



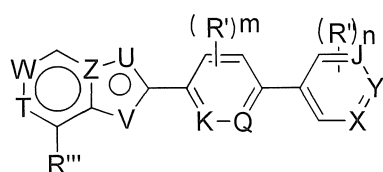
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0048263
(51)^{2020.01} C07D 498/04; C09K 19/34; A61K (13) B
51/04; A61P 25/28
-

- (21) 1-2020-07087 (22) 09/05/2019
(86) PCT/CN2019/086201 09/05/2019 (87) WO2019/214681 14/11/2019
(30) PCT/CN2018/086144 09/05/2018 CN
(45) 25/07/2025 448 (43) 26/04/2021 397A
(73) APRINOIA THERAPEUTICS LIMITED (CN)
31/F, Chinachem Century Tower, 178 Gloucester Road, Wanchai, Hong Kong, China
(72) JANG, Ming-Kuei (TW); TEMPEST, Paul (US).
(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KASS Việt Nam (KASS VIETNAM
CO.,LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT HETEROARYL, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-07087

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), và muối dược dụng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị và dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó, và dược phẩm chứa chúng. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp và kit chứa hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế để phát hiện và chụp ảnh sự kết tụ của Tau trong não để phát hiện bệnh Alzheimer (AD) ở đối tượng



(I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất heteroaryl, quy trình điều chế hợp chất này, hợp chất trung gian và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

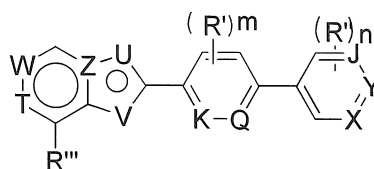
Bệnh Alzheimer là bệnh tàn phá não và không thể chữa khỏi được đặc trưng bởi sự kết tụ protein dạng tinh bột β (β -Amyloid: $A\beta$) và protein tau trong não. Sự tích tụ protein dạng tinh bột β ($A\beta$) và protein tau trong não là dấu hiệu bệnh lý của bệnh Alzheimer. Các chất đánh dấu trong phương pháp chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (positron emission tomography: PET) được phát triển gần đây bao gồm cả [18F]-AV-1451, gắn kết với đám rối tơ thần kinh trong não. Phương pháp chụp PET tau là phương pháp đầy hứa hẹn đối với bệnh Alzheimer, và phương pháp này có thể có ý nghĩa đáng kể trong việc phát triển loại thuốc mới để chống lại bệnh Alzheimer.

Sự kết tụ protein tau cũng có liên quan đến các rối loạn thoái hóa thần kinh liên quan đến trí nhớ khác trong nhiều nghiên cứu. Hình ảnh thu được bằng phương pháp chụp PET tau rất được quan tâm đối với các bệnh thần kinh khác như bệnh sa sút trí tuệ thùy trán và các chẩn đoán tương tự bệnh Parkinson như chứng liệt trên nhân tiến triển (progressive supranuclear palsy: PSP) và bệnh thoái hóa hạch nền vỏ não (corticobasal degeneration: CBD).

Lượng Tau kết tụ có mặt trong não có thể có tương quan với giai đoạn của bệnh Alzheimer. Các chất đánh dấu trong phương pháp chụp PET tau mới có thể xúc tiến việc chẩn đoán và điều trị bệnh Alzheimer và các rối loạn thoái hóa thần kinh khác. Do đó, rất cần phát triển chất đánh dấu trong phương pháp chụp PET tau mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến loạt hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó,



(I).

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó, như được mô tả ở đây, và tùy ý tá được dụng.

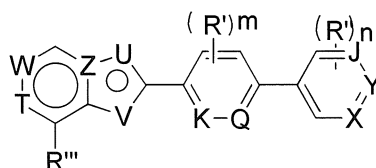
Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là các hình ảnh thu được từ chuột rTg4510 bằng cách sử dụng phương pháp chụp ảnh bằng hai photon đối với hợp chất có công thức J và hợp chất có công thức W so với PBB3.

Fig.2 là các hình ảnh thu được ở chuột rTg4510 bằng cách sử dụng phương pháp chụp ảnh bằng hai photon đối với hợp chất có công thức J so với PBB3 (hình ảnh phía trên) cũng như kết quả định lượng mức độ phát tín hiệu huỳnh quang màu xanh lục theo thời gian (hình ảnh phía dưới).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến loạt hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó,



(I)

trong đó, W là N-R hoặc C-R¹;

R không có mặt hoặc là nhóm C₁₋₆ alkyl, và trong đó nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, halogen, C₂₋₆ heteroxycloalkyloxy, toluensulfonyloxy và phenyl tùy ý được thế tiếp bằng nhóm C₁₋₃ alkoxy, OH hoặc C₁₋₃ alkyl; nguyên tử khác loại có mặt trong nhóm C₂₋₆ heteroxycloalkyloxy được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S; số lượng nguyên tử khác loại có mặt trong nhóm C₂₋₆ heteroxycloalkyloxy bằng 1, 2, 3 và 4;

R¹ là H, halogen, OH, NH₂, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylamino hoặc C₁₋₆ alkoxy, và trong đó nhóm OH, NH₂, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylamino hoặc C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, C₂₋₆ heteroxycloalkyloxy và toluensulfonyloxy;

T là C-R³ hoặc N;

R³ là H, OH, C₁₋₆ alkoxy hoặc halogen;

Z là N hoặc CH;

U là N-R⁴, S, O hoặc C-R⁵;

R⁴ không có mặt hoặc là nhóm H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl hoặc benzoyl, và trong đó nhóm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl và benzoyl tùy ý được thế bằng các nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, C₁₋₃ alkoxy, C₂₋₆ heteroxycloalkyloxy và toluensulfonyloxy;

R⁵ là H hoặc C₁₋₆ alkyl, và trong đó nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen và/hoặc OH;

V là CH, N hoặc NH;

Q là CH hoặc N;

X là CH hoặc N;

Y là CR⁶ hoặc N;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, NH₂ và C₁₋₆ alkoxy, và trong đó nhóm NH₂ và C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkyl halogen hóa và/hoặc halogen;

J là CH hoặc N;

K là CH hoặc N;

với điều kiện là X và Y không đồng thời là N, và J và Y không đồng thời là N;

R' là halogen, OH, C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ alkoxy;

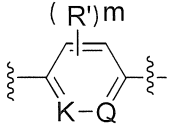
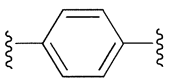
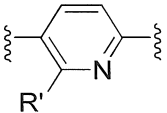
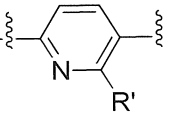
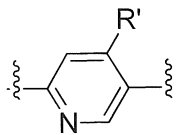
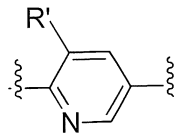
R'' là halogen, OH, NH₂, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylamino hoặc C₂₋₆ heteroxycloalkyl, và trong đó nhóm OH, NH₂, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylamino và C₂₋₆ heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, OH, halogen, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₄ alkoxy cacbonyl, C₂₋₆ heteroxycloalkyloxy, toluensulfonyloxy và phenyl tùy ý được thế tiếp bằng nhóm OH và/hoặc C₁₋₃ alkoxy;

R''' là H, OH hoặc halogen;

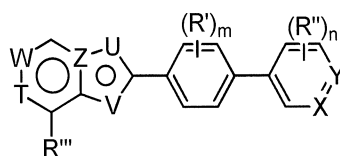
m bằng 0, 1, 2;

n bằng 0, 1, 2;

với điều kiện là cả U và V cùng chứa nguyên tử N, R¹ và R³ không là CF₃ hoặc Cl.

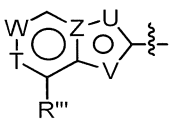
Tốt hơn nếu gốc có công thức  được chọn từ nhóm bao gồm các gốc có công thức , , , , và , trong đó R' là H hoặc F.

