 543 $[M-H]^-$.

Thêm dung dịch chứa HCl trong dioxan (0,35 mL, 1,4 mmol, 4 M) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}etyl)carbamat thô trong dioxan (0,875 mL), và khuấy dung dịch thu được trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng *tert*-butyl metyl ete (1,75 mL), thu được huyền phù. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng metyl *tert*-butyl metyl ete (2 × 0,875 mL) và làm khô thu được chất rắn màu trắng hút ẩm mà nhanh chóng chuyển thành hắc ín màu nâu khi để trong không khí. Muối của axit clohydric và 5-{7-[(2-aminoetyl)amino]-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp cho phản ứng tiếp theo. MS ($APCI^+$) *m/z* 445 $[M+H]^+$.

Thêm 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin (0,235 mL, 1,288 mol) vào huyền phù chứa muối của axit clohydric và 5-{7-[(2-aminoetyl)amino]-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô trong diclorometan (1,6 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm lạnh đến 0°C. Thêm từng giọt

xyclopropansulfonyl clorua (0,059 mL, 0,644 mmol) vào dung dịch được làm lạnh qua ống thông. Khuấy dung dịch thu được trong 30 phút và sau đó dập tắt bằng nước (2 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (3 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng natri bisulfat 1M (1 mL), và chiết lại lớp nước thứ hai bằng diclorometan (2 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được *N*-(2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}etyl)xyclopropansulfonamit mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 547 [M-H]$^-$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (3,22 mL, 1 M, 3,22 mmol) vào huyền phù chứa *N*-(2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}etyl)xyclopropansulfonamit thô trong diclorometan (3,5 mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (0,5 mL), và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng nâu. Tạo huyền phù chất rắn thô trong các heptan (5 mL) và nghiền bằng sóng âm trong 30 giây thu được huyền phù. Gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng các heptan (2 mL). Sau đó hòa tan chất rắn này trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18(2) 250 × 30 mm, tốc độ dòng 100 mL/phút, 5-60% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni axetat 0,010 M trong nước)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0475 g, 0,100 mmol, hiệu suất 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,46 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,27 – 3,21 (m, 2H), 3,21 – 3,15 (m, 2H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 0,97 – 0,85 (m, 4H); MS (ESI$^-$) *m/z* 457 [M-H]$^-$.

Ví dụ 27: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 126)

Trong lọ dung tích 4 mL có nắp vặn vách ngăn, kết hợp 3-amino-1-metansulfonylpyrolidin (0,71 g, 0,430 mmol), sản phẩm của Ví dụ 1G (0,1 g, 0,215 mmol), natri *tert*-butoxit (0,062 g, 0,645 mmol), chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (5,84 mg, 6,45 µmol), và BrettPhos (3,46 mg, 6,45 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5

phút kết hợp với khuấy, và sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ tiếp theo là 1,4-dioxan (2 mL). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (1 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 549 $[M+H]^+$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,15 mL, 1 M, 2,15 mmol) vào huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô trong diclorometan (2,3 mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C, trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (0,5 mL), và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng nâu. Tạo huyền phù chất rắn thô trong các heptan (5 mL), và sau đó nghiền bằng sóng âm trong 30 giây thu được huyền phù. Gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng các heptan (2 mL). Sau đó hòa tan chất rắn này trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18(2) 250 × 30 mm, tốc độ dòng 100 mL/phút, 5-60% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni axetat 0,010 M trong nước)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0475 g, 0,100 mmol, hiệu suất 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 – 6,88 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,54 (dt, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 3,41 (dt, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 3,38 – 3,29 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,25 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 457 $[M-H]^-$.

Ví dụ 28: N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)xyclopropansulfonamit (Hợp chất 127)

Ví dụ 28A: N-(2-bromoetyl)xyclopropansulfonamit

Khuấy hỗn hợp chứa 2-bromoetanamin hydrobromua (266 mg, 1,3 mmol), xyclopropansulfonyl clorua (192 mg, 1,365 mmol), và trietylamin (395 mg, 3,90 mmol) trong diclorometan (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng diclorometan (60 mL), rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (200 mg 0,88 mmol, hiệu suất 67%) ở dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,56 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,01 (m, 4H).

Ví dụ 28B: N-(2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)xyclopropansulfonamit

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (89 mg, 0,22 mmol), sản phẩm của Ví dụ 28A (151 mg, 0,660 mmol), và xesi cacbonat (215 mg, 0,660 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) ở 75°C trong 2 giờ. Lọc dung dịch này. Tinh chế dịch lọc bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclorometan, sau đó bằng diclorometan/metanol (10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, 0,11 mmol, hiệu suất 50%) ở dạng chất rắn. MS (ESI$^+$) *m/z* 550 $[M + 1]^+$.

Ví dụ 28C: N-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)xyclopropansulfonamit

Thêm tricloroboran (1201 µL, 1,201 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 28B (44 mg, 0,080 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (35,6 mg, 0,240 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút và sau đó ở 0°C trong 40 phút. Thêm etanol (1 mL) vào ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô trong áp suất giảm. Rửa chất rắn thu được bằng heptan (5 mL × 4), sau đó hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (2,5 mL) và tinh chế bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 5-100% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,50 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,15 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 0,94 (m, 4H); MS (ESI$^-$) *m/z* 458 $[M-H]^-$.

Ví dụ 29: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)azetidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 128)

Trong lọ dung tích 4 mL có nắp vặn vách ngăn, kết hợp 3-amino-1-

(metansulfonyl)azetidin (0,065 g, 0,430 mmol), sản phẩm của Ví dụ 1G (0,1 g, 0,215 mmol), natri *tert*-butoxit (0,062 g, 0,645 mmol), chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (5,84 mg, 6,45 µmol), và BrettPhos (3,46 mg, 6,45 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ tiếp theo là 1,4-dioxan (2 mL). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (1 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(metansulfonyl)azetidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 533 [M-H]$^-$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,15 mL, 1 M, 2,15 mmol) dọc theo thành bình vào huyền phù chứa chất trung gian thô, 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(metansulfonyl)azetidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trong diclorometan (2,3 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh, và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 10°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (0,5 mL), và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng nâu. Tạo huyền phù chất rắn thô trong các heptan (5 mL) và nghiền bằng sóng âm trong 30 giây thu được huyền phù. Gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng các heptan (2 mL). Hòa tan chất rắn này trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 3-30% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0357 g, 0,077 mmol, hiệu suất 36 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,51 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dq, J = 7,8, 5,8 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,00 (s, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 443 [M-H]$^-$.

Ví dụ 30: 4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-

yl]oxy}butannitril (Hợp chất 129)

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (86 mg, 0,214 mmol), xesi cacbonat (139 mg, 0,427 mmol) và 4-bromobutyronitril (47,4 mg, 0,321 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Trong một lọ riêng, khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (86 mg, 0,214 mmol), xesi cacbonat (139 mg, 0,427 mmol) và 4-bromobutyronitril (47,4 mg, 0,321 mmol) trong dioxan:*N,N*-dimetylformamit (2:1, 1,5 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butannitril mà được sử dụng trong bước thứ hai mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 468 $(M-H)^-$

Thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (2,56 mL, 2,56 mmol) trong diclorometan vào hỗn hợp chứa chất trung gian trên đây, 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butannitril (200 mg, 0,426 mmol), và pentametylbenzen (316 mg, 2,130 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C, trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng HCl 2N (0,5 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa phân đoạn hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm. Nghiền nhỏ sản phẩm thô với diclorometan thu được hợp chất nêu ở đề mục (90 mg, 0,237 mmol, 56%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,35 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,08 (p, J = 6,6 Hz, 2H). MS (APCI$^-$) *m/z* 378 $[M-H]^-$.

Ví dụ 31: [1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetonitril (Hợp chất 130)

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (150 mg, 0,373 mmol), xesi cacbonat (243 mg, 0,746 mmol) và 2-(1-(bromometyl)xyclopropyl)axetonitril (97 mg, 0,559 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,5 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Sau đó phân tách hỗn hợp phản ứng giữa etyl axetat (60 mL) và nước (15 mL) bằng 1,5 mL HCl 2N. Phân tách phân đoạn etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm thu được [1-({[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetonitril, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 494 $[M-H]^-$.

Thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (2,24 mL, 2,240 mmol) trong

diclorometan vào hỗn hợp chứa chất trung gian trên đây [1-({[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetonitril (185 mg, 0,373 mmol) và pentametylbenzen (277 mg, 1,867 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng 2 mL HCl 0,5 N và chiết bằng etyl axetat. Rửa phân đoạn hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn với diclorometan thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, 0,210 mmol, hiệu suất 56%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,28 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 0,77 - 0,70 (m, 2H), 0,72 - 0,65 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 404 $[M-H]^-$.

Ví dụ 32: 5-{7-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 131)

Ví dụ 32A: 2-(dimetylamino)etyl metansulfonat

Thêm metansulfonyl clorua (0,523 mL, 6,73 mmol) và trietylamin (1,01 mL, 7,85 mmol) vào dung dịch chứa 2-(dimetylamino)etanol (500 mg, 5,61 mmol) trong diclorometan (25 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng 10 phút ở 0°C và 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm nước (5 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng diclorometan. Gom các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (2 mL) và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Loại bỏ cẩn thận các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm (nhiệt độ của bể được duy trì ~25°C) thu được hợp chất thô nêu tại đề mục mà được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 32B: 5-{3-(benzyloxy)-7-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri hydrua (60% được phân tán trong dầu khoáng, 32,8 mg, 0,820 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong ba phần vào sản phẩm của Ví dụ 1H (150 mg, 0,373 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Khuấy phản ứng này trong 30 phút cho đến khi không quan sát thấy sự thoát khí. Thêm từ từ dung dịch chứa sản phẩm mới điều chế của Ví dụ 32A (137 mg, 0,820 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Thêm metanol (1 mL) vào, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (91 mg, 0,192 mmol, hiệu suất 52%) ở dạng

chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,55 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,46 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,55 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,87 (s, 6H); MS (APCI $^-$) *m/z* 472 [M-H]$^-$.

Ví dụ 32C: 5-{7-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục bằng khí nitơ sản phẩm của Ví dụ 32B (88 mg, 0,186 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (83 mg, 0,558 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (5 mL) vào, và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,56 mL, 0,558 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau 20 phút, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng diclorometan:etanol= 9:1 (1 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,078 mmol, hiệu suất 42%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,53 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,38 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,75 (s, 6H); MS (APCI $^-$) *m/z* 382 [M-H]$^-$.

Ví dụ 33: 5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 132)

Ví dụ 33A: 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1-(xyclopropylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (80 mg, 0,322 mmol) và natri cacbonat (0,322 mL, 0,645 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1G (100 mg, 0,215 mmol) trong dioxan (5 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (24,8 mg, 0,021 mmol) vào, và sục hỗn hợp phản ứng bằng N_2 trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, nạp khô, metanol 5% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (68 mg, 0,134 mmol, hiệu suất 63%) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (APCI-) *m/z* 505 [M-H]$^-$.

Ví dụ 33B: 5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục bằng khí nitơ sản phẩm của Ví dụ 33A (50 mg, 0,099 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (43,9 mg, 0,296 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (5 mL) vào, và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,296 mL, 0,296 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau 20 phút, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng diclorometan:etanol= 9:1 (1 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm) gradien 30-100% của axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, 0,043 mmol, hiệu suất 44%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,71 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,00 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (tt, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 0,60 - 0,51 (m, 2H), 0,44 - 0,38 (m, 2H); MS (APCI-) *m/z* 415 $[M-H]^-$.

Ví dụ 34: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1H-pyrazol-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 133)

Ví dụ 34A: tert-butyl 4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat

Thêm từng giọt metansulfonyl clorua (202 mg, 1,760 mmol) trong diclorometan (1 mL) vào dung dịch lạnh (0°C) được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (317 mg, 1,6 mmol) và trietylamin (324 mg, 3,20 mmol) trong diclorometan (6 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và được giữ ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (30 mL), và dập tắt bằng dung dịch HCl 0,2N trong nước (10 mL). Phân tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (415 mg, 1,502 mmol, hiệu suất 94%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

Ví dụ 34B: tert-butyl 4-({[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (150 mg, 0,373 mmol), Ví dụ 34A (206 mg, 0,746 mmol), và xesi cacbonat (202 mg, 0,621 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit

(1 mL) ở 70°C trong 40 phút. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, và pha loãng bằng etyl axetat (50 mL). Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch HCl 0,2N trong nước (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (215 mg, 0,369 mmol, hiệu suất 99%). MS (ESI^-) *m/z* 581 $(M-H)^-$.

Ví dụ 34C: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1H-pyrazol-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (2,832 mL, 2,83 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (115 mg, 0,772 mmol) và Ví dụ 34B (150 mg, 0,257 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút, sau đó ở -20°C trong 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (6 mL) và cô. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4 mL) và diclorometan (6 × 3 mL), và cô thu được sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL), lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi và tinh chế bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5-55% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (34 mg, 0,087 mmol, hiệu suất 33,7%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (br s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,09 (s, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 391 $(M-H)^-$.

Ví dụ 35: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-metylpropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 134)

Ví dụ 35A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(2-metylpropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1-Iodo-2-metylpropan (0,09 mL, 0,77 mmol, 1,6 đương lượng) vào huyền phù chứa xesi cacbonat (362 mg, 1,11 mmol, 2,2 đương lượng) và sản phẩm của Ví dụ 1H (201 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL) ở 23°C. Thiết bị phản ứng (lọ dung tích 4 mL) được đóng kín, và bình được đóng kín được đặt trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở 60°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 23°C trong 5 phút. Bổ sung thêm 1-iodo-2-metylpropan (0,09 mL, 0,77 mmol, 1,6 đương lượng) vào ở 23°C. Thiết bị phản ứng đóng kín, và bình được đóng kín được đặt trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở 100°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến

23°C trong 5 phút. Bổ sung thêm 1-iodo-2-metylpropan (0,09 mL, 0,77 mmol, 1,6 đương lượng) vào ở 23°C. Thiết bị phản ứng đóng kín, và bình được đóng kín được đặt trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 100°C. Làm lạnh hỗn hợp sản phẩm đến 23°C trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp đã làm lạnh bằng nước (0,5 mL) và dimetyl sulfoxit (5,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột 100 g RediSep® Gold C18, rửa giải với gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] cho 10 thể tích cột, sau đó rửa giải thành phần không đổi (isocratic elution) bằng metanol 100% cho 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (59,0 mg, 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 7,49-7,32 (m, 6H), 7,23-7,17 (m, 2H), 5,17 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,93 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,88 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 459 [M+H]$^+$.

Ví dụ 35B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-metylpropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (1,0 M, 0,80 mL, 0,80 mmol, 6,2 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 35A (59,0 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong diclorometan (1,5 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở -78°C (bể đá khô/axeton). Sau đó chuyển thiết bị phản ứng vào bể nước đá. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 0°C. Sau đó chuyển lại thiết bị phản ứng vào bể đá khô/axeton. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút ở -78°C. Sau đó từ từ pha loãng hỗn hợp sản phẩm với etanol (2,0 mL) ở -78°C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng đến 23°C và cô hỗn hợp đã làm ấm. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với các heptan (5 mL). Hòa tan phần cặn thu được trong axeton 10%-diclorometan (2,0 mL), và pha loãng dung dịch này bằng các heptan (10,0 mL). Kết tủa được tạo thành, và gạn nước cái. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với các heptan (1,0 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,2 mg, 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 (dd, J = 11,9, 9,2 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,03 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,26 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) m/z 369 [M+H]$^+$.

Ví dụ 36: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxypropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 135)

Ví dụ 36A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(2-hydroxypropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xesi cacbonat (214 mg, 0,656 mmol) và 1-bromo-2-propanol (41,4 mg, 0,298 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (120 mg, 0,298 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, lọc hỗn hợp này bằng cách cho đi qua đất điatomit, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,065 mmol, hiệu suất 22%). MS (APCI$^-$) *m/z* 459 [M-H]$^-$.

Ví dụ 36B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxypropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 36A (30 mg, 0,065 mmol) và tetrahydrofuran (3 mL) vào Pd 10%$(OH)_2$/C (ẩm, 60 mg, 0,214 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có lót thủy tinh, và khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 21,1 giờ trong áp suất khí hydro 113 psi. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 0,016 mmol, hiệu suất 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,31 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,00 (p, J = 5,9 Hz, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 369 [M-H]$^-$.

Ví dụ 37: N-(xyclopropylmetyl)-8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carboxamit (Hợp chất 136)

Ví dụ 37A: metyl 6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carboxylat

Thêm metanol (25 mL) và trietylamin (1,498 mL, 10,75 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (2,5 g, 5,37 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) (0,079 g, 0,107 mmol) trong thiết bị phản ứng chịu áp bằng thép không gỉ dung tích 50mL. Khử khí thiết bị phản ứng này bằng khí

nitơ một vài lần tiếp theo là điền đầy lại bằng khí cacbon monoxit đến áp suất 60 psi. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C và khuấy trong 10 giờ trong áp suất khí cacbon monoxit là 60 psi. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, metanol 5% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g, 3,38 mmol, hiệu suất 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,97 (s, 3H), 8,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 443 [M-H]$^-$.

Ví dụ 37B: axit 6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carboxylic

Thêm LiOH (32,3 mg, 1,350 mmol) ở nhiệt độ môi trường vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 37A (200 mg, 0,450 mmol) trong metanol (1 mL), tetrahydrofuran (1 mL) và nước (1 mL), và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Trung hòa độ pH của hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung HCl (2 N). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 3 mL), loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (150 mg, 0,349 mmol, hiệu suất 77%). MS (APCI$^-$) *m/z* 429 [M-H]$^-$.

Ví dụ 37C: N-(xyclopropylmetyl)-8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carboxamit

Thêm xyclopropylmetanamin (49,6 mg, 0,697 mmol), (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflorophosphat (139 mg, 0,366 mmol), và trietylamin (106 mg, 1,046 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 37B (150 mg, 0,349 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) và khuấy hỗn hợp này ở 60°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, thêm nước (10 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 5 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm thu được 6-(benzyloxy)-*N*-(xyclopropylmetyl)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carboxamit mà được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 482 [M-H]$^-$.

Thêm 6-(benzyloxy)-*N*-(xyclopropylmetyl)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carboxamit và tetrahydrofuran (2 mL) vào Pd 5%/C (120 mg, 0,525 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead 20 mL có lót thủy tinh. Khuấy hỗn hợp

này ở 25°C trong 18 giờ trong môi trường khí hydro áp suất 50 psi. Lọc hỗn hợp này, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (46 mg, 0,117 mmol, hiệu suất 47% qua hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,96 (s, 1H), 8,78 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,19 (dd, J = 6,8, 5,7 Hz, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,40 (m, 2H), 0,29 - 0,22 (m, 2H); MS (APCI-) *m/z* 392 $[M-H]^-$.

Ví dụ 38: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-{[2-(triflorometoxy)etyl]amino}etoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 137)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 46 thay thế 2-(triflorometoxy)etanamin cho propan-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,56 (s, 1H), 8,71 (br s, 2H), 7,73 (d, J = 8, Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2, Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,37 (m, 4H), 4,11 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,42 (m, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 466 $(M-H)^-$.

Ví dụ 39: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(2-metoxyetyl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 138)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 46 thay thế 2-metoxyetanamin cho propan-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,25 (br s, 2H), 7,72 (d, J = 8, Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2, Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,32 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,59 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (m, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 412 $(M-H)^-$; MS (ESI^-) *m/z* 366 $(M-H)^-$.

Ví dụ 40: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[3-(metylamino)propyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 139)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 41 thay thế metanamin cho etanamin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,44 (s, 1H), 8,51 (br s, 2H), 7,74 (d, J = 8, Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2, Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,81 (t, J = 7, Hz, 2H), 2,54 (m, 3H), 1,96 (m, 2H).

Ví dụ 41: 5-{7-[3-(etylamino)propyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 140)

Ví dụ 41A: 3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]propanal

Đặt hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (0,60 g, 1,290 mmol), 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (0,058 g, 0,193 mmol), paladi(II) axetat (0,043 g, 0,193 mmol), prop-2-en-1-ol (0,225 g, 3,87 mmol) và trietylamin (0,261 g, 2,58 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (4 mL) trong khí nitơ và gia nhiệt đến 120°C trong 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, và pha loãng bằng etyl axetat (60 mL). Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch HCl 0,5 N trong nước (10 mL) và nước muối (10 mL × 3), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (520 mg, 1,175 mmol, hiệu suất 92%). MS (ESI$^-$) *m/z* 441 (M-H)$^-$.

Ví dụ 41B: 5-{3-(benzyloxy)-7-[3-(etylamino)propyl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 41A (100 mg, 0,226 mmol), trietylamin (114 mg, 1,130 mmol), etanamin (0,339 mL, 0,678 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (192 mg, 0,904 mmol) trong axetonitril/metanol (4:1, 3 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Sau đó thêm metanol/nước (1:2, 2 mL) vào. Lọc dung dịch này, và tinh chế dịch lọc bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5 - 70% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 0,074 mmol, hiệu suất 32,8%). MS (ESI$^-$) *m/z* 470 (M-H)$^-$.

Ví dụ 41C: 5-{7-[3-(etylamino)propyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (0,816 mL, 0,816 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (38,5 mg, 0,260 mmol) và Ví dụ 41B (35 mg, 0,074 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút, sau đó -20°C trong 20 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (3 mL) và cô. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4 mL) và diclorometan (6 × 3 mL), và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (27 mg, 0,071 mmol, hiệu suất 95%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,51 (s, 1H), 8,63 (br s, 2H), 7,74 (d, J = 8, Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2, Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,82 (t, J = 7, Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 380 (M-H)$^-$.

Ví dụ 42: 5-{7-[5-(dimetylphosphoryl)thiophen-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 141)

Ví dụ 42A: (5-bromothiophen-2-yl)(dimetyl)oxo-λ^5-phosphan

Thêm tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) ($Pd_2(dba)_3$, 11,73 mg, 0,013 mmol) và (9,9-dimetyl-9*H*-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (Xantphos, 14,83 mg, 0,026 mmol) ở 20°C trong khí nitơ vào dung dịch chứa 2-bromo-5-iodothiophen (407 mg, 1,409 mmol), dimetylphosphin oxit (100 mg, 1,281 mmol) và trietylamin (0,214 mL, 1,537 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở 20°C. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột nhanh Agela-SNAP 20-35 µm, 100 Å C18, 120 g, tốc độ dòng 20 mL/phút, bước sóng kiểm soát: 220&254nm, 0-35% gradien axetonitril trong nước] thu được hợp chất nêu ở đề mục (220 mg, 0,874 mmol, hiệu suất 68,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 (dd, J = 7,88, 3,75 Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 1,79 (d, J = 13,26 Hz, 6H).

Ví dụ 42B: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion và axit [6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]boronic

Thêm [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II), phức hợp với sản phẩm cộng diclorometan ($PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2, 140 mg, 0,172 mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (400 mg, 0,860 mmol), kali axetat (253 mg, 2,58 mmol) và bis(pinacolato)diboron (437 mg, 1,719 mmol) trong 1,4-dioxan (7 mL) trong khí nitơ. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở 80°C. Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột nhanh Agela-SNAP C18 20～35µm, 100 Å, 120 g, tốc độ dòng 120 mL/phút, 0-45% gradien axetonitril trong nước, bước sóng kiểm soát: 220&254nm] và cô dung dịch này trong áp suất giảm thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục (300 mg, 0,577 mmol, hiệu suất 67,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,53 (br d, J = 7,38 Hz, 4H), 7,30-7,44 (m, 8H), 5,29 (br s, 4H), 4,50 (br d, J = 6,50 Hz, 4H), 1,34 (s, 9H), 1,15-1,17 (m, 3H).

Ví dụ 42C: 5-{3-(benzyloxy)-7-[5-(dimetylphosphoryl)thiophen-2-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tetrakis[triphenylphosphin]paladi(0) ($Pd(Ph_3P)_4$, 17,40 mg, 0,015 mmol) vào hỗn hợp chứa các hợp chất của Ví dụ 42B (86 mg, 0,181 mmol), natri cacbonat (Na_2CO_3,

31,9 mg, 0,301 mmol) và hợp chất của Ví dụ 42A (40 mg, 0,151 mmol) trong toluen (2 mL), etanol (1 mL) và nước (0,5 mL) trong khí nitơ ở 20°C. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 100°C trong khí nitơ. Sau đó làm mát hỗn hợp này đến 25°C. Một lọ khác ở quy mô 10 mg và một lọ khác ở quy mô 40 mg được thiết lập như được mô tả trên đây. Kết hợp ba phản ứng này và pha loãng bằng nước (50 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Axit hóa dung dịch nước bằng axit clohydric 1M trong nước đến độ pH = 3. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Welch Xtimate™ C18 150×25 mm, 5 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 30-50% gradien trong 15 phút của axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM), bước sóng: 220&254 nm]. Axit hóa dung dịch thu được bằng axit clohydric 1M trong nước đến độ pH = 3 và chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 0,070 mmol, hiệu suất 20,60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (s, 2H), 7,82 (dd, J = 3,69, 1,69 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,13, 3,75 Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H), 7,30-7,44 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 1,78 (d, J = 13,76 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) m/z 543 (M-H)$^-$.

Ví dụ 42D: 5-{7-[5-(dimetylphosphoryl)thiophen-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Thêm từng giọt tricloroboran (0,366 mL, 0,366 mmol) ở 0°C vào hỗn hợp chứa hợp chất của Ví dụ 42C (35 mg, 0,061 mmol) trong diclorometan khan (10 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 20°C. Một lọ khác ở quy mô 5 mg được thiết lập như được mô tả trên đây. Kết hợp hai hỗn hợp phản ứng này, dập tắt bằng 5 mL metanol, và cô trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn bằng *N,N*-dimetylformamit và tinh chế bằng HPLC điều chế [hệ HPLC bán điều chế Gilson 281, cột Welch Xtimate™ C18, 150×25 mm, 5 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 30-50% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 10 mM trong nước), bước sóng: 220&254 nm] và làm khô lạnh thu được hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 43,2%) ở dạng muối amoni. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,77 (dd, J = 3,50, 1,50 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,07, 3,69 Hz, 1H), 7,34-7,56 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,77 (d, J = 13,76 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) m/z 453 (M-H)$^-$.

Ví dụ 43: 5-{7-[2-(xyclopropylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 142)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 46 thay thế xyclopropanamin cho propan-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,99 (s, 1H), 8,95 (br s, 2H), 7,75 (d, J = 8, Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2, Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,38 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,79 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 394 (M-H)$^-$.

Ví dụ 44: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(metylamino)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 143)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 46 thay thế metanamin cho propan-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,16 (br s, 1H), 8,72 (br s, 2H), 7,72 (d, J = 8, Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2, Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,62 (m, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 368 (M-H)$^-$.

Ví dụ 45: 5-{7-[2-(etylamino)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 144)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 46 thay thế etanamin cho propan-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,81 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 7,74 (d, J = 8, Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2, Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,52 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 382 (M-H)$^-$.

Ví dụ 46: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(propan-2-yl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 145)

Ví dụ 46A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2,2-dimetoxyetoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (520 mg, 1,292 mmol), xesi cacbonat (1011 mg, 3,10 mmol), và 2-bromo-1,1-dimetoxyetan (437 mg, 2,58 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL) ở 70°C trong 4 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và dập tắt bằng dung dịch HCl 0,2N trong nước (20 mL). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (60 mL × 2). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL × 2), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (120 g) rửa giải bằng etyl axetat, sau đó etyl axetat/metanol (10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (485 mg, 0,989 mmol, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,75 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,11 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,38 (s, 6H); MS (ESI^-) *m/z* 489 $(M-H)^-$.

Ví dụ 46B: {[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetaldehyt

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 46A (123 mg, 0,251 mmol) in hydro clorua (0,125 mL, 0,50 mmol, 4 N trong dioxan) và nước (0,05 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (70 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (15 mL × 3) và nước muối (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (112 mg, 0,252 mmol, hiệu suất 100%). MS (ESI^-) *m/z* 443 $(M-H)^-$.

Ví dụ 46C: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{2-[(propan-2-yl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 46B (111 mg, 0,250 mmol), trietylamin (126 mg, 1,249 mmol), propan-2-amin (44,3 mg, 0,749 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (212 mg, 0,999 mmol) trong axetonitril/metanol (4:1, 3 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Sau đó thêm metanol/nước (1:2, 2 mL) vào. Lọc dung dịch này, và tinh chế dịch lọc bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5 - 55% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (68 mg, 0,139 mmol, hiệu suất 55,8%). MS (ESI^-) *m/z* 486 $(M-H)^-$.

Ví dụ 46D: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(propan-2-yl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (1,498 mL, 1,498 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (64,8 mg, 0,437 mmol) và Ví dụ 46C (63 mg, 0,125 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút, sau đó -20°C trong 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (3 mL) và cô. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4 mL) và diclorometan (4 × 3 mL), và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (48 mg, 0,121 mmol, hiệu suất 97%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,61 (s, 1H), 9,00 (br s, 2H), 7,72 (d, J = 8, Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2, Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,39 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 1,29 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ESI^-) *m/z* 396 $(M-H)^-$.

Ví dụ 47: 5-{7-[3-(dietylphosphoryl)propoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 146)

Ví dụ 47A: 3-(dietylphosphoryl)propan-1-ol

Thêm từng giọt dietyl-λ^5-phosphanon (2 g, 18,28 mmol) vào hỗn hợp chứa prop-2-en-1-ol (2,487 mL, 36,6 mmol) và 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (AIBN, 0,150 g, 0,914 mmol) kết hợp với khuấy trong 40 phút ở 100°C trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở 100°C. Sắc ký lớp mỏng (I_2, etyl axetat: metanol = 5:1, R_f = 0,3) cho thấy vật liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Sau đó tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (0-100%) và metanol/etyl axetat (0-10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,9 g, hiệu suất 53,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,72 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 1,67-1,99 (m, 8H), 1,10-1,24 (m, 6H).

Ví dụ 47B: 3-(dietylphosphoryl)propyl metansulfonat

Thêm trietylamin (4,19 mL, 30,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 47A (2,9 g, 15,01 mmol) trong diclorometan (100 mL) và sau đó thêm từng giọt metansulfonyl clorua (1,404 mL, 18,02 mmol) vào ở 0°C trong khí nitơ. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0°C. Sắc ký lớp mỏng (I_2, etyl axetat/metanol= 3:1, R_f = 0,25) cho thấy vật liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (250 mL), và chiết hỗn hợp thu được bằng diclorometan (3 × 150 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8 g, hiệu suất 42,1%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,30-4,36 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,68-1,84 (m, 7H), 1,12-1,24 (m, 7H).

Ví dụ 47C: 5-{3-(benzyloxy)-7-[3-(dietylphosphoryl)propoxy]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xesi cacbonat (Cs_2CO_3, 462 mg, 1,417 mmol) và hợp chất của Ví dụ 47B (515 mg, 2,125 mmol) theo thứ tự ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (515 mg, 2,125 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (4 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở 80°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 mL), và axit hóa hỗn hợp này bằng cách bổ sung từng giọt axit clohydric 1M trong nước vào đến độ pH = 3. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 30 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (350 mg, hiệu suất 77%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^-$) *m/z* 547 $(M-H)^-$.

Ví dụ 47D: 5-{7-[3-(dietylphosphoryl)propoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Thêm Pd 10%/C (500 mg, 2,349 mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 47C (350 mg, 0,542 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và tetrahydrofuran (30 mL) trong khí agon. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 20°C trong bình cầu khí hydro (15 psi). Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc để loại bỏ phần lớn tetrahydrofuran trong áp suất giảm. Tinh chế dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Shimadzu LC-8A, Waters Xbridge™ BEH C18 100×25 mm,5 µm, tốc độ dòng 30 mL/phút, 2-30% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 10 mM trong nước, bước sóng: 220&254 nm)] và làm khô lạnh thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (53 mg, hiệu suất 20,00%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21-9,64 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 7,00-7,20 (m, 6H), 4,12 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,65 (dq, J = 11,88, 7,67 Hz, 4H), 0,98-1,07 (m, 6H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,67 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,88-1,99 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,66 (dq, J = 11,90, 7,71 Hz, 4H), 0,98-1,09 (m, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 547 (M-H)$^-$.

Ví dụ 48: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*S*)-3-hydroxybutoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 147)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 50 thay thế (*S*)-butan-1,3-diol cho (*R*)-butan-1,3-diol. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,36 (br s, 1H), 7,66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,24 (br s, 3H), 7,17 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,14 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 383 (M-H)$^-$.

Ví dụ 49: 5-{1,4-difloro-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 148)

Thêm 1-clorometyl-4-floro-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat) (1,523 g, 4,30 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (1,000 g, 2,149 mmol) trong dimetylformamit (20 mL) tiếp theo là gia nhiệt dung dịch thu được đến 60°C. Sau 3 giờ, thêm phần khác chứa 1-clorometyl-4-floro-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat) (0,381 g, 1,075 mmol) vào cùng với tiếp tục gia nhiệt. Sau 2,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng natri thiosulfat 1M trong

nước (50 mL), và axit hóa đến độ pH < 4 bằng axit clohydric đậm đặc. Chiết lớp nước thô bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa lần lượt bằng amoni clorua bão hòa trong nước (2 × 50 mL), và sau đó hỗn hợp có tỷ lệ 6:1 của nước muối và axit clohydric 2M (30 mL). Làm khô phân đoạn hữu cơ trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1,4-difloronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^-$) *m/z* 483 $[M-H]^-$.

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1,4-difloronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,5012 g, 1,037 mmol) thô, xesi cacbonat (1,014 g, 3,11 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'- amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 0,028 g, 0,031 mmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 0,017 g, 0,031 mmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là rượu *tert*-amyl (10 mL) và isoamylamin (0,241 mL, 2,074 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 33 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (5 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (2,5 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-1,4-difloro-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^+$) *m/z* 490 $[M+H]^+$.

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (7,8 mL, 1 M, 7,8 mmol) vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-1,4-difloro-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,508 g, 1,038 mmol) và pentametylbenzen (0,308 g, 2,075 mmol) trong diclorometan (10 mL) ở -78°C dọc theo thành bình sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (5 mL) tiếp theo là etanol khan (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và

cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 5 mL), sau đó với axetonitril (3 × 5 mL) và metanol (3 × 5 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0056 g, 0,014 mmol, hiệu suất 1,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,12 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APC$^+$) *m/z* 400 $[M+H]^+$.

Ví dụ 50: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*R*)-3-hydroxybutoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 149)

Ví dụ 50A: (R)-3-hydroxybutyl metansulfonat

Thêm metansulfonyl clorua (214 mg, 1,869 mmol) trong diclorometan (1 mL) vào hỗn hợp chứa (*R*)-butan-1,3-diol (160 mg, 1,78 mmol) và trietylamin (270 mg, 2,67 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng diclorometan (40 mL), rửa bằng dung dịch HCl 0,1N trong nước (10 mL) và nước (10 mL). Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (275 mg, 1,635 mmol, hiệu suất 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,63 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,05 (d, J = 7 Hz, 3H).

Ví dụ 50B: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(3R)-3-hydroxybutoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (130 mg, 0,323 mmol), Ví dụ 50A (272 mg, 1,615 mmol) và xesi cacbonat (421 mg, 1,292 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) ở 65°C trong 0,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng HCl 0,2N trong nước (15 mL), và chiết bằng etyl axetat (80 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5 - 60% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, 0,169 mmol, hiệu suất 52,2%). MS (ESI$^-$) *m/z* 473 $(M-H)^-$.

Ví dụ 50C: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3R)-3-hydroxybutoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (1,322 mL, 1,322 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (58,8 mg, 0,397 mmol) và Ví dụ 50B (65 mg, 0,132

mmol) trong diclorometan (4 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 20 phút và sau đó ở -20°C trong 20 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (3 mL) và cô. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4 mL) và cô thu được sản phẩm thô. Tinh chế vật liệu thô bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5 - 50% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 0,09 mmol, hiệu suất 67,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,24 (br s, 4H), 7,17 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,14 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 383 (M-H)$^-$.

Ví dụ 51: 5-[7-(2-xyclopropyl-2-hydroxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 150)

Ví dụ 51A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-2-xyclopropyletoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa 2-bromo-1-xyclopropyletanol (250 mg, 1,515 mmol) trong diclorometan (2 mL) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyldimetylclorosilan (240 mg, 1,591 mmol) và imidazol (113 mg, 1,666 mmol) trong diclorometan (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Thêm nước (5 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng diclorometan (3 × 5 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm. Cho (2-bromo-1-xyclopropyletoxy)(*tert*-butyl)dimetylsilan sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Thêm xesi cacbonat (214 mg, 0,656 mmol) và (2-bromo-1-xyclopropyletoxy)(*tert*-butyl)dimetylsilan (167 mg, 0,596 mmol) thô vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (120 mg, 0,298 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (64 mg, 0,107 mmol, hiệu suất 36%). MS (APCI$^-$) *m/z* 599 [M-H]$^-$.

Ví dụ 51B: 5-[7-(2-xyclopropyl-2-hydroxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd/C (4,34

mg, 0,041 mmol) và tetrahydrofuran (8 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 51A (100 mg, 0,166 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và đưa 5-[7-(2-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-2-xyclopropyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 509 [M-H]$^-$

Thêm HCl 4M trong dioxan (4 mL) vào dung dịch chứa 5-[7-(2-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-2-xyclopropyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (100 mg, 0,196 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,37 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 9,9, 6,7 Hz, 1H), 3,34 (td, J = 6,8, 4,0 Hz, 1H), 1,04 - 0,91 (m, 1H), 0,50 - 0,36 (m, 2H), 0,39 - 0,24 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 395 [M-H]$^-$.