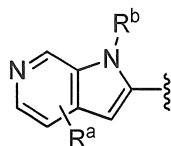
Tốt hơn nếu hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dung, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó có công thức cấu trúc (II),



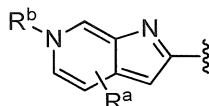
(II)

trong đó, X là CH hoặc N; Y là CH hoặc N, với điều kiện là X và Y không đồng thời là N;

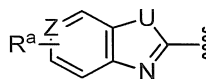
đơn vị cấu trúc  được chọn từ nhóm bao gồm các đơn vị cấu trúc có công thức



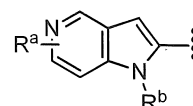
Công thức I-(a)



Công thức I-(b)

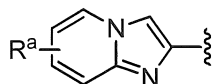


Công thức I-(c)



Công thức I-(d)

và



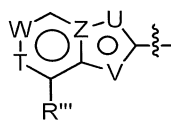
Công thức I-(e) ;

trong đó, trong công thức I-(c), U là O hoặc S; Z là CH hoặc N;

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, halogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, NH₂, C₁₋₃ alkylamino và C₁₋₆ alkoxycarbonyl, và trong đó nhóm OH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, NH₂, C₁₋₃ alkylamino hoặc C₁₋₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, halogen, C₂₋₆ heterocycloalkyloxy hoặc toluensulfonyloxy;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₃ alkylcarbonyl, benzyl và benzoyl, và trong đó nhóm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₃ alkylcarbonyl hoặc benzoyl tùy ý được thế bằng nhóm halogen, OH, C₁₋₃ alkoxy, C₂₋₆ heterocycloalkyloxy hoặc toluensulfonyloxy.

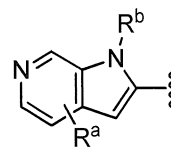
Tốt hơn nếu ít nhất một nhóm trong số K và Q là N. Theo một phương án của sáng chế, K là N trong khi Q là CH. Theo phương án khác của sáng chế, K là CH trong khi Q là N. Theo phương án khác của sáng chế, K là N trong khi Q là N.



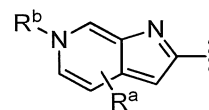
Tốt hơn nếu đơn vị cấu trúc

được chọn từ nhóm bao gồm các

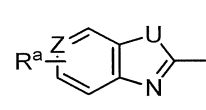
đơn vị cấu trúc có công thức



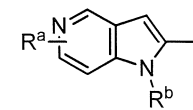
Công thức I-(a)



Công thức I-(b)

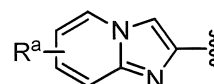


Công thức I-(c)



Công thức I-(d)

và



Công thức I-(e) ;

trong đó, trong công thức I-(c), U là O hoặc S; Z là CH hoặc N;

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, halogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, NH₂, C₁₋₃ alkylamino và C₁₋₆ alkoxycarbonyl, và trong đó nhóm OH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, NH₂, C₁₋₃ alkylamino hoặc C₁₋₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế bằng nhóm OH,

halogen, C₂₋₆ heteroxycloalkyloxy hoặc toluensulfonyloxy;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxyacetyl, C₁₋₃ alkylacetyl, benzyl và benzoyl, và trong đó nhóm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxyacetyl, C₁₋₃ alkylacetyl hoặc benzoyl tùy ý được thế bằng nhóm halogen, OH, C₁₋₃ alkoxy, C₂₋₆ heteroxycloalkyloxy hoặc toluensulfonyloxy.

Tốt hơn nếu R là C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, OH, *p*-toluensulfonyloxy, C₃₋₅ heteroxycloalkyloxy và phenyl tùy ý được thế bằng nhóm OH hoặc metoxy.

Tốt hơn nếu R¹ là H, F, OH, NH₂, C₁₋₃ alkoxyacetyl, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkylamino hoặc C₁₋₃ alkoxy; và trong đó nhóm OH, NH₂, C₁₋₃ alkoxyacetyl, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkylamino hoặc C₁₋₃ alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, OH, *p*-toluensulfonyloxy và C₃₋₅ heteroxycloalkyloxy.

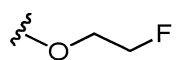
Tốt hơn nếu R³ là C₁₋₃ alkoxy, F hoặc Cl.

Tốt hơn nếu R⁴ là C₁₋₃ alkyl, C₁₋₄ alkoxyacetyl, C₁₋₃ alkylacetyl hoặc benzoyl, và trong đó nhóm C₁₋₃ alkyl, C₁₋₄ alkoxyacetyl, C₁₋₃ alkylacetyl hoặc benzoyl tùy ý được thế bằng các nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, OH, metoxy, C₃₋₅ heteroxycloalkyloxy và *p*-toluensulfonyloxy.

Tốt hơn nếu R⁵ là C₁₋₃ alkyl.

Tốt hơn nếu R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, NH₂ và C₁₋₃ alkoxy, trong đó nhóm NH₂ và C₁₋₃ alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₃ alkyl và/hoặc F.

Tốt hơn nữa nếu R⁶ là NH₂, metoxy, dimethylamino hoặc nhóm có công thức



Tốt hơn nếu R' là F, C₁₋₃ alkyl hoặc C₁₋₃ alkoxy.

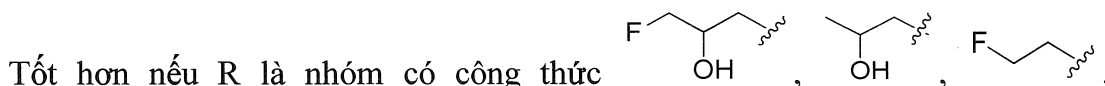
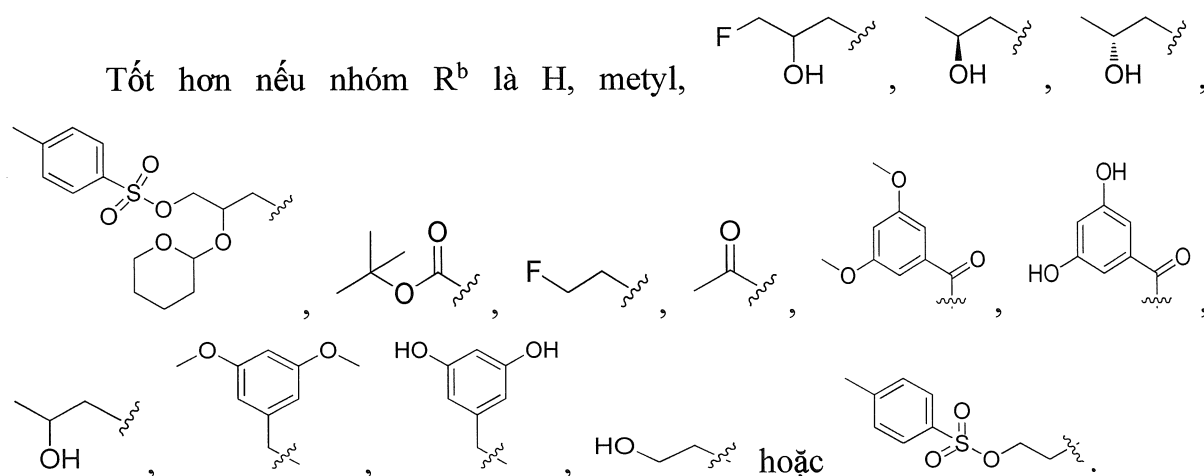
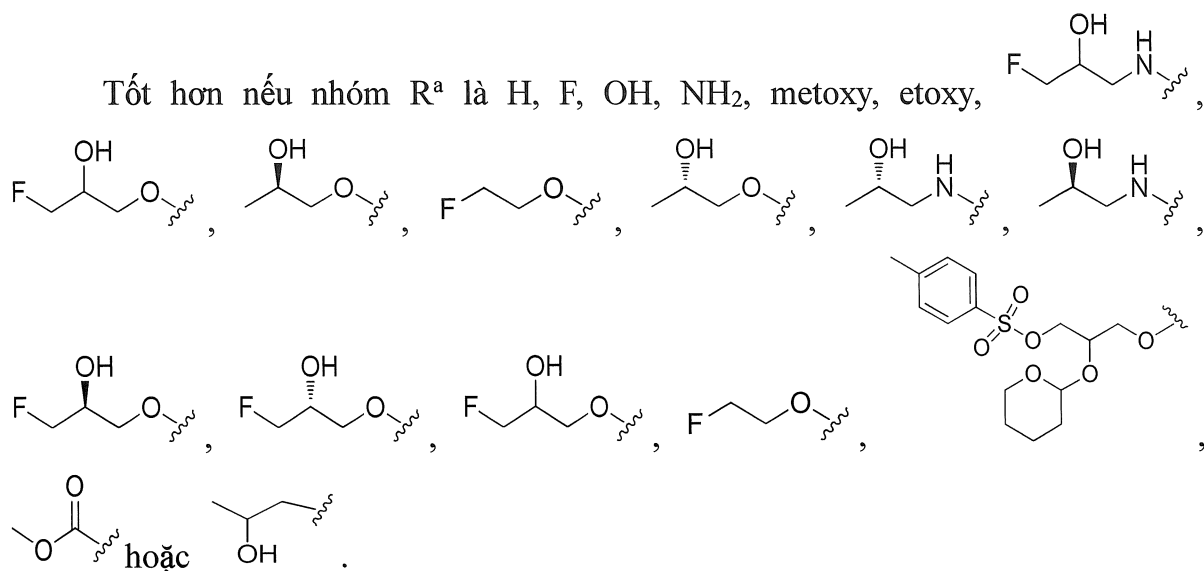
Tốt hơn nếu R'' là F, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkylamino hoặc C₃₋₅ heteroxycloalkyl, và OH, NH₂, trong đó nhóm C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkylamino hoặc C₃₋₅ heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, OH, F, Cl, C₃₋₅ xycloalkyl, C₁₋₃ alkoxy acetyl, C₃₋₅ heteroxycloalkyloxy, *p*-toluensulfonyloxy và phenyl tùy ý được thế tiếp bằng nhóm OH, metoxy hoặc etoxy.

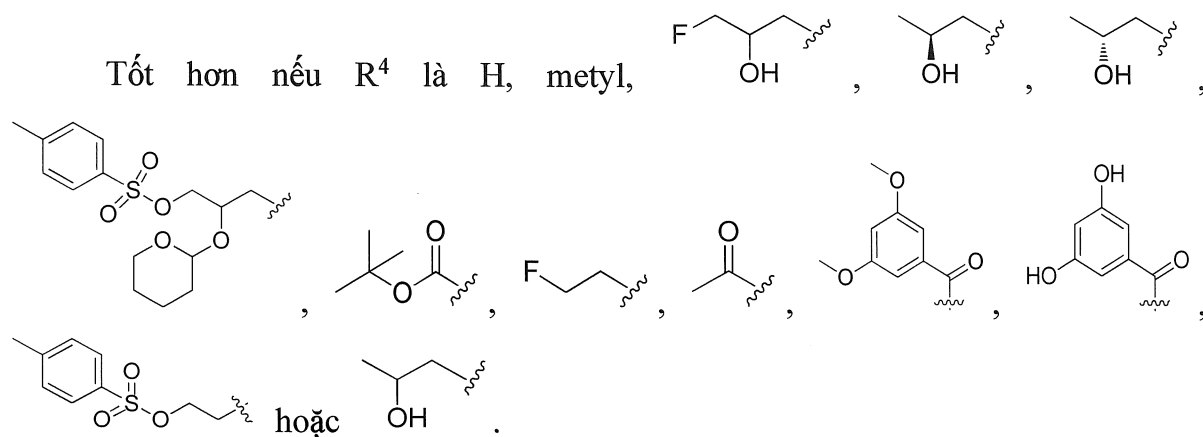
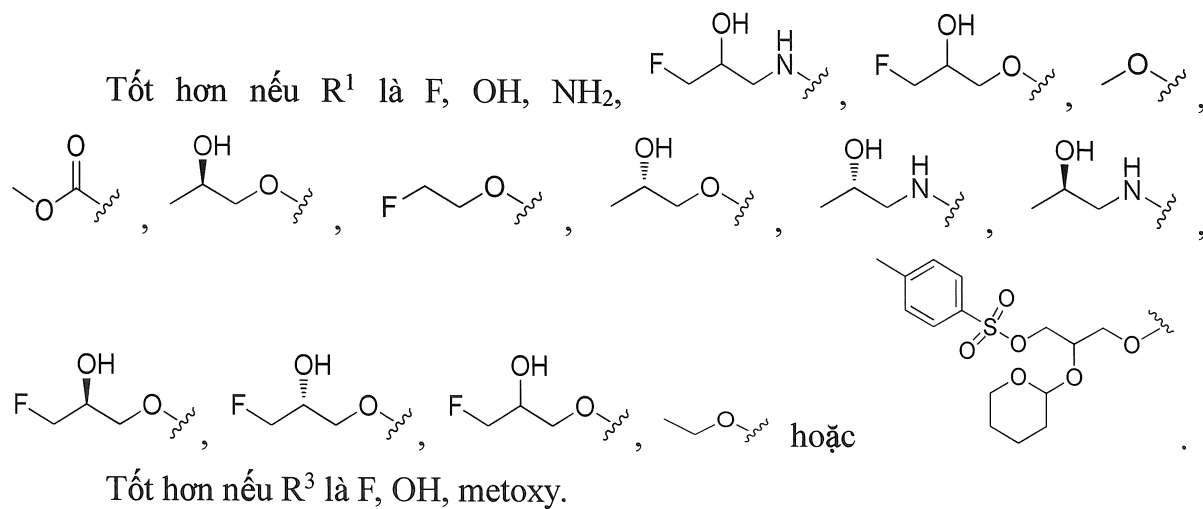
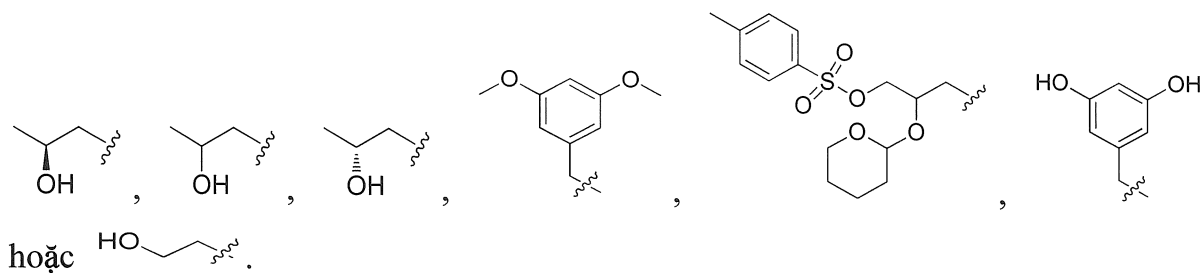
Tốt hơn nếu R''' là F hoặc Cl.

Tốt hơn nếu trong công thức I-(c), Z là CH, U là S hoặc O.

Tốt hơn nếu R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, F, Cl, metyl, etyl, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, NH_2 , N-metylamino, N-etylamino, N-*n*-propylamino, N,N-dimetylamino, metyletylamino, metoxycacbonyl và *tert*-butoxy cacbonyl, và trong đó nhóm OH, metyl, etyl, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, NH_2 , N-metylamino, N-etylamino, N-*n*-propylamino, N,N-dimetylamino, metyletylamino, metoxycacbonyl và *tert*-butoxy cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, F, Cl, C_{3-5} heteroxycloalkyloxy hoặc toluensulfonyloxy.

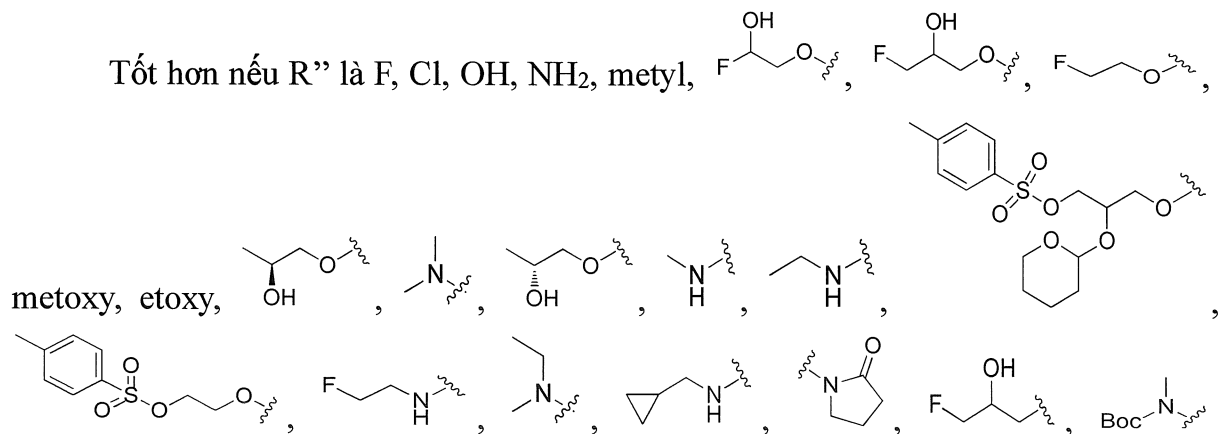
Tốt hơn nếu R^b là H, C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxyacacbonyl, C_{1-3} alkylcacbonyl, benzyl và benzoyl, và trong đó nhóm C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxyacacbonyl, C_{1-3} alkylcacbonyl hoặc benzoyl tùy ý được thế bằng nhóm F, Cl, OH, C_{1-3} alkoxy, C_{3-5} heteroxycloalkyloxy hoặc toluensulfonyloxy.