Ví dụ 52: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4R)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 151)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 55 thay thế (R)-pent-4-en-2-ol cho 2-metylpent-4-en-2-ol. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 9,52 (br s , 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,10 (m, 4H), 7,03 (s, J = 2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,04 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) m/z 381 (M-H)$^-$.

Ví dụ 53: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4R)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 152)

Ví dụ 53A: 3-(dimetylphosphoryl)propan-1-ol

Thêm từng giọt hỗn hợp chứa prop-2-en-1-ol (6,97 mL, 102 mmol) và 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (AIBN, 0,421 g, 2,56 mmol) vào dimetyl-λ^5-phosphanon (4 g, 51,2

mmol) kết hợp với khuấy trong 30 phút ở 100°C trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ ở 100°C. Sắc ký lớp mỏng (I_2, etyl axetat: metanol = 5:1, R_f = 0,25) chỉ ra vật liệu ban đầu đã tiêu thụ hết. Sau đó tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải đầu tiên bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (0-100%) và sau đó bằng metanol/etyl axetat (0-10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 g, hiệu suất 48,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,72 (t, J = 5,38 Hz, 2H), 1,80-1,98 (m, 4H), 1,53 (d, J = 12,63 Hz, 6H).

Ví dụ 53B: 3-(dimetylphosphoryl)propyl metansulfonat

Thêm từng giọt trietylamin (3,07 mL, 22,04 mmol) và sau đó metansulfonyl clorua (1,030 mL, 13,22 mmol) ở 0°C trong khí nitơ vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 53A (1,5 g, 11,02 mmol) trong diclorometan (15 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0°C. Sắc ký lớp mỏng (I_2, etyl axetat: metanol = 5:1, R_f = 0,3) chỉ ra vật liệu ban đầu đã tiêu thụ hết. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 mL) và sau đó chiết bằng diclorometan (3 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (500 mg, hiệu suất 16,95%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,31-4,39 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 3H), 2,05-2,19 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 3H), 1,47-1,61 (m, 6H), 1,39 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

Ví dụ 53C: 5-{3-(benzyloxy)-7-[3-(dimetylphosphoryl)propoxy]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Bước 3: Thêm xesi cacbonat (Cs_2CO_3, 437 mg, 1,342 mmol) và hợp chất của Ví dụ 53B (500 mg, 1,867 mmol) theo thứ tự ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (300 mg, 0,671 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở 80°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 mL) và điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng axit clohydric trong nước (1 M). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (4 × 30 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (250 mg, hiệu suất 42,9%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^-$) *m/z* 519 $(M-H)^-$

Ví dụ 53D: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4R)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Thêm Pd 10%/C (30 mg, 0,141 mmol) ở 20°C trong khí agon vào hỗn hợp chứa hợp chất của Ví dụ 53C (100 mg, 0,115 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) và

tetrahydrofuran (30 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 20°C trong bình cầu khí hydro (áp suất khoảng 15 psi). Sau đó lọc hỗn hợp này. Cô dịch lọc thu được để loại bỏ phần lớn tetrahydrofuran trong áp suất giảm (<18°C) thu được sản phẩm thô cùng với *N,N*-dimetylformamit còn lại. Một lọ khác ở quy mô 30 mg và một lọ khác ở quy mô 50 mg được thiết lập như được mô tả trên đây. Kết hợp ba hỗn hợp phản ứng thô này và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột Shimadzu LC-8A, Waters Xbridge™ BEH C18 100×25 mm, 5 µm, tốc độ dòng 30 mL/phút, 2-23% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 10 mM trong nước, bước sóng: 220&254 nm)], và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (52 mg, hiệu suất 54,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,08-9,77 (m, 1H), 7,67 (d, J = 9,01 Hz, 1H), 7,00-7,20 (m, 6H), 4,13 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 1,40 (d, J = 12,88 Hz, 6H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,67 (d, J = 9,01 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,13 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,93-2,04 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,40 (d, J = 12,88 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 429 $(M-H)^-$.

Ví dụ 54: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4*S*)-4-hydroxypentyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 153)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 55 thay thế (*S*)-pent-4-en-2-ol cho 2-metylpent-4-en-2-ol. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,52 (br s , 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,10 (m, 4H), 7,03 (s, J = 2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,04 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 381 $(M-H)^-$.

Ví dụ 55: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-hydroxy-4-metylpentyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 154)

Ví dụ 55A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(1E)-4-hydroxy-4-metylpent-1-en-1-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đặt hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (0,120 g, 0,258 mmol), 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (0,018 g, 0,059 mmol), paladi(II) axetat (0,013 g, 0,059 mmol), 2-metylpent-4-en-2-ol (0,077 g, 0,774 mmol) và trietylamin (0,057 g, 0,567 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,8 mL) trong môi trường khí nitơ và sau đó gia nhiệt đến 120°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, hòa tan trong metanol (5 mL), lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi và tinh chế bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18

Hybrid 5 μm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5-70% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, 0,227 mmol, hiệu suất 88%). MS (ESI$^-$) *m/z* 483 (M-H)$^-$.

Ví dụ 55B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-hydroxy-4-metylpentyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm paladi 5 % trọng lượng trên cacbon (100 mg, 0,438 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 55A (100 mg, 0,206 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL. Khuấy hỗn hợp này trong môi trường khí hydro áp suất 50 psi ở 25°C trong 0,35 giờ. Thêm tetrahydrofuran (15 mL) vào, và lọc hỗn hợp này. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5-70% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (73 mg, 0,177 mmol, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (br s, 4H), 7,34 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1H),), 4,09 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 2,70 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,05 (s, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 395 (M-H)$^-$.

Ví dụ 56: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-oxopentyl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 155)

Ví dụ 56A: 2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl 4-metylbenzen-1-sulfonat

Thêm trietylamin (0,355 mL, 2,55 mmol) tiếp theo là *p*-toluensulfonyl clorua (340 mg, 1,782 mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-hydroxyetyl)xyclopropanol (130 mg, 1,273 mmol) trong diclorometan (5 mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và rửa bằng HCl 1M (10 mL), $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10 mL) và nước muối (15 mL). Làm khô các phân đoạn hữu cơ được gộp lại (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh [12 g SiO_2, gradien etyl axetat trong các heptan từ 5% đến 50% trong 15 phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (150 mg, 0,585 mmol, hiệu suất 46,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 4,31 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,91 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,85 - 0,74 (m, 2H), 0,53 - 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 56B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-oxopentyl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất của Ví dụ 1H (180 mg, 0,447 mmol), 2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl 4-metylbenzen-1-sulfonat (138 mg, 0,537 mmol) và Cs_2CO_3 (518 mg, 1,590 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5 mL) ở 50°C trong 16 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng 1 mL Na_2CO_3 2M và sau đó chiết bằng etyl axetat. Bỏ lớp hữu cơ, và axit hóa lớp nước bằng HCl 2N đến độ pH=1-2. Chiết phân đoạn nước có tính axit bằng etyl axetat. Rửa phân đoạn hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng metanol 1-10% trong diclorometan thu được 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[2-(1-hydroxyxyclopropyl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (290 mg, 0,596 mmol, hiệu suất 75,0%). MS ($APCI^+$) *m/z* 487,7 $(M+H)^+$.

Thêm 5-{3-(Benzyloxy)-1-floro-7-[2-(1-hydroxyxyclopropyl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (200 mg, 0,411 mmol) trong tetrahydrofuran (2,0 mL) vào Pd 5%/C (ẩm) (60,3 mg, 0,206 mmol) trong thiết bị phản ứng RS10 20mL có lót thủy tinh. Khuấy hỗn hợp này trong áp suất 50 psi của H_2 ở 25°C trong 20 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5µm AXIA™ 150×30 mm rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-0,5 phút, A 5%, 0,5-8,5 phút gradien tuyến tính A 05-100%, 8,7-10,7 phút, A 100%, 10,7-11 phút gradien tuyến tính A 100-05%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, 0,066 mmol, hiệu suất 15,96%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,66 (dd, J = 9,1, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 414,2 $(M+18)^+$.

Ví dụ 57: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-hydroxybutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 156)

Ví dụ 57A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(3-hydroxybutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion.

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 104A thay thế 4-bromobutan-2-ol cho 2-bromoaxetonitril. MS (ESI^-) *m/z* 473 $(M-H)^-$.

Ví dụ 57B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-hydroxybutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (1,77 mL, 1,770 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (98 mg, 0,664 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 57A (105 mg, 0,221 mmol) trong diclorometan (4 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 1,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (3 mL) và cô. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4 mL) và cô thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5-50% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, 0,112 mmol, hiệu suất 50,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,24 (br s, 4H), 7,17 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,14 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 383 $(M-H)^-$.

Ví dụ 58: N-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-3-metylbutanamit (Hợp chất 157)

Ví dụ 58A: N-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-3-metylbutanamit

Khử khí và điền đầy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (0,2 g, 0,430 mmol), 3-metylbutanamit (0,078 g, 0,774 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (0,037 g, 0,064 mmol, Xantphos), xesi cacbonat (0,280 g, 0,860 mmol) và paladi(II) axetat (9,65 mg, 0,043 mmol) trong dioxan (3 mL) bằng nitơ năm lần, và sau đó gia nhiệt đến 100°C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và dập tắt bằng dung dịch HCl 0,2N trong nước (10 mL). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (50 mL × 2). Làm khô các phân đoạn hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (40 g) rửa giải bằng diclorometan/metanol (0 đến 15%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (130 mg, 0,268 mmol, hiệu suất 62,3%). MS (ESI$^-$) *m/z* 484 $(M-H)^-$.

Ví dụ 58B: N-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-3-metylbutanamit

Thêm tricloroboran (1,05 mL, 1,050 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (78 mg, 0,525 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 58A (85 mg, 0,175 mmol) trong diclorometan (4 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 5 phút và sau đó làm ấm đến 0°C trong 15 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (3

mL) và cô. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4 mL) và cô thu được sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô trong metanol (4 mL), và tinh chế bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5-65% gradien metanol trong nước (axit trifloroaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 0,101 mmol, hiệu suất 57,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,40 (br s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,72 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,23 (d, J = 7 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 0,96 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 394 $(M-H)^-$.

Ví dụ 59: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4,4,4-triflorobutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 158)

Ví dụ 59A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(4,4,4-triflorobutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 104A thay thế 1,1,1-trifloro-4-iodobutan cho 2-bromoaxetonitril. MS (ESI$^-$) *m/z* 511 $(M-H)^-$.

Ví dụ 59B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4,4,4-triflorobutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion.

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 137B thay thế Ví dụ 59A cho ví dụ 137A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,31 (br s, 1H), 7,73 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,15 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,00 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 421 $(M-H)^-$.

Ví dụ 60: 1-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)xyclopropan-1-cacbonitril (Hợp chất 159)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 1-(2-hydroxyetyl)xyclopropancacbonitril sử dụng các quy trình được mô tả trong ví dụ 56 ở hiệu suất 38%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,23 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,25 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,99 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,27 - 1,19 (m, 2H), 1,07 - 0,99 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 404,5 $(M-H)^-$

Ví dụ 61: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 160)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 2-(1-(metoxymetyl)xyclopropyl)etanol sử dụng các quy trình trong ví dụ 56 ở hiệu suất 24%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,33 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,17 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 1,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,43 - 0,37 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 423,5 $(M-H)^-$

Ví dụ 62: 5-(7-{[(xyclopropylmetyl)amino]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 161)

Ví dụ 62A: 5-[3-(benzyloxy)-7-etenyl-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm phức hợp 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclorometan (0,681 g, 0,834 mmol) ở 20°C vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (2 g, 4,17 mmol), pinacol este của axit vinylboronic (3,21 g, 20,85 mmol) và kali cacbonat (1,152 g, 8,34 mmol) trong dioxan (200 mL) và nước (20 mL) trong khí nitơ. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 18 giờ trong khí nitơ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 2M trong nước đến độ pH=5 và chiết bằng etyl axetat (3 × 60 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2 × 60 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (SiO_2, etyl axetat: metanol =10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,63 g, 3,7 mmol, hiệu suất 89%). MS (ESI$^-$) *m/z* 411 $[M-H]^-$.

Ví dụ 62B: 6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carbaldehyt

Thêm natri periodat (186 mg, 0,869 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 62A (240 mg, 0,435 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) và nước (5,00 mL), và sau đó thêm dung dịch chứa osimi tetroxit (0,275 mL, 0,022 mmol, 0,079 mol/L trong rượu *tert*-butyl) vào hỗn hợp này. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước (20 mL). Axit hóa hỗn hợp này bằng axit clohydric trong nước 2M đến độ pH = 3, và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Rửa lớp nước bằng etyl axetat (2 × 20 mL). Tinh chế các lớp hữu cơ được gộp lại thông qua cột pha đảo [cột nhanh Agela 100 Å SNAP C18, 330 g, 20 × 35 µm, tốc độ dòng 100 mL/phút, 0-100% gradien axetonitril trong nước] thu được aldehyt mong muốn (380 mg, 0,889 mmol, hiệu suất 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,12 - 10,16 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,88 - 8,00 (m, 2 H), 7,58 (br d, J = 7,28 Hz, 2 H),

7,50 (s, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H); MS (ESI^-) *m/z* 413 $[M-H]^-$.

Ví dụ 62C: 5-(7-{[(xyclopropylmetyl)amino]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp vào lọ vi sóng dung tích 20mL sản phẩm của Ví dụ 62B (100 mg, 0,241 mmol), xyclopropylmetanamin (51,5 mg, 0,724 mmol), *N,N*-dimetylformamit (3 mL) và axit axetic (0,069 mL, 1,207 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường tiếp theo là bổ sung natri xyanoborohydrua (91 mg, 1,448 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường và kết tủa tạo thành. Lọc hỗn hợp này, và rửa chất rắn gom được bằng nước thu được 5-[3-(benzyloxy)-7-{[(xyclopropylmetyl)amino]metyl}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong bước thứ hai mà không cần tinh chế. MS ($APCI^-$) *m/z* 468 $[M-H]^-$

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd/C (80 mg, 0,752 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-{[(xyclopropylmetyl)amino]metyl}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (80 mg, 0,170 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào, và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất diatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi khỏi dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,053 mmol, hiệu suất 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,85 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,06 (tt, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 0,63 - 0,53 (m, 2H), 0,35 (dt, J = 6,3, 4,4 Hz, 2H); MS ($APCI^+$) *m/z* 380 $[M+H]^+$.

Ví dụ 63: 5-(7-{[(xyclopropylmetyl)amino]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 162)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 78 thay thế 2,2-difloropropan-1-amin cho 2-(azetidin-1-yl)etanamin. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,93 (br s, 1H), 7,52 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,59 (m, 2H),1,67 (t, J = 19 Hz, 3H); MS (ESI^-) *m/z* 388 $(M-H)^-$.

Ví dụ 64: 5-{7-[3,3-dimetyl-4-(metylamino)butoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 163)

Ví dụ 64A: tert-butyl (4-hydroxy-2,2-dimetylbutyl)(metyl)carbamat

Khuấy hỗn hợp chứa 3,3-dimetyl-4-(metylamino)butan-1-ol hydroclorua (100 mg, 0,596 mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (137 mg, 0,626 mmol) trong etyl axetat (1 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,27 (s, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 0,85 (s, 6H).

Ví dụ 64B: 4-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-3,3-dimetylbutyl metansulfonat

Thêm metansulfonyl clorua (133 mg, 1,159 mmol) và pyridin (0,094 mL, 1,159 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4-hydroxy-2,2-dimetylbutyl)(metyl)carbamat (134 mg, 0,579 mmol) trong metylen clorua (5 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở 0°C và 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó thêm nước (5 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua (3 × 5 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch bão hòa của đồng(II) sulfat (5 mL) và làm khô bằng Na_2SO_4. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục, mà được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 64C: tert-butyl (4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2,2-dimetylbutyl)metylcarbamat

Thêm xesi cacbonat (267 mg, 0,820 mmol) và 4-((*tert*-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-3,3-dimetylbutyl metansulfonat thô mới được điều chế (Ví dụ 64B, 115 mg, 0,373 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1H (150 mg, 0,373 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 60°C và 3 giờ ở 80°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, thêm metanol (1 mL) vào, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (55 mg, 0,089 mmol, hiệu suất 24% qua 3 bước). MS (APCI$^-$) *m/z* 614 [M-H]$^-$.

Ví dụ 64D: 5-{7-[3,3-dimetyl-4-(metylamino)butoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-

$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd/C (35 mg, 0,329 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 64C (35 mg, 0,057 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào, và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho vật liệu thô qua bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS ($APCI^-$) *m/z* 524 $[M-H]^-$.

Thêm *tert*-butyl (4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2,2-dimetylbutyl)metylcarbamat thô (30 mg, 0,057 mmol), metylen clorua (2 mL), và axit trifloroaxetic (2 mL) ở nhiệt độ môi trường vào bình đáy tròn dung tích 50mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, 0,035 mmol, hiệu suất 62% qua hai bước). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,55 (t, J = 5,1 Hz, 3H), 1,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 0,99 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 426 $[M+H]^+$.

Ví dụ 65: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-phenyletyl)amino]naphtalen-2-yl}-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 164)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 80 thay thế 2-phenyletanamin cho 2-metoxyetanamin. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,74 (br s, 1H), 7,53 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,34 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8 Hz, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 414 $(M-H)^-$.

Ví dụ 66: 5-[7-(3-amino-3-metylbutoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-$1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 165)

Ví dụ 66A: 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-metylbutyl metansulfonat

Thêm metansulfonyl clorua (135 mg, 1,181 mmol) và pyridin (0,159 mL, 1,968 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)carbamat (200 mg,

0,984 mmol) trong metylen clorua (5 mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng này trong 15 phút ở 0°C và 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó thêm nước (5 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng diclorometan (3 × 5 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch bão hòa của $CuSO_4$ (2 mL), và làm khô bằng Na_2SO_4. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm thu được 3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-3-metylbutyl metansulfonat thô, mà được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 66B: tert-butyl (4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2-metylbutan-2-yl)carbamat

Thêm xesi cacbonat (267 mg, 0,820 mmol) và 3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-3-metylbutyl metansulfonat mới được điều chế (210 mg, 0,746 mmol, Ví dụ 66A) vào sản phẩm từ Ví dụ 1H (150 mg, 0,373 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 60°C và 3 giờ ở 80°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, thêm metanol (1 mL) vào, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, 0,024 mmol, hiệu suất 7% qua hai bước). MS (APCI$^-$) *m/z* 586 [M-H]$^-$.

Ví dụ 66C: 5-[7-(3-amino-3-metylbutoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd/C (14 mg, 0,132 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 66B (35 mg, 0,057 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào, và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi khỏi dịch lọc trong áp suất giảm và cho phần cặn qua bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 496 [M-H]$^-$.

Thêm *tert*-butyl (4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2-metylbutan-2-yl)carbamat thô (11,8 mg, 0,024 mmol) trong metylen clorua (2 mL) vào bình đáy tròn dung tích 50mL. Xử lý hỗn hợp này bằng axit trifloroaxetic (2 mL) ở nhiệt độ môi trường và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien

axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 64% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,48 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,69 (dd, J = 9,2, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflorobutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 166)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 78 thay thế 4,4,4-triflorobutan-1-amin cho 2-(azetidin-1-yl)etanamin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,72 (br s, 1H), 7,51 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,18 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 420 $(M-H)^-$.

Ví dụ 68: 5-[7-(difloromethyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 167)

Ví dụ 68A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(difloromethyl)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dietylaminosulfur triflorua (0,662 mL, 5,01 mmol) ở -70°C vào dung dịch chứa 6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-carbaldehyt (70 mg, 0,167 mmol, Ví dụ 62B) trong diclorometan (12 mL), sau đó khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0°C và 19 giờ ở 20°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amoni bicacbonat bão hòa (20 mL). Sau đó axit hóa hỗn hợp này bằng axit clohydric trong nước (1 N) đến độ pH= 2. Một phản ứng khác ở quy mô 0,01 g và một phản ứng ở quy mô 0,07 g được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Chiết các hỗn hợp phản ứng được gộp lại bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước (2 × 30 mL) và nước muối (2 × 30 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục thô (140 mg, 0,128 mmol, hiệu suất 26,6%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^-$) *m/z* 435 $(M-H)^-$.

Ví dụ 68B: 5-[7-(difloromethyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bo triclorua (1,192 mL, 1,192 mmol) ở -70°C vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 68A (130 mg, 0,119 mmol) trong diclorometan (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở -70°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung metanol (5 mL). Một phản ứng khác ở quy mô 0,01 g được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp và cô trong áp suất giảm. Sau đó tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 5µm, 100 × 250 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 10-100% gradien axetonitril trong nước (amoni bicacbonat 10 mM trong nước)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,2 mg, 8,62 µmol, hiệu suất 5,53%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 4,21 (s, 2 H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125,51 -125,37 (m, 1 F) -108,36,-108,12 (m, 2 F); MS (ESI$^-$) m/z 345 $(M-H)^-$.

Ví dụ 69: 5-{7-[1-(dimetylphosphoryl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 168)

Ví dụ 69A: 5-[7-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt bo triclorua (3,43 mL, 3,43 mmol) ở -70°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 14A (200 mg, 0,343 mmol) trong diclorometan (5 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở -70°C trong khí nitơ. Dập tắt phản ứng bằng metanol (4 mL) ở -70°C, và cô hỗn hợp thu được trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (130 mg, 0,304 mmol, hiệu suất 89%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^-$) m/z 362 $(M-H)^-$.

Ví dụ 69B: 5-{7-[1-(dimetylphosphoryl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,409 mL, 2,339 mmol) và dimetylphosphinic clorua (105 mg, 0,936 mmol) theo thứ tự ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 69A (100 mg, 0,234 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Khuấy phản ứng này trong 12 giờ ở 25°C. Tinh chế dung dịch phản ứng bằng sắc ký pha đảo [cột Agela Claricep™ Flash AQ C18, 20-35µm, 100Å, 40 g, tốc độ dòng 50 mL/phút, 5-100% gradien axetonitril trong nước] và làm khô lạnh thu được hợp chất nêu ở đề mục thô. Hợp chất thô nêu tại đề mục tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế trên silica gel (etyl axetat: rượu metyl = 2:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,027 mmol, hiệu suất 8,98%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,63 - 7,66 (m, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 6,86 - 6,89 (m, 1 H),

6,24 - 6,28 (m, 1 H), 4,39 - 4,46 (m, 2 H), 4,31 - 4,36 (m, 2 H), 4,14 - 4,20 (m, 2 H), 1,50 - 1,59 (m, 1 H); MS (ESI^-) *m/z* 438 $(M-H)^-$.

Ví dụ 70: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3,3,3-trifloropropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 169)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 78 thay thế 3,3,3-trifloropropan-1-amin cho 2-(azetidin-1-yl)etanamin. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,81 (br s, 1H), 7,53 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,59 (m, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 406 $(M-H)^-$.

Ví dụ 71: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metoxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 170)

Ví dụ 71A: 3-metoxy-3-metylbutyl metansulfonat

Thêm metansulfonyl clorua (388 mg, 3,38 mmol) và trietylamin (0,354 mL, 2,54 mmol) vào dung dịch chứa 3-metoxy-3-metylbutan-1-ol (200 mg, 1,692 mmol) trong metylen clorua (5 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút và 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó thêm nước (5 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua (3 × 5 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (2 mL), và làm khô bằng Na_2SO_4. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục, mà được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 71B: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(3-metoxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch mới được điều chế chứa 3-metoxy-3-metylbutyl metansulfonat (161 mg, 0,820 mmol, Ví dụ 71A) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (150 mg, 0,373 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Khuấy phản ứng này qua đêm ở 50°C và trong 3 giờ ở 80°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, thêm metanol (1 mL) vào, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (49 mg, 0,098 mmol, hiệu suất 26,2%). MS ($APCI^-$) *m/z* 501 $[M-H]^-$.

Ví dụ 71C: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metoxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd/C (40 mg, 0,376 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 71B (40 mg, 0,080 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi khỏi dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 9,03%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H); MS (APCI$^-$) *m/z* 411 [M-H]$^-$.

Ví dụ 72: 5-[7-(2-xyclopropylpropoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 171)

Ví dụ 72A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2-xyclopropylpropoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xesi cacbonat (214 mg, 0,656 mmol) và (1-bromopropan-2-yl)xyclopropan (107 mg, 0,656 mmol) vào huyền phù chứa Ví dụ 1H (120 mg, 0,298 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (59 mg, 0,122 mmol, hiệu suất 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 (dd, J = 9,8, 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,10 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,4, 7,0 Hz, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,73 (dtd, J = 13,3, 8,6, 4,9 Hz, 1H), 0,50 - 0,37 (m, 2H), 0,26 (ddd, J = 10,4, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 0,14 (ddd, J = 9,3, 4,8, 1,6 Hz, 1H); MS (APCI$^-$) *m/z* 483 [M-H]$^-$.

Ví dụ 72B: 5-[7-(2-xyclopropylpropoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd/C (45

mg, 0,423 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 72A (45 mg, 0,093 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Cô dịch lọc trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 7,79%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,33 (s, 1H), 7,71 (dt, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,08 (dd, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 9,3, 7,1 Hz, 1H), 1,26 (tt, J = 9,3, 6,1 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,78 - 0,67 (m, 1H), 0,49 - 0,38 (m, 2H), 0,25 (ddd, J = 10,9, 4,8, 2,2 Hz, 1H), 0,13 (ddd, J = 9,3, 4,8, 1,7 Hz, 1H); MS (APCI$^-$) *m/z* 393 [M-H]$^-$.

Ví dụ 73: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 172)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 80 thay thế 2-isopropoxyetanamin cho 2-metoxyetanamin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,46 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,78 (d, t = 6 Hz, 1H),), 4,07 (s, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,57 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,11 (d, J = 8 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 396 (M-H)$^-$.

Ví dụ 74: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 173)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 56B từ Ví dụ 1H và 3-(bromometyl)-1-metylsulfonylpyrolidin ở hiệu suất 39,7%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,14 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,06 (qd, J = 9,6, 6,8 Hz, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 10,1, 6,9 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,72 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,77 (m, 1H); MS (APCI$^-$) *m/z* 472,3 (M-H)$^-$.

Ví dụ 75: 4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}butannitril (Hợp chất 174)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 78 thay thế 4-aminobutannitril cho 2-(azetidin-1-yl)etanamin. ^{1}H NMR

(500 MHz, -d_6) δ ppm 10,15 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,17 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,87 (m, 2H); MS (ESI^-) m/z 377 $(M-H)^-$.

Ví dụ 76: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxyetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 175)

Ví dụ 76A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(prop-2-en-1-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm pinacol este của axit allylboronic (280 mg, 1,668 mmol), kali cacbonat (173 mg, 1,251 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II), phức hợp với diclorometan ($Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$, 34,0 mg, 0,042 mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1G trong 1,4-dioxan (5 mL) trong khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 16 giờ trong khí nitơ. Một phản ứng khác ở quy mô 30 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp thu được và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (rửa giải bằng metanol/diclorometan từ 0 đến 20%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 0,27 mmol, hiệu suất 64,8%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (d, J = 8,33 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 7,45 Hz, 2 H), 7,34 - 7,41 (m, 3 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 5,95 - 6,13 (m, 1 H), 5,22 - 5,26 (m, 2 H), 5,06 - 5,16 (m, 2 H), 4,07 - 4,09 (m, 2 H), 3,51 - 3,56 (m, 2 H), 3,12 - 3,21 (m, 4 H); MS (ESI^-) m/z 425 $(M-H)^-$.

Ví dụ 76B: [6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]axetaldehyt

Thêm natri periodat (1,003 g, 4,69 mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 76A (1 g, 2,345 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) và nước (5 mL), và sau đó thêm osimi tetroxit (1 M trong *tert*-butanol, 0,117 mL, 0,117 mmol) vào ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 3 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng natri sulfit bão hòa trong nước (150 mL). Axit hóa hỗn hợp này bằng axit clohydric trong nước (1 M) đến độ pH = 5, và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Lọc lớp nước và tinh chế bằng sắc ký pha đảo [cột Agela Claricep™ Flash AQ C18, 20-35µm, 100Å, 120 g cột nhanh, tốc độ dòng 50 mL/phút, 0-100% gradien axetonitril trong nước] thu được hợp chất nêu ở đề mục (500 mg, 1,167 mmol, hiệu suất 24,8%). MS (ESI^-) m/z 427 $(M-H)^-$.

Ví dụ 76C: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(2-hydroxyetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri borohydrua (37,1 mg, 0,980 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 76B (200 mg, 0,327 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 0°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (15 mL) ở 25°C, và sau đó khuấy trong 5 phút. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Kromasil 150×25 mm, 10 µm, C18, tốc độ dòng 25 mL/phút, 10-100% gradien axetonitril trong nước (amoni hydroxit 0,04% và amoni bicacbonat 10mM)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,063 mmol, hiệu suất 19,41%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 5,15 - 5,28 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,65 (t, J = 6,84 Hz, 1 H), 2,79 - 2,92 (m, 2 H); MS (ESI$^+$) m/z 431 $(M+H)^+$.

Ví dụ 76D: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxyetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Thêm Pd 10%/C (6,30 mg) ở 20°C trong khí agon vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 76C (28 mg, 0,059 mmol) trong metanol (15 mL). Khử khí huyền phù này trong chân không và sục bằng hydro một vài lần, và sau đó khuấy phản ứng này trong 2 giờ ở 20°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Waters Xbridge™ 150×25 µm, 5 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, 25-100% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (2,3 mg, 6,29 µmol, hiệu suất 9,39%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,57 - 9,67 (m, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 7,35 (dd, J = 8,44, 1,47 Hz, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 4,59 - 4,70 (m, 1 H), 4,06 - 4,10 (m, 2 H), 3,64 - 3,68 (m, 2 H), 3,64 - 3,64 (m, 1 H), 3,16 - 3,18 (m, 1 H), 2,84 - 2,87 (m, 2 H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,66 - 7,68 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,00 - 7,04 (m, 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 2 H), 3,65 - 3,66 (m, 2 H), 3,13 - 3,16 (m, 1 H), 2,80 - 2,88 (m, 2 H); MS (ESI$^+$) m/z 341 $(M+H)^+$.

Ví dụ 77: 5-[7-(4-amino-3,3-dimetylbutoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 176)

Ví dụ 77A: 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2,2-dimetylbutannitril

Thêm natri hydrua (21,87 mg, 0,547 mmol) ở nhiệt độ môi trường trong ba phần vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (100 mg, 0,249 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Khuấy phản ứng này trong 30 phút cho đến khi quan sát thấy không có bọt khí thoát ra. Thêm từ từ dung dịch chứa 4-bromo-2,2-dimetylbutannitril (96 mg, 0,547 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Thêm metanol (2 mL) vào, loại bỏ các dung môi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, metanol 10% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, 0,131 mmol, hiệu suất 53%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,26 (m, 5H), 7,20 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); MS (APCI-) *m/z* 496 $(M-H)^-$.

Ví dụ 77B: 5-[7-(4-amino-3,3-dimetylbutoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 77A (26 mg, 0,052 mmol) và axit axetic (1 mL) vào Pd 10%/C, khô (48 mg, 0,451 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL. Khuấy phản ứng này trong 45 giờ ở nhiệt độ môi trường trong áp suất 117 psi của khí hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,50 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (vạch rộng, 2H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 4,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78: 5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 177)

Ví dụ 78A: 5-[7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khử khí hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (93 mg, 0,2 mmol), BrettPhos Pd G3 (10,88 mg, 0,012 mmol), BrettPhos (6,44 mg, 0,012 mmol), xesi cacbonat (195 mg, 0,600 mmol) và 2-(azetidin-1-yl)etanamin (40,1 mg, 0,400 mmol) trong 2-metylbutan-2-ol (2 mL) và điền đầy bằng nitơ năm lần và sau đó gia nhiệt đến 105°C trong 3 giờ. Thêm

diclorometan/metanol (10:1, 50 mL) vào hỗn hợp này tiếp theo là HCl 4M trong dioxan (0,2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (12 g) rửa giải bằng diclorometan/metanol (0 đến 65%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, 0,175 mmol, hiệu suất 88%). MS (ESI^-) *m/z* 483 $(M-H)^-$.

Ví dụ 78B: 5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (1,672 mL, 1,672 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (41,3 mg, 0,279 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 78A (45 mg, 0,093 mmol) trong diclorometan (2,5 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 20 phút, làm ấm đến 0°C trong 30 phút, và sau đó dập tắt bằng etanol (4 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút và cô. Rửa phần cặn bằng diclorometan (4 × 4 mL) và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 0,093 mmol, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,38 (br s, 1H), 10,12 (br s, 1H), 7,55 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H); MS (ESI^-) *m/z* 393 $(M-H)^-$.

Ví dụ 79: 5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]oxy}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 178)

Ví dụ 79A: tert-butyl 3-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}azetidin-1-carboxylat

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (150 mg, 0,373 mmol), Cs_2CO_3 (243 mg, 0,746 mmol) và *tert*-butyl 3-iodoazetidin-1-carboxylat (106 mg, 0,373 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 14 giờ. Sau khi làm lạnh xuống, thêm dung dịch Na_2CO_3 2 N (0,5 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng 20 mL etyl axetat. Bỏ lớp hữu cơ, và axit hóa lớp nước bằng axit axetic (0,25 mL), và chiết bằng etyl axetat (2 × 25 mL). Rửa các phân đoạn etyl axetat được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (dd, J = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,17 (tt, J = 6,4, 3,9 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,85 (dd, J =

10,0, 3,7 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ví dụ 79B: 5-{7-[(azetidin-3-yl)oxy]-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 79A (190 mg, 0,341 mmol) và axit trifloroaxetic (0,5 mL) trong CH_2Cl_2 (3 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ và sau đó ở 60°C trong 14 giờ. Cô hỗn hợp này thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 469,8 $(M+H)^+$.

Ví dụ 79C: 5-[3-(benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]oxy}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xyclopropansulfonyl clorua (23,97 mg, 0,171 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 79B (60 mg, 0,131 mmol) và trietylamin (39,8 mg, 0,393 mmol) trong CH_2Cl_2-*N,N*-dimetylformamit tỷ lệ 1:1 (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng HCl 0,1 N và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,21 (m, 3H), 4,44 – 4,32 (m, 4H), 3,95 (dd, J = 9,3, 4,5 Hz, 2H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 1,06 – 0,99 (m, 2H), 0,93 (dd, J = 4,6, 2,4 Hz, 2H).

Ví dụ 79D: 5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]oxy}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy sản phẩm của Ví dụ 79C nêu trên (35 mg, 0,062 mmol) và $Pd(OH)_2$ ẩm 20% (70 mg, 0,254 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) trong áp suất 50 psi của H_2 trong 50 giờ. Lọc hỗn hợp này, cô và tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex C8(2) Luna 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm có gradien axetonitril 5-100% (A) trong axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, 0,017 mmol, hiệu suất 27,2%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,22 (tt, J = 6,5, 4,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 4H), 3,98 (dd, J = 9,3, 4,6 Hz, 2H), 2,82 (tt, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 1,09 - 0,99 (m, 2H), 1,02 - 0,93 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 469,8 $(M-H)^-$.

Ví dụ 80: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-metoxyetyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 179)

Khử khí hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (93 mg, 0,2 mmol), BrettPhos Pd G3 (10,88 mg, 0,012 mmol), BrettPhos (6,44 mg, 0,012 mmol), xesi cacbonat (195 mg, 0,600 mmol) và 2-metoxyetanamin (30,0 mg, 0,400 mmol) trong 2-metylbutan-2-ol (2 mL) và điền đầy bằng nitơ năm lần và sau đó gia nhiệt đến 105°C trong 3 giờ. Thêm diclorometan/metanol (10:1, 50 mL) vào hỗn hợp này tiếp theo là HCl 4M trong dioxan (0,2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (40 g) rửa giải bằng diclorometan/metanol (0 đến 35%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 27,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,87 (br s, 1H), 7,46 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H). 6,65 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,85 (t, J = 5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 368 (M-H)$^-$.

Ví dụ 81: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3,3,3-trifloropropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 180)

Ví dụ 81A: 5-(3-(benzyloxy)-1-floro-7-(3,3,3-trifloropropoxy)naphtalen-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 104A thay thế 3,3,3-trifloropropyl metansulfonat cho 2-bromoaxetonitril. MS (ESI$^-$) *m/z* 497 (M-H)$^-$.

Ví dụ 81B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3,3,3-trifloropropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 137B thay thế Ví dụ 81A cho Ví dụ 137A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,20 (br s, 1H), 7,72 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 407 (M-H)$^-$.

Ví dụ 82: 1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril (Hợp chất 181)

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,605 g, 1,3 mmol), xesi cacbonat (1,271 g, 3,90 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 0,035 g, 0,039 mmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos,

0,021 g, 0,039 mmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là rượu *tert*-amyl (12 mL) và 1-(aminometyl)xyclopropancacbonitril (0,25 g, 2,60 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 90°C. Sau 73 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (6 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (6 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 6 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (3 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 2-[3-(benzyloxy)-7-{[(1-xyanoxyclopropyl)metyl]amino}-1-floronaphtalen-2-yl]-4-oxo-1λ^4,2,5-thiadiazolidin-1,1-bis(olat), mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 479 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (7,8 mL, 1 M, 7,8 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 2-[3-(benzyloxy)-7-{[(1-xyanoxyclopropyl)metyl]amino}-1-floronaphtalen-2-yl]-4-oxo-1λ^4,2,5-thiadiazolidin-1,1-bis(olat) thô (0,625 g, 1,301 mmol) và pentametylbenzen (0,386 g, 2,60 mmol) trong diclorometan (12 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (5 mL) tiếp theo là etanol khan (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn này với các heptan (3 × 5 mL), sau đó với diclorometan (2 × 3 mL). Hòa tan sản phẩm đã nghiền nhỏ trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 100 mL/phút, gradien của metanol 5-40% trong dung dịch đệm (axit trifloroaxetic 0,1% trong nước theo thể tích)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2446 g, 0,627 mmol, hiệu suất 48,2%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,05 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,25 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 1,13 – 1,04 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 389 [M-H]$^-$.

Ví dụ 83: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 182)

Ví dụ 83A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (100 mg, 0,249 mmol), 4-bromo-2-metylbutan-2-ol (49,8 mg, 0,298 mmol) và Cs_2CO_3 (162 mg, 0,497 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat và HCl 0,2N (15 mL). Phân tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 487,5 $(M-H)^-$.

Ví dụ 83B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 83A (120 mg, 0,246 mmol) trong tetrahydrofuran (6 mL) vào thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20ml được nạp bằng Pd 5%/C, ẩm (145 mg, 0,681 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong khí hydro ở áp suất 150 psi trong 25 giờ ở 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, cô dịch lọc, và nghiền nhỏ phần cặn với diclorometan thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, 0,163 mmol, hiệu suất 66,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H); MS (APCI$^-$) *m/z* 397,7 $(M-H)^-$.

Ví dụ 84: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[3-(1H-pyrazol-1-yl)propoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 183)

Ví dụ 84A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[3-(1H-pyrazol-1-yl)propoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (125 mg, 0,31 mmol), 1-(3-cloropropyl)-1*H*-pyrazol (89,8 mg, 0,62 mmol) và xesi cacbonat (304 mg, 0,93 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) ở 50°C trong 14 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril 5-100% (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS (APCI$^+$) *m/z* 511,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 84B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[3-(1H-pyrazol-1-yl)propoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm Pd 5%/C (ẩm JM#9) (200 mg, 0,876 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm

của Ví dụ 84A (101,4 mg, 0,199 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong lọ chịu áp dung tích 4mL có khí hydro ở áp suất 150 psi trong 28 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm) rửa giải bằng gradien của metanol 5-100% (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,28 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,30 (p, J = 6,6 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 421,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 85: 5-(7-{1-[(4-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 184)

Ví dụ 85A: 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol hydroclorua

Thêm từng giọt dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (20 mL, 80 mmol, 4 M) ở 0°C vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-carboxylat (5 g, 16,09 mmol) trong etyl axetat (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 g, 16,09 mmol, hiệu suất 97%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,76 (br s, 2H), 6,42 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 3,96 (br d, J = 10,80 Hz, 4H), 1,23 (s, 12H).

Ví dụ 85B: 1-[(4-nitrophenyl)metansulfonyl]-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol

Thêm từng giọt kali *tert*-butoxit (9,34 mL, 9,34 mmol, 1 M trong tetrahydrofuran) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 85A (0,983 g, 4,24 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL). Sau khi khuấy trong 5 phút ở 0°C, thêm (4-nitrophenyl)metansulfonyl clorua (1 g, 4,24 mmol) vào hỗn hợp này trong các phần ở 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ ở 25°C. Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và hợp chất thô nêu tại đề mục (2 g, độ tinh khiết bằng khoảng 40%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^-$) m/z 311 $(M-83)^-$.

Ví dụ 85C: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{1-[(4-nitrophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tetrakis[triphenylphosphin]paladi (0,234 g, 0,203 mmol) và natri cacbonat

(Na_2CO_3, 0,538 g, 5,07 mmol) trong khí nitơ vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (0,472 g, 1,015 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 85B (2 g, 2,029 mmol, thô) trong dioxan (25 mL), và khuấy hỗn hợp thu được ở 80°C trong 12 giờ trong khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (75 mL) và điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng HCl (1 M). Sau đó chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 80 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (150 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo [cột Agela Claricep™ Flash AQ C18, 20-35μm, 100Å, 330 g cột nhanh, tốc độ dòng 100 mL/phút, 0-100% gradien axetonitril trong nước] thu được hợp chất nêu ở đề mục (420 mg, 0,525 mmol, hiệu suất 25,9%). MS (ESI^-) *m/z* 651 $(M-H)^-$.

Ví dụ 85D: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{1-[(4-nitrophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt bo triclorua (5,79 mL, 5,79 mmol, 1 M trong diclorometan) ở -70°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 85C (420 mg, 0,579 mmol) trong diclorometan (30 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng metanol (10 mL), và cô hỗn hợp này trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (350 mg, 0,498 mmol, hiệu suất 86%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^-) *m/z* 561 $(M-H)^-$.

Ví dụ 85E: 5-(7-{1-[(4-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bột sắt (278 mg, 4,98 mmol) và amoni clorua (266 mg, 4,98 mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 85D (350 mg, 0,498 mmol) trong etanol (15 mL), metanol (15 mL) và nước (3 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 90°C. Sau đó lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150 × 40 mm, 10 μm, tốc độ dòng 50 mL/phút, 10-35% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (42 mg, 0,071 mmol, hiệu suất 14,34%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,68-7,80 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,01-7,14 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,49-6,59 (m, 2H), 6,43 (br s, 1H), 4,52 (br s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,13 (s, 4H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125,43 (br s, 1F); MS (ESI^-) *m/z* 531 $(M-H)^-$.

Ví dụ 86: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(hydroxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 185)

Ví dụ 86A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(hydroxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri borohydrua ($NaBH_4$, 25 mg, 0,654 mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 62B (250 mg, 0,595 mmol) trong metanol (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit clohydric trong nước (1 N) đến độ pH = 5, thêm hỗn hợp này vào 20 mL nước muối, và chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (2 × 40 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (2 × 40 mL), làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (210 mg, 0,438 mmol, hiệu suất 73,7%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,89 - 7,93 (m, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 3 H), 7,43 - 7,47 (m, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 3 H), 5,24 - 5,31 (m, 2 H), 4,63 - 4,71 (m, 2 H), 4,51 - 4,56 (m, 2 H); MS (ESI$^-$) *m/z* 415 $(M-H)^-$.

Ví dụ 86B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(hydroxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bo triclorua (1,044 mL, 1,044 mmol) ở -70°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 86A (0,05 g, 0,104 mmol) trong diclorometan (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở -70°C. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 20 mL metanol. Một phản ứng khác ở quy mô 0,01 g được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm. Sau đó tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Xtimate™ C18 5µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 10-100% gradien axetonitril trong nước (amoni bicacbonat 10 mM)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011 g, 0,033 mmol, hiệu suất 26,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 - 7,81 (m, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 1 H), 4,58 - 4,60 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H); MS (ESI$^-$) *m/z* 325 $(M-H)^-$.

Ví dụ 87: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 186)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp sản phẩm cộng $NiCl_2$ dimetoxyetan (3,97 mg, 0,018 mmol, 0,12 đương lượng) và 4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl (4,85 mg, 0,018 mmol, 0,12 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (1,0 mL). Thêm sản phẩm của Ví dụ 1G (70 mg, 0,15 mmol, 1,0 đương lượng), kali (1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-3-yl)trifloroborat (88 mg, 0,301 mmol, 2,0 đương lượng), xesi cacbonat (98 mg, 0,30 mmol, 2,0 đương lượng) và bis[3,5-difloro-2-[5-(trifloromethyl)-2-pyridyl]phenyl]iridi(1+); 2-(2-

pyridyl)pyridin; hexaflorophosphat (5,0 mg, 0,005 mmol, 0,03 đương lượng), tiếp theo là dioxan (1,0 mL) vào. Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng qua đêm sử dụng thiết bị phản ứng quang hóa LED 450 nm.

Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được *tert*-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]piperidin-1-carboxylat (23,9 mg, hiệu suất 28%). Xử lý phần cặn bằng HCl 4M trong dioxan (1 mL). Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nitơ.

Trong lọ dung tích 4 mL, xử lý 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(piperidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,020 g, ,042 mmol) bằng *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,022 mL, 0,126 mmol), tiếp theo là xyclopropansulfonyl clorua (6,42 µL, 0,063 mmol) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hỗn hợp chứa vật liệu được sulfonyl hóa, 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion và amin tự do.

Thêm 5-{3-(Benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (13,1 mg, 0,023 mmol) và tetrahydrofuran (1 mL) vào Pd 5%/C (ẩm JM#9) (45 mg, 0,197 mmol) trong lọ chịu áp dung tích 4mL và khuấy trong 38 giờ ở áp suất 75 psi của khí hydro mà không cần gia nhiệt bên ngoài. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc trong dòng khí nitơ. Hoàn nguyên phản ứng trong dimetyl sulfoxit/metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1

phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục rửa giải từ 4,27-4,66 phút (10 mg, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,19 (d, J = 40,7 Hz, 3H), 3,00 (dd, J = 24,5, 13,4 Hz, 4H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,07 – 1,53 (m, 4H), 1,33 – 1,12 (m, 1H), 1,09 – 0,76 (m, 3H); MS (ESI$^-$) m/z 481,8 $(M\text{-}H)^+$.

Ví dụ 88: 5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 187)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp sản phẩm cộng $NiCl_2$ dimetoxyetan (3,97 mg, 0,018 mmol, 0,12 đương lượng) và 4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl (4,85 mg, 0,018 mmol, 0,12 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (1,0 mL). Thêm sản phẩm của Ví dụ 1G (70 mg, 0,15 mmol, 1,0 đương lượng), kali (1-(*tert*-butoxycacbonyl)pyrolidin-2-yl)trifloroborat (83 mg, 0,301 mmol, 2,0 đương lượng), xesi cacbonat (98 mg, 0,30 mmol, 2,0 đương lượng) và bis[3,5-difloro-2-[5-(trifluorometyl)-2-pyridyl]phenyl]iridi(1+); 2-(2-pyridyl)pyridin; hexaflorophosphat (5,0 mg, 0,005 mmol, 0,03 đương lượng), tiếp theo là dioxan (1,0 mL) vào. Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng qua đêm sử dụng thiết bị phản ứng quang hóa LED 450 nm.

Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được *tert*-butyl 2-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (69,2 mg, hiệu suất 83%). Xử lý phần cặn bằng 1 mL HCl 4M trong dioxan. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nitơ.

Hòa tan phần cặn (28,5 mg, 0,06 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (33 µL, 0,19 mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là xyclopropancacbonyl clorua (7,4 µL, 0,08 mmol, 1,3 đương lượng) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được

5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropancacbonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (22,5 mg, hiệu suất 69%).

Thêm Pd 5%/C (ẩm JM#9) (38 mg, 0,166 mmol) vào 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropancacbonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (22,5 mg, 0,043 mmol) và tetrahydrofuran (1 mL) trong lọ chịu áp dung tích 4mL. Khuấy phản ứng này trong 18 giờ ở áp suất 75 psi của khí hydro mà không cần gia nhiệt bên ngoài. Thêm metanol (2 mL) vào, và hydro hóa hỗn hợp phản ứng trong ~32 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô trong dòng khí nitơ. Hoàn nguyên phần cặn trong dimetyl sulfoxit/metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,3 mg, hiệu suất 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 – 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,55 – 4,93 (m, 1H), 4,13 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 3,93 – 3,50 (m, 2H), 2,47 – 2,21 (m, 1H), 2,11 – 1,30 (m, 4H), 0,81 – 0,18 (m, 4H); MS (APCI$^+$) m/z 434,3 (M+H)$^+$.

Ví dụ 89: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 188)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 1-(2-bromoetyl)-1*H*-pyrazol theo cách tương tự với cách được mô tả trong ví dụ 84. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,31 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 407,6 (M+H)$^+$.

Ví dụ 90: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 189)

5-[3-(Benzyloxy)-1-floro-7-(pyrolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp quang oxy hóa-khử được mô tả trong Ví dụ 88. Hòa tan phần cặn (28,5 mg, 0,06 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (1,0 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (33 µL, 0,19 mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là xyclopropansulfonyl clorua (8,3 µL, 0,08 mmol, 1,3 đương lượng) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien

metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (16,0 mg, hiệu suất 46%).

Thêm 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (16 mg, 0,029 mmol) và tetrahydrofuran (1 mL) vào Pd 5%/C (ẩm JM#9) (18 mg, 0,079 mmol) trong lọ chịu áp dung tích 4mL và khuấy trong 20 giờ ở áp suất 75 psi của khí hydro mà không cần gia nhiệt bên ngoài. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô trong dòng khí nitơ. Dừng phản ứng trong dimetyl sulfoxit/metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,9 mg, hiệu suất 13%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,15 – 5,04 (m, 1H), 4,18 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,09 – 1,73 (m, 3H), 1,09 – 0,87 (m, 4H); MS (APCI$^+$) *m/z* 470,2 (M+H)$^+$.

Ví dụ 91: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-2-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 190)

5-[3-(Benzyloxy)-1-floro-7-(oxolan-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp quang oxy hóa-khử được mô tả trong Ví dụ 88, sử dụng sản phẩm của Ví dụ 1G (1 đương lượng), axit tetrahydrofuran-2-carboxylic (1,5 đương lượng), bis[3,5-difloro-2-[5-(trifloromethyl)-2-pyridyl]phenyl]iridi(1+); 2-(2-pyridyl)pyridin; hexaflorophosphat (0,02 đương lượng), sản phẩm cộng $NiCl_2$ dimetoxyetan (0,05 đương lượng), 4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl (0,05 đương lượng), Cs_2CO_3 (1,5 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (0,025 M). Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng trong 72 giờ sử dụng đèn LED xanh 450nm. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và amoni axetat trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1

phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được 5-[3-(Benzyloxy)-1-floro-7-(oxolan-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (4,0 mg).

Thêm 5-[3-(Benzyloxy)-1-floro-7-(oxolan-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (4 mg, 8,76 µmol) và tetrahydrofuran (1 mL) vào Pd 5%/C (ẩm JM#9) (10 mg, 0,044 mmol) trong lọ chịu áp dung tích 4mL và khuấy trong 20 giờ ở áp suất 75 psi của khí hydro và 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng và loại bỏ dung môi trong dòng khí nitơ. Hòa tan phần cặn trong metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1 mg, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 3H), 1,72 (dd, J = 12,3, 7,9 Hz, 1H); MS (ESI$^-$) m/z 365,1 $(M-H)^+$.

Ví dụ 92: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(piperidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 191)

Hợp chất nêu ở đề mục được tách trong quá trình điều chế của Ví dụ 87, dẫn đến phản ứng sulfonyl hóa không hoàn toàn (1,5 mg) và rửa giải từ 3,80-4,15 phút. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 – 7,63 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,35 – 3,18 (m, 2H), 3,04 – 2,99 (m, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 378,1 $(M-H)^+$.

Ví dụ 93: 5-{7-[2-(2,2-difloroxyclopropyl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 192)

Ví dụ 93A: 5-{3-(benzyloxy)-7-[2-(2,2-difloroxyclopropyl)etoxy]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xesi cacbonat (356 mg, 1,093 mmol) và 2-(2-bromoetyl)-1,1-difloroxyclopropan (202 mg, 1,093 mmol) vào dung dịch chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni, sản phẩm của Ví dụ 1H (200 mg, 0,497 mmol), trong *N,N*-dimetylformamit. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, lọc hỗn hợp phản ứng, loại bỏ các chất dễ bay hơi, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô bằng đất điatomit, metanol 5% trong diclorometan)

thu được hợp chất nêu ở đề mục (115 mg, 0,227 mmol, hiệu suất 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,20 - 4,01 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,01 (q, J = 9,9, 8,5 Hz, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,25 (dtd, J = 14,9, 7,3, 3,5 Hz, 1H); MS (APCI$^-$) *m/z* 505 [M-H]$^-$.

Ví dụ 93B: 5-{7-[2-(2,2-difloroxyclopropyl)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd/C (8,40 mg, 0,079 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 93A (40 mg, 0,079 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,029 mmol, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 1,29 - 1,22 (m, 1H); MS (APCI$^-$) *m/z* 415 [M-H]$^-$.

Ví dụ 94: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(1-metylxyclopropyl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 193)

Ví dụ 94A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[2-(1-metylxyclopropyl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xesi cacbonat (232 mg, 0,711 mmol) và 1-(2-bromoetyl)-1-metylxyclopropan (105 mg, 0,646 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (130 mg, 0,323 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô bằng đất điatomit, metanol 10% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (107 mg, 0,221 mmol, hiệu suất 68%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,45 - 7,27 (m, 4H), 7,26 (d,

J = 2,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 1,74 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,43 - 0,37 (m, 2H), 0,30 - 0,23 (m, 2H); MS ($APCI^-$) *m/z* 483 $[M-H]^-$.

Ví dụ 94B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(1-metylxyclopropyl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd 5%/C (8,79 mg, 0,083 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 94A (40 mg, 0,083 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (11 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 34%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,43 - 0,33 (m, 2H), 0,33 - 0,24 (m, 2H); MS ($APCI^-$) *m/z* 393 $[M-H]^-$.

Ví dụ 95: 5-(7-{1-[(3-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 194)

Ví dụ 95A: 1-[(3-nitrophenyl)metansulfonyl]-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol

Thêm kali *tert*-butoxit (9,03 mL, 1 M trong tetrahydrofuran) ở 0°C vào dung dịch chứa 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol hydroclorua (1 g, 4,10 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL), sau khi khuấy trong 5 phút, thêm từng giọt (3-nitrophenyl)metansulfonyl clorua (0,967 g, 4,10 mmol) vào hỗn hợp này ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ ở 25°C. Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (2 g, 2,029 mmol, hiệu suất 49,5%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^-) *m/z* 311 $(M-83)^-$.

Ví dụ 95B: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{1-[(3-nitrophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri cacbonat (Na_2CO_3, 0,538 g, 5,07 mmol) và

tetrakis[triphenylphosphin]paladi (0,234 g, 0,203 mmol) trong khí nitơ theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (0,472 g, 1,015 mmol) và Ví dụ 95A (2 g, 2,029 mmol) trong dioxan (25 mL), và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 80°C trong 12 giờ trong khí nitơ. Một lọ khác ở quy mô 400 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp và pha loãng bằng nước (100 mL). Điều chỉnh hỗn hợp này đến độ pH = 3 bằng axit clohydric trong nước (1 M), và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 80 mL). Rửa pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 50 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo [Agela Claricep™ Flash AQ C18 20-35 µm, 100 Å, 330 g cột nhanh, tốc độ dòng 100 mL/phút, 10-100% gradien axetonitril trong nước] thu được hợp chất nêu ở đề mục (280 mg, 0,331 mmol, độ tinh khiết 80%) và hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 0,16 mmol, độ tinh khiết 90%). MS (ESI^-) *m/z* 651 $(M-H)^-$.

Ví dụ 95C: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{1-[(3-nitrophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt bo triclorua (0,536 mL, 0,536 mmol, 1 M trong diclorometan) ở -70°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 95B (50 mg, 0,054 mmol) trong diclorometan (30 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C. Một lọ khác ở quy mô 280 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Sau đó cô mỗi hỗn hợp trong áp suất giảm. Kết hợp các phần cặn và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150 × 40 mm, 10 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, 20-40% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 mg, 0,176 mmol, hiệu suất 72,5%). MS (ESI^-) *m/z* 561 $(M-H)^-$.

Ví dụ 95D: 5-(7-{1-[(3-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bột sắt (170 mg, 3,04 mmol) và amoni clorua (163 mg, 3,04 mmol) ở 20°C theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 95C (180 mg, 0,304 mmol) trong etanol (20 mL), metanol (20 mL) và nước (5 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 90°C. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150 × 25 mm, 5 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 10-40% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (55 mg, 0,095 mmol, hiệu suất 31,4%, muối amoni). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,71 (br s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (br t, J = 7,76

Hz, 1H), 6,67 (br s, 1H), 6,50-6,62 (m, 2H), 6,41 (br s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,21 (br s, 2H), 4,12 (s, 2H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125,50 (br s, 1F); MS (ESI^-) *m/z* 531 $(M-H)^-$.

Ví dụ 96: 5-(7-{1-[(2-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 195)

Ví dụ 96A: 1-[(2-nitrophenyl)metansulfonyl]-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol

Thêm kali *tert*-butoxit (9,03 mL, 9,03 mmol, 1 M trong tetrahydrofuran) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 85A (1 g, 4,10 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL), và sau khi khuấy trong 5 phút, thêm từng giọt (2-nitrophenyl)metansulfonyl clorua (0,967 g, 4,10 mmol) vào hỗn hợp này ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ ở 25°C, và sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (2 g, 2,029 mmol, hiệu suất 49,5%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^-) *m/z* 311 $(M-83)^-$.

Ví dụ 96B: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{1-[(2-nitrophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri cacbonat (Na_2CO_3, 0,538 g, 5,07 mmol) và tetrakis[triphenylphosphin]paladi (0,234 g, 0,203 mmol) theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (0,472 g, 1,015 mmol) và Ví dụ 96A (2 g, 2,029 mmol) trong dioxan (25 mL) trong khí nitơ, và khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 12 giờ trong khí nitơ. Một lọ khác ở quy mô 400 mg được thiết lập như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp và pha loãng bằng nước (100 mL). Điều chỉnh hỗn hợp này đến độ pH = 3 bằng axit clohydric trong nước (1 M), và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 80 mL). Rửa pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 50 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo [Agela Claricep™ Flash AQ C18 20-35 µm, 100 Å, 330 g cột nhanh, tốc độ dòng 100 mL/phút, 0-100% gradien axetonitril trong nước] thu được hợp chất nêu ở đề mục (320 mg, độ tinh khiết 85%) và hợp chất nêu ở đề mục (90 mg, độ tinh khiết 95%). MS (ESI^-) m/z 651 $(M-H)^-$

Ví dụ 96C: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{1-[(2-nitrophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt bo triclorua (0,536 mL, 0,536 mmol, 1 M trong diclorometan) ở -70°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 96B (50 mg, 0,054 mmol) trong diclorometan

(30 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C. Một lọ khác ở quy mô 320 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Sau đó cô các hỗn hợp này trong áp suất giảm thu được các phần cặn mà được kết hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột Waters Xbridge™ Prep OBD C18, 150 × 40 mm, 10 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, 10-40% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 mg, 0,176 mmol, hiệu suất 37,4%). MS (ESI^-) *m/z* 561$(M-H)^-$.

Ví dụ 96D: 5-(7-{1-[(2-aminophenyl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Thêm bột sắt (170 mg, 3,04 mmol) và amoni clorua (163 mg, 3,04 mmol) ở 20°C theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 96C (180 mg, 0,304 mmol) trong etanol (20 mL), metanol (20 mL) và nước (4,00 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 90°C. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Waters Xbridge™ Prep OBD C18, 150 × 25 mm, 5 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 10-40% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (42 mg, 0,074 mmol, hiệu suất 24,41%, muối amoni). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,04 (s, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,45 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,45 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 7,45 Hz, 1H), 6,45 (br s, 1H), 5,19 (br s, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 4,12 (s, 2H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125,55 (br s, 1F); MS (ESI^-) *m/z* 531 $(M-H)^-$.

Ví dụ 97: 5-[7-(2,2-difloroetyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 196)

Ví dụ 97A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bis(pinacolato)diboron (662 mg, 2,61 mmol), kali axetat (307 mg, 3,13 mmol) và [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II), phức hợp với diclorometan (76 mg, 0,104 mmol) theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (500 mg, 1,042 mmol) trong dioxan (20 mL), trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 3 giờ trong khí nitơ. Cô hỗn hợp thu được trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel trong gradien rửa giải của metanol trong diclorometan (0 đến 20%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (460 mg, 0,718 mmol, hiệu suất 68,9%). MS (ESI^-) *m/z* 511 $(M-H)^-$.

Ví dụ 97B: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2,2-difloroetyl)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,1-difloro-2-iodoetan (25 mg, 0,120 mmol), dung dịch chứa kali phosphat (21,8 mg, 0,100 mmol) trong nước (0,12 mL) và cloro(2-dixyclohexylphosphino-2,4,6-triisopropyl-1,1-biphenyl)[2-(2-amino-1,1-biphenyl)]paladi(II) (XPhos Pd G2, 3 mg, 3,5 µmol) ở 25°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 97A (20 mg, 0,031 mmol) trong N-metyl-2-pyrolidinon (0,5 mL), trong khí nitơ, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C và khuấy trong 18 giờ ở 80°C trong khí nitơ. Mười bốn phản ứng khác ở quy mô 0,5 g được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Pha loãng các hỗn hợp phản ứng được gộp lại bằng nước (150 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 150 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Waters Xbridge™ Prep OBD C18, 150 × 25 mm, 5 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 25-100% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 3,25%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,54 - 7,59 (m, 2 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 5,91 - 6,26 (m, 1 H), 5,21 - 5,28 (m, 2 H), 4,36 - 4,42 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H); MS (ESI$^-$) *m/z* 449 (M-H)$^-$.

Ví dụ 97C: 5-[7-(2,2-difloroetyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bo triclorua (1 M trong diclorometan, 0,033 mL, 0,03 mmol) ở -70°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 97B (5 mg, 10,88 µmol) trong diclorometan (1,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -70°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung metanol (1,5 mL) ở -78°C. Một phản ứng khác ở quy mô 2 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp thu được của hai phản ứng nêu trên và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [Cột Kromasil 150 × 25mm, 10 µm, C18, tốc độ dòng 25 mL/phút, 25-100% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8 mg, 4,68 µmol hiệu suất 30,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 5,89 - 6,23 (m, 1 H), 4,36 - 4,42 (m, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H); MS (ESI$^-$) *m/z* 359 (M-H)$^-$.

Ví dụ 98: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2,2,2-trifloroetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 197)

Ví dụ 98A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(2,2,2-trifloroetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 104A thay thế 2,2,2-trifloroetyl metansulfonat cho 2-bromoaxetonitril. MS (ESI$^-$) *m/z* 483 (M-H)$^-$.

Ví dụ 98B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2,2,2-trifloroetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 137B thay thế Ví dụ 98A cho Ví dụ 137A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,68 (br s, 1H), 7,78 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,55 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 483 (M-H)$^-$.

Ví dụ 99: 5-[1-floro-7-(2-floroetoxy)-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 198)

Ví dụ 99A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(2-floroetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 104A thay thế 2-floroetyl 4-metylbenzensulfonat cho 2-bromoaxetonitril. MS (ESI$^-$) *m/z* 447 (M-H)$^-$.

Ví dụ 99B: 5-[1-floro-7-(2-floroetoxy)-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 137B thay thế Ví dụ 99A cho ví dụ 137A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,38 (br s, 1H), 7,73 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,32 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 357 (M-H)$^-$.

Ví dụ 100: 1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril (Hợp chất 199)

Ví dụ 100A: 1-({[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 104A thay thế 1-(bromometyl)xyclopropancacbonitril cho 2-

bromoaxetonitril. MS (ESI^-) *m/z* 480 $(M-H)^-$.

Ví dụ 100B: 1-({[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 137B thay thế Ví dụ 100A cho Ví dụ 137A. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,13 (br s, 1H), 7,68 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 1,35 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,17 (m, 2H, t, J = 8 Hz, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 390 $(M-H)^-$.

Ví dụ 101: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 200)

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,5 g, 1,075 mmol), xesi cacbonat (1,05 g, 3,22 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'- amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 0,029 g, 0,032 mmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 0,017 g, 0,032 mmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là rượu *tert*-amyl (10 mL) và isoamylamin (0,25 mL, 2,15 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 31 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (5 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (3 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^-$) *m/z* 470 $[M-H]^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (6,45 mL, 1 M, 6,45 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,507 g, 1,075 mmol) và pentametylbenzen (0,319 g, 2,150 mmol) trong diclorometan (10 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên

trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (5 mL) tiếp theo là etanol khan (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 5 mL), sau đó diclorometan (2 × 3 mL). Hòa tan sản phẩm đã nghiền nhỏ trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 100 mL/phút, 5-40% gradien metanol trong dung dịch đệm (axit trifloroaxetic 0,1% trong nước theo thể tích)] trong hai phần thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1243 g, 0,326 mmol, hiệu suất 30,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ ppm 9,86 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,16 – 3,07 (m, 2H), 1,72 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 380 [M-H]$^-$.

Ví dụ 102: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(2-metylpropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 201)

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,5 g, 1,075 mmol), xesi cacbonat (1,05 g, 3,22 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 0,029 g, 0,032 mmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 0,017 g, 0,032 mmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là rượu *tert*-amyl (10 mL) và isobutylamin (0,214 mL, 2,15 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 31 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (5 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (3 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(2-metylpropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 456 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (6,45 mL, 1 M, 6,45 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(2-

metylpropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,492 g, 1,075 mmol) và pentametylbenzen (0,319 g, 2,150 mmol) trong diclorometan (10 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (5 mL) tiếp theo là etanol khan (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 5 mL), sau đó diclorometan (2 × 3 mL). Hòa tan sản phẩm đã nghiền nhỏ trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 100 mL/phút, 5-40% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloroaxetic 0,1% trong nước theo thể tích)] trong ba phần thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0648 g, 0,176 mmol, hiệu suất 16,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,87 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 366 [M-H]$^-$.

Ví dụ 103: 5-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 202)

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,5 g, 1,075 mmol), xesi cacbonat (1,05 g, 3,22 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'- amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 0,029 g, 0,032 mmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 0,017 g, 0,032 mmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là rượu *tert*-amyl (10 mL) và xyclopropylmetylamin (0,186 mL, 2,15 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 31 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (5 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (3 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-floronaphtalen-2-yl}-

1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI⁻) *m/z* 454 [M-H]⁻.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (6,45 mL, 1 M, 6,45 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,490 g, 1,075 mmol) và pentametylbenzen (0,319 g, 2,150 mmol) trong diclorometan (10 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (5 mL) tiếp theo là etanol khan (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 5 mL), sau đó diclorometan (2 × 3 mL). Hòa tan sản phẩm đã nghiền nhỏ trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 100 mL/phút, 5-40% gradien metanol trong dung dịch đệm (axit trifloroaxetic 0,1% trong nước theo thể tích)] trong ba phần thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1252 g, 0,343 mmol, hiệu suất 31,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ ppm 10,04 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,05 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,12 – 1,04 (m, 1H), 0,56 – 0,45 (m, 2H), 0,32 – 0,24 (m, 2H); MS (ESI⁻) *m/z* 364 [M-H]⁻.

Ví dụ 104: {[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetonitril (Hợp chất 203)

Ví dụ 104A: 2-((6-(benzyloxy)-7-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-8-floronaphtalen-2-yl)oxy)axetonitril

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (80 mg, 0,2 mmol), 2-bromoaxetonitril (52,8 mg, 0,440 mmol) và xesi cacbonat (143 mg, 0,440 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,8 mL) ở 75°C trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và lọc. Tinh chế dịch lọc thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (80 g) rửa giải bằng etyl axetat, sau đó etyl axetat /metanol (10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 0,113 mmol, hiệu suất 56,6%). MS (ESI⁻) *m/z* 440 (M-H)⁻.

Ví dụ 104B: {[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetonitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 137B thay thế Ví dụ 104A cho ví dụ 137A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,52 (br s, 1H), 7,79 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,48 (s, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 350 (M-H)$^-$.

Ví dụ 105: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 204)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 1-bromo-3-metylbutan sử dụng các quy trình được mô tả trong ví dụ 83. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,47 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,09 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,81 (dq, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,67 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^-$) m/z 381,3 (M-H)$^-$.

Ví dụ 106: 5-(1,8-difloro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 205)

Ví dụ 106A: benzyl 3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-carboxylat

Thêm natri bicacbonat (3,85 g, 45,8 mmol) và benzyl bromua (4,09 mL, 34,4 mmol) theo thứ tự ở 25°C vào dung dịch chứa axit 3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-carboxylic (5 g, 22,91 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (50 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 60°C và khuấy trong 12 giờ ở 60°C. Dập tắt phản ứng bằng nước (100 mL). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (7 g, 20,43 mmol, hiệu suất 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,10 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (s, 2 H), 7,43 (br d, J = 7,50 Hz, 4 H), 7,31 (s, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 3,82 (s, 1 H); MS (ESI$^+$) m/z 309 (M+H)$^+$.

Ví dụ 106B: benzyl 3-(axetyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-carboxylat

Thêm trietylamin (8,54 mL, 61,3 mmol) và axetyl clorua (4,36 mL, 61,3 mmol) theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106A (7 g, 20,43 mmol) trong diclorometan (70 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C. Dập tắt phản ứng bằng nước (80 mL). Chiết hỗn hợp này bằng diclorometan (3 × 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (300 mL), làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (8 g, 20,09 mmol, hiệu suất 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 2,43 Hz, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 2 H), 7,31 - 7,46 (m, 4 H), 5,34 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H);

MS (ESI^+) *m/z* 351 $(M+H)^+$, 373$(M+Na)^+$.

Ví dụ 106C: benzyl 3-(axetyloxy)-8-floro-7-metoxynaphtalen-2-carboxylat

Thêm Selectfluor® (2,135 g, 6,03 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106B (2 g, 5,02 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (20 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở 25°C. Dập tắt phản ứng bằng natri thiosulfat bão hòa trong nước (100 mL, 1 M). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (500 mL), làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1 g, 2,308 mmol, hiệu suất 45,9%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,56 (s, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 3 H), 7,39 - 7,51 (m, 6 H), 5,36 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,13 (s, 1 H).

Ví dụ 106D: axit 8-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-carboxylic

Thêm natri hydroxit (0,586 g, 14,66 mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106C (2 g, 4,89 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL), metanol (10 mL) và nước (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 70°C và khuấy trong 3 giờ ở 70°C. Khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong 3 giờ nữa. Một lọ khác ở quy mô 770 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng và cô trong áp suất giảm để loại bỏ phần lớn tetrahydrofuran và metanol. Sau đó pha loãng phần cặn bằng nước, axit hóa hỗn hợp thu được bằng axit clohydric trong nước (1 M) đến độ pH = 3. Kết tủa chất rắn và gom bằng cách lọc. Làm khô chất rắn này trong chân không cao thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g, 5,33 mmol, hiệu suất 81,2%). MS (ESI^-) *m/z* 235 $(M-H)^-$.

Ví dụ 106E: benzyl 3-(benzyloxy)-8-floro-7-metoxynaphtalen-2-carboxylat

Thêm xesi cacbonat (Cs_2CO_3, 5,21 g, 16,00 mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106D (1,4 g, 5,33 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (15 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở 25°C. Thêm benzyl bromua (1,396 mL, 11,74 mmol) vào hỗn hợp này ở 25°C. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 70°C và khuấy trong 12 giờ ở 70°C. Sau đó đổ hỗn hợp này vào nước-đá (100 mL) và khuấy trong 30 phút. Kết tủa chất rắn. Gom chất rắn bằng cách lọc và làm khô trong chân không cao thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,3 g, 4,69 mmol, hiệu suất 88%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 2 H), 7,34 (br d, J = 2,20 Hz, 8 H), 5,34 - 5,39 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 3,89 - 4,00 (m, 1 H); MS (ESI^+) *m/z* 417, 439 (M+H, $M+Na)^+$.

Ví dụ 106F: axit 3-(benzyloxy)-8-floro-7-metoxynaphtalen-2-carboxylic

Thêm natri hydroxit (0,376 g, 9,39 mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106E (2,3 g, 4,69 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL), metanol (10 mL) và nước (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 60°C và khuấy trong 3 giờ ở 60°C. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm để loại bỏ phần lớn tetrahydrofuran và metanol. Pha loãng phần cặn bằng nước (30 mL), và axit hóa hỗn hợp thu được bằng axit clohydric trong nước (1 M) đến độ pH = 3. Kết tủa chất rắn. Lọc hỗn hợp này, và gom chất rắn và làm khô trong chân không cao thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8 g, 4,69 mmol, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,03 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 4 H), 7,40 (s, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 1 H); MS (ESI$^-$) *m/z* 325 $(M-H)^-$.

Ví dụ 106G: tert-butyl [3-(benzyloxy)-8-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]carbamat

Thêm diphenylphosphoryl azit (1,935 g, 7,03 mmol) và trietylamin (1,307 mL, 9,38 mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106F (1,8 g, 4,69 mmol) trong toluen (10 mL) và *t*-butanol (10 mL), và gia nhiệt hỗn hợp này đến 110°C và khuấy trong 3 giờ ở 110°C trong khí nitơ. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng silica gel sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g, 3,17 mmol, hiệu suất 67,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,52 - 7,59 (m, 3 H), 7,32 - 7,48 (m, 5 H), 5,28 (s, 2 H), 3,91 (s, 1 H), 1,49 (s, 9 H); MS (ESI$^+$) *m/z* 298, 342 $(M-99, M-55)^+$.