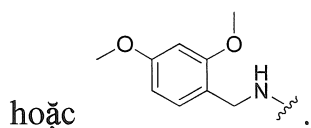




Tốt hơn nếu R^5 là H, methyl hoặc etyl.

Tốt hơn nếu R' là F, OH, methyl hoặc metoxy.

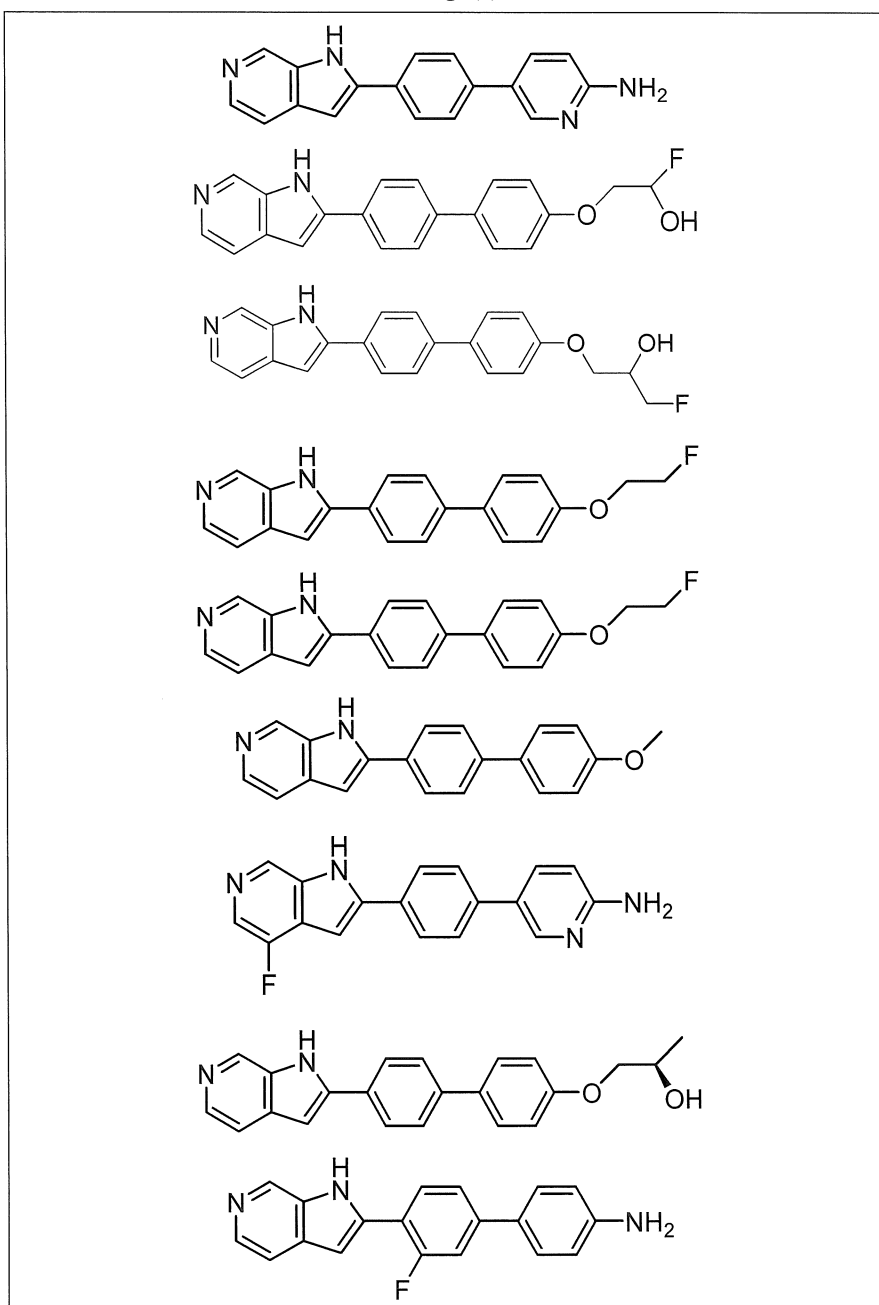


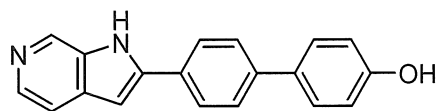
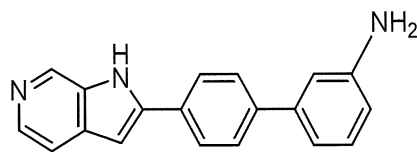
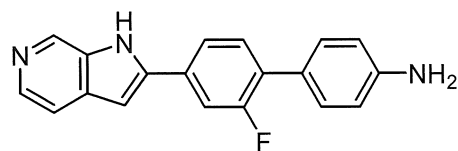
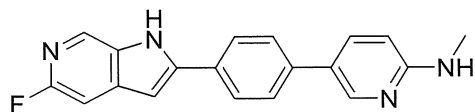
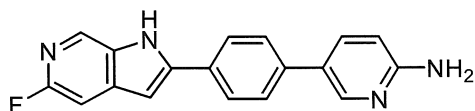
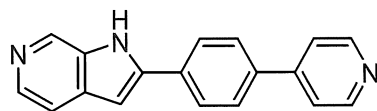
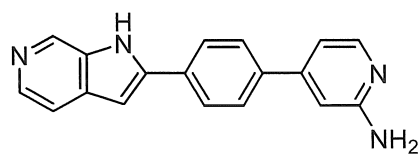
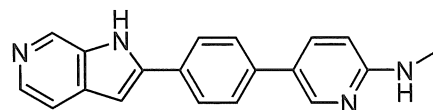
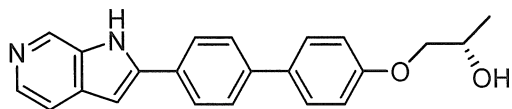
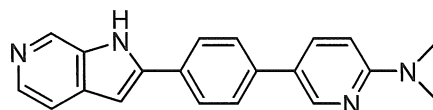
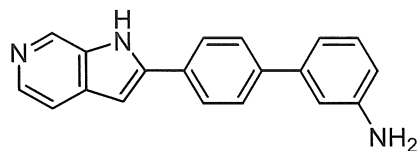
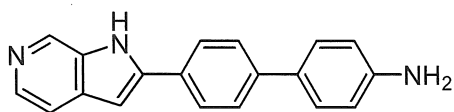
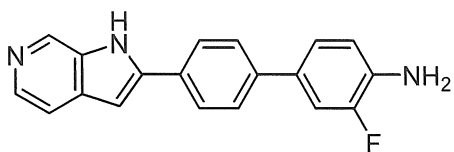


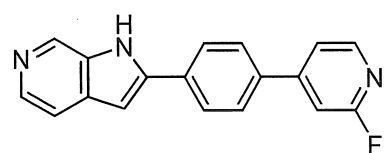
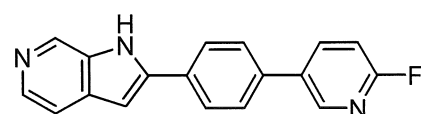
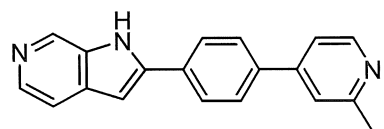
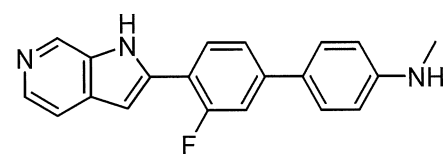
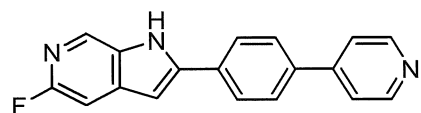
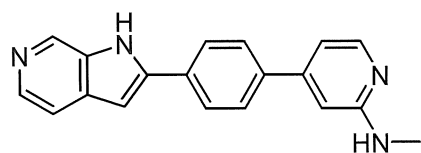
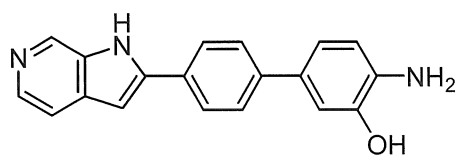
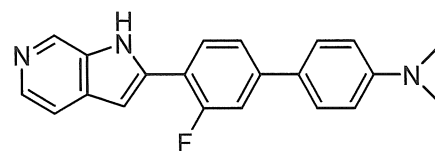
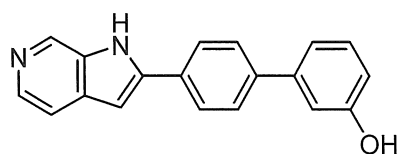
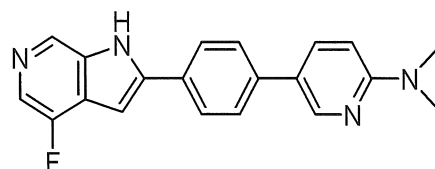
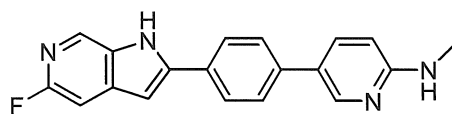
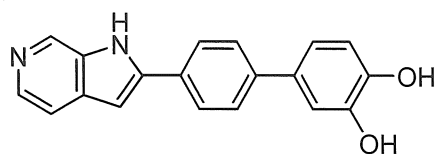
Tốt hơn nếu R''' là H hoặc F.