Ví dụ 106H: 3-(benzyloxy)-8-floro-7-metoxynaphtalen-2-amin

Thêm từng giọt axit trifloroaxetic (3 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106G (1,4 g, 3,17 mmol) trong diclorometan (12 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 25°C. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, và pha loãng phần cặn bằng etyl axetat (5 mL). Điều chỉnh hỗn hợp này đến độ pH = 8 bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, và chiết bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (500 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1 g, 3,03 mmol, hiệu suất 95%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,54 (s, 2 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,26 (s, 1 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 3,86 (s, 1 H); MS (ESI$^+$) *m/z* 298 $(M+H)^+$.

Ví dụ 106I: metyl {[3-(benzyloxy)-8-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm metyl bromoaxetat (0,418 mL, 4,54 mmol) và kali cacbonat (K_2CO_3, 0,837 g,

6,05 mmol) ở 25°C theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106H (1 g, 3,03 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 65°C và khuấy trong 4 giờ ở 65°C. Thêm tiếp metyl bromoaxetat (0,279 mL, 3,03 mmol) và kali cacbonat (K_2CO_3, 0,418 g, 3,03 mmol) ở 65°C vào, và khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ nữa ở 65°C. Sau đó đổ hỗn hợp này vào nước-đá (50 mL) và khuấy trong 30 phút. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (500 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (900 mg, 2,071 mmol, hiệu suất 68,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,56 (d, J = 7,02 Hz, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 3 H), 7,32 (d, J = 1,32 Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,12 (d, J = 6,14 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,68 (s, 1 H); MS (ESI$^+$) *m/z* 370 (M+H)$^+$.

Ví dụ 106J: metyl {[3-(benzyloxy)-1,8-difloro-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm từng giọt dung dịch chứa 1-(clorometyl)-4-floro-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan; ditetrafloroborat (Selectfluor®, 807 mg, 2,278 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106I (900 mg, 2,071 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở 0°C. Dập tắt phản ứng bằng natri thiosulfat trong nước (50 mL, 1 M) và khuấy trong 10 phút ở 25°C. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (500 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (320 mg, 0,743 mmol, hiệu suất 35,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,47 - 7,56 (m, 3 H), 7,40 - 7,46 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 5,56 (br s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,21 (br d, J = 2,69 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,63 (s, 1 H); MS (ESI$^+$) *m/z* 388 (M+H)$^+$.

Ví dụ 106K: metyl {[3-(benzyloxy)-1,8-difloro-7-metoxynaphtalen-2-yl][(tert-butoxycacbonyl)sulfamoyl]amino}axetat

Thêm từng giọt dung dịch chứa *tert*-butanol (0,096 mL, 0,999 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở 25°C vào dung dịch chứa clorosulfonyl isoxyanat (141 mg, 0,999 mmol) trong diclorometan (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 25°C. Sau đó thêm từng giọt hỗn hợp nêu trên vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106J (215 mg, 0,500 mmol) và trietylamin (0,209 mL, 1,499 mmol) trong diclorometan (10 mL) ở 25°C,

và khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở 25°C. Dập tắt phản ứng bằng nước (20 mL). Chiết hỗn hợp này bằng metylen diclorua (3 × 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (300 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (300 mg) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^+) *m/z* 467, 511, 589 $(M-99, M-55, M+Na)^+$.

Ví dụ 106L: metyl {[3-(benzyloxy)-1,8-difloro-7-metoxynaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat

Thêm axit trifloroaxetic (1 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106K (300 mg, 0,477 mmol) trong diclorometan (3 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 25°C. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Sau đó pha loãng phần cặn phản ứng bằng etyl axetat (1 mL), và bazơ hóa hỗn hợp thu được bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa đến độ pH = 8. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (220 mg, 0,401 mmol, hiệu suất 84%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,57 (br d, J = 7,89 Hz, 3 H), 7,32 - 7,45 (m, 4 H), 7,08 (s, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 4,44 - 4,51 (m, 1 H), 4,29 - 4,35 (m, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 1,23 (s, 2 H); MS (ESI^+) *m/z* 467, 489 $(M+H, M+Na)^+$.

Ví dụ 106M: 5-[3-(benzyloxy)-1,8-difloro-7-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri metoxit (49,2 mg, 0,273 mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106L (50 mg, 0,086 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C. Một lọ khác ở quy mô 20 mg và một lọ khác ở quy mô 150 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Axit hóa tất cả các hỗn hợp này bằng axit clohydric trong nước (1M) đến độ pH = 3 và gộp lại. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (280 mg, 0,516 mmol, hiệu suất 90%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^-) *m/z* 433 $(M-H)^-$.

Ví dụ 106N: 5-(1,8-difloro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bo triclorua (2,302 mL, 2,302 mmol, 1 M trong diclorometan) ở -70°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 106M (250 mg, 0,460 mmol) trong metylen clorua (3

mL), và sau đó khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở -70°C. Dập tắt phản ứng bằng rượu metyl (5 mL) và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột HuaPu C8 Extreme BDS 150 × 30 mm, 5 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 20-40% gradien axetonitril trong amoni bicacbonat trong nước (10 mM)] và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, 0,237 mmol, hiệu suất 51,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,77 - 9,92 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 7,95 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 3,92 (s, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -121,53, 112,68 (1F), 143,3, 143,4 (1 F); MS (ESI$^-$) m/z 343 $(M-H)^-$.

Ví dụ 107: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 206)

Kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (100 mg, 0,215 mmol, 1,0 đương lượng) và SPhos Pd G4 (8,54 mg, 10,75 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2 mL). Thêm (1-(*tert*-Butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)kẽm(II) iodua (74,9 mg, 0,215 mmol, 1,0 đương lượng, 0,18 M trong tetrahydrofuran) vào, sục hỗn hợp phản ứng bằng N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm.

Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được *tert*-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]azetidin-1-carboxylat (80 mg, hiệu suất 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 3H), 7,41 – 7,28 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,33 – 4,30 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,93 – 3,90 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ESI$^-$) m/z 540,1 $(M-H)^+$.

Hòa tan phần cặn trong 1 diclorometan (1 mL) và thêm axit trifloroaxetic (100 µL) vào và khuấy đến khi loại bỏ hoàn toàn nhóm *tert*-butoxycacbonyl. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nitơ thu được 5-[7-(azetidin-3-yl)-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloroaxetat được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hòa tan 5-[7-(Azetidin-3-yl)-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloroaxetat (50 mg, 0,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (59 µL, 0,34 mmol,

3,0 đương lượng) vào, tiếp theo là xyclopropansulfonyl clorua (14 µL, 0,14 mmol, 1,3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (31,7 mg, hiệu suất 51%).

Thêm 5-{3-(Benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (31,7 mg, 0,058 mmol) và tetrahydrofuran (2 mL) vào Pd 5%/C (ẩm JM#9) (13,27 mg, 0,058 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy trong 60,1 giờ ở áp suất 60 psi của khí hydro và 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, và loại bỏ dung môi trong dòng khí nitơ. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,5 mg, hiệu suất 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,12 – 4,07 (m, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 1H), 1,22 – 1,08 (m, 2H), 1,08 – 0,99 (m, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 473,2 $(M+H_2O)^+$.

Ví dụ 108: 5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 207)

Ví dụ 108 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 107, thay thế xyclopropylcacbonyl clorua cho xyclopropansulfonyl clorua, thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (35,6 mg, hiệu suất 62%).

Thêm 5-{3-(Benzyloxy)-7-[1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (35,6 mg, 0,070 mmol) và tetrahydrofuran (2 mL) vào Pd 5%/C (ẩm JM#9) (15,96 mg, 0,070 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy trong 33 giờ ở áp suất 50 psi của

khí hydro và 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, và loại bỏ dung môi trong dòng khí nitơ. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,9 mg, hiệu suất 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,76 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 0,87 – 0,74 (m, 4H); MS (APCI$^+$) m/z 420,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 109: (2*E*)-3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]prop-2-enenitril (Hợp chất 208)

Ví dụ 109A: 3-(6-(benzyloxy)-7-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-8-floronaphtalen-2-yl)acrylonitril

Hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (233 mg, 0,5 mmol), acrylonitril (133 mg, 2,500 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl (45,2 mg, 0,110 mmol), kali cacbonat (207 mg, 1,500 mmol) và paladi(II) axetat (12,35 mg, 0,055 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,6 mL) được nạp bằng khí N_2 và gia nhiệt đến 130°C trong 40 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (50 mL), và rửa bằng dung dịch HCl 0,5 N trong nước (10 mL × 2) và nước muối (10 mL). Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (80 g) rửa giải bằng etyl axetat /metanol (0 đến 10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (140 mg, 0,32 mmol, hiệu suất 64%). MS (ESI$^-$) m/z 436 $(M-H)^-$.

Ví dụ 109B: (2E)-3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]prop-2-enenitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 137B thay thế Ví dụ 109A cho ví dụ 137A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,02 (br s, 1H), 8,36 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8, 2, 1H), 7,89 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,92 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 348 $(M-H)^-$.

Ví dụ 110: 5-[7-(2-xyclopropyletyl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 209)

Thêm sản phẩm của Ví dụ 140 (0,048 g, 0,132 mmol) và trifloroetanol (2 mL) vào Pd 10%/C, khô (0,014 g, 0,132 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hastelloy C 20 mL. Khuấy hỗn hợp này trong 86 giờ trong khí hydro (158 psi) ở 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, và rửa bánh lọc bằng metanol. Cô dịch lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục thô mà được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm, 3-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) trong 17 phút ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013 g, hiệu suất 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,37 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,66 – 1,47 (m, 1H), 1,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,30 – 1,18 (m, 3H), 0,64 (pd, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 0,40 – 0,30 (m, 2H), -0,07 (d, J = 4,5 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 367 [M-H]$^-$.

Ví dụ 111: 5-{7-[(2,2-difloroxyclopropyl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 210)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 2-(bromometyl)-1,1-difloropropan sử dụng các quy trình được mô tả trong ví dụ 83. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 2H), 7,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,24 (ddd, J = 10,0, 6,4, 3,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 2,23 (dtt, J = 15,8, 8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,49 (dtd, J = 13,6, 7,7, 4,2 Hz, 1H); MS (APCI$^-$) *m/z* 401,3 (M-H)$^-$.

Ví dụ 112: 5-[7-(2-xyclopropyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 211)

Ví dụ 112A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2-xyclopropyletoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (95 mg, 0,24 mmol), 2-bromoetylxyclopropan (70 mg, 0,47 mmol) và xesi cacbonat (64 mg, 0,35 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm) có gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS (APCI$^+$) *m/z* 488,1 (M+NH$_4$)$^+$.

Ví dụ 112B: 5-[7-(2-xyclopropyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm Pd 5%/C (ẩm JM#9) (29,4 mg, 0,129 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 112A (93 mg, 0,20 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong lọ chịu áp dung tích 2mL có khí hydro ở áp suất 150 psi trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 μm (75 mm × 30 mm) có gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 4H), 1,65 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 0,90 – 0,79 (m, 1H), 0,47 – 0,37 (m, 2H), 0,21 – 0,06 (m, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 379,0 $(M-H)^-$.

Ví dụ 113: 5-{7-[2-(xyclopropylmetoxy)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 212)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và ((2-bromoetoxy)metyl)xyclopropan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 112. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,19 – 4,14 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,04 – 0,94 (m, 1H), 0,49 – 0,41 (m, 2H), 0,19 – 0,12 (m, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 409,0 $(M-H)^-$.

Ví dụ 114: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-(oxolan-2-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 213)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 2-(2-bromoetyl)oxolan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 112. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,18 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,10 – 1,80 (m, 5H), 1,55 (m, 1H).); MS (ESI$^+$) m/z 411,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 115: 5-{7-[2-(xyclobutyloxy)etoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 214)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và (2-bromoetoxy)xyclobutan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 112. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,08 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 4H), 4,03 – 3,88 (m, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,99 – 1,74 (m, 2H), 1,61

(m, 1H), 1,52 – 1,23 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 408,8 (M-H)$^-$.

Ví dụ 116: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[(propan-2-yl)oxy]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 215)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 2-(2-bromoetoxy)propan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 112. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,19 (m, 4 H), 3,79 – 3,75 (m, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 397,0 (M-H)$^-$.

Ví dụ 117: 5-[7-(3-etoxypropoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 216)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 1-bromo-3-etoxypropan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 112. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,22 – 4,09 (m, 4H), 3,58 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 396,9 (M-H)$^-$.

Ví dụ 118: 5-[7-(2-*tert*-butoxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 217)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 2-(2-bromoetoxy)-2-metylpropan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 112. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,76 – 3,65 (m, 2H), 1,21 (s, 9H); MS (ESI$^-$) *m/z* 410,9 (M-H)$^-$.

Ví dụ 119: 5-(7-{[*rac*-(1*R*,2*R*)-2-etylxyclopropyl]metoxy}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 218)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và rac-(1*R*,2*R*)-1-(bromometyl)-2-etylxyclopropan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 112. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 – 7,65 (m, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,96 (dd, J = 7,0, 3,5 Hz, 2H), 1,40 – 1,21 (m, 2H), 1,03 (dt, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,79 (dt, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 0,55 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 0,43 (dt, J = 8,2, 4,8 Hz, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 410,9 (M-H)$^-$.

Ví dụ 120: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 219)

Thêm sản phẩm của Ví dụ 141 (0,0506 g, 0,134 mmol) và trifloroetanol (2 mL) vào Pd 10%/C, khô (0,0145 g, 0,134 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hastelloy C dung tích 20 mL. Khuấy hỗn hợp này trong 86 giờ trong khí hydro (158 psi) ở 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, và rửa bánh lọc bằng metanol. Cô dịch lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục thô mà được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm, 3-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) trong 17 phút ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0154 g, 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,64 (s, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,69 – 1,59 (m, 2H), 1,55 (dq, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 1,26 – 1,14 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^-$) *m/z* 379 [M-H]$^-$.

Ví dụ 121: 5-{7-[3-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-1-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 220)

Trong lọ dung tích 4 mL, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,100 g, 0,215 mmol), xesi cacbonat (0,210 g, 0,645 mmol), (2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (chất tiền xúc tác RuPhos Pd G3, 0,0054 g, 0,0065 mmol), và 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxybiphenyl (RuPhos, 0,003 g, 0,0065 mmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là rượu *tert*-amyl (2 mL) và 3-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin (0,74 mL, 0,43 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (2 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[3-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-1-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 524 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (1,29 mL, 1 M, 1,29 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[3-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-1-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

thô (0,113 g, 0,215 mmol) và pentametylbenzen (0,064 g, 0,430 mmol) trong diclorometan (2 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol khan (1 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL) sau đó hòa tan trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 75 mm) có gradien axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1,0 phút A 5%, 1,0-8,5 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,5-11,5 phút A 100%, 11,5-12,0 phút gradien tuyến tính A 95-5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0434 g, 0,0,096 mmol, hiệu suất 44,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57 (dd, J = 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 2H), 3,42 – 3,25 (m, 2H), 2,89 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,63 (dq, J = 11,6, 9,1 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H); MS (ESI$^-$) *m/z* 434 [M-H]$^-$.

Ví dụ 122: 5-[7-(1-cloro-3-hydroxypropan-2-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 221)

Ví dụ 122A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Phun bằng khí nitơ hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (326 mg, 0,7 mmol), phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) diclorometan (28,6 mg, 0,035 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (284 mg, 1,120 mmol) và kali axetat (206 mg, 2,100 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3,5 mL) trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến 100°C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng diclorometan (50 mL). Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch HCl 0,1N trong nước (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (40 g) rửa giải bằng diclorometan/metanol (0 đến 10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (250 mg, 0,488 mmol, hiệu suất 69,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,82 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,34 (s, 12H); MS (ESI$^-$) *m/z* 511 (M-H)$^-$.

Ví dụ 122B: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(oxetan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Phun bằng khí nitơ hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 122A (208 mg, 0,405 mmol), natri bis(trimetylsilyl)amide (89 mg, 0,486 mmol), *trans*-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (6,14 mg, 0,041 mmol), và niken(II) iodua (12,66 mg, 0,041 mmol) trong isopropanol (1 mL) trong 25 phút, sau đó thêm 3-iodooxetan (49,7 mg, 0,27 mmol) trong isopropanol (0,5 mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 120°C trong 1,5 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng diclorometan (50 mL), và rửa bằng dung dịch HCl 0,1N trong nước (15 mL). Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (80 g) rửa giải bằng etyl axetat/metanol (0 đến 10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,068 mmol, hiệu suất 25,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88 (br s, 1H), 7,86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8, 2Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 5,01 (dd, J = 8, 14 Hz, 2H)), 4,77 (dd, J = 8, 14 Hz, 2H)), 4,44 (m,1H), 4,09 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 441 (M-H)$^-$.

Ví dụ 122C: 5-[7-(1-cloro-3-hydroxypropan-2-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (0,678 mL, 0,678 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 122B (20 mg, 0,045 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (20,10 mg, 0,136 mmol) trong diclorometan (2 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 1 giờ và sau đó ở 0°C trong 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (3 mL), khuấy ở 0°C trong 5 phút, và cô. Rửa chất rắn này bằng heptan (4 × 2 mL) và diclorometan (4 × 2 mL), và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, 0,044 mmol, hiệu suất 97%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,58 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (br d, J = 8, 1H), 7,48 (dd, J = 8, 2, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,97(m, 1H), 3,71 (d, J = 8, 2H), 3,23 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 387 (M-H)$^-$.

Ví dụ 123: 5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 222)

Ví dụ 123A: tert-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat

Nạp vào ống vi sóng sản phẩm của Ví dụ 1G (4 g, 8,60 mmol), *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-carboxylat (3,05 g, 10,32

mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (497 mg, 0,43 mmol), và natri cacbonat (1 M, 12,90 mL, 25,8 mmol). Sau đó thêm 1,4-Dioxan (4 mL) vào, và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút và sau đó gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, phân tách hỗn hợp này vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL), và chiết tiếp lớp nước bằng etyl axetat. Cô các phân đoạn hữu cơ được gộp lại trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô bằng đất điatomit, metanol 10% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,75 g, 6,77 mmol, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 6,54 (dt, J = 15,2, 2,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,53 (dd, J = 9,3, 4,7 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,47 (d, J = 10,7 Hz, 9H); MS (APCI$^-$) *m/z* 552 [M-H]$^-$.

Ví dụ 123B: tert-butyl 3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat

Thêm sản phẩm của Ví dụ 123A (2,76 g, 4,99 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL) vào Pd 5%/C (ẩm) (2,8 g, 12,26 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy ở 25°C trong 68 giờ trong áp suất 61 psi của khí hydro. Sau khi lọc trên đất điatomit, cô dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7 g, 3,65 mmol, hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 3,55 -3,44 (m, 2H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,42 (d, J = 4,3 Hz, 9H); MS (APCI$^-$) *m/z* 464 [M-H]$^-$.

Ví dụ 123C: 5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm từ Ví dụ 123B (100 mg, 0,21 mmol), metylen clorua (2 mL) và axit trifloroaxetic (2 mL) ở nhiệt độ môi trường vào bình đáy tròn dung tích 50mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^+$) *m/z* 366 [M+H]$^+$.

Lọ vi sóng dung tích 20mL được nạp bằng muối của axit trifloroaxetic và 5-[1-floro-

3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion và natri cacbonat thô (58,0 mg, 0,547 mmol). Sau đó thêm *N,N*-Dimetylformamit (3 mL) vào, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó, thêm xyclopropancarbaldehyt (57,5 mg, 0,821 mmol) và axit axetic (0,078 mL, 1,368 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm natri xyanoborohydrua (103 mg, 1,642 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong hai giờ. Phân tách hỗn hợp phản ứng vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết tiếp lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, 0,036 mmol, hiệu suất 17% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,70 - 3,57 (m, J = 9,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,53 - 3,35 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 7,3, 2,6 Hz, 2H), 2,42 - 2,35 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,10 - 0,99 (m, 1H), 0,61 - 0,50 (m, 2H), 0,37 - 0,25 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 418 [M-H]$^-$.

Ví dụ 124: 5-[7-(xyclopropyloxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 223)

Ví dụ 124A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(xyclopropyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xesi cacbonat (534 mg, 1,640 mmol) và bromoxyclopropan (1,2 mL, 14,91 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1H (300 mg, 0,746 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 130°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, lọc hỗn hợp phản ứng, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 0,090 mmol, hiệu suất 12%). MS (APCI$^-$) *m/z* 441 [M-H]$^-$.

Ví dụ 124B: 5-[7-(xyclopropyloxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd 5%/C

(35 mg, 0,329 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 124A (40 mg, 0,083 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 10,36%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,89 (tt, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 0,78 (dt, J = 7,3, 5,6 Hz, 2H), 0,67 - 0,60 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 351 [M-H]$^-$.

Ví dụ 125: 5-{7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 224)

Trong lọ dung tích 4 mL, kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (0,150 g, 0,322 mmol), xesi cacbonat (0,315 g, 0,967 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 8,8 mg, 9,7 µmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 5,2 mg, 9,7 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ, tiếp theo là rượu *tert*-amyl (3 mL) và 2-xyclopropyletylamin (0,061 mL, 0,65 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (3 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (3 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (3 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 468 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (1,29 mL, 1 M, 1,29 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-

xyclopropyletyl)amino]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,151 g, 0,322 mmol) và pentametylbenzen (0,064 g, 0,430 mmol) trong diclorometan (2 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol khan (1 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL) sau đó hòa tan trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 75 mm) có gradien của axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1,0 phút A 5%, 1,0-8,5 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,5-11,5 phút A 100%, 11,5-12,0 phút gradien tuyến tính A 95-5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0178 g, 0,045 mmol, hiệu suất 13,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,45 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,14 (td, J = 7,0, 4,2 Hz, 2H), 1,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,89 – 0,78 (m, 1H), 0,50 – 0,37 (m, 2H), 0,14 – 0,06 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 378 [M-H]$^-$.

Ví dụ 126: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 225)

Ví dụ 126A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 1G (2,50 g, 5,37 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II), phức hợp với diclorometan (0,219 g, 0,269 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,18 g, 8,60 mmol), và kali axetat (1,58 g, 16,1 mmol) vào bình dung tích 100 mL. Đậy nắp bình này, tạo chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu trình tạo chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Tiếp theo, thêm 1,4-dioxan (27 mL)—mà được khử khí bằng cách sử dụng quá trình tạo chân không/điền đầy lại tương tự được mô tả trên đây—vào. Sau đó gia nhiệt bình này đến 80°C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và lọc trên đất điatomit có bổ sung etyl axetat. Bánh lọc rửa bằng etyl axetat (2 × 100 mL). Rửa dịch lọc bằng axit clohydric 0,1M (200 mL). Chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 50 mL). Rửa các pha hữu

cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm. Nghiền nhỏ chất rắn còn lại với diclorometan và gom bằng cách lọc. Rửa vật liệu đã gom bằng diclorometan và sau đó *tert*-butyl metyl ete, và cuối cùng làm khô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,93 g, 3,77 mmol, hiệu suất 70%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 1,33 (s, 12H); MS (APCI$^+$) *m/z* 530,4 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 126B: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, axit clohydric

Thêm sản phẩm của Ví dụ 126A (0,025 g, 0,049 mmol), 2-bromo-4-metyl-1*H*-imidazol (0,016 g, 0,098 mmol), kali cacbonat (0,020 g, 0,15 mmol), và [(1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,6-trioxa-6-phosphaadamantan)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (meCgPPh Pd G3, 3,23 mg, 4,88 μmol) vào lọ vi sóng. Đóng kín lọ này, tạo chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu trình tạo chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Tiếp theo, thêm hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (0,20 mL) và nước (0,049 mL)—mà được khử khí bằng cách sử dụng quá trình tạo chân không/điền đầy lại tương tự được mô tả trên đây—vào. Sau đó gia nhiệt lọ này đến 125°C trong 5 giờ. Làm mát lọ này đến nhiệt độ môi trường. Tiếp theo, thêm axetonitril (2 mL) vào, tiếp theo là axit clohydric 1M (6 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút, và sau đó gom kết tủa bằng cách lọc. Rửa chất rắn này bằng axetonitril (2 mL) và etyl axetat (2 mL) và sau đó làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017 g, 0,034 mmol, hiệu suất 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14,56 (br s, 2H), 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 – 8,03 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 467,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 126C: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 126B (0,084 g, 0,17 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,074 g, 0,50 mmol) trong diclorometan (1,7 mL) đến –78°C kết hợp với khuấy trong môi trường khí nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloroboran (1,0 M trong diclorometan) (1,34 mL, 1,34 mmol) vào dọc theo thành bình. Khuấy hỗn hợp thu được ở –78°C trong 10 phút, và sau đó thay bể đá khô/axeton bằng bể nước đá/nước. Sau 10 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78°C và dập tắt bằng etyl axetat (2 mL) tiếp theo là

etanol (2 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và sau đó xử lý phần cặn bằng etanol (2 × 5 mL) và cô lần nữa trong áp suất giảm. Tiếp theo, thêm các heptan (6 mL) vào, nghiền các thành phần trong bình này bằng sóng âm, và gom chất rắn bằng cách lọc. Sau đó rửa chất rắn này bằng các heptan (2 × 6 mL), các heptan/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích) (2 × 6 mL), diclorometan (2 × 6 mL), và axetonitril (2 × 6 mL) thu được 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, axit clohydric ở dạng chất rắn, cùng với tạp chất nhỏ. Hòa tan chất rắn này trong metanol, nạp trên đất điatomit, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo (cột 30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,012 g, 0,032 mmol, hiệu suất 19%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,44 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 377,4 [M+H]$^+$.

Ví dụ 127: 5-[7-(azetidin-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 226)

Ví dụ 127A: 5-{7-bromo-1-floro-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]naphtalen-2-yl}-2-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bazơ Hunig (*N,N*-diisopropyletylamin) (1,97 mL, 11,3 mmol) vào huyền phù chứa 5 5-(7-bromo-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 128A, 1,41 g, 3,76 mmol) trong diclorometan (14 mL) trong môi trường khí nitơ, và thu được dung dịch đồng nhất. Sau đó, thêm từ từ 2-metoxyetoxymetyl clorua (0,804 mL, 7,89 mmol) vào trong 2 phút, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp này bằng diclorometan (20 mL), dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10 mL), và phân tách các lớp. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô. Hòa tan chất rắn thô trong etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước (3 × 30 mL) và nước muối (1 × 30 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,76 g, 3,19 mmol, hiệu suất 85 %). MS (APCI$^+$) *m/z* 553 [M+H]$^+$.

Ví dụ 127B: tert-butyl 3-{8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl}azetidin-1-carboxylat

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp 5-{7-bromo-1-floro-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]naphtalen-2-yl}-2-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-

1,1,3-trion (Ví dụ 127A, 120 mg, 0,218 mmol, 1,0 đương lượng) và Pd SPhos G4 (8,64 mg, 10,88 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2 mL). Thêm (1-(*tert*-Butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)kẽm(II) iodua (4,35 mL, 0,435 mmol, 2,0 đương lượng, 0,11 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục lọ này bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 25%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 25-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-25%, 9,1-10,0 phút A 25%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, hiệu suất 55%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,85 – 7,81 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,33 – 4,30 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,99 (tt, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,83 – 3,77 (m, 2H), 3,50 – 3,45 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ESI$^-$) *m/z* 538,1 $(M-H)^+$.

Ví dụ 127C: 5-[7-(azetidin-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hòa tan *tert*-Butyl 3-{8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl}azetidin-1-carboxylat trong HCl 4M trong dioxan (1 mL) và khuấy cho đến khi tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,8 mg, hiệu suất 18%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 2H), 4,15 – 4,11 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 352,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 128: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(5-metoxythiophen-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 227)

Ví dụ 128A: 5-(7-bromo-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Bình đáy tròn dung tích 250 mL khô được nạp bằng 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (2,5 g, 5,37 mmol, Ví dụ 1G) và pentametylbenzen(1,593 g, 10,75 mmol). Sục bình này bằng nitơ khô trong 5 phút và sau

đó nạp bằng diclorometan (50 mL). Làm lạnh hỗn hợp này đến -78°C. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch BCl_3 1M (16,12 mL, 16,12 mmol) trong diclorometan vào trong 15 phút. Sau 30 phút nữa, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng etyl axetat (20 mL) tiếp theo là bổ sung nhanh metanol (5,22 mL, 129 mmol) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm thu được chất rắn. Tạo huyền phù đặc chất rắn này với etyl axetat/các heptan (1:1, 20 mL), khuấy trong 5 phút, sau đó tách bằng cách lọc trên phễu thủy tinh nung kết. Rửa/tạo huyền phù đặc sản phẩm này với etyl axetat bổ sung/các heptan (1:1, 2 × 5 mL), sau đó với các heptan (2 × 5 mL) và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,55 g, 4,13 mmol, hiệu suất 77 %). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,89 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,50 (s, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 372,8 $(M-H)^-$.

Ví dụ 128B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(5-metoxythiophen-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp vào ống vi sóng sản phẩm của Ví dụ 128A (60mg, 0,160 mmol), axit (4-metoxy-thiophen-2-yl)boronic (30,3 mg, 0,192 mmol), và K_2CO_3 (66,3 mg, 0,480 mmol). Thêm dung dịch chứa dioxan (1 mL) trong nước (0,333 mL) vào. Thổi khí hỗn hợp này bằng N_2 trong 5 phút trước khi thêm 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (10,42 mg, 0,016 mmol) vào. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 42,9%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,60 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,71 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 308,8 $(M+H)^+$.

Ví dụ 129: [8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]axetonitril (Hợp chất 228)

Ví dụ 129A: [6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]axetonitril

Khử khí hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (168 mg, 0,36 mmol), 1,1'-bis(di-

tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (23,46 mg, 0,036 mmol), axit isoxazol-4-ylboronic (85 mg, 0,756 mmol) và xesi cacbonat (328 mg, 1,008 mmol) trong tetrahydrofuran (2,5 mL) và nước (0,25 mL) và điền đầy bằng nitơ năm lần. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 115°C trong 4 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường, và pha loãng bằng diclorometan (50 mL). Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch HCl 0,1N trong nước (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (12 g) rửa giải bằng diclorometan/metanol (0 đến 10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, 0,20 mmol, hiệu suất 55,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,88 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,09 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 424 (M-H)$^-$.

Ví dụ 129B: [8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]axetonitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 137B thay thế Ví dụ 129A cho ví dụ 137A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,62 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (br d, J = 8, Hz 1H), 7,48 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,19 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 334 (M-H)$^-$.

Ví dụ 130: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(metoxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 229)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp sản phẩm cộng $NiCl_2$ dimetoxyetan (3,4 mg, 0,015 mmol, 0,12 đương lượng) và 4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl (4,15 mg, 0,015 mmol, 0,12 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (1,0 mL). Thêm sản phẩm của Ví dụ 1G (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 đương lượng), kali trifloro(metoxymetyl)borat (58 mg, 0,39 mmol, 3,0 đương lượng), xesi cacbonat (105 mg, 0,32 mmol, 2,5 đương lượng) và bis[3,5-difloro-2-[5-(trifloromety)-2-pyridyl]phenyl]iridi(1+); 2-(2-pyridyl)pyridin; hexaflorophosphat (4,3 mg, 0,004 mmol, 0,03 đương lượng), tiếp theo là dioxan (1,0 mL) vào. Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng qua đêm sử dụng thiết bị phản ứng quang hóa LED 450 nm.

Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(metoxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (52,4 mg, hiệu

suất 94%).

Thêm 5-[3-(Benzyloxy)-1-floro-7-(metoxymetyl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (52,4 mg, 0,122 mmol) và tetrahydrofuran (2 mL) vào Pd 5%/C (ẩm JM#9) (27 mg, 0,118 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy trong 41,6 giờ ở 70 psi hydro và 25°C. Thêm metanol và Pd 5%/C (ẩm JM#9) (27,8 mg, 0,122 mmol) vào và hydro hóa hỗn hợp phản ứng trong 3,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô trong dòng khí nitơ. Hòa tan phần cặn trong dimetyl sulfoxit/metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, hiệu suất 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

Ví dụ 131: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 230)

Ví dụ 131A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm (3-metyloxetan-3-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (196 mg, 0,765 mmol) và xesi cacbonat (249 mg, 0,765 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (140 mg, 0,348 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C qua đêm. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ môi trường và lọc. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 0,247 mmol, hiệu suất 71%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,31 (q, J = 2,6 Hz, 3H), 7,24 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,41 (s, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 485 [M-H]$^-$.

Ví dụ 131B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd 5%/C (100 mg, 0,940 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm 131A (40 mg, 0,083 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,48 (s, 3H), 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 1,40 (s, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 395 [M-H]$^-$.

Ví dụ 132A và Ví dụ 132B: 5-{4-bromo-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Sản phẩm A, Hợp chất 231A) và 5-{4-bromo-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Sản phẩm B, Hợp chất 231B)

Thêm *N*-bromosuxinimit (7,61 mg, 0,043 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 14 (20 mg, 0,043 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Kết hợp hỗn hợp phản ứng này với phản ứng tương tự khác với 10 mg sản phẩm của Ví dụ 14 và 3,8 mg *N*-bromosuxinimit, và tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm, C18 (30mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A)với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục 5-{4-bromo-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (17mg, 0,031 mmol, hiệu suất 48,5%) (sản phẩm A) và 5-{4-bromo-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (5 mg, 9,18 µmol, hiệu suất 14%) (sản phẩm B).

Sản phẩm A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,25 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,65 - 6,59 (m, 1H), 4,71 - 4,64 (m, 2H), 4,38 (q, J = 3,7, 3,2 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 1,05 (m, 2H),

1,03 - 0,93 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 545,8 $(M+H)^+$.

Sản phẩm B: ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,97 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,95 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 3,3, 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,21 - 1,13 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 543,7 $(M-H)^-$.

Ví dụ 133: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*S*)-pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 232)

Ví dụ 133A: tert-butyl (3S)-3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat

Thêm tris(triphenylphosphin)rodi(I) clorua (0,426 g, 0,461 mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 14A (3 g, 4,61 mmol) trong metanol (50 mL) và tetrahydrofuran (50 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 24 giờ ở 25°C trong H_2 (50 psi). Một lọ khác ở quy mô 3g được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Kết hợp tất cả các hỗn hợp và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng MPLC pha đảo (cột nhanh Agela 20-35 um 100Å 330 g, tốc độ dòng 100 mL/phút, 10-100% gradien axetonitril trong nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục thô (4 g). Hợp chất thô nêu tại đề mục được tách bằng SFC không đối xứng (Waters prep-SFC 80Q; Cột: CHIRALPAK® IC-H, 250 ×30 mm i.d., 5 µm; Pha động: A cho CO_2 và B cho etanol: axetonitril=4:1 (0,1% của amoni hydroxit); Gradien: B%=50%; Tốc độ dòng: 70 g/phút; Nhiệt độ cột: 40°C; Áp suất ngược hệ thống: 100 bar) thu được hợp chất nêu ở đề mục, *tert*-butyl (3*S*)-3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (680 mg, hiệu suất 12,62%, pic 1, hợp chất rửa giải thứ nhất, hóa lập thể được chỉ định tùy ý, sản phẩm A) và *tert*-butyl (3*R*)-3-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (480 mg, hiệu suất 8,91%, pic 2, hợp chất rửa giải thứ hai, hóa lập thể được chỉ định tùy ý, sản phẩm B). Sản phẩm A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (br d, J = 3,55 Hz, 10H), 2,03-2,11 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,43-3,59 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 10,27, 7,70 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,93-7,24 (m, 4H), 7,27-7,42 (m, 4H), 7,48-7,60 (m, 3H), 7,75-7,83 (m, 2H); Sản phẩm B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 (d, J = 5,14 Hz, 9H), 2,05 (br d, J = 10,03 Hz, 1H), 2,26 (br s, 1H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,44-3,59 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 10,27, 7,70 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,92-7,24 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,47-7,60 (m, 3H), 7,74-7,84 (m, 2H).

Ví dụ 133B: tert-butyl (3S)-3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat

Thêm Ví dụ 133A, sản phẩm A (50 mg, 0,090 mmol) ở 25°C vào hỗn hợp chứa Pd 10%/C (50 mg, 0,470 mmol) trong metanol (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C trong H_2 (15 psi). Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột Xtimate™ C18 150×25 mm, 5 µm rửa giải bằng axetonitril 20-100% trong H_2O có chứa NH_4HCO_3 10mM trong 20 phút ở tốc độ dòng 25 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, hiệu suất 56,7%). MS (ESI$^-$) *m/z* 464 (M-H)$^-$

Ví dụ 133C: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3S)-pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm HCl/etyl axetat (5 mL, 165 mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 133B (25 mg, 0,051 mmol) trong etyl axetat (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C. Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (cột Xtimate™ C18 150×25 mm, 5 µm rửa giải bằng axetonitril trong H_2O có chứa NH_4HCO_3 10 mM [0,0-10 phút, 10-40% B; 10-10,1 phút, 40% B; 10,1-10,2 phút; 40-100% B; 10,2-16,2 phút, 100% B; 16,2-16,3 phút, 100-10% B; 16,3-17,5 phút, 10% B, phút] ở tốc độ dòng 25 mL/phút giám sát ở 220 và 254 nm) thu được hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, hiệu suất 53,3%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,93-2,10 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,11-3,24 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,54-3,73 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,68, 1,59 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,58-9,34 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 364 (M-H)$^-$.

Ví dụ 134: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(3*R*)-pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 233)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 133A, sản phẩm B sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 133B và Ví dụ 133C. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,03 (dq, J = 12,73, 9,33 Hz, 1H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,54-3,74 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,56, 1,59 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,34-9,87 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z*364 (M-H)$^-$.