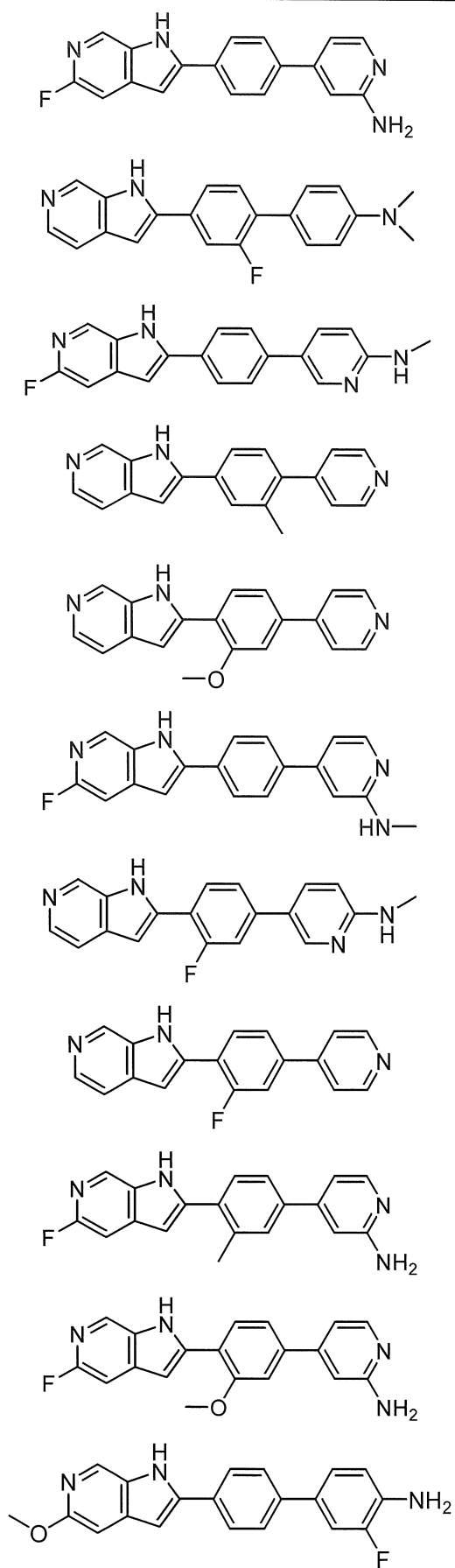
Tốt hơn nếu hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ được dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức trong Bảng (I).

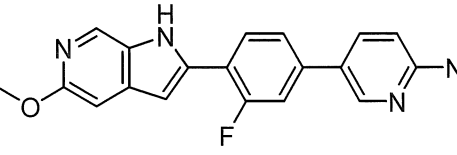
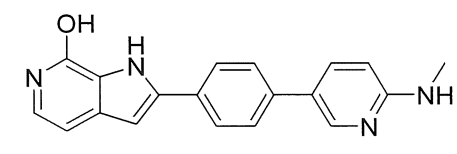
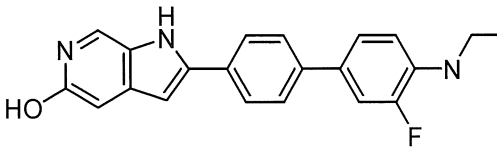
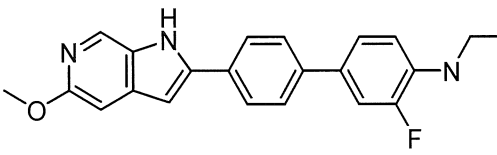
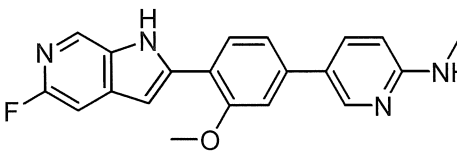
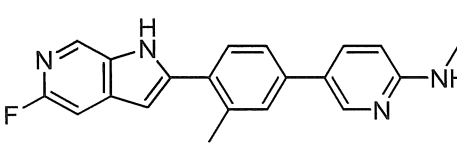
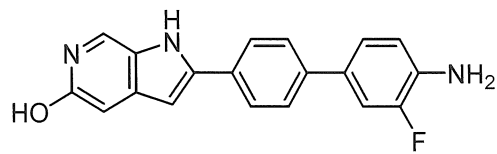
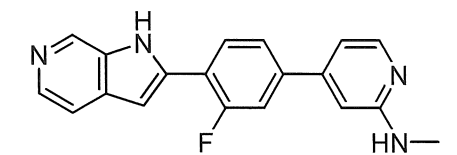
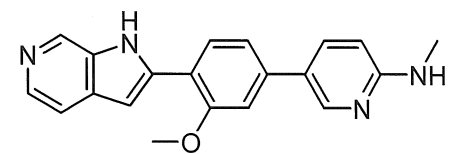
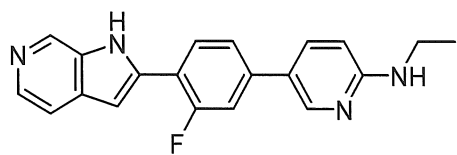
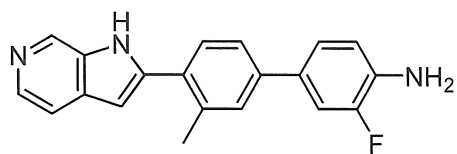
Bảng (I)