Ví dụ 135: 5-(8-cloro-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 234)

Ví dụ 135A: benzyl 3-(benzyloxy)-8-cloro-7-metoxynaphtalen-2-carboxylat

Thêm ziriconi (IV) clorua (0,275 g, 1,180 mmol) và 1-cloropyrolidin-2,5-dion

(1,051 g, 7,87 mmol) theo thứ tự ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 25A (3,3 g, 7,87 mmol) trong diclorometan (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 40°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 20:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,53 g, 5,73 mmol, hiệu suất 72,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,26 Hz, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 8H), 5,37 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); MS (ESI$^+$) m/z 433 $(M+H)^+$.

Ví dụ 135B: axit 3-(benzyloxy)-8-cloro-7-metoxynaphtalen-2-carboxylic

Thêm dung dịch chứa natri hydroxit (0,229 g, 5,73 mmol) trong nước (2 mL) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135A (2,53 g, 5,73 mmol) trong metanol (20 mL), tetrahydrofuran (20 mL) và nước (10 mL). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này ở 60°C trong 3 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (30 mL). Điều chỉnh pha nước đến độ pH = 3 bằng axit clohydric trong nước (1 M). Kết tủa chất rắn. Sau đó gom chất rắn bằng cách lọc, và làm khô chất rắn này trong chân không cao thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,67 g, 4,77 mmol, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,31-8,35 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); MS (ESI$^+$) m/z 343 $(M+H)^+$.

Ví dụ 135C: tert-butyl [3-(benzyloxy)-8-cloro-7-metoxynaphtalen-2-yl]carbamat

Thêm trietylamin (1,733 mL, 12,44 mmol), t-butanol (15 mL) và diphenylphosphoryl azit (2,282 g, 8,29 mmol) theo thứ tự ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135B (1,45 g, 4,15 mmol) trong toluen (15 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 3 giờ trong khí nitơ. Một lọ khác ở quy mô 100 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp và cô trong áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,2 g, 4,643 mmol, hiệu suất 97,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,50-8,59 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); MS (ESI$^+$) m/z 314, 358, 414 (M-99, M-55, $M+H)^+$.

Ví dụ 135D: 3-(benzyloxy)-8-cloro-7-metoxynaphtalen-2-amin

Thêm từng giọt axit trifloroaxetic (5 mL, 64,9 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135C (996 mg, 2,222 mmol) trong diclorometan (15 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng nước

(20 mL) và natri bicacbonat bão hòa trong nước được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến 9. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (996 mg, 2,22 mmol, hiệu suất 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53-7,60 (m, 4H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), ,06-7,10 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 313 (M+H)$^+$.

Ví dụ 135E: metyl {[3-(benzyloxy)-8-cloro-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm kali cacbonat (0,969 g, 7,01 mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135D (1,1 g, 3,51 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Sau đó thêm metyl bromoaxetat (0,485 mL, 5,26 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong 3 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng nước (50 mL), và chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 25 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® C18 100 × 30 mm, 5 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 50-80% gradien axetonitril trong nước (dung dịch axit trifloroaxetic 10mM)] và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (610 mg, 1,265 mmol, hiệu suất 36,1%). MS (ESI$^+$) *m/z* 386 (M+H)$^+$.

Ví dụ 135F: metyl {[3-(benzyloxy)-8-cloro-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm 1-(clorometyl)-4-floro-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat) (Selectfluor®, 441 mg, 1,244 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135E (500 mg, 1,037 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (6 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri thiosulfat bão hòa trong nước (20 mL). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (70 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (300 mg, 0,706 mmol, hiệu suất 68,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,68 (dd, J = 8,93, 1,43 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,28 Hz, 2 H), 7,39 - 7,46 (m, 2 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 5,54 - 5,61 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,20 (dd, J = 6,50, 3,64 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H); MS (ESI$^+$) *m/z* 404 (M+H)$^+$.

Ví dụ 135G: metyl {[3-(benzyloxy)-8-cloro-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl][(tert-butoxycacbonyl)sulfamoyl]amino}axetat

Thêm từng giọt dung dịch chứa *tert*-butanol (0,135 mL, 1,411 mmol) trong

diclorometan (6 mL) ở 20°C vào dung dịch chứa sulfurisoxyanatidic clorua (200 mg, 1,411 mmol) trong diclorometan (6 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 20°C. Sau đó thêm từng giọt hỗn hợp này vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135F (300 mg, 0,706 mmol) và trietylamin (0,393 mL, 2,82 mmol) trong diclorometan (6 mL) ở 20°C, và khuấy hỗn hợp thu được trong 60 phút ở 20°C. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (880 mg, thô) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^+) *m/z* 605$(M+Na)^+$.

Ví dụ 135H: metyl {[3-(benzyloxy)-8-cloro-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat

Thêm từng giọt axit trifloroaxetic (3 mL, 38,9 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135G (880 mg, thô) trong diclorometan (9 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 20°C. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (20 mL) và điều chỉnh độ pH đến độ pH = 9 bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (390 mg, 0,646 mmol, hiệu suất 89%). MS (ESI^+) *m/z* 505$(M+Na)^+$.

Ví dụ 135I: 5-[3-(benzyloxy)-8-cloro-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri metoxit (175 mg, 0,969 mmol, 30% trong metanol) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135H (390 mg, 0,646 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) trong khí nitơ, và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 20°C. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến độ pH = 4 bằng axit clohydric trong nước (1 M). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, 0,399 mmol, hiệu suất 61,8%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^-) *m/z* 449$(M-H)^-$.

Ví dụ 135J: 5-(8-cloro-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bo triclorua (1,198 mL, 1,198 mmol) ở -65°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135I (120 mg, 0,240 mmol) trong diclorometan (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở -65°C. Một lọ khác ở quy mô 10 mg được thiết lập và tiến hành như được mô tả trên đây. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung metanol (3 mL). Kết hợp các hỗn hợp phản ứng và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột

Xtimate™ C18, 150 × 25 mm, 5 µm, tốc độ dòng 25 mL/phút, 15-40% gradien axetonitril trong nước (dung dịch amoni bicacbonat 10mM)] và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, 0,043 mmol, hiệu suất 16,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73 - 7,78 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 9,21 Hz, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -118,23 (s, 1F); MS (ESI$^-$) m/z 359 (M-H)$^-$.

Ví dụ 136: 5-{7-[(3,3-difloroxyclobutyl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 235)

Trong lọ dung tích 20mL kết hợp Ví dụ 1H (511 mg, 1,270 mmol, 1,0 đương lượng), 3-(bromometyl)-1,1-difloroxyclobutan (470 mg, 2,54 mmol, 2,0 đương lượng), và xesi cacbonat (1241 mg, 3,81 mmol, 3,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C. Pha loãng vật liệu này bằng HCl 1M trong nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa phân đoạn hữu cơ bằng NH_4Cl (2×) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn sử dụng sắc ký silica gel (metanol 0-10% trong diclorometan) thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[(3,3-difloroxyclobutyl)metoxy]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (409 mg, hiệu suất 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,19 (m, 6H), 5,20 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,14 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,81 – 2,49 (m, 5H).

Thêm 5-{3-(Benzyloxy)-7-[(3,3-difloroxyclobutyl)metoxy]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (406 mg, 0,802 mmol) trong tetrahydrofuran (4,0 mL) vào Pd 5%/C (ẩm JM#9) (108 mg, 0,451 mmol) trong thiết bị phản ứng RS10 Hast C dung tích 20 mL. Sục thiết bị phản ứng này bằng khí agon. Khuấy hỗn hợp này ở tốc độ 1200 vòng trên phút dưới áp suất 65 psi của khí hydro ở 25°C. Sau 16,3 giờ, thông khí thiết bị phản ứng này. Lọc hỗn hợp này qua phễu lọc bằng thủy tinh nung kết polyetylen được nhồi bằng đất điatomit ở dạng dung dịch tetrahydrofuran (4,0 mL). Rửa chất xúc tác lần lượt bằng metanol (2×) và lần nữa bằng tetrahydrofuran. Cô dịch lọc và nước rửa được gộp lại bằng bay hơi quay thu được lớp màng. Khi đặt lớp màng này trong phòng chân không trong 10 phút thu được bọt. Nghiền nhỏ vật liệu này với diclorometan/các heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn (267 mg, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,68 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,11 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,80 – 2,48 (m, 5H); MS (ESI-) m/z 414,9 [M-H]$^-$.

Ví dụ 137: 5-(7-xyclopropyl-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-

1,1,3-trion (Hợp chất 236)

Ví dụ 137A: 5-[3-(benzyloxy)-7-xyclopropyl-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khử khí hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (140 mg, 0,3 mmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (29,3 mg, 0,045 mmol), 2-xyclopropyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (136 mg, 0,810 mmol) và xesi cacbonat (293 mg, 0,900 mmol) trong tetrahydrofuran (2,5 mL) và nước (0,23 mL) và điền đầy bằng nitơ năm lần, sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 115°C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng diclorometan (50 mL). Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch HCl 0,1N trong nước (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (40 g) rửa giải bằng diclorometan/metanol (0 đến 10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 mg,0,199 mmol, hiệu suất 66,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,79 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 425 (M-H)$^-$.

Ví dụ 137B: 5-(7-xyclopropyl-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (0,985 mL, 0,985 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (73,0 mg, 0,492 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 137A (70 mg, 0,164 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 20 phút và sau đó dập tắt bằng etanol (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 5 phút và sau đó cô. Rửa chất rắn thu được bằng heptan (4 × 2 mL) và diclorometan (4 × 2 mL), và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (46 mg, 0,137 mmol, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,41 (br s, 1H), 7,67 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,77 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 335 (M-H)$^-$.

Ví dụ 138: 5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 237)

Ví dụ 138A: 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol

Thêm axit trifloroaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-carboxylat (250 mg, 0,847 mmol) trong metylen clorua (2 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Sau đó loại

bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và sử dụng phần cặn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 138B: xyclopropyl(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)metanon

Thêm trietylamin (0,876 mL, 6,41 mmol) vào dung dịch chứa 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol thô (250 mg, 1,282 mmol) và xyclopropancacbonyl clorua (147 mg, 1,410 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước và nước muối. Làm khô phân đoạn hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 264 $[M+H]^+$.

Ví dụ 138C: 5-{7-[1-(xyclopropancacbonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp vào ống vi sóng sản phẩm của Ví dụ 128A (250 mg, 0,666 mmol), xyclopropyl(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-yl)metanon thô (Ví dụ 138B, 263 mg, 1 mmol), kali cacbonat (276 mg, 1,999 mmol), và 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (8,69 mg, 0,013 mmol). Sau đó thêm 1,4-Dioxan (2 mL) và nước (1 mL) vào. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến 70°C. Sau 1,5 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ môi trường, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,070 mmol, hiệu suất 11% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,99 (s, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 3H), 7,15 (s, 1H, NH_3), 7,03 (s, 1H, NH_3), 7,02 (s, 1H), 6,90 (s, 1H, NH_3), 6,51 (dt, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (td, J = 3,8, 1,8 Hz, 1H), 4,60 (p, J = 2,3 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 3,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 1,96 (h, J = 5,9, 5,4 Hz, 1H), 0,79 - 0,67 (m, 4H); MS (APCI$^-$) *m/z* 430 $[M-H]^-$.

Ví dụ 139: 5-(4-cloro-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 238)

Thêm *N*-clorosuxinimit (12,28 mg, 0,092 mmol) vào dung dịch chứa 5-(1-floro-3-

hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (30 mg, 0,092 mmol, Ví dụ 25) trong *N,N*-dimetylformamit () (0,5 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng trên HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm, C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,16 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,90 (s, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 358,7 (M-H)$^-$.

Ví dụ 140: 5-{7-[(*E*)-2-xyclopropyletenyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 239)

Thêm dioxan:nước (3:1, 4 mL) tiếp theo là (*E*)-2-(2-xyclopropylvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,139 g, 0,714 mmol) và kali cacbonat (0,166 g, 1,199 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 128A (0,134 g, 0,36 mmol). Sục huyền phù này bằng N_2 trong 10 phút, và sau đó thêm 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (0,00261 g, 0,004 mmol) vào. Tiếp tục sục trong 5 phút, và sau đó gia nhiệt huyền phù hai pha ở 80°C trong 12 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được trên SiO_2 (metanol 0-25% trong etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,048 g, 0,132 mmol, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,76 (s, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 15,8, 9,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 1H), 0,86 – 0,76 (m, 2H), 0,58 – 0,52 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 361 [M-H]$^-$.

Ví dụ 141: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1*E*)-4-metylpent-1-en-1-yl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 240)

Thêm dioxan:nước (3:1, 4 mL, 0,1 M) tiếp theo là axit (*E*)-(4-metylpent-1-en-1-yl)boronic (0,102 g, 0,8 mmol) và kali cacbonat (0,166 g, 1,199 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 128A (0,15 g, 0,4 mmol). Sục huyền phù này bằng N_2 trong 10 phút, và sau đó thêm 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (0,00261 g, 0,004 mmol) vào. Tiếp tục sục trong 5 phút, và sau đó gia nhiệt huyền phù hai pha ở 80°C trong 12 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục thô mà được tinh chế bằng HPLC pha đảo

(Cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm, 3-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) trong 17 phút ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0783 g, 0,207 mmol, hiệu suất 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,52 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,41 – 6,26 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,08 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,70 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^-$) *m/z* 377 [M-H]$^-$.

Ví dụ 142: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(pentametylphenyl)etenyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 241)

Ví dụ 142A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(trimetylsilyl)etynyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Gia nhiệt hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1G (186 mg, 0,4 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (25,3 mg, 0,036 mmol), đồng(I) iodua (11,43 mg, 0,060 mmol) và etynyltrimetylsilan (130 mg, 1,320 mmol) trong trietylamin (0,7 g) và tetrahydrofuran (3,5 mL) đến 125°C trong 60 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (70 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (3 × 15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (190 mg, 0,414 mmol, hiệu suất 98%). MS (ESI$^-$) *m/z* 481 (M-H)$^-$.

Ví dụ 142B: 5-[3-(benzyloxy)-7-etynyl-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (193 mg, 1,400 mmol) vào Ví dụ 142A (190 mg, 0,4 mmol) trong metanol (2,5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng diclorometan (5 mL) và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (40 g) rửa giải bằng etyl axetat/metanol (0 đến 10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, 0,268 mmol, hiệu suất 67%). MS (ESI$^-$) *m/z* 409 (M-H)$^-$.

Ví dụ 142C: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(pentametylphenyl)etenyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (0,975 mL, 0,975 mmol, 1 M trong diclorometan) vào hỗn hợp chứa 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (108 mg, 0,731 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 142B (100 mg, 0,244 mmol) trong diclorometan (5 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 30 phút và sau đó ở 0°C trong 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (2 mL), khuấy ở 0°C trong 5 phút, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (40 g) rửa giải bằng etyl axetat 0-100%/heptan thu được hợp chất nêu ở đề

mục (67 mg, 0,143 mmol, hiệu suất 58,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,54 (br s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,02 (s, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 469 $(M+H)^+$.

Ví dụ 143: 5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 242)

Ví dụ 143A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axit trifloroaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 123A (800 mg, 1,44 mmol) trong diclorometan (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (474 mg, 1,05 mmol, hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,86 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,27 (m, 5H), 6,60 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,50 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 4,19 (dt, J = 5,0, 2,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 452 $[M-H]^-$.

Ví dụ 143B: 5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp vào lọ vi sóng dung tích 20mL sản phẩm từ Ví dụ 143A (200 mg, 0,441 mmol) và *N,N*-dimetylformamit. Sau đó, thêm xyclopropancarbaldehyt (93 mg, 1,323 mmol) và axit axetic (0,126 mL, 2,205 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó thêm natri xyanoborohydrua (166 mg, 2,65 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phân tách hỗn hợp phản ứng vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết tiếp lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropylmetyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (70 mg, 0,138 mmol, hiệu suất 31%). MS (APCI$^-$) *m/z* 506 $[M-H]^-$.

Nạp vào lọ đáy tròn dung tích 50 mL 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropylmetyl)-

2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (68 mg, 0,134 mmol),1,2,3,4,5-pentametylbenzen (59,6 mg, 0,402 mmol) và metylen clorua (3 mL). Sục hỗn hợp này bằng khí nitơ trong 5 phút. Làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,670 mL, 0,670 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Khuấy phản ứng này ở -78°C trong 30 phút. Thêm etyl axetat (1 mL) và metanol (0,2 mL) vào và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, 0,053 mmol, hiệu suất 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,05 (s, 1H), 7,79 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 1,21 - 1,14 (m, 1H), 0,71 - 0,60 (m, 2H), 0,48 - 0,40 (m, 2H); MS (APCI$^-$) 416 *m/z* [M-H]$^-$.

Ví dụ 144: 5-(4-bromo-1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 243)

Thêm *N*-bromosuxinimit (10,91 mg, 0,061 mmol) vào dung dịch chứa 5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (20 mg, 0,061 mmol, Ví dụ 25) trong *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm, C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) với axit trifloroaxetic 0,1% và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 10%, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg , hiệu suất 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,97 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,90 (s, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 404,6 (M-H)$^-$.

Ví dụ 145: 5-{7-[1-(2-xyclopropyletyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 244)

Ví dụ 145A: 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(2-xyclopropyletyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp vào lọ vi sóng dung tích 20mL sản phẩm của Ví dụ 143A (200 mg, 0,441 mmol) và *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Sau đó, thêm 2-xyclopropylaxetaldehyt và axit axetic

(0,126 mL, 2,205 mmol) vào, và khuấy phản ứng này trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó thêm natri xyanoborohydrua (166 mg, 2,65 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phân tách hỗn hợp này vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (23 mg, 0,044 mmol, hiệu suất 10%). MS (APCI$^-$) *m/z* 520 [M-H]$^-$.

Ví dụ 145B: 5-{7-[1-(2-xyclopropyletyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp vào lọ đáy tròn dung tích 50 mL sản phẩm của Ví dụ 145A (20 mg, 0,038 mmol),1,2,3,4,5-pentametylbenzen (17,05 mg, 0,115 mmol) và metylen clorua (3 mL). Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,192 mL, 0,192 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút. Thêm etyl axetat (1 mL) và metanol (0,2 mL) vào và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (2 mg, 0,046 mmol, hiệu suất 12%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,01 (s, 1H), 7,76 (s, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,53 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 1,59 (q, J = 7,7, 7,3 Hz, 2H), 0,77 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 0,51 - 0,42 (m, 2H), 0,19 - 0,11 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 430 [M-H]$^-$.

Ví dụ 146: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(1*E*)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 245)

Thêm dioxan:nước (3:1, 4,5 mL, 0,1 M) tiếp theo là (*E*)-2-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,179 g, 0,906 mmol) và kali cacbonat (0,188 g, 1,359 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 128A (0,170 g, 0,453 mmol). Sục huyền phù này bằng N_2 trong 10 phút, và sau đó thêm 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (0,00295 g, 0,00453 mmol) vào. Tiếp tục sục trong

5 phút, và sau đó gia nhiệt huyền phù hai pha ở 80°C trong 12 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục thô mà được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm, 3-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) trong 17 phút ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,137 g, 0,374 mmol, 83%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 16,0, 5,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 3,30 (s, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 365 [M-H]$^-$.

Ví dụ 147: 5-[7-(2-etoxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 246)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 1-bromo-2-etoxyetan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 83. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,31 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 382,8 (M-H)$^-$.

Ví dụ 148: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metoxypropoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 247)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 1-bromo-3-metoxypropan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 83. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,20 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,00 (p, J = 6,4 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 382,9 (M-H)$^-$.

Ví dụ 149: 5-[7-(1,1-dioxo-1λ^6-thian-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 248)

Ví dụ 149A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1λ^6-thiopyran-4-yl)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dioxan (2 mL), dung dịch natri cacbonat 2M trong nước (0,806 mL, 1,612 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (62,1 mg, 0,054 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1G (180 mg, 0,698 mmol) trong lọ vi sóng dung tích 20 mL. Thổi khí hỗn hợp này bằng N_2 trong 5 phút và gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này xuống đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm ×

25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (156 mg, 0,302 mmol, hiệu suất 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 6,20 - 6,13 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,50- 3,47 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 515 [M-H]$^-$.

Ví dụ 149B: 5-[7-(1,1-dioxo-1λ^6-thian-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 149A (55 mg, 0,106 mmol) và 1,4-dioxan (2 mL) vào Pd 5%/C (ẩm, 57 mg, 0,250 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 37 giờ dưới áp suất 74 psi của khí hydro. Lọc hỗn hợp này trong khí nitơ, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (ddd, J = 11,0, 4,1, 1,8 Hz, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,94 (tt, J = 10,7, 3,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,68 (tq, J = 8,1, 4,0 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 427 [M-H]$^-$.

Ví dụ 150: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(oxan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 249)

Ví dụ 150A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,4-dioxan (2 mL), 2-(5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (147 mg, 0,698 mmol) và dung dịch natri cacbonat 2M trong nước (0,806 mL, 1,612 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1G (250 mg, 0,537 mmol). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (62,1 mg, 0,054 mmol) vào và thổi khí hỗn hợp phản ứng bằng N_2 trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C và khuấy qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ môi trường và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B)

trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (146 mg, 0,312 mmol, hiệu suất 58%). MS (APCI$^-$) *m/z* 467 [M-H]$^-$

Ví dụ 150B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(oxan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 150A (55 mg, 0,117 mmol) và tetrahydrofuran (2 mL) vào Pd 5%/C (ẩm, 54 mg, 0,236 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 37 giờ dưới áp suất 58 psi của khí hydro. Lọc hỗn hợp này trong khí N_2, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 4H); MS (APCI$^-$) *m/z* 379 [M-H]$^-$.

Ví dụ 151: 5-[7-(xyclopropylmetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 250)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và (bromometyl)xyclopropan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 83. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,36 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (ddd, J = 12,4, 7,6, 4,8 Hz, 1H), 0,64 - 0,54 (m, 2H), 0,40 - 0,32 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 365 (M-H)$^-$.

Ví dụ 152: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(2,2,2-trifloroetyl)pyrolidin-3-yl]metyl}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 251)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp 5-{7-bromo-1-floro-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]naphtalen-2-yl}-2-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 127A, 100 mg, 0,181 mmol, 1,0 đương lượng) và Pd SPhos G4 (7,20 mg, 9,07 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2 mL). Thêm ((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)pyrolidin-3-yl)metyl)kẽm(II) iodua (3,30 mL, 0,363 mmol, 2,0 đương lượng, 0,11 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục lọ này bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm.

Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat

25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 25%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 25-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-25%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được *tert*-butyl 3-[(8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl}naphtalen-2-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (42,1 mg, hiệu suất 41%).

Tạo huyền phù *tert*-butyl 3-[(8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl}naphtalen-2-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat trong HCl 4M trong dioxan (1 mL), khuấy trong 10 phút và làm khô trong dòng khí nitơ thu được 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(pyrolidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 – 7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,26 – 3,01 (m, 3H), 2,86 – 2,72 (m, 3H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,05 – 1,84 (m, 1H), 1,67 – 1,48 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 380,3 (M+H)$^+$.

Hòa tan 5-{1-Floro-3-hydroxy-7-[(pyrolidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (25 mg, 0,07 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (34 µL, 0,20 mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là trifloroetyl triflorometansulfonat (11 µL, 0,08 mmol, 1,2 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1 mg, hiệu suất 4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,56 – 3,33 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 31,7, 8,3 Hz, 6H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,62 – 1,53 (m, 1H), 1,33 – 1,23 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 462,1 [M+H]$^+$.

Ví dụ 153: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(2,2,2-trifloroetyl)piperidin-4-yl]metyl}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 252)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp Ví dụ 1G (91 mg, 0,196 mmol, 1,0 đương lượng) và SPhos Pd G4 (7,7 mg, 9,78 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2 mL). Thêm ((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)metyl)kẽm(II) iodua (2,445 mL, 0,391 mmol, 2,0 đương lượng) (0,16 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục lọ này bằng khí

N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm.

Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 35%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 35-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-35%, 9,1-10,0 phút A 35%) thu được *tert*-butyl 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat (95,7 mg, hiệu suất 84%); MS ($APCI^+$) *m/z* 601,4 $[M+H_2O]^+$.

Thêm *tert*-Butyl 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat hòa tan trong diclorometan (1 mL) và axit trifloroaxetic (100 µL) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường đến khi phản ứng hoàn toàn được xác định bởi HPLC/MS (Cột: Phenomenex® Luna® 5µm, C8(2) 100 Å, 50 × 2,00 mm. Sử dụng gradien axetonitril (A) trong amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 2 mL/phút (0-2,5 phút gradien tuyến tính A 0-100%, 2,5-2,9 phút gradien tuyến tính A 100-0%, 2,9- 3,0 phút A 0%). Thời gian lưu 1,376 phút.). Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nitơ và làm khô vật liệu rắn này trong chân không thu được 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(piperidin-4-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion.

Hòa tan 5-{3-(Benzyloxy)-1-floro-7-[(piperidin-4-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (54 µL, 0,31 mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là 2,2,2-trifloroetyl triflorometansulfonat (18 µL, 0,12 mmol, 1,2 đương lượng) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(2,2,2-trifloroetyl)piperidin-4-yl]metyl}naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (11,4 mg, hiệu suất 20%); MS ($APCI^+$) *m/z* 566,1 $[M+H]^+$.

Thêm 5-[3-(Benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(2,2,2-trifloroetyl)piperidin-4-

yl]metyl}naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (11,4 mg, 0,020 mmol) và tetrahydrofuran (2 mL) vào Pd 5%/C ẩm JM#9) (6 mg, 0,026 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy hỗn hợp này trong 1,2 giờ ở áp suất 50 psi của khí hydro và 25°C trong 60 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và loại bỏ dung môi trong dòng khí nitơ. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,69 - 7,55 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,05 (q, J = 10,2 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,23 (dd, J = 12,7, 10,4 Hz, 2H), 1,64 - 1,43 (m, 3H), 1,31 - 1,06 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 476,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 154: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[metyl(2-metylpropyl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 253)

Ví dụ 154A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2,2-dimetoxyetoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xesi cacbonat (Cs_2CO_3, 4,367 g, 13,42 mmol) và 2-bromo-1,1-dimetoxyetan (2,268 g, 13,42 mmol) theo thứ tự ở 20°C vào hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (2 g, 4,47 mmol) trong *N,N*-dimetyl formamit (40 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở 50°C trong khí nitơ. Dập tắt phản ứng bằng nước (20 mL) và được axit hóa bằng HCl (1 N, trong nước) đến độ pH=4. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (700 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn với metyl *tert*-butyl ete (100 mL) và lọc. Gom bánh lọc và làm khô trong chân không cao thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,3 g, 4,22 mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,82 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,52 (br d, J=6,85 Hz, 2 H), 7,27 - 7,46 (m, 6 H), 5,24 (s, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 4,13 (d, J=5,01 Hz, 2 H), 3,38 (s, 5 H); MS (ESI$^-$) *m/z* 489 $(M-H)^-$.

Ví dụ 154B: 5-[7-(2,2-dimetoxyetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 154A (2,2 g, 4,04 mmol) ở 25°C vào hỗn hợp chứa Pd 10%-C (0,859 g, 8,07 mmol) trong metanol (100 mL), và sau đó khuấy hỗn hợp này trong

1 giờ ở 25°C trong bình cầu khí hydro (15 psi). Lọc hỗn hợp này qua đệm đất diatomit, và cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g, 3,18 mmol, hiệu suất 79%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^-) *m/z* 399 $(M-H)^-$.

Ví dụ 154C: {[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetaldehyt

Thêm từng giọt axit clohydric (6 N, trong nước) (10 mL, 60,0 mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 154B (1,5 g, 3,18 mmol) trong axeton (10 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 30 phút. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế: cột Phenomenex® Luna® C18 10 µm, 50 × 250 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 30-100% gradien axetonitril trong nước (HCl 0,048 M trong nước)] và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (182 mg, 0,478 mmol, hiệu suất 15%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,31 - 10,52 (m, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 7,75 (d, J=9,13 Hz, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,51 (s, 1 H); MS (ESI^-) *m/z* 353 $(M-H)^-$.

Ví dụ 154D: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{2-[metyl(2-metylpropyl)amino]etoxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hòa tan sản phẩm của ví dụ 154C (10 mg, 0,028 mmol) trong metanol (0,2 mL), sau đó thêm *N*,2-dimetylpropan-1-amin (4,92 mg, 0,056 mmol) và axit axetic (8,47 mg, 0,141 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm $NaBH_3CN$ (3,55 mg, 0,056 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và nước (B) với axit trifloroaxetic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút A 0%, 1-20 phút gradien tuyến tính 20-100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, hiệu suất 34%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,75 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,48 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,91 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,11 (m, 1H), 0,97 (dd, J = 6,6, 4,1 Hz, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 426,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 155: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxolan-2-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 254)

Ví dụ 155A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(oxolan-2-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 2-(bromometyl)tetrahydrofuran (90 mg, 0,547 mmol) và xesi cacbonat (178 mg, 0,547 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (100 mg, 0,249 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 65°C qua đêm. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ môi trường và phân tách vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết tiếp lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, metanol 10% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 0,072 mmol, hiệu suất 29%). MS ($APCI^-$) *m/z* 485 $[M-H]^-$.

Ví dụ 155B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxolan-2-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 155A (55 mg, 0,117 mmol) và tetrahydrofuran (2 mL) vào Pd 5%/C (ẩm, 54 mg, 0,236 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 37 giờ dưới áp suất 58 psi của khí hydro. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 23%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 4H); MS ($APCI^-$) *m/z* 379 $[M-H]^-$.

Ví dụ 156: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(oxolan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 255)

Ví dụ 156A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 2-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (65,7 mg, 0,335 mmol) và dung dịch natri cacbonat 2M trong nước (0,387 ml, 0,774 mmol) vào sản phẩm từ Ví dụ 1G (120 mg, 0,258 mmol). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (29,8 mg, 0,026 mmol) vào và thổi khí hỗn hợp phản ứng bằng N_2 trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 100°C và khuấy qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này xuống đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua sắc ký

cột (SiO_2, nạp khô trên đất điatomit, metanol 5% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 0,077 mmol, hiệu suất 30 %). MS ($APCI^+$) *m/z* 455 $[M+H]^+$

Ví dụ 156B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(oxolan-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 50mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd 5%/C (23,18 mg, 0,218 mmol) và tetrahydrofuran (5 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm 156A (40 mg, 0,083 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 30 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,07 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,99 (td, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 3,83 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,36 (dtd, J = 12,2, 7,6, 4,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 1H); MS ($APCI^-$) *m/z* 365 $[M-H]^-$.

Ví dụ 157: 5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 256)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp Ví dụ 1G (78 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng) và SPhos Pd G4 (6,6 mg, 8,38 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2 mL). Thêm ((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)metyl)kẽm(II) iodua (1,86 mL, 0,33 mmol, 2,0 đương lượng) (0,18 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục lọ này bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm.

Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được *tert*-butyl 3-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]metyl}azetidin-1-carboxylat (61,1 mg, hiệu suất 66%).

Hòa tan phần cặn trong diclorometan (1 mL) và thêm axit trifloroaxetic (100 µL)

vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường đến khi phản ứng hoàn toàn được xác định bởi HPLC/MS (Cột: Phenomenex® Luna® 5µm, C8(2) 100 Å, 50 × 2,00 mm. Sử dụng gradien axetonitril (A) trong amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 2 mL/phút (0-2,5 phút gradien tuyến tính A 0-100%, 2,5-2,9 phút gradien tuyến tính A 100-0%, 2,9- 3,0 phút A 0%). Thời gian lưu 1,304 phút.). Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nitơ và làm khô 5-{7-[(azetidin-3-yl)metyl]-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trong chân không.

Hòa tan 5-{7-[(Azetidin-3-yl)metyl]-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (31,9 mg, 0,07 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (34 µL, 0,20 mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là xyclopropylsulfonyl clorua (8 µL, 0,08 mmol, 1,2 đương lượng) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được 5-[3-(benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]metyl}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (19,7 mg, hiệu suất 50%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 – 7,69 (m, 2H), 7,56 – 7,53 (m, 2H), 7,44 – 7,25 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,95 – 3,88 (m, 2H), 3,72 – 3,65 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,74 – 2,67 (m, 1H), 1,07 – 0,94 (m, 2H), 0,94 – 0,85 (m, 2H).

Thêm 5-[3-(Benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)azetidin-3-yl]metyl}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (20 mg, 0,036 mmol) và hỗn hợp dung môi gồm tetrahydrofuran (2 mL), metanol (1 mL), và diclorometan (0,2 mL) vào Pd 5%/C, ẩm (20 mg, 0,094 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL và khuấy hỗn hợp này trong 17 giờ ở áp suất 50 psi của khí hydro và 25°C. Phân tích bằng HPLC chỉ ra chuyển hóa không hoàn toàn (Cột: Supelco Ascentis® Express C18, 2,7 µm silica nhân dung hợp, 4,6 × 150 mm. Sử dụng gradien axetonitril (A) trong $HClO_4$ 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 1,5 mL/phút (0-8 phút gradien tuyến tính A 10-90%, 8-13 phút A 90%. Thời gian lưu 4,1 phút.), và tiếp tục hydro hóa trong 14 giờ nữa. HPLC chỉ ra tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô trong dòng khí nitơ. Hòa tan phần cặn trong dimetyl sulfoxit/metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo

trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,4 mg, hiệu suất 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,10 - 2,91 (m, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 1,11 - 0,99 (m, 2H), 0,95 - 0,80 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 470,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 158: 5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 257)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (91 mg, 0,196 mmol, 1,0 đương lượng) và SPhos Pd G4 (7,7 mg, 9,78 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2 mL). Thêm ((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)metyl)kẽm(II) iodua (2,445 mL, 0,391 mmol, 2,0 đương lượng) (0,16 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục lọ này bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm.

Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 35%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 35-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-35%, 9,1-10,0 phút A 35%) thu được *tert*-butyl 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat (95,7 mg, hiệu suất 84%). MS (APCI$^+$) *m/z* 601,4 $[M+H_2O]^+$.

Hòa tan *tert*-Butyl 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat trong diclorometan (1 mL) và thêm axit trifloroaxetic (100 µL) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường đến khi phản ứng hoàn toàn được xác định bởi HPLC/MS (Cột: Phenomenex® Luna® 5µm, C8(2) 100 Å, 50 × 2,00 mm. Sử dụng gradien axetonitril (A) trong amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 2 mL/phút (0-2,5 phút gradien tuyến tính A 0-100%, 2,5-2,9 phút gradien tuyến tính A 100-0%, 2,9- 3,0 phút A 0%). Thời gian lưu 1,376 phút.). Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nitơ và làm khô 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(piperidin-4-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trong chân

không.

Hòa tan 5-{3-(Benzyloxy)-1-floro-7-[(piperidin-4-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (31,9 mg, 0,07 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (34 µL, 0,20 mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là xyclopropylsulfonyl clorua (8 µL, 0,08 mmol, 1,2 đương lượng) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được 5-[3-(benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (19,2 mg, hiệu suất 50%).

Thêm pentametylbenzen (10,1 mg, 0,07 mmol, 2,0 đương lượng) nguyên chất vào lọ phản ứng chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion. Thêm diclorometan (1 mL) vào, và đậy nắp lọ này và làm lạnh đến -78°C. Thêm từng giọt BCl_3 (1 M trong diclorometan, 100 µL, 0,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ. Thêm 100 µL hỗn hợp 1:1 metanol/diclorometan vào. Làm khô hỗn hợp này trong dòng khí nitơ và hoàn nguyên trong dimetyl sulfoxit/metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,8 mg, hiệu suất 52%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,72 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,73 – 1,67 (m, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 2H), 1,03 – 0,96 (m, 2H), 0,96 – 0,89 (m, 2H).

Ví dụ 159: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyrolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 258)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp sản phẩm cộng $NiCl_2$ dimetoxyetan (1,44 mg, 0,006 mmol, 0,12 đương lượng) và 4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl (1,75 mg, 0,006 mmol, 0,12 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (0,5 mL). Thêm 5-{7-Bromo-1-floro-3-[(2-

metoxyetoxy)metoxy]naphtalen-2-yl}-2-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 127A, 30 mg, 0,05 mmol, 1,0 đương lượng), kali (1-(*tert*-butoxycacbonyl)pyrolidin-2-yl)trifloroborat (22,6 mg, 0,08 mmol, 2,0 đương lượng), và bis[3,5-difloro-2-[5-(trifloromethyl)-2-pyridyl]phenyl]iridi(1+); 2-(2-pyridyl)pyridin; hexaflorophosphat (5,0 mg, 0,005 mmol, 0,03 đương lượng), tiếp theo là dioxan (0,5 mL) vào. Thêm 2,6-Dimetylpyridin (10 µL, 0,087 mmol, 1,6 đương lượng) vào, và chiếu xạ hỗn hợp phản ứng qua đêm sử dụng thiết bị phản ứng quang hóa LED 450 nm.

Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 35%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 35-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-35%, 9,1-10,0 phút A 35%) thu được *tert*-butyl 2-{8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl}pyrolidin-1-carboxylat. Xử lý *tert*-Butyl 2-{8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl}pyrolidin-1-carboxylat bằng 1 HCl 4M trong dioxan (1 mL) và khuấy đến khi phản ứng hoàn toàn được xác định bởi HPLC/MS (Cột: Phenomenex® Luna® 5µm, C8(2) 100 Å, 50 × 2,00 mm. Sử dụng gradien axetonitril (A) trong amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 2 mL/phút (0-2,5 phút gradien tuyến tính A 0-100%, 2,5-2,9 phút gradien tuyến tính A 100-0%, 2,9-3,0 phút A 0%). Thời gian lưu 0,93 phút). Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, hiệu suất 20%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,18 – 6,98 (m, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,39 – 3,20 (m, 2H), 2,46 – 2,31 (m, 1H), 2,20 – 1,95 (m, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 364,0 $(M-H)^+$.

Ví dụ 160: 5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 259)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp Ví dụ 1G (98 mg, 0,21 mmol, 1,0 đương lượng) và SPhos Pd G4 (7,2 mg, 10,5 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (1

mL). Thêm ((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)piperidin-3-yl)metyl)kẽm(II) iodua (2,81 mL, 0,42 mmol, 2,0 đương lượng) (0,15 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục lọ này bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 35%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 35-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-35%, 9,1-10,0 phút A 35%) thu được *tert*-butyl 3-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat (62,1 mg, hiệu suất 51%).

Hòa tan *tert*-butyl 3-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat trong diclorometan (1 mL) và thêm axit trifloroaxetic (100 µL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường đến khi phản ứng hoàn toàn được xác định bởi HPLC/MS (Cột: Phenomenex® Luna® 5µm, C8(2) 100 Å, 50 × 2,00 mm. Sử dụng gradien axetonitril (A) trong amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 2 mL/phút (0-2,5 phút gradien tuyến tính A 0-100%, 2,5-2,9 phút gradien tuyến tính A 100-0%, 2,9- 3,0 phút A 0%). Thời gian lưu 1,391 phút.). Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nitơ và làm khô 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(piperidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trong chân không.

Hòa tan 5-{3-(Benzyloxy)-1-floro-7-[(piperidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (31,9 mg, 0,07 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (34 µL, 0,20 mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là xyclopropylsulfonyl clorua (8 µL, 0,08 mmol, 1,2 đương lượng) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được 5-[3-(benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]metyl}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (18,2 mg, hiệu suất 47%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 – 7,68 (m, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,25 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 4,12 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,86 – 2,55 (m, 5H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 1,26 – 1,05 (m, 1H), 0,99 –

0,92 (m, 2H), 0,87 – 0,77 (m, 2H).

Thêm pentametylbenzen (10,1 mg, 0,07 mmol, 2,0 đương lượng) nguyên chất vào lọ phản ứng chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)piperidin-3-yl]metyl}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion. Thêm diclorometan (1 mL) vào, và đậy nắp lọ này và làm lạnh đến -78°C. Thêm từng giọt BCl_3 (1 M trong diclorometan, 100 µL, 0,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ. Thêm 100 µL hỗn hợp 1:1 metanol/diclorometan vào. Làm khô hỗn hợp này trong dòng khí nitơ và hoàn nguyên trong dimetyl sulfoxit/metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,8 mg, hiệu suất 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,49 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 1,94 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 2H), 1,52 – 1,45 (m, 1H), 1,22 – 1,15 (m, 1H), 1,05 – 0,95 (m, 2H), 0,91 – 0,85 (m, 2H).

Ví dụ 161: 5-[7-(diflorometoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 260)

Thêm dung dịch chứa kali hydroxit (558 mg, 9,94 mmol) trong nước (1,2 mL) vào huyền phù đặc của Ví dụ 1H (200 mg, 0,497 mmol) trong axetonitril (1,2 mL). Sau đó, làm lạnh hỗn hợp này đến –78°C, và thêm dietyl(bromodiflorometyl)phosphonat (177 µl, 0,994 mmol) trong một phần vào dung dịch được làm lạnh đông. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường, khuấy phản ứng này 15 phút, pha loãng bằng etyl axetat (10 mL), và dập tắt bằng HCl 1M (20 mL). Tách các lớp thu được. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (2 × 10 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không (14 mbar, 36°C) thu được 191 mg 5-[3-(benzyloxy)-7-(diflorometoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion mà được tạo huyền phù với 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (188 mg, 1,27 mmol) trong diclorometan (2,1 mL) và làm lạnh đến -78°C. Thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (844 µL, 0,844 mmol, 1,0 M trong diclorometan) vào trong 5 phút. Sau 15 phút, dập tắt phản ứng bằng metanol khan (205 µL, 5,07 mmol), và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi thu được phần cặn mà được hòa tan trong dimetyl sulfoxit:metanol (1:1, 3 mL) và tinh chế bằng HPLC pha đảo [cột

Phenomenex® Luna® 10 µM C18(2) 100 Å, AX (00G-4253-U0-AX), 250 × 30 mm, 50 mL/phút, 1 lần phun, 5% → 95% axetonitril/nước (với axit trifloroaxetic 0,1%) trong 15 phút, giám sát/gom ở 205 nm] thu được hợp chất nêu ở đề mục (51,8 mg, 0,143 mmol, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,73 (dd, J = 9,3, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91 (t, J_{H-F} = 74,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 361 $[M-H]^-$.

Ví dụ 162: 5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metyl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 261)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp 5-{7-bromo-1-floro-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]naphtalen-2-yl}-2-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 127A, 100 mg, 0,181 mmol, 1,0 đương lượng) và Pd SPhos G4 (7,20 mg, 9,07 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2 mL). Thêm ((1-(*tert*-butoxycacbonyl)pyrolidin-3-yl)metyl)kẽm(II) iodua (3,30 mL, 0,363 mmol, 2,0 đương lượng, 0,11 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục lọ này bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 25%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 25-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-25%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được *tert*-butyl 3-({8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl}metyl)pyrolidin-1-carboxylat (42,1 mg, hiệu suất 41%).

Tạo huyền phù *tert*-butyl 3-({8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl}metyl)pyrolidin-1-carboxylat trong HCl 4M trong dioxan (1 mL), khuấy trong 10 phút và làm khô trong dòng khí nitơ thu được 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(pyrolidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 – 7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,26 – 3,01 (m, 3H), 2,86 – 2,72 (m, 3H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,05 – 1,84 (m, 1H), 1,67 – 1,48 (m, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 380,3 $(M+H)^+$.

Hòa tan 5-{1-Floro-3-hydroxy-7-[(pyrolidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (32 mg, 0,08 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (44 µL, 0,25 mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là xyclopropylsulfonyl clorua (10 µL, 0,10 mmol, 1,2 đương

lượng) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,6 mg, hiệu suất 11%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,49 – 3,19 (m, 4H), 3,02 – 2,95 (m, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 1H), 1,16 (d, J = 17,7 Hz, 4H), 0,97 – 0,87 (m, 3H); MS (ESI$^-$) m/z 483,0 $[M-H]^+$.

Ví dụ 163: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(pyrolidin-3-yl)metyl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 262)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp 5-{7-bromo-1-floro-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]naphtalen-2-yl}-2-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 127A, 100 mg, 0,181 mmol, 1,0 đương lượng) và Pd SPhos G4 (7,20 mg, 9,07 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2 mL). Thêm ((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)pyrolidin-3-yl)metyl)kẽm(II) iodua (3,30 mL, 0,363 mmol, 2,0 đương lượng, 0,11 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục lọ này bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 25%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 25-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-25%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được *tert*-butyl 3-[(8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl}naphtalen-2-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat.

Tạo huyền phù một mẫu gồm *tert*-butyl 3-[(8-floro-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl}naphtalen-2-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat trong HCl 4M trong dioxan (1 mL), khuấy trong 10 phút và làm khô trong dòng khí nitơ. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục

(2,1 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 – 7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,26 – 3,01 (m, 3H), 2,86 – 2,72 (m, 3H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,05 – 1,84 (m, 1H), 1,67 – 1,48 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 380,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 164: 5-[7-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 263)

Nạp vào ống vi sóng sản phẩm của Ví dụ 128A (80 mg, 0,213 mmol), 2-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (54,3 mg, 0,277 mmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (2,085 mg, 3,20 µmol), và kali cacbonat (88 mg, 0,640 mmol). Sau đó thêm 1,4-Dioxan (2 mL) và nước (1 mL) vào. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút và khuấy ở 60°C qua đêm. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và phân tách vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL), rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 0,110 mmol, hiệu suất 52%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,76 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,65 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,01 (td, J = 4,7, 2,0 Hz, 2H), 4,77 (td, J = 4,7, 1,9 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 363 $[M-H]^-$.

Ví dụ 165: 5-[7-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 264)

Nạp vào ống vi sóng sản phẩm của Ví dụ 128A (80 mg, 0,213 mmol), 2-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (58,2 mg, 0,277 mmol), kali cacbonat (88 mg, 0,640 mmol), và 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (2,085 mg, 3,20 µmol). Sau đó thêm 1,4-Dioxan (2 mL) và nước (1 mL) vào, và sục hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút và khuấy ở 60°C qua đêm. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ môi trường và phân tách vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A)

và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (37 mg, 0,098 mmol, hiệu suất 46%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,45 (dq, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,56 (ddd, J = 8,9, 5,7, 2,9 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 377 [M-H]$^-$.

Ví dụ 166: 5-[7-(2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 265)

Sục bằng khí nitơ sản phẩm của Ví dụ 123A (75 mg, 0,135 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (60,3 mg, 0,406 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (2 mL) vào, và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,406 mL, 0,406 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Do đó, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng etanol (0,1 mL) và diclorometan (0,9 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,78 (vạch rộng, 3H), 7,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 2,4 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 2,4 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 364 [M+H]$^+$.

Ví dụ 167: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(pyridin-3-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 266)

Nạp vào ống vi sóng sản phẩm của Ví dụ 128A (80 mg, 0,213 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (56,8 mg, 0,277 mmol), kali cacbonat (88 mg, 0,640 mmol), và 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (2,085 mg, 3,20 µmol). Sau đó thêm 1,4-Dioxan (2 mL) và nước (1 mL) vào. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút và khuấy ở 60°C qua đêm. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và phân tách vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1%

trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, 0,07 mmol, 33%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,53 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,33 (s, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 372 [M-H]$^-$.

Ví dụ 168: 5-{7-[(azetidin-3-yl)metyl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 267)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp 5-(7-bromo-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (50 mg, 0,133 mmol, 1,0 đương lượng, Ví dụ 128A) và Pd SPhos G4 (5,29 mg, 6,66 µmol, 0,05 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamit (1 mL). Thêm ((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)metyl)kẽm(II) iodua (1,481 mL, 0,267 mmol, 2,0 đương lượng) (0,18 M trong tetrahydrofuran) vào. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt đến 65°C qua đêm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge^{TM} C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được *tert*-butyl 3-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]metyl}azetidin-1-carboxylat.

Hòa tan phần cặn trong 1 mL diclorometan và thêm 100 µL axit trifloroaxetic vào. Khuấy phản ứng này trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nitơ. Hoàn nguyên phần cặn trong dimetyl sulfoxit/metanol và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridgeTM C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, hiệu suất 14%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73 7,62 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,02 3,94 (m, 2H), 3,80 3,64 (m, 2H), 3,21 3,14 (m, 1H), 3,06 (d, J = 7,8 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 366,3 (M+H)$^+$.

Ví dụ 169: *N*-(2-xyclopropyletyl)-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}axetamit (Hợp chất 268)

Thêm 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid

hexaflorophosphat (0,048 g, 0,125 mmol), tiếp theo là *N,N*-diisopropyletylamin (0,062 mL, 0,357 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 181 (0,033 g, 0,089 mmol) và 2-xyclopropyletanamin hydroclorua (0,013 g, 0,107 mmol) trong dimetylformamit (0,6 mL). Sau 5 phút, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng metanol (0,5 mL) và sau đó lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 3-30% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,028 g, 0,062 mmol, hiệu suất 69,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ ppm 7,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,19 – 3,09 (m, 2H), 1,25 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,66 – 0,51 (m, 1H), 0,35 – 0,23 (m, 2H), -0,04 – -0,09 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 435 [M-H]$^-$.

Ví dụ 170: 4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-*N*-metylbutanamit (Hợp chất 269)

Thêm *tert*-butyl 4-bromobutanoat (0,176 mL, 0,994 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (0,200 g, 0,497 mmol) và xesi cacbonat (0,486 g, 1,491 mmol) trong dimetylformamit (2 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, dập tắt bằng axit clohydric 1M (2 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 1 mL) tiếp theo là hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được *tert*-butyl 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoat, được sử dụng mà không cần tinh chế cho phản ứng tiếp theo. MS (APCI$^-$) *m/z* 543 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,98 mL, 1 M, 2,98 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoat thô (0,271 g, 0,497 mmol) và pentametylbenzen (0,147 g, 0,994 mmol) trong diclorometan (5,4 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (2 mL) tiếp theo là nước (2 mL), làm ấm đến nhiệt độ môi trường và cô trong

áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL). Rửa chất rắn này bằng etyl axetat (3 × 3 mL), và cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn mới này với axetonitril (2 × 2 mL), và cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được axit 4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoic ở dạng chất rắn, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 397 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa metylamin trong tetrahydrofuran (0,746 mL, 2 M, 1,49 mmol), tiếp theo là 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflorophosphat (0,132 g, 0,348 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của axit 4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoic thô (1 mL, 0,249 mmol) trong dimetylformamit (1 mL). Sau 5 phút, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng metanol (0,5 mL), sau đó lọc dung dịch thu được qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-35% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0146 g, 0,034 mmol, hiệu suất 13,8%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (p, J = 6,8 Hz, 2H).; MS (ESI$^-$) *m/z* 410 [M-H]$^-$.

Ví dụ 171: *N*-etyl-*N*'-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)ure (Hợp chất 270)

Thêm isoxyanatoetan (10,80 mg, 0,152 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,2 mL) và natri cacbonat (26,8 mg, 0,253 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 210 (30 mg, 0,084 mmol) trong dimetyl sulfoxit (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút, lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi và tinh chế bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5-100% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 27,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,74 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,12 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,02 (q, J = 8 Hz, 2H),

0,98 (t, J = 8 Hz, 3H), MS (ESI-) m/z 425 $(M-H)^-$.

Ví dụ 172: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 271)

Ví dụ 172A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(oxan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 3-(bromometyl)tetrahydro-2*H*-pyran (117 mg, 0,656 mmol) và xesi cacbonat (214 mg, 0,656 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (120 mg, 0,298 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 80°C trong 3 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và phân tách vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết tiếp lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, metanol 10% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (89 mg, 0,178 mmol, hiệu suất 60%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 6,6, 3,8 Hz, 2H), 3,95 - 3,90 (m, 1H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 1,63 (dt, J = 13,0, 3,9 Hz, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 1H); MS (APCI$^-$) *m/z 499* $[M-H]^-$.

Ví dụ 172B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxan-3-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục bằng khí nitơ sản phẩm của Ví dụ 172A (87 mg, 0,174 mmol) và pentametylbenzen (51,5 mg, 0,348 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 250 mL trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (50 mL) vào và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch bo triclorua 1M (0,695 mL, 0,695 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau khi khuấy trong 30 phút, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng etyl axetat (20 mL) tiếp theo là metanol (4 mL), sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường trong 20 phút trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (34 mg, 0,083 mmol, hiệu suất 47,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm 10,40 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,02 - 3,88 (m, 3H), 3,75 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 1H), 3,42 - 3,26 (m, 2H), 2,05 (dqd, J = 9,9, 6,3, 2,9 Hz, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,63 (dt, J = 12,3, 3,9 Hz, 1H), 1,62 - 1,36 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 409 [M-H]$^-$.

Ví dụ 173: 5-{7-[(1-cloro-3-hydroxypropan-2-yl)oxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 272)

Thêm oxetan-3-yl-4-metylbenzensulfonat (0,170 g, 0,746 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (0,100 g, 0,249 mmol) và xesi cacbonat (0,324 g, 0,994 mmol) trong dimetylformamit (1 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, dập tắt bằng axit clohydric 1M (2 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 1 mL) tiếp theo là hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(oxetan-3-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, được sử dụng mà không cần tinh chế cho phản ứng tiếp theo. MS (ESI$^-$) *m/z* 457 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (1,29 mL, 1 M, 1,29 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(oxetan-3-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,114 g, 0,249 mmol) và pentametylbenzen (0,074 g, 0,498 mmol) trong diclorometan (2,3 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở –78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (2 mL), tiếp theo là etanol khan (2 mL), làm ấm đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm. Sau đó hòa tan sản phẩm thô trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-40% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0231 g, 0,055 mmol, hiệu suất 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,69 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (p, J = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,95 (dd, J = 11,7, 4,0 Hz, 1H), 3,85

(dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 403 $[M-H]^-$.

Ví dụ 174: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxan-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 273)

Ví dụ 174A: 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(oxan-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 4-(bromometyl)tetrahydro-2*H*-pyran (117 mg, 0,656 mmol) và xesi cacbonat (214 mg, 0,656 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (120 mg, 0,298 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 80°C trong 3 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và phân tách vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Chiết tiếp lớp nước bằng etyl axetat (2 × 3 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, metanol 10% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, 0,120 mmol, hiệu suất 40%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,97 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 11,3, 4,4, 1,9 Hz, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,72 (ddd, J = 12,7, 4,4, 2,1 Hz, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 2H); MS ($APCI^-$) *m/z* 499 $[M-H]^-$.

Ví dụ 174B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxan-4-yl)metoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục bằng khí nitơ sản phẩm của ví dụ 174A (57 mg, 0,114 mmol) và pentametylbenzen (33,8 mg, 0,228 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 250 mL trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (5 mL) vào và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch bo triclorua 1M (0,456 mL, 0,456 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Sau khi khuấy trong 30 phút, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng etyl axetat (20 mL) tiếp theo là metanol (4 mL), sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường trong 20 phút trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm thu được chất rắn. Thêm các heptan (5 mL) vào, lọc huyền phù đặc sử dụng phễu thủy tinh nung kết, và rửa tiếp chất rắn đã gom được bằng các heptan (5 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, 0,061 mmol, hiệu suất 54%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,15 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,98 - 3,84 (m, 4H), 3,42 - 3,26 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m,

2H), 1,37 (qd, J = 12,1, 4,4 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) m/z 409 [M-H]$^-$.

Ví dụ 175: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(oxetan-3-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 274)

Thêm oxetan-3-yl-4-metylbenzensulfonat (0,113 g, 0,497 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (0,100 g, 0,249 mmol) và xesi cacbonat (0,324 g, 746 mmol) trong dimetylformamit (1 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, dập tắt bằng axit clohydric 1M (2 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 1 mL) tiếp theo là hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(oxetan-3-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, được sử dụng mà không cần tinh chế cho phản ứng tiếp theo. MS (ESI$^-$) m/z 457 [M-H]$^-$.

Thêm paladi 5% ẩm trên cacbon (0,2 g, 0,044 mmol) vào dung dịch chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[(oxetan-3-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,114 g, 0,249 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) trong thiết bị phản ứng chịu áp Barnstead STEM RS10 dung tích 20 mL. Sục thiết bị phản ứng này bằng nitơ, sau đó điền đầy bằng khí hydro (50 psi) và khuấy trong 1,4 giờ ở 25°C. Thông khí thiết bị phản ứng này và sục bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, và rửa chất rắn này bằng metanol (3 × 5 mL). Cô dịch lọc thu được chất rắn, sau đó hòa tan chất rắn này trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-45% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0281 g, 0,073 mmol, hiệu suất 29,3%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,71 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,46 – 5,38 (m, 1H), 4,99 (br t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,59 (br dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 367 [M-H]$^-$.

Ví dụ 176: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2,2,2-trifloroetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 275)

Ví dụ 176A: tert-butyl 4-(6-(benzyloxy)-7-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-8-floronaphtalen-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Thêm *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (399 mg, 1,290 mmol) và natri cacbonat (1,290 mL, 2,58 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1G (400 mg, 0,860 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (99 mg, 0,086 mmol) vào, và thổi khí hỗn hợp phản ứng bằng N_2 trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C qua đêm. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ môi trường và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô, metanol 5% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (304 mg, 0,536 mmol, hiệu suất 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88 - 7,70 (m, 3H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,08 - 4,03 (m, 2H), 3,59 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (APCI$^-$) *m/z* 566 [M-H]$^-$.

Ví dụ 176B: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2,2,2-trifloroetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axit trifloroaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 176A (200 mg, 0,352 mmol) trong diclorometan (2 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, thêm metylen clorua (5 mL) vào và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm (hai lần). Cho phần cặn qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^+$) *m/z* 468 [M+H]$^+$.

Thêm 2,2,2-trifloroetyl trifluorometansulfonat (49,6 mg, 0,214 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (27,6 mg, 0,214 mmol) vào dung dịch chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô trong diclorometan (2 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, thêm metylen clorua (5 mL) vào và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm (hai lần). Cho phần cặn qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 548 [M-H]$^-$.

Sục bằng khí nitơ 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[1-(2,2,2-trifloroetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (81 mg, 0,546 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (2 mL) vào và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (64,0 mg, 0,546 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Do đó, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng etyl axetat (0,9 mL) và etanol (0,1 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi

trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, 8,71 µmol, hiệu suất 4,78% qua ba bước). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,33 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,54 (s, 4H); MS (APCI$^-$) *m/z 458* [M-H]$^-$.

Ví dụ 177: 5-(1-floro-3,7-dihydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 276)

Thêm từng giọt dung dịch chứa BCl_3 (0,789 mL, 0,789 mmol) trong diclorometan vào hỗn hợp chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-(xyclopropylmetoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (60 mg, 0,131 mmol) (hợp chất trung gian từ bước thứ nhất trong quy trình điều chế của Ví dụ 151) và pentametylbenzen (97 mg, 0,657 mmol) trong diclorometan (3 mL) làm lạnh đến -78°C trong 5 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng HCl 0,5 N (2 mL), pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Nghiền nhỏ phần cặn với diclorometan thu được hợp chất nêu ở đề mục (30mg, 0,096 mmol, hiệu suất 73,1%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,48 (s, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 311,3 (M-H)$^-$.

Ví dụ 178: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 277)

Ví dụ 178A: 5-{3-(benzyloxy)-7-[2-(benzyloxy)etoxy]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (121 mg, 0,3 mmol), ((2-bromoetoxy)metyl)benzen (161 mg, 0,750 mmol) và xesi cacbonat (293 mg, 0,900 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) ở 70°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Lọc dung dịch này. Tinh chế dịch lọc bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (10 g) rửa giải bằng diclorometan, sau đó diclorometan/metanol (7:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 0,186 mmol, hiệu suất 62,1%). MS (ESI$^-$) *m/z* 535 (M-H)$^-$.

Ví dụ 178B: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(2-hydroxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (1,36 mL, 1,36 mmol, 1 M trong diclorometan) vào sản phẩm

của Ví dụ 178A (91 mg, 0,17 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (76 mg, 0,510 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 5 phút và sau đó ở 0°C trong 15 phút trước khi được dập tắt bằng etanol (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút và sau đó cô. Rửa chất rắn thu được bằng heptan (3 × 5 mL), diclorometan (4 × 5 mL), metanol 2% trong diclorometan (2 × 5 mL), và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, 0,126 mmol, hiệu suất 74,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,31 (br s, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,09 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 355 $(M-H)^-$.

Ví dụ 179: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-propoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 278)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 1-bromopropan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 30 ở hiệu suất tổng 35,8%. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,18 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,78 (h, J = 7,1 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (APCI$^-$) m/z 352,8 $(M-H)^-$.

Ví dụ 180: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[(propan-2-yl)oxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 279)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 2-iodopropan sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 30. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,27 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,75 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (APCI$^-$) m/z 352,9 $(M-H)^-$.

Ví dụ 181: axit {[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}axetic (Hợp chất 280)

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp glyxin *tert*-butyl este hydroclorua (0,144 g, 0,860 mmol), sản phẩm của Ví dụ 1G (0,2 g, 0,430 mmol), natri *tert*-butoxit (0,207 g, 2,15 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 12 mg, 13 µmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 7 mg, 13 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ tiếp theo là 1,4-dioxan (4 mL).

Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (4 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (4 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được *tert*-butyl {[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}axetat, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 514 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,58 mL, 1 M, 2,58 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa *tert*-butyl {[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]amino}axetat thô (0,222 g, 0,43 mmol) và pentametylbenzen (0,127 g, 0,860 mmol) trong diclorometan (4,4 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (2 mL), tiếp theo là nước (2 mL), làm ấm đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 4 mL), etyl axetat (2 × 2 mL), và sau đó nước (2 × 2 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0388 g, 0,105 mmol, hiệu suất 24,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,98 (br s, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,89 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 368 [M-H]$^-$.

Ví dụ 182: *N*-(2-xyclopropyletyl)-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetamit (Hợp chất 281)

Thêm *tert*-butyl bromoaxetat (0,155 mL, 1,05 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (0,200 g, 0,477 mmol) và xesi cacbonat (0,466 g, 1,431 mmol) trong dimetylformamit (2 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, dập tắt bằng axit clohydric 1M (2 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 1 mL) tiếp theo là hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được *tert*-butyl {[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetat, được sử dụng mà không cần tinh chế cho phản ứng tiếp theo. MS (ESI^-) *m/z* 515 $[M-H]^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,86 mL, 1 M, 2,86 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào dung dịch chứa *tert*-butyl {[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetat thô (0,246 g, 0,476 mmol) và pentametylbenzen (0,141 g, 0,952 mmol) trong diclorometan (5 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (2 mL), tiếp theo là etanol khan (2 mL), làm ấm đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL) thu được etyl {[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetat, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^-) *m/z* 397 $[M-H]^-$.

Thêm natri hydroxit 1M trong nước (1,9 mL, 1,9 mmol) vào dung dịch chứa etyl {[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetat thô (0,190 g, 0,476 mmol) trong hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (1,9 mL) và metanol (1,9 mL). Sau 5 phút cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm thu được phần cặn mà được hòa tan trong dimetylformamit và được axit hóa bằng dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (0,476 mL, 4 M, 1,0 mmol). Cô một phần dung dịch này trong áp suất giảm thu được dung dịch gốc của 2-[7-(carboxymetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-4-oxo-1λ^4,2,5-thiadiazolidin-1,1-bis(olat) trong dimetylformamit, mà được tiêu thụ là 0,053M trên cơ sở hiệu suất lý thuyết là 100%. MS ($APCI^-$) *m/z* 369 $[M-H]^-$.

Thêm (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflorophosphat) (0,085 g, 0,223 mmol) và dietylamin (0,020 mL, 0,191 mmol), tiếp theo là *N,N*-diisopropyletylamin (0,111 mL, 0,636 mmol) vào dung dịch chứa 2-[7-(carboxymetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-4-oxo-1λ^4,2,5-thiadiazolidin-1,1-bis(olate) trong dimetylformamit (3 mL, 0,053 M, 0,159 mmol). Sau 5 phút, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng axit clohydric 1M (3 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (3 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm. Sau đó hòa tan sản phẩm thô trong hỗn hợp dimetyl

sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-45% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0224 g, 0,049 mmol, hiệu suất 31%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,02 (s, 1H), 8,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,21 (dt, J = 7,6, 6,0 Hz, 2H), 1,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,72 – 0,60 (m, 1H), 0,41 – 0,32 (m, 2H), 0,07 – 0,08 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 436 [M-H]$^-$.

Ví dụ 183: *N,N*-dietyl-2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetamit (Hợp chất 282)

Thêm (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflorophosphat) (0,085 g, 0,223 mmol) và dietylamin (0,020 mL, 0,191 mmol), tiếp theo là *N,N*-diisopropyletylamin (0,111 mL, 0,636 mmol) vào dung dịch chứa axit {[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetic trong dimetylformamit (3 mL, 0,053 M, 0,159 mmol) từ Ví dụ 182. Sau 5 phút, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng axit clohydric 1M (3 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (3 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô. Sau đó hòa tan sản phẩm thô trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-45% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0123 g, 0,028 mmol, hiệu suất 17,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,67 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,38 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 425 [M-H]$^-$.

Ví dụ 184: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 283)

Thêm (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflorophosphat) (0,085 g, 0,223 mmol) và pyrolidin (0,020 mL, 0,242 mmol), tiếp theo

là *N,N*-diisopropyletylamin (0,111 mL, 0,636 mmol) vào dung dịch chứa axit {[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}axetic trong dimetylformamit (3 mL, 0,053 M, 0,159 mmol) từ Ví dụ 182. Sau 5 phút, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng axit clohydric 1M (3 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (3 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô. Sau đó hòa tan sản phẩm thô trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-45% gradien axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0105 g, 0,024 mmol, hiệu suất 15,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,46 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,36 – 3,32 (m, 2H), 1,91 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,78 (p, J = 6,9 Hz, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 422 [M-H]$^-$.

Ví dụ 185: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 284)

Thêm tri-*n*-butylphosphin (0,194 mL, 0,787 mmol), tiếp theo là 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,186 g, 0,739 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (0,100 g, 0,249 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-ol (0,128 g, 0,715 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) ở 0°C, khuấy huyền phù thu được trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 60°C. Sau 24 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và thêm các phần khác chứa 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-ol (0,043 g, 0,238 mmol), tri-*n*-butylphosphin (0,088 mL, 0,358 mmol) và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,90 g, 0,358 mmol) vào tiếp theo là tiếp tục gia nhiệt. Sau 3 ngày, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó pha loãng bằng hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của axetonitril và metanol (5 mL), sau đó thêm silica (2 g) vào và cô hỗn hợp này trong áp suất giảm. Nạp khô sản phẩm thô trên cột Teledyne Isco 12 g Gold và tinh chế bằng sắc ký cột có gradien metanol 0-12% trong diclorometan thu được 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0472 g, 0,084 mmol, hiệu suất 33,7%). MS (ESI$^-$) *m/z* 562 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (0,840 mL, 1 M, 0,840 mmol)

từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0472 g, 0,084 mmol) và pentametylbenzen (0,025 g, 0,167 mmol) trong diclorometan (2,3 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới –70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (1 mL), làm ấm đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL), sau đó hòa tan trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-20% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0111 g, 0,0226 mmol, hiệu suất 27,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,68 (p, J = 3,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,34 (dd, J = 7,4, 3,9 Hz, 2H), 3,13 (ddd, J = 11,9, 8,1, 3,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 472 [M-H]$^-$.

Ví dụ 186: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(oxolane-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 285)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 166 (44 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL), và thêm diisopropyletylamin nguyên chất (63 uL, 0,36 mmol, 3,0 đương lượng) vào. Thêm tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua (0,4 M trong tetrahydrofuran, 363 µL, 0,15 mmol, 1,2 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 15%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 15-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-15%, 9,1-10,0 phút A 15%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,2 mg, 0,008 mmol, hiệu suất 7 %). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,58 – 6,50 (m, 1H), 4,67 (td, J = 4,6, 1,9 Hz, 2H), 4,38 (dt, J = 6,4, 2,9 Hz, 2H), 4,26 (qd, J = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,02 – 3,92 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 3,69 (dt, J = 8,4, 7,0 Hz, 1H), 2,24 (q, J = 7,0 Hz, 2H); MS (ESI$^+$)

m/z 498 $[M+H]^+$.

Ví dụ 187: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2-metoxyetansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 286)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế 2-metoxyetan-1-sulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,49 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 5,3, 2,6 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 486 $[M+H]^+$.

Ví dụ 188: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3,3,3-trifloropropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 287)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế 3,3,3-trifloropropan-1-sulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,93 (s, 1H), 7,75 (2, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,51 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,70 (q, J = 3,1, 1,8 Hz, 2H), 4,41 – 4,38 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 2,82 – 2,68 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 541 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 189: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3,3,3-trifloropropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 288)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế propan-1-sulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,93 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,51 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,63 (td, J = 5,1, 4,6, 1,8 Hz, 2H), 4,33 (q, J = 3,9, 3,0 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,22 – 3,16 (m, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 470 $[M+H]^+$.

Ví dụ 190: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{1-[(oxan-2-yl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 289)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế (tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metansulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,57 (m, 2H), 4,30 (q, J = 2,9 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 14,7, 8,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 14,7, 3,2 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,43 – 1,37 (m, 2H), 1,31 – 1,23 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 526 $[M+H]^+$.

Ví dụ 191: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(4,4,4-triflorobutan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-

pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 290)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế 4,4,4-triflorobutan-1-sulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,93 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,52 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 538 [M+H]$^+$.

Ví dụ 192: 5-{7-[1-(butan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 291)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế butan-1-sulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm9,93 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,51 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 2H), 4,35 – 4,31 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,24 – 3,17 (m, 2H), 1,69 (tt, J = 7,8, 6,4 Hz, 2H), 1,41 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 484 [M+H]$^+$.

Ví dụ 193: 5-(7-{1-[(1,4-dioxan-2-yl)metansulfonyl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 292)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế (1,4-dioxan-2-yl)metansulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,65 – 4,60 (m, 2H), 4,33 (q, J = 5,9, 5,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,97 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,54 (m, 3H), 3,49 – 3,41 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 528 [M+H]$^+$.

Ví dụ 194: 5-{3-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-sulfonyl}pentannitril (Hợp chất 293)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế 4-xyanobutan-1-sulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,51 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,25 – 3,18 (m, 2H), 2,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,73 – 1,67 (m, 2H), 1,63 – 1,58 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 527 [M+NH$_4$]$^+$.

Ví dụ 195: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(pentan-2-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 294)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong

Ví dụ 186 thay thế pentan-2-sulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,55 – 6,51 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,84 – 1,80 (m, 1H), 1,48 (s, 1H), 1,53 – 1,43 (m, 2H), 1,37 – 1,29 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 498 $[M+H]^+$.

Ví dụ 196: 5-{7-[1-(etansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 295)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế etansulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,71 – 7,70 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 2H), 4,34 (td, J = 4,5, 4,1, 2,3 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,23 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 456 $[M+H]^+$.

Ví dụ 197: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(propan-2-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 296)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 186 thay thế propan-2-sulfonyl clorua cho tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,66 (td, J = 5,3, 4,7, 1,9 Hz, 2H), 4,38 (td, J = 4,5, 4,0, 2,2 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,61 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 470 $[M+H]^+$.

Ví dụ 198: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 297)

Thêm axit trifloroaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 176A (200 mg, 0,352 mmol) trong diclorometan (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, thêm metylen clorua (5 mL) vào và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm (hai lần). Cho phần cặn qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^+$) *m/z* 468 $[M+H]^+$.

Thêm xyclopropansulfonyl clorua (45,1 mg, 0,321 mmol) và Bazơ Hunig (0,187 mL, 1,069 mmol) vào dung dịch chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô trong diclorometan (2 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, thêm metylen clorua (5 mL) vào và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm (hai lần). Cho phần cặn qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI⁻) *m/z* 570 [M-H]⁻.

Sục bằng khí nitơ 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (100 mg, 0,175 mmol) thô và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (78 mg, 0,525 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL trong 5 phút. Sau đó thêm diclorometan (2 mL) vào và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (61,5 mg, 0,525 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Do đó, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng etyl axetat (0,9 mL) và etanol (0,1 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 8% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,41 - 6,34 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (t, J = 3,1 Hz, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,72 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 1,05 - 0,95 (m, 4H); MS (APCI⁻) *m/z* 480 [M-H]⁻.

Ví dụ 199: *N*-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)oxetan-3-sulfonamit (Hợp chất 298)

Thêm oxetan-3-sulfonyl clorua (19,4 mg, 0,124 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,3 mL) vào Ví dụ 210 (40 mg, 0,113 mmol) và trietylamin (46 mg, 0,45 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó pha loãng bằng *N,N*-dimetylformamit (1 mL). Lọc hỗn hợp này qua thủy tinh nung kết vi sợi, và tinh chế dịch lọc bằng HPLC điều chế [Cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5-100% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 28%). ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 9,53 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,68 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,10 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 474 $(M-H)^-$.

Ví dụ 200: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(piperidin-4-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 299)

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd 5%/C (50 mg, 0,470 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 176A (40 mg, 0,080 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS ($APCI^-$) *m/z* 478 $[M-H]^-$.

Thêm axit trifloroaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]piperidin-1-carboxylat thô trong diclorometan (2 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, thêm metylen clorua (5 mL) vào và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm (hai lần). Sau đó cho phần cặn chạy sắc ký HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 0,063 mmol, hiệu suất 30% qua hai bước). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 3H), 2,01 (dd, J = 14,5, 3,6 Hz, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 2H); MS ($APCI^-$) *m/z* 378 $[M-H]^-$.

Ví dụ 201: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(2-metylpropan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 300)

Hòa tan 5-[7-(2,5-Dihydro-1*H*-pyrol-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (44 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng, Ví dụ 166) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL), và thêm diisopropyletylamin nguyên chất (63 µL, 0,36 mmol, 3,0 đương lượng) vào. Thêm Isobutylsulfonyl clorua (0,4 M trong tetrahydrofuran, 363µL, 0,15 mmol, 1,2 đương lượng) vào và khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna®

C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%). Sau khi tinh chế, xuất hiện một số tạp chất và hòa tan lại phần cặn trong dimetyl sulfoxit/metanol và HPLC điều chế pha đảo trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Sử dụng gradien metanol (A) và dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,0 mg, hiệu suất 7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,50 - 6,43 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,06 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 484,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 202: 5-(7-etoxy-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 301)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và bromoetan ở hiệu suất 79% (hiệu suất kết hợp trong 2 bước) sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 12. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,26 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 203: 5-[7-(2,2-difloroetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 302)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 1H và 2-bromo-1,1-difloroetan có hiệu suất 84% (hiệu suất kết hợp trong 2 bước) sử dụng các phương pháp được mô tả trong ví dụ 12. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,49 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,44 (tt, J = 54,5, 3,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (td, J = 14,7, 3,5 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) m/z 375,2 $(M-H)^-$.