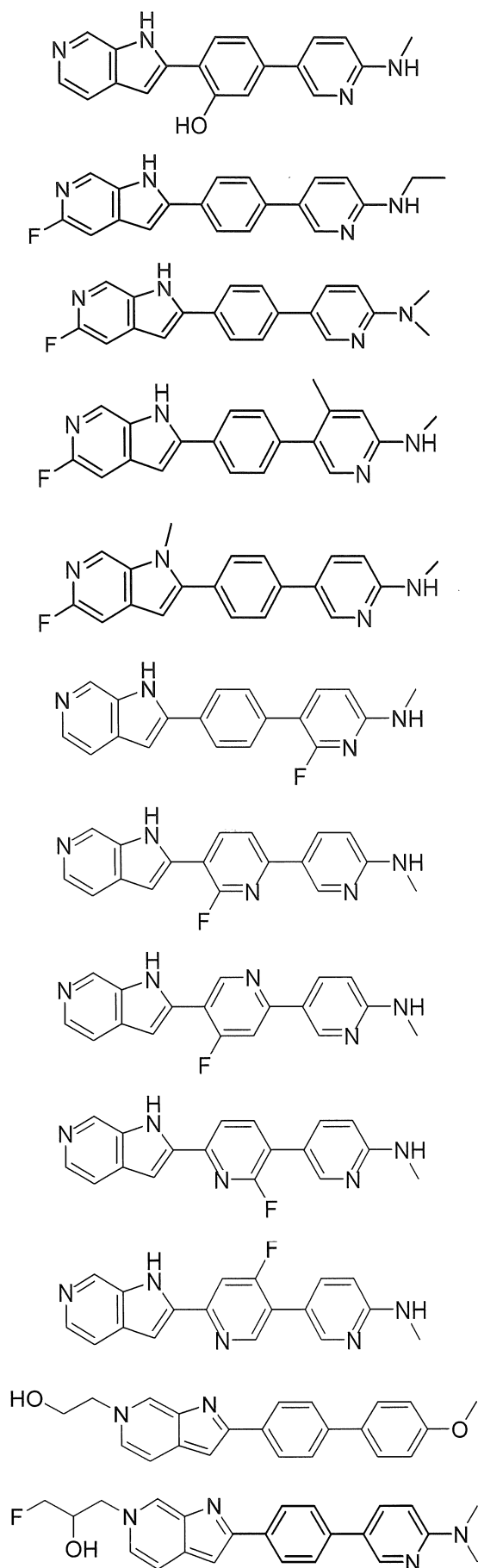


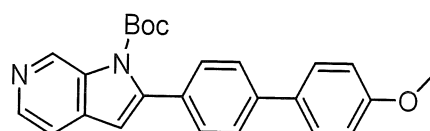
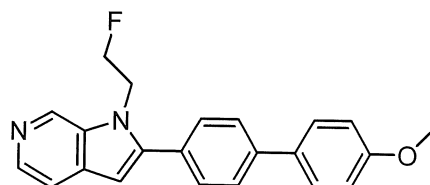
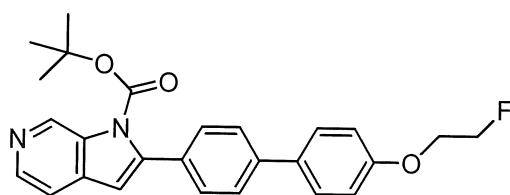
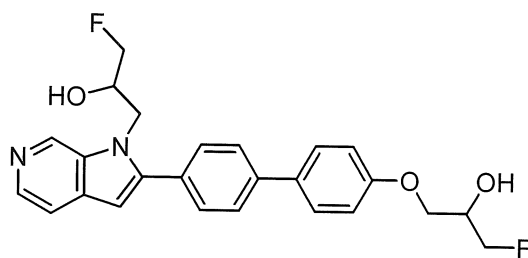
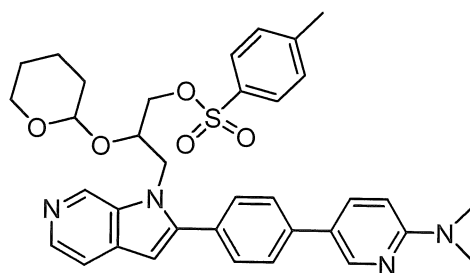
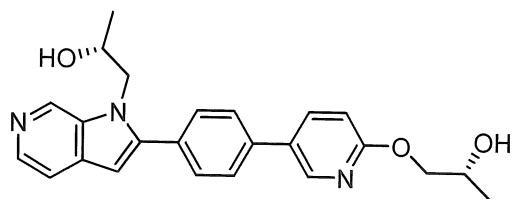
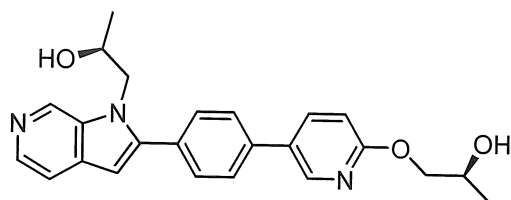
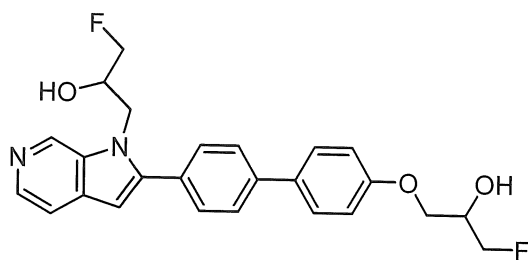


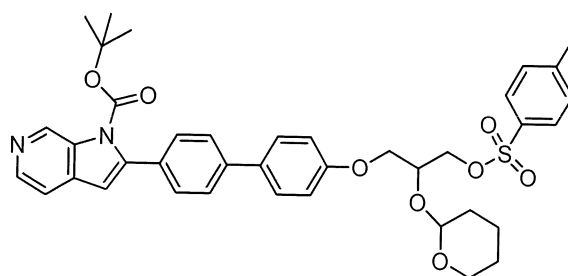
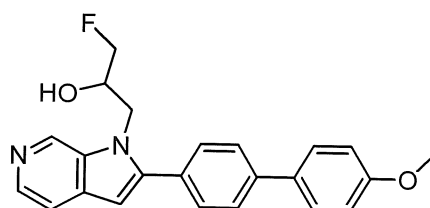
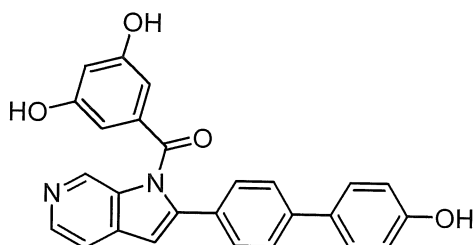
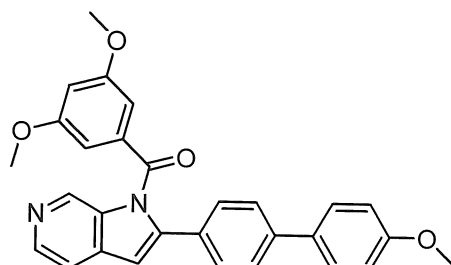
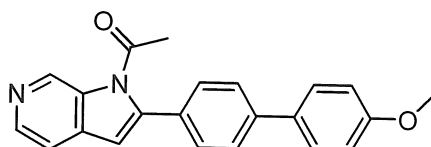
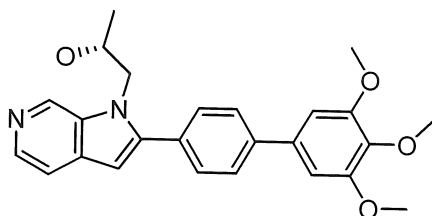
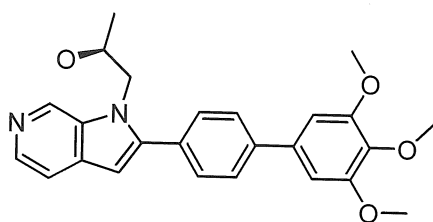


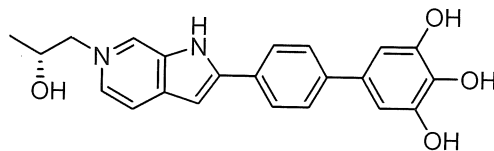
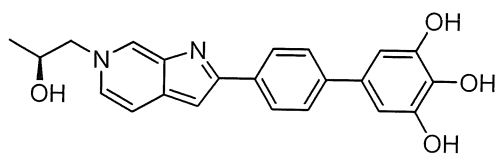
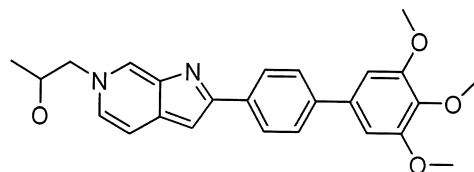
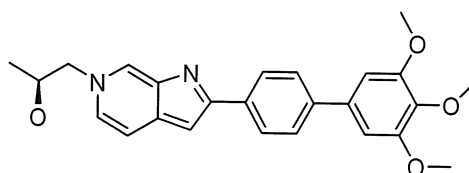
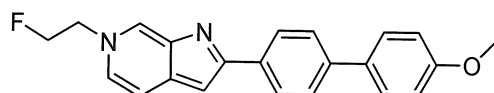
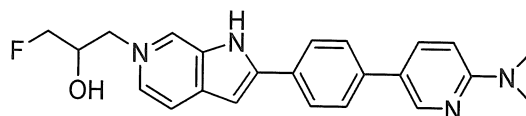
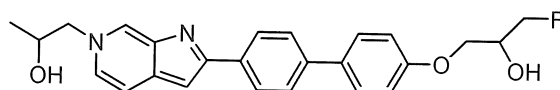
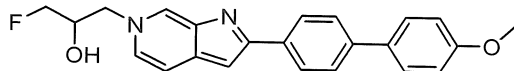
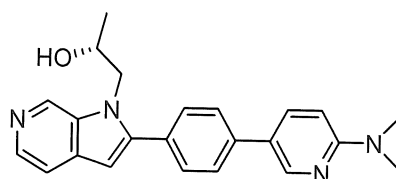
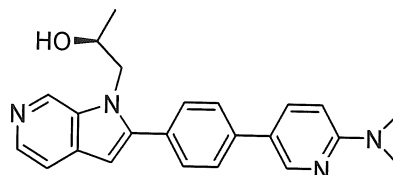
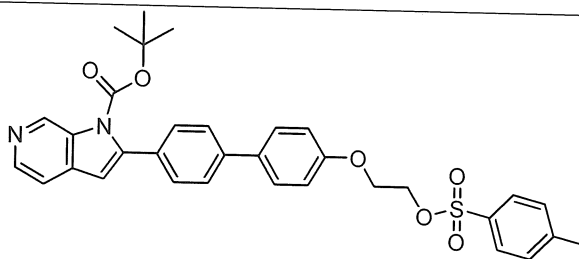