Ví dụ 204: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 303)

Ví dụ 204A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-(1H-pyrazol-4-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (114 mg, 0,387 mmol), và natri cacbonat (0,387 mL, 0,774 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1G (120 mg, 0,258 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Thêm

tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (29,8 mg, 0,026 mmol) vào, và thổi khí hỗn hợp phản ứng bằng N_2 trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 14 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ môi trường và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua sắc ký cột (SiO_2, nạp khô bằng đất điatomit, metanol 5% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (63 mg, 0,139 mmol, hiệu suất 54%). MS (APCI$^-$) *m/z* 451 [M-H]$^-$.

Ví dụ 204B: 5-{7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm xyclopropansulfonyl clorua (0,022 mL, 0,212 mmol) ở nhiệt độ môi trường tiếp theo là *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,148 mL, 0,849 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 204A (48 mg, 0,106 mmol) trong dioxan (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Thêm nước (5 mL) vào, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (2 × 3 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ được gộp lại và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 555 [M-H]$^-$

Sục 5-{3-(benzyloxy)-7-[1-(xyclopropansulfonyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1-floronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (38 mg, 0,084 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (37,4 mg, 0,252 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm metylen clorua (5 mL) vào và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,252 mL, 0,252 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Do đó, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng etyl axetat (0,9 mL) và etanol (0,1 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các dung môi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, 0,039 mmol, hiệu suất 37% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 1,37 - 1,17 (m, 5H); MS (APCI$^-$) *m/z* 465 [M-H]$^-$.

Ví dụ 205: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[(3*R*)-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 304)

Trong lọ dung tích 4 mL, kết hợp (3*R*)-1-metansulfonylpyrolidin-3-amin

hydroclorua (0,086 g, 0,430 mmol), sản phẩm của Ví dụ 1G (0,1 g, 0,215 mmol), natri *tert*-butoxit (0,124 g, 1,29 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'- amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 5,8 mg, 6,5 µmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 3,5 mg, 6,5 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ tiếp theo là 1,4-dioxan (2 mL). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (2 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[(3*R*)-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 547 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,15 mL, 1 M, 2,15 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[(3*R*)-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,118 g, 0,215 mmol) và pentametylbenzen (0,064 g, 0,430 mmol) trong diclorometan (2,4 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (1 mL), làm ấm đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL) thu được chất rắn dính, mà được hòa tan trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 4-20% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0208 g, 0,044 mmol, hiệu suất 20,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,48 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,67

(d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,21 – 4,05 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,55 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 1H), 3,45 – 3,30 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,26 (dq, J = 13,9, 7,5 Hz, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H); MS (ESI^-) *m/z* 457 $[M-H]^-$.

Ví dụ 206: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}naphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 305)

Trong lọ dung tích 4 mL, kết hợp 1-(metansulfonyl)piperidin-4-amin (0,077 g, 0,430 mmol), sản phẩm của Ví dụ 1G (0,1 g, 0,215 mmol), natri *tert*-butoxit (0,062 g, 0,645 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'- amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 5,8 mg, 6,5 µmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 3,5 mg, 6,5 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ tiếp theo là 1,4-dioxan (2 mL). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó thêm các phần khác chứa 1-(metansulfonyl)piperidin-4-amin (0,077 g, 0,430 mmol), natri *tert*-butoxit (0,062 g, 0,645 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'- amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 5,8 mg, 6,5 µmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 3,5 mg, 6,5 µmol) vào, khử khí hỗn hợp phản ứng bằng ba lần tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (2 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,121 g, 0,215 mmol), mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^-$) *m/z* 561 $[M-H]^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,15 mL, 1 M, 2,15 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

thô (0,121 g, 0,215 mmol) và pentametylbenzen (0,064 g, 0,430 mmol) trong diclorometan (2,4 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (1 mL), làm ấm đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL) thu được chất rắn dính, mà được hòa tan trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-20% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0161 g, 0,033 mmol, hiệu suất 15,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 – 7,44 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,84 (m, 4H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 471 [M-H]$^-$.

Ví dụ 207: 5-(7-{[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 306)

Trong lọ dung tích 4 mL, kết hợp 1-(cylopropylsulfonyl)pyrolidin-3-amin (0,082 g, 0,430 mmol), sản phẩm của Ví dụ 1G (0,1 g, 0,215 mmol), natri *tert*-butoxit (0,062 g, 0,645 mmol), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'- amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 5,8 mg, 6,5 µmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 3,5 mg, 6,5 µmol). Đặt các chất rắn này trong chân không trong 5 phút kết hợp với khuấy, sau đó điền đầy lọ này bằng khí nitơ tiếp theo là 1,4-dioxan (2 mL). Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó gia nhiệt đến 100°C. Sau 30 phút ở 100°C, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt bằng axit clohydric 1M (2 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (2 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 2 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (1 mL), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó lọc và cô trong áp suất giảm thu được 5-[3-(benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, mà được sử dụng trong phản ứng

tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 573 [M-H]$^-$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclorometan (2,15 mL, 1 M, 2,15 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-{[1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]amino}-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô (0,124 g, 0,215 mmol) và pentametylbenzen (0,064 g, 0,430 mmol) trong diclorometan (2,5 mL) ở -78°C sao cho nhiệt độ bên trong hỗn hợp vẫn dưới -70°C. Khuấy dung dịch thu được trong 5 phút ở -78°C, sau đó loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 0°C trước khi làm lạnh trở lại đến -78°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol khan (1 mL), làm ấm đến nhiệt độ môi trường và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL) thu được chất rắn dính, mà được hòa tan trong hỗn hợp dimetyl sulfoxit/metanol và lọc qua thủy tinh nung kết vi sợi. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-25% gradien metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0142 g, 0,028 mmol, hiệu suất 13,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,48 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,14 – 4,09 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,63 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 3,51 – 3,35 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 10,2, 4,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,28 (dt, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,03 – 0,79 (m, 4H).; MS (ESI$^-$) *m/z* 483 [M-H]$^-$.

Ví dụ 208: 5-(1-floro-7-{[3-floro-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 307)

Ví dụ 208A: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-{[3-floro-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm (*E*)-diazen-1,2-diylbis(piperidin-1-ylmetanon) (329 mg, 1,305 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (150 mg, 0,373 mmol) và (3-floro-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl)metanol (22 mg, 0,037 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở 0°C. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí N_2 ở 0°C trong 5 phút tiếp theo là bổ sung tri-*n*-butylphosphin (0,322 mL, 1,305 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 14 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å

AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (34 mg, 0,058 mmol, hiệu suất 16%). MS (APCI$^-$) *m/z* 580 [M-H]$^-$.

Ví dụ 208B: 5-(1-floro-7-{[3-floro-1-(metansulfonyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục sản phẩm của Ví dụ 208A (32 mg, 0,055 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (24,47 mg, 0,165 mmol) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm metylen clorua (5 mL) vào, và làm lạnh huyền phù không đồng nhất đến -78°C và làm cân bằng trong 5 phút. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch tricloroboran 1M (0,165 mL, 0,165 mmol) trong diclorometan vào trong 5 phút. Do đó, dập tắt phản ứng ở -78°C bằng etyl axetat (0,9 mL) và etanol (0,1 mL) và sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các dung môi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,026 mmol, 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 2H), 3,46 (td, J = 9,8, 7,5 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,36 - 2,15 (m, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 490 [M-H]$^-$.

Ví dụ 209: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(propan-2-sulfonyl)pyrolidin-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 308)

Thêm propan-2-sulfonyl clorua (0,025 mL, 0,221 mmol) ở nhiệt độ môi trường tiếp theo là *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,193 mL, 1,103 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 143A (50 mg, 0,110 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ. Thêm nước (5 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 3 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm. Cho phần cặn qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 558 [M-H]$^-$.

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd 5%/C (25 mg, 0,235 mmol) và tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-floro-7-[1-(propan-2-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trong tetrahydrofuran thô (2 mL) vào. Lắp ống nối

được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, 0,01 mmol, 9,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ ppm 9,78 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,81 (dd, J = 9,2, 7,4 Hz, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 5H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,11 (dq, J = 12,1, 9,0 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H); MS (APCI$^-$) m/z 470 [M-H]$^-$.

Ví dụ 210: 5-[7-(2-aminoetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 309)

Ví dụ 210A: 2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl metansulfonat

Thêm metansulfonyl clorua (427 mg, 3,73 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở 0°C vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl (2-hydroxyetyl)carbamat (572 mg, 3,55 mmol), và trietylamin (1078 mg, 10,65 mmol) trong diclorometan (12 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 40 phút và sau đó pha loãng bằng diclorometan (50 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô ở 0°C thu được hợp chất nêu ở đề mục (756 mg, 3,16 mmol, hiệu suất 89%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,92 (m, 1H), 4,29 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Ví dụ 210B: tert-butyl (2-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)carbamat

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 1H, Ví dụ 210A (605 mg, 2,53 mmol) và xesi cacbonat (1124 mg, 3,45 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) ở 65°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng etyl axetat (50 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (40 g) rửa giải bằng diclorometan, sau đó diclorometan/metanol (10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (380 mg, 0,697 mmol, hiệu suất 60,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (br s, 1H), 7,77 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (br d, J = 8 Hz, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 4H), 7,25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,10 (t, J = 8 Hz,

2H), 3,36 (m, 2H), 1,39 (s 9H); MS (ESI^-) *m/z* 544 $(M-H)^-$.

Ví dụ 210C: 5-[7-(2-aminoetoxy)-3-(benzyloxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloroaxetic

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm của Ví dụ 210B (370 mg, 0,678 mmol) và axit trifloroaxetic (1,933 g, 16,95 mmol) trong diclorometan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Cô hỗn hợp này thu được hợp chất nêu ở đề mục (611 mg, 0,678 mmol, hiệu suất 100%). MS (ESI^+) *m/z* 446 $(M+H)^+$.

Ví dụ 210D: 5-[7-(2-aminoetoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloroboran (8,12 mL, 8,12 mmol, 1 M trong diclorometan) vào sản phẩm của Ví dụ 210C (610 mg, 0,677 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (301 mg, 2,030 mmol) trong diclorometan (3 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút và sau đó ở 0°C trong 40 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng etanol (10 mL), khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó cô. Rửa chất rắn thu được bằng heptan (5 × 10 mL), heptan/diclorometan (1:1, 5 × 8 mL), và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (220 mg, 0,619 mmol, hiệu suất 92%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,37 (br s, 1H), 8,18 (br s, 3H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,27 (m, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 354 $(M-H)^-$.

Ví dụ 211: 5-{7-[1-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 310)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 166 (44 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL), và thêm diisopropyletylamin nguyên chất (63 µL, 0,36 mmol, 3,0 đương lượng) vào. Thêm 1,3-Dimetyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua (0,4 M trong tetrahydrofuran, 363 µL, 0,15 mmol, 1,2 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 0,0115 mmol, hiệu suất 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,44 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 522 $[M+H]^+$.

Ví dụ 212: *N*-(2-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)etansulfonamit (Hợp chất 311)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 199 thay thế etansulfonyl clorua cho oxetano-3-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,55 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,13 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (q, J = 8 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 8 Hz, 3H); MS (ESI-) *m/z* 446 $(M-H)^-$.

Ví dụ 213: 5-{1-floro-7-[1-(furan-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 312)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 211 thay thế furan-3-sulfonyl clorua cho 1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,45 – 8,44 (m, 1H), 7,86 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,15 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 494 $[M+H]^+$.

Ví dụ 214: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(3-metylbutan-1-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 313)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 211 thay thế 3-metylbutan-1-sulfonyl clorua cho 1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 7,76 – 7,75 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,54 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 1,71 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 1,67 – 1,60 (m, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 498 $[M+H]^+$.

Ví dụ 215: 5-{1-floro-3-hydroxy-7-[1-(thiophen-3-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 314)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 211 thay thế thiophen-3-sulfonyl clorua cho 1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,40 (dd, J = 3,0, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,41 – 6,39 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 1,20 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 510 $[M+H]^+$.

Ví dụ 216: 5-{7-[1-(benzensulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-

hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 315)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 211 thay thế benzensulfonyl clorua cho 1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 – 7,87 (m, 2H), 7,73 – 7,56 (m, 6H), 7,05 (s, 1H), 6,37 – 6,32 (m, 1H), 4,55 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 504 [M+H]$^+$.

Ví dụ 217: 5-{7-[1-(xyclobutansulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 316)

Trong lọ dung tích 4 mL kết hợp 5-[7-(2,5-dihydro-1*H*-pyrol-3-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (38 mg, 0,105 mmol, Ví dụ 166) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL). Thêm *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,055 mL, 0,314 mmol) nguyên chất, tiếp theo là xyclobutansulfonyl clorua (0,288 mL, 0,115 mmol, 0,4 M trong tetrahydrofuran) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính A 5-100%, 8,0-9,0 phút A 100%, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính A 100-5%, 9,1-10,0 phút A 5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,5 mg, hiệu suất 64%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,50 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 2H), 4,35 - 4,29 (m, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,50 - 2,37 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,07 - 1,86 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 481,9 (M+H)$^+$.

Ví dụ 218: metyl (2S)-2-amino-4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoat (Hợp chất 317)

Ví dụ 218A: metyl (2S)-4-{[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}-2-[(tert-butoxycacbonyl)amino]butanoat

Thêm xesi cacbonat (214 mg, 0,656 mmol) và metyl (2*S*)-4-bromo-2-[(*tert*-butoxycacbonyl)amino]butanoat (177 mg, 0,596 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1H (120 mg, 0,298 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được

hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 0,194 mmol, hiệu suất 65%). MS ($APCI^-$) *m/z* 616 $[M-H]^-$.

Ví dụ 218B: metyl (2S)-2-amino-4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoat

Điền đầy bình đáy tròn dung tích 250 mL bằng nitơ, tiếp theo là bổ sung Pd 5%/C (18 mg, 0,166 mmol) và tetrahydrofuran (8 mL). Sau đó thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 218A (100 mg, 0,166 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào. Lắp ống nối được trang bị bình cầu hydro vào và tạo chân không bình này và điền đầy lại bằng hydro (3 lần). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất điatomit trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho vật liệu thô qua bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS ($APCI^-$) *m/z* 526 $[M-H]^-$.

Thêm axit trifloroaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa metyl (2*S*)-2-[(*tert*-butoxycacbonyl)amino]-4-{[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}butanoat thô (50 mg, 0,95 mmol) trong diclorometan (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm và cho phần cặn qua HPLC điều chế [Cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm); 30-100% gradien axetonitril (A) và axit trifloroaxetic 0,1% trong nước (B) trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (31 mg, 0,057 mmol, hiệu suất 60%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,56 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,69 (dd, J = 9,2, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,29 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,37 - 2,29 (m, 2H); MS ($APCI^+$) *m/z* 428 $[M+H]^+$.

Ví dụ 219: 5-{7-[(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metoxy]-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 318)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 34 thay thế *tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat cho *tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,08 (br s, 1H), 7,66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,22 (s, 6H); MS (ESI^-) *m/z* 419 $(M-H)^-$.

Ví dụ 220: 5-[7-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 319)

Ví dụ 220A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-floronaphtalen-2-yl]-

1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 1G (0,200 g, 0,430 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II), phức hợp với diclorometan (0,053 g, 0,064 mmol), *tert*-butyl 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (0,277 g, 0,860 mmol), và kali cacbonat (0,178 g, 1,29 mmol) vào lọ vi sóng. Đóng kín lọ này, tạo chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu trình tạo chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Tiếp theo, thêm hỗn hợp chứa dimetylaxetamit (1,9 mL) và nước (0,24 mL) - mà được khử khí bằng cách sử dụng quá trình tạo chân không/điền đầy lại tương tự được mô tả trên đây - vào. Sau đó gia nhiệt lọ này đến 85°C trong 14 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và phân tách vào giữa etyl axetat (15 mL) và axit clohydric 0,1M (25 mL). Phân tách các lớp và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm. Nạp phần cặn trên đất điatomit và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (24 g cột, metanol 0 đến 30% trong diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,077 g, 0,16 mmol, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,27 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 481,3 [M+H]$^+$.

Ví dụ 220B: 5-[7-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Tạo huyền phù sản phẩm của Ví dụ 220A (0,067 g, 0,14 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) và thêm vào thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL chứa paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,067 g, 0,24 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 24 giờ trong môi trường khí hydro (65 psi). Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc trong áp suất giảm. Nạp phần cặn trên đất điatomit và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo (cột 30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022 g, 0,054 mmol, hiệu suất 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,33 (br s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (br s, 3H), 7,08 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,23 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 391,4 [M+H]$^+$.

Ví dụ 221: 5-[7-(2-xyclohexyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 320)

Ví dụ 221A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(2-xyclohexyletoxy)-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 1H (0,150 g, 0,373 mmol), (2-bromoetyl)xyclohexan (0,142 g, 0,746 mmol), xesi cacbonat (0,364 g, 1,12 mmol), và *N,N*-dimetylformamit (1,5 mL) vào lọ này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường. Sau 13 giờ, phân tách hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (25 mL) và etyl axetat (15 mL). Phân tách các lớp và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 15 mL). Kết hợp các nước rửa amoni clorua và chiết lại bằng etyl axetat (15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối/axit clohydric 1M (4:1 thể tích/thể tích) (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 513,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 221B: 5-[7-(2-xyclohexyletoxy)-1-floro-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Làm lạnh lọ chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 221A và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,111 g, 0,746 mmol) trong diclorometan (3,7 mL) đến –78°C kết hợp với khuấy trong môi trường khí nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloroboran (1,0 M trong diclorometan) (2,24 mL, 2,24 mmol) vào dọc theo thành lọ. Khuấy hỗn hợp thu được ở –78°C trong 10 phút, và sau đó thay bể đá khô/axeton bằng bể nước đá/nước. Sau 10 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78°C và dập tắt bằng etyl axetat (2 mL) tiếp theo là etanol (2 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và sau đó xử lý phần cặn bằng etanol (2 × 5 mL) và cô. Hòa tan phần cặn trong metanol, nạp trên đất điatomit, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo (cột 30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô]) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,055 g, 0,13 mmol, hiệu suất 34% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,42 (br s, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (br s, 3H), 7,02 (s, 1H), 4,11 – 4,08 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 2H), 1,71 – 1,57 (m, 5H), 1,57 – 1,43 (m, 1H), 1,29 – 1,11 (m, 3H), 0,97 (qd, J = 12,1,

3,2 Hz, 2H); MS (APCI$^-$) *m/z* 421,3 [M–H]$^-$.

Ví dụ 222: 2-[8-floro-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-1H-imidazol-4-cacbonitril (Hợp chất 321)

Ví dụ 222A: 2-[6-(benzyloxy)-8-floro-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-imidazol-4-cacbonitril

Thêm sản phẩm của Ví dụ 126A (0,150 g, 0,293 mmol), 2-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-imidazol-4-cacbonitril (0,177 g, 0,586 mmol), kali cacbonat (0,121 g, 0,878 mmol), và [(1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,6-trioxa-6-phosphaadamantan)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (0,019 g, 0,029 mmol) vào lọ vi sóng. Đóng kín lọ này, tạo chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu trình tạo chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Tiếp theo, thêm hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (1,2 mL) và nước (0,29 mL) - mà được khử khí bằng cách sử dụng quá trình tạo chân không/điền đầy lại tương tự được mô tả trên đây - vào. Sau đó gia nhiệt lọ này đến 125°C trong 2 giờ. Làm mát lọ này đến nhiệt độ môi trường. Tiếp theo, thêm axetonitril (4 mL), tiếp theo là axit clohydric 1M (12 mL) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút, và sau đó gom kết tủa bằng cách lọc. Rửa chất rắn này bằng axetonitril (4 mL) và etyl axetat (4 mL) và sau đó làm khô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,155 g, 0,255 mmol, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 3H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 1,01 – 0,82 (m, 2H), –0,04 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 608,4 [M+H]$^+$.

Ví dụ 222B: 2-(7-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-8-floro-6-hydroxynaphtalen-2-yl)-1H-imidazol-4-cacbonitril, muối amoni

Làm lạnh lọ chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 222A (0,144 g, 0,237 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,105 g, 0,711 mmol) trong diclorometan (2,4 mL) đến –78°C kết hợp với khuấy trong môi trường khí nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloroboran (1,0 M trong diclorometan) (2,13 mL, 2,13 mmol) vào dọc theo thành bình. Khuấy hỗn hợp thu được ở –78°C trong 10 phút, và sau đó thay bể đá khô/axeton bằng bể nước đá/nước. Sau 10 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78°C và dập tắt bằng etyl axetat (3 mL) tiếp theo là etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và sau đó xử lý phần cặn bằng etanol (2 × 5 mL) và cô. Hòa tan phần cặn trong metanol, nạp trên đất điatomit, cô trong áp suất giảm, và tinh

chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo (cột 100 g Isco RediSep Rf Gold C18, metanol 5 đến 75% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cacbon dioxit]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,053 g, 0,13 mmol, hiệu suất 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,60 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (br t, J = 50,3 Hz, 4H), 7,12 (s, 1H), 4,12 (s, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 388,3 $[M+H]^+$.

Thử nghiệm sinh học

Các từ viết tắt

BSA là từ viết tắt cho albumin huyết thanh bò; DMEM cho Môi trường Eagle cải biến của Dulbecco; DMSO cho dimetyl sulfoxit; DTT cho dithiothreitol; D5W cho dextroza 5% trong nước; EDTA cho axit etylendiamintetraaxetic; EGTA cho axit etylen glycol-bis(2-aminoetylete)-*N,N,N',N'*-tetraaxetic; FBS cho huyết thanh thai bò; HEPES cho axit 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-etansulfonic; IFNγ cho interferon gamma; PBS cho nước muối được đệm phosphat; PEG-400 cho polyetylen glycol 400; RPMI 1640 cho môi trường Roswell Park Memorial Institute 1640; S-MEM cho môi trường cốt yếu tối thiểu Eagle, Spinner cải biến; TNFα cho yếu tố gây hoại tử khối u alpha; và Tween® 20 cho polyetylen glycol sorbitan monolaurat.

Ví dụ 223: Thử nghiệm dịch chuyển độ linh động được sử dụng để xác định hiệu lực của các chất ức chế PTPN2

Hoạt tính của hợp chất được xác định bằng cách sử dụng protein PTPN2 (TC45) được gắn thẻ His (SEQ ID NO: 1) trong một nhóm trong phản ứng enzym *in vitro*. Thử nghiệm enzym được sử dụng để xác định hoạt tính là thử nghiệm dịch chuyển độ linh động sử dụng máy đọc LabChip EZ của hãng Caliper Life Sciences. Phản ứng enzym được thực hiện trong dung dịch đệm thử nghiệm (HEPES độ pH 7,5 50 mM, EGTA 1 mM, EDTA 10 mM, Tween® 20 0,01%, và DTT 2 mM). Các hợp chất được phân phối trên đĩa ProxiPlate ™ 384 giếng (PerkinElmer Catalog # 6008289) màu trắng bằng cách sử dụng Labcyte Echo ở các nồng độ khác nhau (12 điểm, độ pha loãng 1:3). Enzyme (ở nồng độ 0,5 nM) được ủ với hợp chất trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó là cơ chất (trình tự dò thụ thể insulin được phosphoryl hóa: ((OG488) - (NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO) -TRDI-(PY) -ETDYYRKK-NH_2) (SEQ ID NO: 2) được thêm ở nồng độ 2 µM vào các đĩa và ủ trong 10 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cuối cùng, dung dịch dập tắt (nước và axit 4-bromo-3- (2-oxo-2-propoxyetoxy)-5-(3-{[1-(phenylmetansulfonyl)piperidin-4-

yl]amino}phenyl)thiophen-2-carboxylic) được thêm vào các đĩa, sau đó chạy trên máy đọc EZ (bước sóng kích thích 488 nm, bước sóng phát xạ 530 nm) để đo % biến đổi (lượng cơ chất được phosphoryl hóa đã được khử phosphoryl hóa bởi PTPN2). Mỗi đĩa có một đối chứng 100% (chất ức chế: axit 4-bromo-3- (2-oxo-2-propoxyetoxy)-5-(3-{[1-(phenylmetansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)thiophen-2-carboxylic) và đối chứng 0% (DMSO), được sử dụng để tính phần trăm (%) ức chế. Phần trăm (%) ức chế sau đó được sử dụng để tính giá trị IC_{50}.

Ví dụ 224: Thử nghiệm dịch chuyển độ linh động (MSA) được sử dụng để xác định hiệu lực của các chất ức chế PTP1B

Hoạt tính của hợp chất được xác định bằng cách sử dụng protein PTP1B chiều dài đầy đủ được gắn thẻ His (SEQ ID NO: 3) trong một nhóm trong phản ứng enzym *in vitro*. Thử nghiệm enzym được sử dụng để xác định hoạt tính là thử nghiệm dịch chuyển độ linh động sử dụng máy đọc LabChip EZ của hãng Caliper Life Sciences. Phản ứng enzym được thực hiện trong dung dịch đệm thử nghiệm (HEPES pH 7,5 50 mM, EGTA 1 mM, EDTA 10 mM, Tween® 20 0,01%, và DTT 2 mM). Các hợp chất được phân phối trên đĩa ProxiPlate ™ 384 giếng màu trắng (PerkinElmer Cat # 6008289) sử dụng thiết bị xử lý chất lỏng Labcyte Echo® ở các nồng độ khác nhau (12 điểm, độ pha loãng 1:3). Enzyme (ở nồng độ 0,5 nM) được ủ với hợp chất trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó cơ chất (trình tự dò thụ thể insulin được phosphoryl hóa: ((OG488)-(NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH_2) (SEQ ID NO: 2) thêm ở nồng độ 2 µM vào các đĩa này và được ủ trong 10 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cuối cùng, thêm dung dịch dập tắt (nước và axit 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxyetoxy)-5-(3-{[1-(phenylmetansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)thiophen-2-carboxylic) vào các đĩa này, sau đó chạy trên máy đọc EZ (bước sóng kích thích 488 nm, bước sóng phát xạ 530 nm) để đo % biến đổi (lượng cơ chất được phosphoryl hóa được khử phosphoryl hóa bởi PTP1B). Mỗi đĩa có đối chứng 100% (chất ức chế: axit 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxyetoxy)-5-(3-{[1-(phenylmetansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)thiophen-2-carboxylic) và đối chứng 0% (DMSO), được sử dụng để tính phần trăm (%) ức chế. Sau đó phần trăm (%) ức chế được sử dụng để tính giá trị IC_{50}.

Bảng 2 dưới đây tổng kết dữ liệu IC_{50} thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm PTPN2 MSA và thử nghiệm PTP1B MSA đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế. Trong bảng này, "A" dùng để chỉ giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1 nM; "B" dùng để chỉ giá trị IC_{50}

nằm giữa 1 nM và 10 nM; "C" dùng để chỉ giá trị IC_{50} nằm giữa 10 nM đến 100 nM; và "D" dùng để chỉ giá trị IC_{50} lớn hơn 100 nM.

Bảng 2: Giá trị IC_{50} của các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế trong thử nghiệm dịch chuyển độ linh động PTPN2 và PTP1B (MSA).

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTP1B MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTP1B MSA (nM)
100	B	C	212	B	B
101	A	B	213	A	B
102	B	C	214	B	B
103	B	C	215	B	B
104	B	C	216	B	B
105	B	B	217	B	B
106	B	B	218	B	B
107	C	D	219	B	C
108	B	B	220	C	D
109	B	C	221	C	D
110	B	C	222	D	C
111	A	B	223	B	B
112	C	C	224	B	B
113	A	A	225	C	
114	B	B	226	B	C
115	A	B	227	B	D
116	B	C	228	B	C
117	B	B	229	C	C
118	B	B	230	B	D
119	B	B	231A	B	
120	A	A	231B	B	B
121	B	B	232	B	C
122	C	C	233	B	C
123	B	B	234	C	C
124	B	B	235	B	A
125	B	C	236	B	D
126	B	B	237	B	A
127	A	B	238	C	D
128	B	B	239	B	C
129	A	A	240	B	B
130	A	B	241	D	D
131	B	C	242	B	B
132	A	A	243	C	D
133	B	B	244	C	
134	D		245	B	B
135	B	C	246	B	D

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTP1B MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTP1B MSA (nM)
136	B	C	247	B	B
137	B	B	248	B	D
138	B	C	249	B	D
139	B	C	250	B	B
140	B	C	251	B	
141	A	B	252	B	B
142	B	C	253	B	
143	B	C	254	B	D
144	B	C	255	B	D
145	C	C	256	A	B
146	B	B	257	B	C
147	A	B	258	B	C
148	B	D	259	B	B
149	B	B	260	B	C
150	B	B	261	B	B
151	B	B	262	B	C
152	B	B	263	A	D
153	B	B	264	B	C
154	A	B	265	B	B
155	A	B	266	B	D
156	A	B	267	C	C
157	B	C	268	B	C
158	B	B	269	B	B
159	A	B	270	B	B
160	B	B	271	A	D
161	C	C	272	B	C
162	B	C	273	B	D
163	A	D	274	B	B
164	A	D	275	B	C
165	B	B	276	B	D
166	B	D	277	B	D
167	C	D	278	B	C
168	A	B	279	B	D
169	B	C	280	C	D
170	A	B	281	B	C
171	A	C	282	B	C
172	B	D	283	B	C
173	A	C	284	B	B
174	B	D	285	A	B
175	C	C	286	A	A
176	B	B	287	A	B
177	B	D	288	A	A
178	B	C	289	A	A

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTP1B MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTP1B MSA (nM)
179	C	D	290	A	A
180	B	C	291	A	A
181	B	B	292	A	A
182	A	A	293	A	A
183	B	B	294	A	A
184	A	B	295	A	A
185	B	C	296	A	A
186	B	C	297	B	B
187	B	C	298	A	A
188	B	B	299	B	C
189	B	C	300	A	A
190	B		301	B	D
191	B		302	B	C
192	A	A	303	A	B
193	A	C	304	B	C
194	A	B	305	C	D
195	A	B	306	B	C
196	B		307	B	B
197	B	D	308	A	B
198	B	C	309	B	
199	B	D	310	A	B
200	B	A	311	A	B
201	B	B	312	A	A
202	B	C	313	A	A
203	B	D	314	A	A
204	A	A	315	A	A
205	C	C	316	A	A
206	B	B	317	B	
207	B	B	318	B	
208	B	D	319	B	
209	B	C	320	A	
210	A	B	321	B	
211	A	A			

Ví dụ 225: Thử nghiệm ức chế tăng trưởng tế bào do B16F10 IFNγ gây ra

Tế bào u hắc sắc tố của chuột B16F10 (ATCC Cat # CRL-6475, Manassas, VA) được gieo với mật độ 500 tế bào mỗi giếng trong một đĩa đáy trong suốt 384 giếng (Corning Cat # 3765, Corning, NY) với tổng thể tích 25 µL gồm DMEM + FBS 10% (Sigma Cat # D6429 và Sigma Cat # F4135, St. Louis, MO). Tế bào được để kết dính qua đêm ở 37°C +

CO_2 5%. Vào ngày hôm sau, 12,5 µL IFNγ của chuột (hệ thống RD Cat # 485-MI/CF, Minneapolis, MN) được thêm vào một nửa đĩa (cột 13-24) ở nồng độ 2 ng/mL để nồng độ thử nghiệm cuối cùng là 0,5 ng/mL IFNγ. Chỉ môi trường (12,5 µL của DMEM + FBS 10%) được thêm vào phần còn lại của đĩa (cột 1-12). Tiếp theo, các hợp chất được tái huyền phù trong DMSO (Sigma Cat # D2650) ở nồng độ 100 mM được pha loãng trong các dung dịch pha loãng bán log trong DMSO nằm trong khoảng từ 100 mM đến 0,001 mM và các đối chứng chỉ DMSO được bao gồm. Các dung dịch pha loãng hợp chất/DMSO được pha loãng thêm 1:250 trong DMEM + FBS 10%, và 12,5 µL các dung dịch pha loãng này được thêm ba lần vào các tế bào của cả hai nhánh điều trị (có và không có IFNγ). Nồng độ hợp chất cuối cùng nằm trong khoảng từ 100 µM đến 0,001 µM với nồng độ DMSO cuối cùng là 0,1%. Các hợp chất chỉ được định liều trong 240 giếng bên trong, tránh chu vi 2 giếng bên ngoài của đĩa để giảm thiểu hiệu ứng cạnh. Cuối cùng, đĩa được nạp vào Hệ thống phân tích tế bào sống IncuCyte® S3 (Essen Bioscience-Sartorius, Ann Arbor, MI) được duy trì trong tủ ấm 37°C + CO_2 5%, để cân bằng trong 2 giờ và được chụp ảnh sau mỗi 6 giờ trong 5 ngày. Sự kết tụ theo thời gian đối với các dung dịch pha loãng hợp chất có và không có IFNγ được đo. Giá trị ức chế tăng trưởng thu được khi đối chứng "DMSO/không có IFNγ" đạt đến mức hợp lưu >95%. Tại các thời điểm này, phần trăm ức chế tăng trưởng của mỗi hợp chất ở nồng độ được chỉ định được tính toán so với đối chứng "DMSO/có IFNγ".

Tìm ra các chiến lược mới để ức chế sự phát triển của khối u là một lĩnh vực nghiên cứu tích cực trong việc khám phá thuốc điều trị ung thư. Sự phát triển của một số loại ung thư có thể bị ngăn chặn bởi IFNγ, xytokin được sản xuất bởi các tế bào của hệ thống miễn dịch như tế bào T hoặc tế bào NK. Cắt bỏ sự truyền tín hiệu IFNγ thúc đẩy sự phát triển của khối u. Ngược lại, tăng cường sự truyền tín hiệu IFNγ sẽ khuếch đại sự ức chế sự phát triển của khối u. Do đó, vì PTPN2 là một chất điều hòa âm tính của tín hiệu IFNγ, chất ức chế PTPN2 mạnh sẽ thúc đẩy sự ngăn chặn sự phát triển của khối u khi có mặt IFNγ.

Các hợp chất theo sáng chế khuếch đại sự ức chế tăng trưởng khối u hắc sắc tố B16F10 khi có mặt IFNγ. Sự ức chế phát triển khối u trong Bảng 3 được biểu thị dưới dạng % ức chế của hợp chất so với đối chứng DMSO. Quan trọng là, không có sự ức chế phát triển khối u nào được quan sát thấy nếu không có IFNγ chỉ ra cơ chế đúng mục tiêu của các hợp chất này.

Bảng 3 dưới đây tóm tắt dữ liệu phần trăm ức chế tăng trưởng thu được bằng cách

sử dụng thử nghiệm ức chế tăng trưởng B16F10 có và không có IFNγ đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế. Trong bảng này, "A" dùng để chỉ phần trăm ức chế tăng trưởng > 90%; "B" dùng để chỉ phần trăm ức chế tăng trưởng bằng 60-90%; "C" dùng để chỉ phần trăm ức chế tăng trưởng bằng 25-59%; và "D" dùng để chỉ phần trăm ức chế tăng trưởng <25%.

Bảng 3: Các giá trị phần trăm ức chế tăng trưởng của các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế trong thử nghiệm ức chế tăng trưởng B16F10.

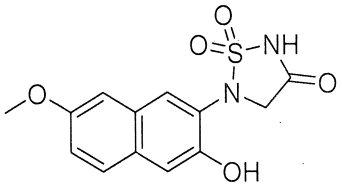
Hợp chất số	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (có IFNγ 0,5 ng/mL) @ 33 µM	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (không có IFNγ) @ 33 µM
100	A	D
101	B	D
102	B	D
103	B	D
104	C	D
105	B	D
106	B	D
107	B	D
108	C	D
109	D	D
110	B	D
111	B	D
112	C	D
113	A	D
114	B	D
115	B	D
116	A	D
117	C	D
118	B	D
119	B	D
120	B	D
121	B	D
122	B	D
123	B	D
124	B	D
125	B	D
126	B	D
127	B	D
128	A	D
129	A	D
130	B	D
131	A	D

Hợp chất số	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (có IFNγ 0,5 ng/mL) @ 33 µM	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (không có IFNγ) @ 33 µM
132	B	D
141	B	D
147	A	D
150	A	D
154	B	D
155	B	B
156	B	D
157	B	D
158	B	D
159	A	D
163	A	D
164	A	D
165	A	D
166	A	D
167	B	D
168	A	D
169	A	D
170	B	D
174	A	D
176	A	D
177	A	D
178	B	D
179	A	D
180	B	D
181	B	D
182	B	D
184	C	D
192	B	D
193	C	D
195	B	D
198	B	D
200	A	D
201	B	D
203	B	D
204	B	D
205	C	D
206	B	D
207	C	D
208	D	D
209	B	D
210	A	D
211	B	D

Hợp chất số	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (có IFNγ 0,5 ng/mL) @ 33 µM	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (không có IFNγ) @ 33 µM
212	B	D
213	B	D
214	B	D
215	B	D
216	C	D
217	C	D
218	C	D
223	B	D
224	A	D
226	B	D
227	B	D
235	B	D
237	A	D
238	D	D
239	B	D
240	C	D
242	B	D
243	C	D
245	B	D
246	B	D
247	B	D
248	B	D
249	B	D
250	B	D
252	C	D
254	B	D
255	B	D
256	C	D
257	C	D
259	D	D
260	C	D
261	C	D
263	B	D
264	B	D
271	B	D
273	B	D
274	B	D
276	C	D
277	B	D
278	B	D
279	B	D
281	C	D

Hợp chất số	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (có IFNγ 0,5 ng/mL) @ 33 μM	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (không có IFNγ) @ 33 μM
282	C	D
283	C	D
295	A	D
296	A	D
297	C	D
298	A	D
299	A	D
300	B	D
301	B	D
302	B	D
303	B	D
304	A	D
305	B	D
306	B	D
307	C	D
309	B	D
310	A	D
311	B	D
313	B	D

Bảng 4: So sánh giá trị IC_{50} của Hợp chất 124 và Hợp chất X



Hợp chất X

trong thử nghiệm dịch chuyển độ linh động PTPN2 (MSA) và các giá trị phần trăm ức chế tăng trưởng của các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế trong thử nghiệm ức chế tăng trưởng B16F10.

Hợp chất số	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (có IFNγ 0,5ng/mL) @ 33 μM	% ức chế tăng trưởng theo thử nghiệm B16F10 (không có IFNγ) @ 33 μM
124	B	B	D
X*	C	D	D

*Hoạt tính PTP1B của hợp chất X (muối Na) được báo cáo là từ 5 đến 300 nM (Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008148744A1)

Đối với dữ liệu IC_{50} thu được bằng thử nghiệm PTPN2 MSA, "A" dùng để chỉ giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1 nM; "B" dùng để chỉ giá trị IC_{50} từ 1 nM đến 10 nM; "C" dùng để chỉ giá trị IC_{50} lớn hơn 10 nM đến 100 nM; và "D" dùng để chỉ giá trị IC_{50} lớn hơn 100 nM. Dữ liệu về phần trăm ức chế tăng trưởng thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm ức chế sinh trưởng B16F10 có và không có IFNγ đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế. Trong bảng này, "A" dùng để chỉ phần trăm ức chế tăng trưởng >90%; "B" dùng để chỉ phần trăm ức chế tăng trưởng bằng 60-90%; "C" dùng để chỉ phần trăm ức chế tăng trưởng bằng 25-59%; và "D" dùng để chỉ phần trăm ức chế tăng trưởng <25%.

Bảng 4 cho thấy sự so sánh giữa Hợp chất X được báo cáo và Hợp chất 124. Hợp chất X đã được báo cáo thể hiện giá trị IC_{50} sinh hóa trong khoảng từ 5 đến 300 nM ở PTP1B. Giá trị IC_{50} ở PTPN2 của Hợp chất X được tìm thấy là 69 nM trong khi Hợp chất 124 có IC_{50} ở PTPN2 là 4,4 nM. Ở 33 µM, trong thử nghiệm ức chế tăng trưởng tế bào do IFNγ gây ra B16F10 được mô tả ở trên, Hợp chất 124 thể hiện mức ức chế tăng trưởng 60-90% trong khi Hợp chất X thể hiện mức ức chế tăng trưởng <25% khi có IFNγ so với đối chứng DMSO. Những dữ liệu này cho thấy sự gia tăng đáng kể cả hoạt tính sinh hóa và hoạt tính tế bào đối với Hợp chất floronaphtyl 124 so với Hợp chất des-floronaphtyl tương ứng X. Hoạt tính của Hợp chất 124 phụ thuộc IFNγ như được chứng minh bằng cách quan sát thấy không có sự ức chế tăng trưởng nào khi không có mặt IFNγ.

Ví dụ 226: Thử nghiệm hoạt hóa và chức năng tế bào T

Tế bào Pan T được phân lập từ các tế bào lách C57BL6 bằng bộ kit phân lập tế bào Pan T MACS II (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tế bào T đã phân lập (200.000 tế bào/giếng trong đĩa đáy phẳng 96 giếng) được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 có bổ sung FBS 10%, 2-mercatoetanol 50 nM, penicillin 100 U/mL, và streptomyxin 100 µg/mL, và ủ với nồng độ được chỉ định của hợp chất hoặc DMSO trong các bản sao. Sau 1 giờ, các hạt hoạt hóa tế bào T chuột CD3/CD28 Dynabeads (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) đã được thêm vào với tỷ lệ 1:5 hạt trên tế bào để kích thích tế bào T trong 2 hoặc 3 ngày như được trình bày bên dưới. Tế bào T có hoặc không có hợp chất được ủ trong trường hợp không có hạt hoạt hóa tế bào T (chỉ có môi trường) làm đối chứng.

Sau 2 ngày kích thích, tình trạng hoạt hóa của tế bào T được đánh giá bằng phương

pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Các tế bào T đầu tiên được sử dụng thuốc nhuộm Zombie Violet ™ Fixable Viability (BioLegend, San Diego, CA) để loại trừ tế bào chết, rửa sạch và sau đó nhuộm bằng kháng thể kháng CD8 được dán nhãn BUV805, kháng thể kháng CD25 được dán nhãn APC-R700 (cả hai đều từ hãng BD Biosciences, San Jose, CA) và kháng thể kháng CD69 được dán nhãn PE (BioLegend, San Diego, CA). Sau khi nhuộm, các tế bào được cố định với paraformaldehyt 2% và được thu nhận trên máy đo tế bào dòng BD LSRFortessa™ X-20 (BD Biosciences, San Jose, CA) bằng phần mềm BD FACSDiva™. Dữ liệu được phân tích bằng FlowJo V10 (Flow Jo LLC, Ashland, OR). Tế bào chết bị loại trừ và tần suất của tế bào T CD8 đã hoạt hóa được báo cáo là tần suất của tế bào CD25 + hoặc CD69 + trong quần thể CD8 +. Mức độ biểu hiện của CD25 và CD69 cho biết trạng thái hoạt hóa của các tế bào trên cơ sở mỗi tế bào và được đánh giá bằng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của CD25 và CD69.

Sau 3 ngày kích thích, dịch nổi được thu thập và IFNγ và TNFα trong dịch nổi được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm MSD V-plex (Meso Scale Discovery, Rockville, MD).

Sự gia tăng hoạt hóa tế bào T và quan trọng nhất là chức năng tế bào T là một chiến lược chính cho các phương pháp tiếp cận ung thư miễn dịch mới để thúc đẩy miễn dịch khối u. Các thử nghiệm in vitro sử dụng tế bào T sơ cấp thường được sử dụng để đánh giá tác động của hợp chất đối với sự hoạt hóa và chức năng của tế bào T.

Sự biểu hiện của CD25 (chuỗi alpha thụ thể IL2) và CD69 (kháng nguyên rất sớm) trên tế bào T khi kích thích TCR (thụ thể tế bào T) là một chỉ số về sự hoạt hóa tế bào T và có thể được phân tích, ví dụ, bằng phương pháp đo dòng chảy. Hợp chất kích thích miễn dịch được kỳ vọng sẽ làm tăng tần suất biểu hiện CD25 và CD69 của tế bào T và có khả năng nâng cao mức độ biểu hiện của CD25 và CD69 trên cơ sở mỗi tế bào được biểu thị là MFI.

Kết quả đọc được về chức năng quan trọng của tế bào T đối với khả năng miễn dịch của khối u là sản xuất các xytokin tiền viêm, chống khối u như IFNγ và TNFα. Điều này có thể được đánh giá thông qua việc phát hiện các xytokin trong dịch nổi của tế bào T được kích thích in vitro. Hợp chất kích thích miễn dịch được cho là sẽ làm tăng sản xuất IFNγ và TNFα.

Các hợp chất đại diện, Hợp chất 124, Hợp chất 113, Hợp chất 182 và Hợp chất 260 làm tăng cả hoạt hóa tế bào T và chức năng tế bào T (Bảng 5). Điều quan trọng là, không

có tế bào T được hoạt hóa bằng hợp chất này trong trường hợp không có kích thích TCR cho thấy rằng các hợp chất này có thể thúc đẩy hoạt tính và chức năng của tế bào T đã hoạt hóa (như tế bào T đặc hiệu khối u) nhưng không thúc đẩy sự hoạt hóa không đặc hiệu của tế bào T (tức là tế bào T nguyên thủy).

Bảng 5-A, 5-B, 5-C và 5-D: Dữ liệu đếm tế bào theo dòng chảy từ các thử nghiệm chức năng và hoạt hóa tế bào T. (Tất cả các giá trị là trung bình của các bản sao).

Bảng 5-A	Hợp chất 113 (μM)	Không có kích thích TCR	Hạt hoạt hóa tế bào T chuột kháng CD3/kháng CD28 Dynabeads (tỷ lệ hạt:tế bào là 1:5)
CD25 MFI	0	48,85	373
	30	51,7	1265
CD69 MFI	0	31,75	436
	30	28,8	1891
% CD25 trong CD8+	0	0,43%	16,20%
	30	0,49%	44,55%
% CD69 trong CD8+	0	0,25%	24,05%
	30	0,24%	73,95%

Bảng 5-B	Hợp chất 124 (μM)	Không có kích thích TCR	Hạt hoạt hóa tế bào T chuột kháng CD3/kháng CD28 Dynabeads (tỷ lệ hạt:tế bào là 1:5)
CD25 MFI	0	54	363
	30	57,05	846,5
CD69 MFI	0	32,65	460,5
	30	28,1	1421,5

% CD25 trong CD8+	0 30	0,34% 0,39%	16,00% 32,55%
% CD69 trong CD8+	0 30	0,22% 0,23%	25,70% 61,90%

Bảng 5-C	Hợp chất 182 (μM)	Không có kích thích TCR	Hạt hoạt hóa tế bào T chuột kháng CD3/kháng CD28 Dynabeads (tỷ lệ hạt:tế bào là 1:5)
CD25 MFI	0	46,9	262
	30	72,4	741
CD69 MFI	0 30	16,5 18,3	486,5 1601,5
% CD25 trong CD8+	0 30	0,36% 1,17%	10% 29,20%
% CD69 trong CD8+	0 30	0,80% 0,45%	22,90% 61,90%

Bảng 5-D	Hợp chất 260 (μM)	Không có kích thích TCR	Hạt hoạt hóa tế bào T chuột kháng CD3/kháng CD28 Dynabeads (tỷ lệ hạt:tế bào là 1:5)
CD25 MFI	0 30	26,6 28,3	554 1085
CD69 MFI	0	11,6	204,5
	30	10,2	464,5
% CD25 trong CD8+	0	0,52%	25,95%
	30	0,29%	39,60%

% CD69 trong CD8+	0 30	0,24% 0,17%	36,40% 61,65%

Bảng 5-E, 5-F, F-G, và 5-H: Dữ liệu xytokin từ các thử nghiệm hoạt hóa và chức năng tế bào T.

Bảng 5-E	Hợp chất 113 (μM)	Không có kích thích TCR	Hạt hoạt hóa tế bào T chuột kháng CD3/kháng CD28 Dynabeads (tỷ lệ hạt:tế bào là 1:5)
IFNγ (ng/mL)	0 30	1,2 1,2	70 356
TNFα (ng/mL)	0 30	1,2 1,5	92 208

Bảng 5-F	Hợp chất 124 (μM)	Không có kích thích TCR	Hạt hoạt hóa tế bào T chuột kháng CD3/kháng CD28 Dynabeads (tỷ lệ hạt:tế bào là 1:5)
IFNγ (ng/mL)	0	1,2	118
	30	1,2	435
TNFα (ng/mL)	0	1,4	101
	30	1,4	195

Bảng 5-G	Hợp chất 182 (μM)	Không có kích thích TCR	Hạt hoạt hóa tế bào T chuột kháng CD3/kháng CD28 Dynabeads (tỷ lệ hạt:tế bào là 1:5)
IFNγ (ng/mL)	0 30		25 189
TNFα (ng/mL)	0 30		92 135

Bảng 5-H	Hợp chất 260 (μM)	Không có kích thích TCR	Hạt hoạt hóa tế bào T chuột kháng CD3/kháng CD28 Dynabeads (tỷ lệ hạt:tế bào là 1:5)
IFNγ (ng/mL)	0 30	3,8 3,8	139 752
TNFα (ng/mL)	0	2,0	113

	30	2,1	207

Ví dụ 227. Hiệu quả *in vivo* của chất ức chế PTPN2 trong mô hình khối u MC38 và tác động lên các dấu hiệu dược lực học

Chuột

Tất cả các thí nghiệm đều được tiến hành tuân theo Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật của tổ chức AbbVie và hướng dẫn của Viện Y tế Quốc gia về Chăm sóc và Sử dụng Động vật Phòng thí nghiệm trong một cơ sở được Hiệp hội Đánh giá và Công nhận Chăm sóc Động vật Phòng thí nghiệm công nhận. Chuột cái C57Bl/6 được lấy từ Charles River (Wilmington, MA). Các con chuột được nhốt theo nhóm 10 con mỗi lồng. Lấy thức ăn và nước uống tùy ý. Các con vật được làm quen với các cơ sở động vật trong thời gian ít nhất một tuần trước khi bắt đầu thí nghiệm. Các con vật được thử nghiệm trong pha sáng theo lịch trình sáng 12 giờ:tối 12 giờ (bật đèn trong 0600 giờ).

Điều trị và chủng ngừa tế bào khối u.

Tế bào được nuôi cấy đến đoạn 3 in vitro. Tổng số 1×10^5 tế bào MC-38 có thể sống được đã được cấy dưới da vào sườn phải của chuột cái C57Bl/6 (7-12 tuần tuổi) vào ngày 0. Thể tích tiêm là 0,1 mL và bao gồm hỗn hợp 1:1 của S-MEM và Matrigel® (Corning, NY, USA). Các khối u có kích thước phù hợp vào ngày 14 và các con chuột có trọng lượng cơ thể trung bình là ~ 21 g. Thể tích khối u trung bình (TV) ở kích thước phù hợp là khoảng 116 ± 8 mm^3. Sau khi so khớp kích thước, các phương pháp điều trị được bắt đầu vào cùng ngày. Liều lượng của chuột được tiến hành qua đường miệng, hai lần một ngày (BID) vào lúc 7 giờ sáng và 5 giờ chiều trong 21 ngày. Chuột được định liều (300 mg/kg/liều) với hợp chất 124, 182 hoặc đối chứng sử dụng chất dẫn thuốc (n = 10-15 con chuột/nhóm). Hợp chất 124 được đưa vào công thức chế phẩm trong DMSO 5%, Tween 80 5% (Polysorbat 80), PEG-400 20% và D5W 70% (dextroza 5% trong nước) và được cho dùng theo liều ở 10 mL/kg. Hợp chất 182 được đưa vào công thức chế phẩm trong etanol 10%, PEG-400 30% và Phosal 50 PG 60% và được cho dùng theo liều ở 10 mL/kg. Thể tích khối u được tính ba lần mỗi tuần. Các phép đo chiều dài (L) và chiều rộng (W) của khối u được thực hiện thông qua thước cặp điện tử và thể tích được tính theo phương trình sau: $V = L \times W^2/2$ sử dụng phần mềm Study Director Phiên bản 3.1.399.22 (Studylog Systems, Inc , CA, Hoa Kỳ). Chuột đã chết khi thể tích khối u ≤ 3000 mm^3 hoặc xuất hiện

vết loét trên da. Sự ức chế phát triển khối u (TGI) được tính bằng TGI = 1-(Trung bình $TV_{thời\ điểm\ (điều\ trị)}$/ Trung bình $TV_{thời\ điểm\ (chất\ dẫn\ thuốc)}$) cho mỗi thời điểm đo thể tích khối u. TGI_{Max} được báo cáo là giá trị TGI lớn nhất cho thời điểm bất kỳ mà thể tích khối u được thu thập cho nhóm điều trị đó.

Thử nghiệm đếm tế bào theo dòng chảy pSTAT5 trong máu toàn phần của chuột.

Máu toàn phần được hút vào các ống phủ bột EDTA bằng cách chọc tim chuột vào ngày thứ 8 khi cho dùng theo liều với chất ức chế PTPN2/1B được chỉ định (2 giờ sau liều thứ 16). 100 µL máu toàn phần được kích thích với IL-2 của chuột 100 ng/mL (R&D Systems, Minneapolis, MN, cat # 402-ML) trong 20 phút ở 37°C, CO_2 5%. Sau khi kích thích, thêm 1,8 mL dung dịch đệm cố định/dung giải Phosflow BD (BD Biosciences, San Jose, CA) đã được làm ấm trước vào trong 20 phút ở 37°C. Tế bào được rửa hai lần trong đệm FACS (PBS của Dulbecco có BSA 0,2%) và ủ trong 30 phút trên đá trong dung dịch đệm Perm III lạnh (BD Biosciences, San Jose, CA). Tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS và tạo huyền phù lại trong 50 µL dung dịch đệm FACS có kháng thể và nhuộm trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng với lắc nhẹ. Các kháng thể được thêm vào là dạng kết hợp của các chất sau: kháng thể kháng CD3- AF647, dòng 145-2C11 (Biolegend, Cat # 564279); kháng thể kháng CD4-FITC, dòng GK1.5 (Biolegend, San Diego, CA, Cat # 100406); kháng thể kháng pSTAT5 (pY694)-PE, dòng 47 (BD Biosciences, San Jose, CA, Cat # 562077); kháng thể kháng CD45-BUV395, dòng 30-F11 (BD Biosciences, San Jose, CA, cat # 564279). Sau khi nhuộm, các tế bào được rửa hai lần bằng đệm FACS và các mẫu được thu nhận trên máy đếm tế bào theo dòng chảy BD LSRFortessa ™ X20 (BD Biosciences, San Jose, CA) và được phân tích bằng phần mềm FLowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR). Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của pSTAT5 là đơn vị đo lượng STAT5 được phosphoryl hóa trong quần thể tế bào T CD3+ được báo cáo là số lần thay đổi giữa nhóm động vật được điều trị bằng hợp chất so với các nhóm động vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc.

Bước nhuộm Granzyme B của thử nghiệm đếm tế bào theo dòng chảy của các tế bào T CD8 ở lá lách của chuột.

Các con chuột bị giết vào ngày thứ 8 của liều dùng chất ức chế PTPN2/1B được chỉ định (2 giờ sau liều thứ 16) và lá lách được cắt bỏ. Lá lách được phân ly bằng máy phân ly gentleMACS (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Đức), các tế bào hồng cầu được ly giải và huyền phù đơn bào được chuẩn bị. Tế bào lách được nhuộm bằng bộ kit xác định khả

năng sống cố định Zombie UV™ (Biolegend, San Diego, CA) được pha loãng trong PBS của Dulbecco trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng để loại trừ tế bào chết, sau đó nhuộm các dấu hiệu bề mặt trong 45 phút trên đá bằng cách sử dụng các kháng thể đếm tế bào theo dòng chảy sau đây được pha loãng trong dung dịch đệm chạy autoMACS (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Đức): kháng thể kháng CD45 được dán nhãn Brilliant Violet 510, kháng thể kháng CD3 được dán nhãn Brilliant Ultraviolet 395, kháng thể kháng CD4 được dán nhãn Brilliant Violet 786, kháng thể kháng CD8 được dán nhãn APC/Cy7. Tế bào được rửa hai lần với dung dịch đệm chạy autoMACS, được làm thấm với dung dịch đệm Cố định/Làm thấm (bộ đệm nhuộm FoxP3/yếu tố phiên mã; eBioscience) và nhuộm nội bào bằng kháng thể kháng Granzyme B được dán nhãn PE được pha loãng trong dung dịch đệm thấm (Bộ đệm nhuộm FoxP3/yếu tố phiên mã; eBioscience, San Diego, CA) trong 1 giờ trên băng. Sau khi nhuộm, các tế bào được rửa hai lần bằng dung dịch đệm chạy autoMACS, và các mẫu được lấy trên máy đếm tế bào theo dòng chảy BD LSRFortessa ™ X20 (BD Biosciences, San Jose, CA) và được phân tích bằng phần mềm FLowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR). Số lần thay đổi về tần suất của tế bào Granzyme B+ trong quần thể tế bào T CD8 + của nhóm được điều trị bằng hợp chất so với nhóm đối chứng được điều trị bằng chất dẫn thuốc đã được báo cáo.

Đo xytokin trong huyết tương chuột.

Máu toàn phần được rút vào natri heparin bằng cách chọc tim chuột vào ngày thứ 8 khi cho dùng theo liều chất ức chế PTPN2/1B được chỉ định (2 giờ sau liều thứ 16) và huyết tương được chuẩn bị bằng cách ly tâm. Xytokin trong huyết tương được đo bằng cách sử dụng Th1/Th2 Cytokine & Chemokine 20-Plex Mouse ProcartaPlex™ Panel 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Mức IP10 được thể hiện dưới dạng số lần thay đổi đối với nhóm động vật đối chứng sử dụng chất dẫn thuốc.

Kết quả

Sự biểu hiện bên trong các tế bào khối u của PTPN2 phosphataza và bản sao tương đồng mức cao của nó, PTP1B, gần đây đã được mô tả là những chất điều hòa âm tính các phản ứng miễn dịch hướng khối u. Hoạt tính chức năng của PTPN2 để ức chế các dòng tín hiệu của các yếu tố bên ngoài trong tế bào khối u, đặc biệt là khử phosphoryl hóa các phân tử STAT xuôi dòng của thụ thể IFNγ được xác định là một yếu tố góp phần quan trọng vào khả năng tế bào khối u né tránh hoặc ngăn chặn các phản ứng miễn dịch chống khối u. Để xác nhận những tuyên bố này, các chất ức chế PTPN2/1B cụ thể đã được tạo ra và thử

nghiệm về khả năng ức chế sự phát triển của khối u và gây viêm chống khối u trong mô hình khối u chuột cùng loài in vivo. Các con chuột được cấy ung thư biểu mô tuyến ruột kết của chuột, MC-38 vào sườn sau của chúng. Sau hai tuần phát triển tế bào khối u, chuột bắt đầu điều trị qua đường miệng BID trong 21 ngày với chất dẫn thuốc hoặc Hợp chất 124 hoặc Hợp chất 182 đã tạo chế phẩm. Cả Hợp chất 124 và Hợp chất 182 đều được dung nạp tốt, không có các tác dụng phụ rõ ràng về sức khỏe. Tuy nhiên, trong vòng 7-10 ngày điều trị, khối u ứ đọng và co rút rõ ràng đã được quan sát thấy ở động vật được cho dùng Hợp chất 124 hoặc Hợp chất 182. Cuối cùng, 50% số chuột được điều trị bằng Hợp chất 124 hoặc Hợp chất 182 đã khỏi hoàn toàn và TGI_{Max} tổng tương ứng là 75% và 94% (Bảng 6). Hiệu quả đáng kể đối với khối u được quan sát thấy ở Hợp chất 124 và Hợp chất 182 được theo sau bằng cách kiểm tra thêm về sự tham gia trực tiếp vào mục tiêu của các hợp chất này in vivo cũng như tác động của chúng đối với các đáp ứng miễn dịch chống khối u.

Sự truyền tín hiệu IL2 trong tế bào T thúc đẩy sự cân bằng nội môi và tăng sinh tế bào T. STAT5 là phân tử truyền tín hiệu trong con đường IL2 và là mục tiêu trực tiếp của PTPN2 và PTPN1, chúng đóng vai trò là chất điều hòa âm tính của tín hiệu IL2. Chất ức chế PTPN2/1B được cho là sẽ làm tăng quá trình phosphoryl hóa STAT5 khi được kích thích với IL2. Để chứng minh độ gắn kết đích in vivo, tác giả sáng chế đo nồng độ pSTAT5 trong tế bào T từ máu toàn phần của động vật được dùng liều chất ức chế PTPN2/1B sau khi kích thích in vitro máu toàn phần với IL2. Ở các con chuột được điều trị bằng Hợp chất 124 hoặc Hợp chất 182, pSTAT5 trong tế bào T trong máu toàn phần đã tăng lên lần lượt 2,3 và 2,1 lần so với các con chuột được điều trị bằng đối chứng chất dẫn thuốc (Bảng 6).

Một hiệu quả mong muốn của liệu pháp miễn dịch là cảm ứng các tế bào T gây độc tế bào chức năng có thể cải thiện khả năng miễn dịch khối u. Ở các con chuột được điều trị bằng Hợp chất 124 hoặc Hợp chất 182, tần suất các tế bào sản xuất chức năng, granzyme B (GzB) trong quần thể T CD8 + gây độc tế bào trong lá lách lần lượt là 2,9 và 1,8 lần so với các con vật được điều trị bằng bằng đối chứng chất dẫn thuốc (Bảng 6).

Do chất ức chế PTPN2/1B thúc đẩy sự truyền tín hiệu IFNγ bằng cách tăng quá trình phosphoryl hóa các phân tử tín hiệu JAK và STAT và IP10 là protein cảm ứng IFNγ, chất ức chế PTPN2/1B được kỳ vọng sẽ làm tăng sản xuất IP10. Nồng độ IP10 trong huyết tương của chuột được điều trị bằng Hợp chất 124 hoặc Hợp chất 182, lần lượt tăng 2,5 và 1,5 lần so với các động vật được điều trị bằng đối chứng chất dẫn thuốc (Bảng 6).

Bảng 6: Tác động của liều BID qua đường miệng với các hợp chất được chỉ định

lên sự phát triển của khối u và sự di chuyển của chất đánh dấu PD trong mô hình khối u cùng loài MC-38. TGI_{Max} đã được xác định trong toàn bộ nghiên cứu. Chất đánh dấu PD được đánh giá vào ngày thứ 8 của liều dùng (2 giờ sau liều thứ 16). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng số lần thay đổi của động vật được điều trị bằng hợp chất so với động vật được điều trị bằng đối chứng là chất dẫn thuốc.

Hợp chất	Mức ức chế tăng trưởng khối u (Max) so với chất dẫn thuốc [%]	% tế bào GzB+ trong các tế bào T CD8+ trong lá lách [số lần thay đổi so với chất dẫn thuốc]	Nồng độ pSTAT5 trong các tế bào T CD3+ T từ máu toàn phần IL2 được kích thích [số lần tăng so với chất dẫn thuốc]	IP10 trong huyết tương [số lần tăng so với chất dẫn thuốc]
124	75	2,9	2,3	2,5
182	94	1,8	2,1	1,5

Các phương án tương đương và phạm vi của sáng chế

Trong phần yêu cầu bảo hộ các mạo từ trong tiếng Anh như "a", "an" và "the" có thể có nghĩa là một hoặc lớn hơn một trừ khi được chỉ ra ngược lại hoặc có bằng chứng chứng minh từ ngữ cảnh là khác. Các yêu cầu bảo hộ hoặc phần mô tả bao gồm "hoặc" giữa một hoặc nhiều thành phần trong nhóm được coi thỏa mãn nếu một, lớn hơn một hoặc tất cả thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc cách khác có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định trừ khi chỉ ra ngược lại hoặc có bằng chứng chứng minh từ ngữ cảnh là khác. Sáng chế bao gồm các phương án trong đó chính xác một thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định. Sáng chế bao gồm các phương án trong đó nhiều hơn một hoặc tất cả các thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định.

Hơn nữa, sáng chế bao gồm tất cả các dạng biến thể, dạng kết hợp và các dạng hoán vị trong đó một hoặc nhiều giới hạn, yếu tố, mệnh đề và các thuật ngữ mô tả từ một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ được liệt kê được đưa vào điểm yêu cầu bảo hộ khác. Ví dụ, điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ phụ thuộc vào điểm yêu cầu bảo hộ khác có thể được sửa đổi để bao gồm một hoặc nhiều giới hạn được tìm thấy trong điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ khác phụ thuộc vào cùng điểm yêu cầu bảo hộ gốc. Trong đó các yếu tố được trình bày dưới dạng danh sách, ví dụ, trong định dạng nhóm Markush, mỗi phân nhóm của các yếu tố này cũng được bộc lộ, và (các) yếu tố bất kỳ có thể bị loại bỏ khỏi nhóm. Nói chung, cần phải hiểu rằng, khi sáng chế, hoặc các khía cạnh của sáng chế, được đề cập đến là bao gồm các

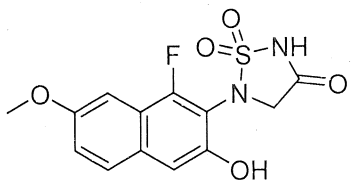
yếu tố và/hoặc đặc điểm cụ thể, các phương án nhất định của sáng chế hoặc các khía cạnh của sáng chế bao gồm, hoặc về cơ bản bao gồm, các yếu tố và/hoặc đặc điểm như vậy. Để cho đơn giản, các phương án đó chưa được nêu cụ thể ở đây. Cũng lưu ý rằng các thuật ngữ "bao gồm" và "chứa" được dự định để mở và cho phép bao gồm các yếu tố hoặc các bước bổ sung. Khi các khoảng được đưa ra, các điểm đầu cuối được bao gồm trong khoảng này. Hơn nữa, trừ khi có quy định khác hoặc ngữ cảnh thể hiện rõ ràng khác người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu là khác, các giá trị được thể hiện bởi các khoảng có thể giả định là giá trị cụ thể bất kỳ hoặc khoảng nhỏ bất kỳ nằm trong khoảng đã nêu trong các phương án khác nhau của sáng chế, đến một phần mười của đơn vị giới hạn dưới của khoảng này, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra khác.

Đơn sáng chế này đề cập đến các bằng độc quyền sáng chế đã được cấp, các đơn sáng chế được công bố, các bài báo và các ấn phẩm khác, tất cả đều được đưa vào bản mô tả này này bằng cách viện dẫn. Nếu có xung đột giữa tài liệu tham khảo bất kỳ được viện dẫn ở đây và bản mô tả của sáng chế, thì cần phải hiểu theo bản mô sáng chế. Ngoài ra, phương án cụ thể bất kỳ của sáng chế thuộc tình trạng kỹ thuật có thể được loại trừ một cách rõ ràng khỏi một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ. Bởi vì các phương án như vậy được coi là được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các phương án này có thể được loại trừ ngay cả khi việc loại trừ này không được nêu rõ trong bản mô tả này. Phương án cụ thể bất kỳ của sáng chế có thể được loại trừ khỏi điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ, vì bất kỳ lý do gì, cho dù có hoặc không liên quan đến sự tồn tại của tình trạng kỹ thuật.

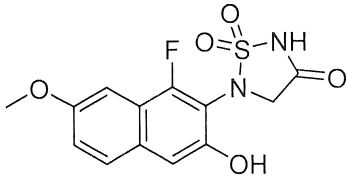
Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra hoặc có thể xác định được bằng cách sử dụng các thử nghiệm thông thường không nhiều hơn các phương án tương đương so với các phương án cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Phạm vi của các phương án được mô tả trong bản mô tả này không nhằm mục đích giới hạn ở phần mô tả trên đây, mà được nêu trong phần Yêu cầu bảo hộ dưới đây. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng những phương án thay đổi và sửa đổi khác nhau đối với phần mô tả này có thể được thực hiện mà không trệch khỏi tinh thần hoặc phạm vi của sáng chế, như được xác định trong phần Yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, trong đó hợp chất này là

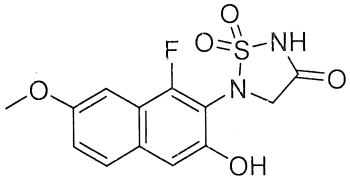


2. Hợp chất, trong đó hợp chất này là

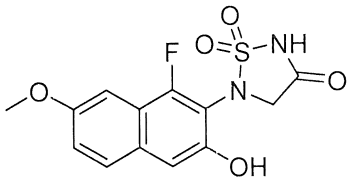


hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này là muối dược dụng của



4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này là muối natri của



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Calico và AbbVie

<120> HỢP CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN TYROSIN PHOSPHATAZA
<130> CLS-014WO

<150> US62/688226
<151> 21-06-2018

<160> 3

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 404
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<400> 1

Met Ala Met Pro Thr Thr Ile Glu Arg Glu Phe Glu Glu Leu Asp Thr
1 5 10 15

Gln Arg Arg Trp Gln Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Arg Asn Glu Ser His
20 25 30

Asp Tyr Pro His Arg Val Ala Lys Phe Pro Glu Asn Arg Asn Arg Asn
35 40 45

Arg Tyr Arg Asp Val Ser Pro Tyr Asp His Ser Arg Val Lys Leu Gln
50 55 60

Asn Ala Glu Asn Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Val Asp Ile Glu Glu
65 70 75 80

Ala Gln Arg Ser Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys
85 90 95

Cys His Phe Trp Leu Met Val Trp Gln Gln Lys Thr Lys Ala Val Val
100 105 110

Met Leu Asn Arg Ile Val Glu Lys Glu Ser Val Lys Cys Ala Gln Tyr
115 120 125

Trp Pro Thr Asp Asp Gln Glu Met Leu Phe Lys Glu Thr Gly Phe Ser
130 135 140

Val Lys Leu Leu Ser Glu Asp Val Lys Ser Tyr Tyr Thr Val His Leu
145 150 155 160

Leu Gln Leu Glu Asn Ile Asn Ser Gly Glu Thr Arg Thr Ile Ser His
165 170 175

Phe His Tyr Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala
180 185 190

Ser Phe Leu Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Asn
195 200 205

Pro Asp His Gly Pro Ala Val Ile His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg
210 215 220

Ser Gly Thr Phe Ser Leu Val Asp Thr Cys Leu Val Leu Met Glu Lys
225 230 235 240

Gly Asp Asp Ile Asn Ile Lys Gln Val Leu Leu Asn Met Arg Lys Tyr
245 250 255

Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Pro Asp Gln Leu Arg Phe Ser Tyr Met
260 265 270

Ala Ile Ile Glu Gly Ala Lys Cys Ile Lys Gly Asp Ser Ser Ile Gln
275 280 285

Lys Arg Trp Lys Glu Leu Ser Lys Glu Asp Leu Ser Pro Ala Phe Asp
290 295 300

His Ser Pro Asn Lys Ile Met Thr Glu Lys Tyr Asn Gly Asn Arg Ile
305 310 315 320

Gly Leu Glu Glu Glu Lys Leu Thr Gly Asp Arg Cys Thr Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Lys Met Gln Asp Thr Met Glu Glu Asn Ser Glu Ser Ala Leu Arg
340 345 350

Lys Arg Ile Arg Glu Asp Arg Lys Ala Thr Thr Ala Gln Lys Val Gln
355 360 365

Gln Met Lys Gln Arg Leu Asn Glu Asn Glu Arg Lys Arg Lys Arg Pro
370 375 380

Arg Leu Thr Asp Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser His His His His
385 390 395 400

His His His His

<210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<220>
<221> X
<222> (1)..(1)
<223> (Oregon Green)-(NH-CH2-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-CO)-L-threonin

<220>
<221> X
<222> (5)..(5)
<223> O-phospho-L-tyrosin

<220>
<221> X
<222> (13)..(13)
<223> L-lysin-NH2

<400> 2

Xaa Arg Asp Ile Xaa Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys Xaa
1 5 10

<210> 3
<211> 339
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<400> 3

Met Ala His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg Gly
1 5 10 15

Ser His Met Glu Met Glu Lys Glu Phe Glu Gln Ile Asp Lys Ser Gly
20 25 30

Ser Trp Ala Ala Ile Tyr Gln Asp Ile Arg His Glu Ala Ser Asp Phe
35 40 45

Pro Cys Arg Val Ala Lys Leu Pro Lys Asn Lys Asn Arg Asn Arg Tyr
50 55 60

Arg Asp Val Ser Pro Phe Asp His Ser Arg Ile Lys Leu His Gln Glu
65 70 75 80

Asp Asn Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Ile Lys Met Glu Glu Ala Gln
85 90 95

Arg Ser Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys Gly His
100 105 110

Phe Trp Glu Met Val Trp Glu Gln Lys Ser Arg Gly Val Val Met Leu
115 120 125

Asn Arg Val Met Glu Lys Gly Ser Leu Lys Cys Ala Gln Tyr Trp Pro
130 135 140

Gln Lys Glu Glu Lys Glu Met Ile Phe Glu Asp Thr Asn Leu Lys Leu
145 150 155 160

Thr Leu Ile Ser Glu Asp Ile Lys Ser Tyr Tyr Thr Val Arg Gln Leu
165 170 175

Glu Leu Glu Asn Leu Thr Thr Gln Glu Thr Arg Glu Ile Leu His Phe
180 185 190

His Tyr Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala Ser
195 200 205

Phe Leu Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Ser Pro
210 215 220

Glu His Gly Pro Val Val Val His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Ser
225 230 235 240

Gly Thr Phe Cys Leu Ala Asp Thr Cys Leu Leu Leu Met Asp Lys Arg
245 250 255

Lys Asp Pro Ser Ser Val Asp Ile Lys Lys Val Leu Leu Glu Met Arg
260 265 270

Lys Phe Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Ala Asp Gln Leu Arg Phe Ser
275 280 285

Tyr Leu Ala Val Ile Glu Gly Ala Lys Phe Ile Met Gly Asp Ser Ser
290 295 300

Val Gln Asp Gln Trp Lys Glu Leu Ser His Glu Asp Leu Glu Pro Pro
305 310 315 320

Pro Glu His Ile Pro Pro Pro Pro Arg Pro Pro Lys Arg Ile Leu Glu
325 330 335

Pro His Asn