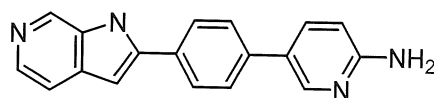
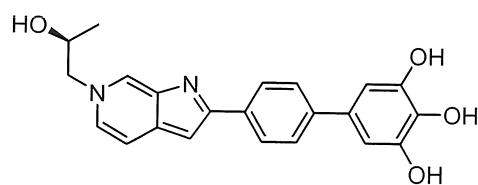
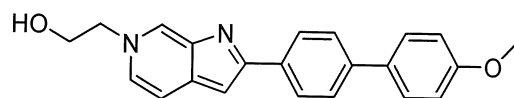
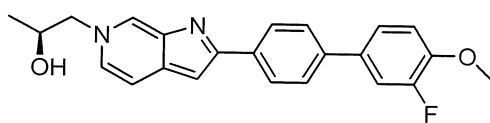
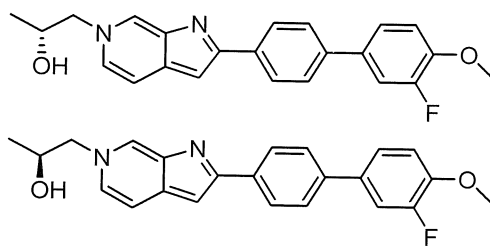
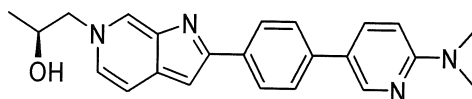
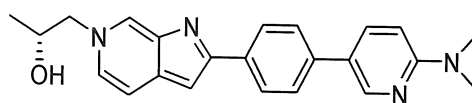
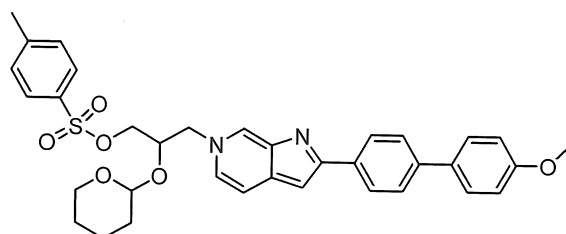
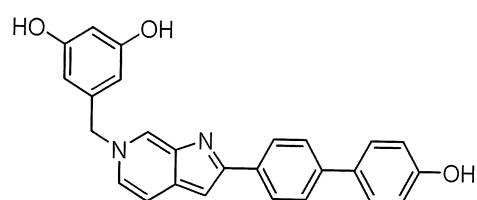
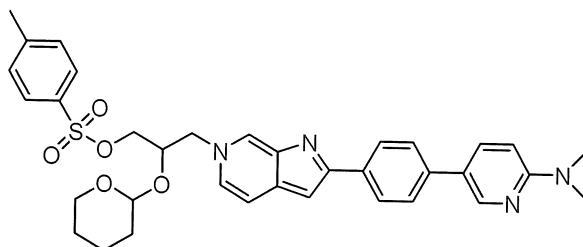
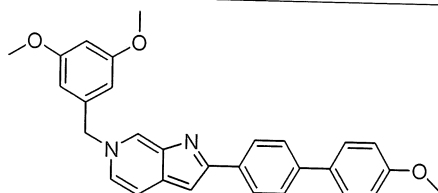


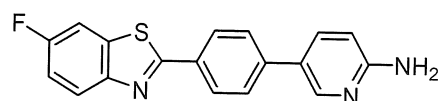
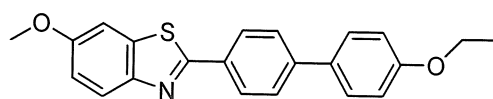
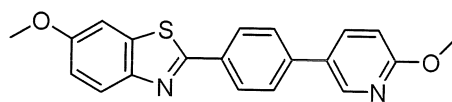
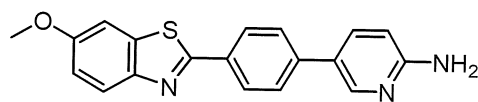
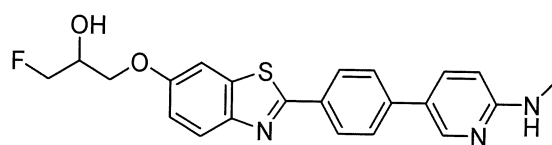
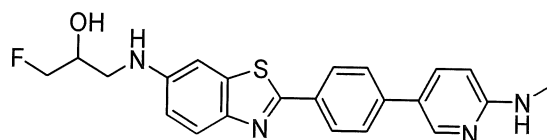
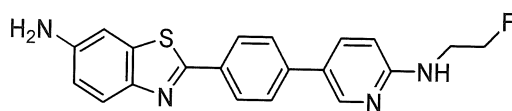
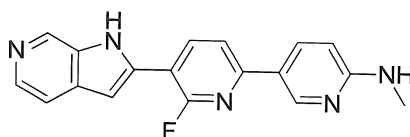
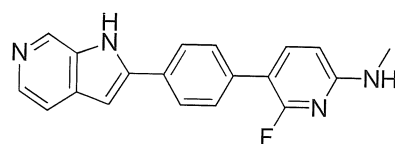
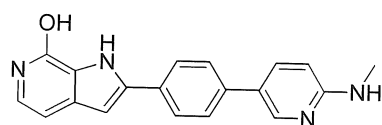
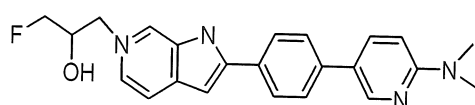
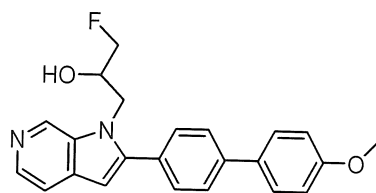
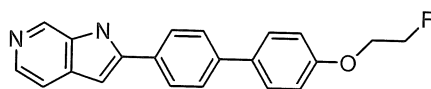


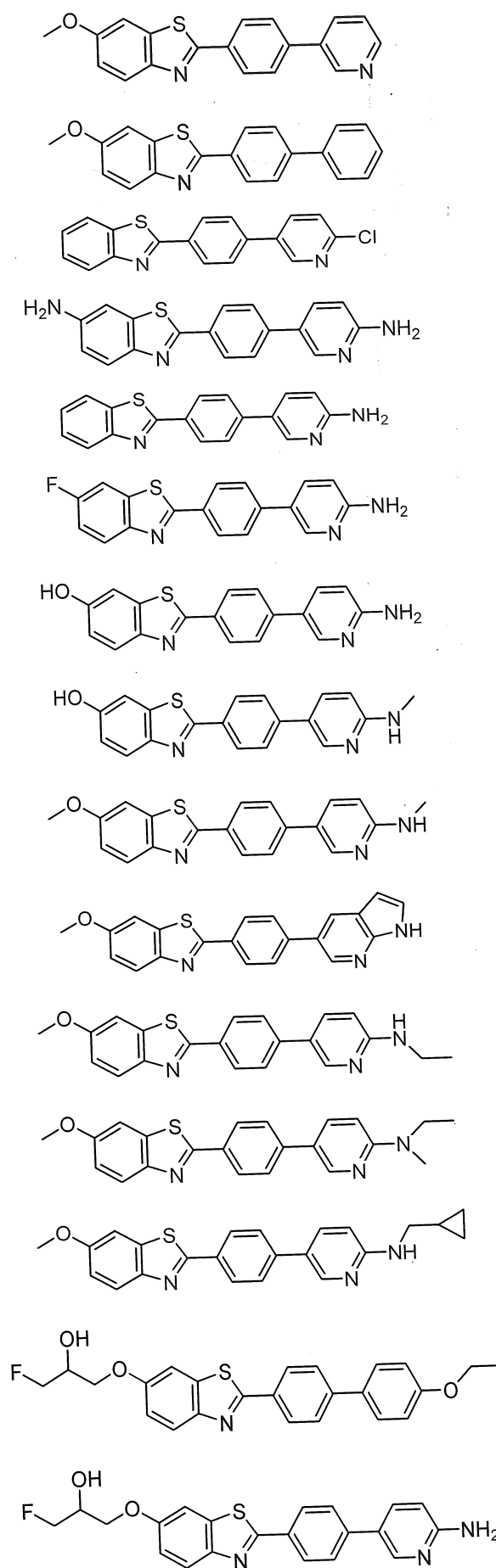


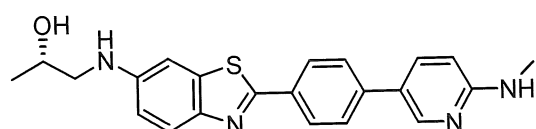
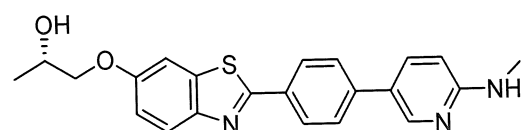
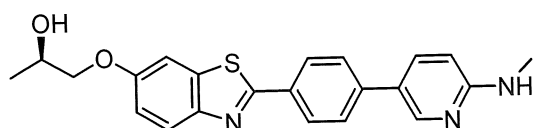
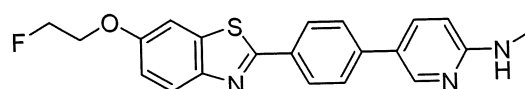
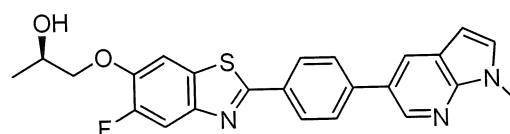
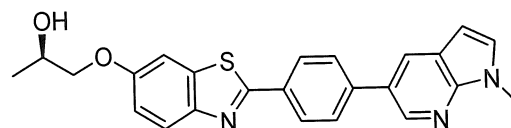
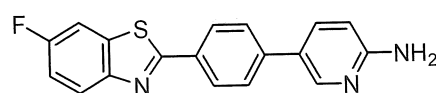
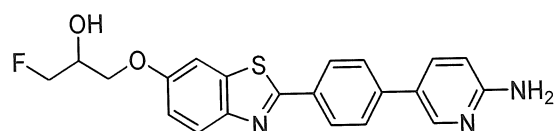
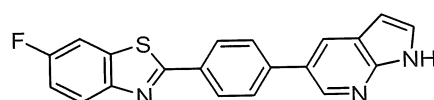
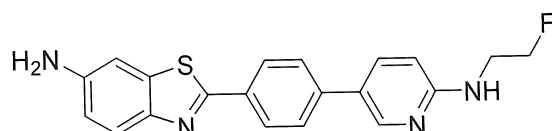
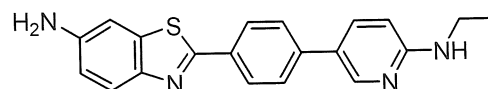
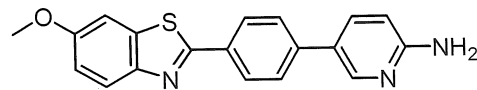
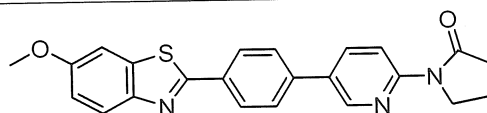


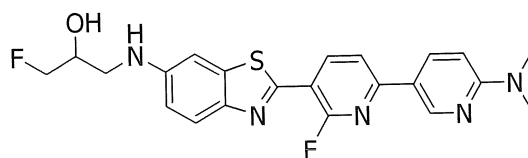
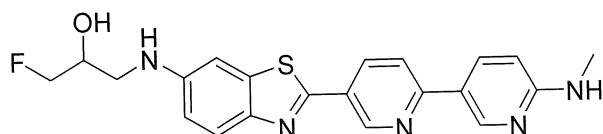
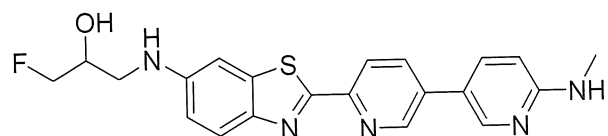
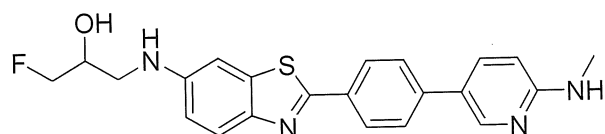
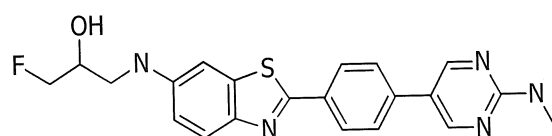
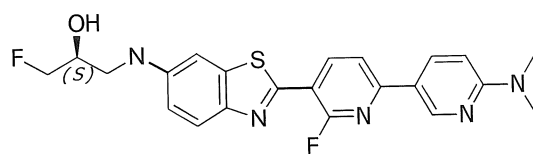
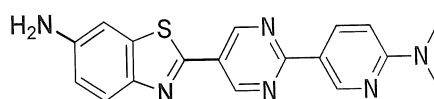
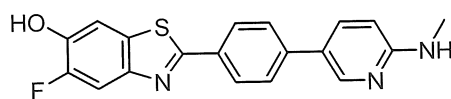
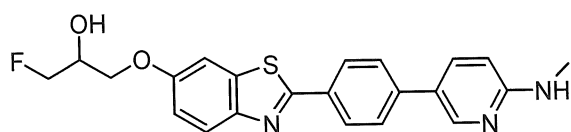
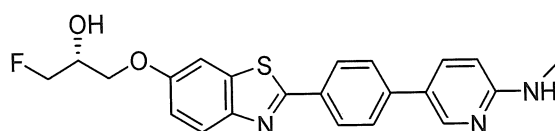
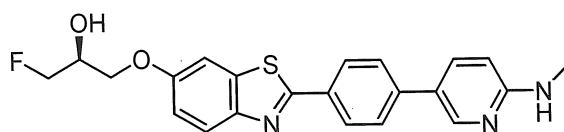
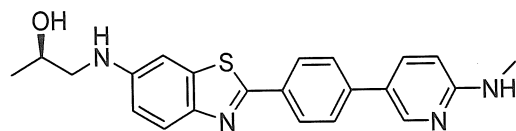


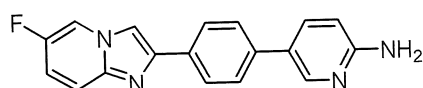
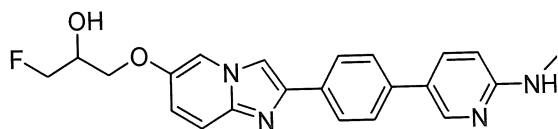
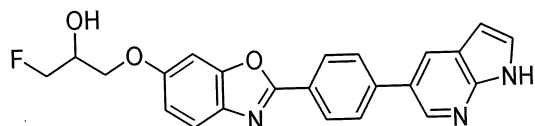
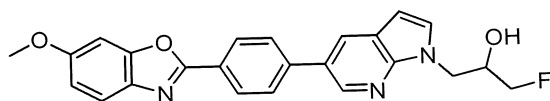
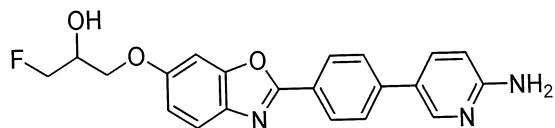
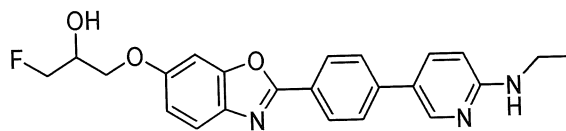
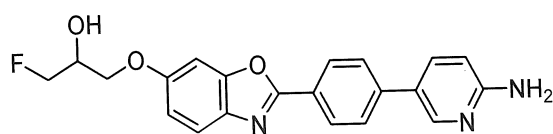
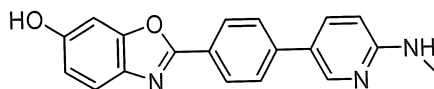
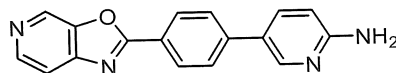
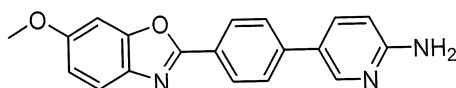
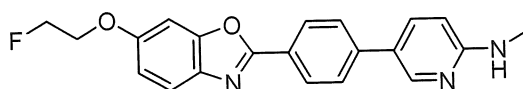
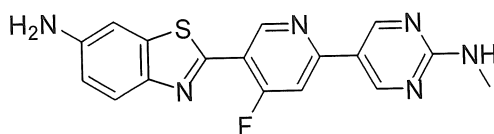
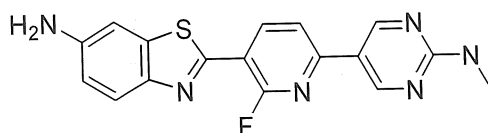


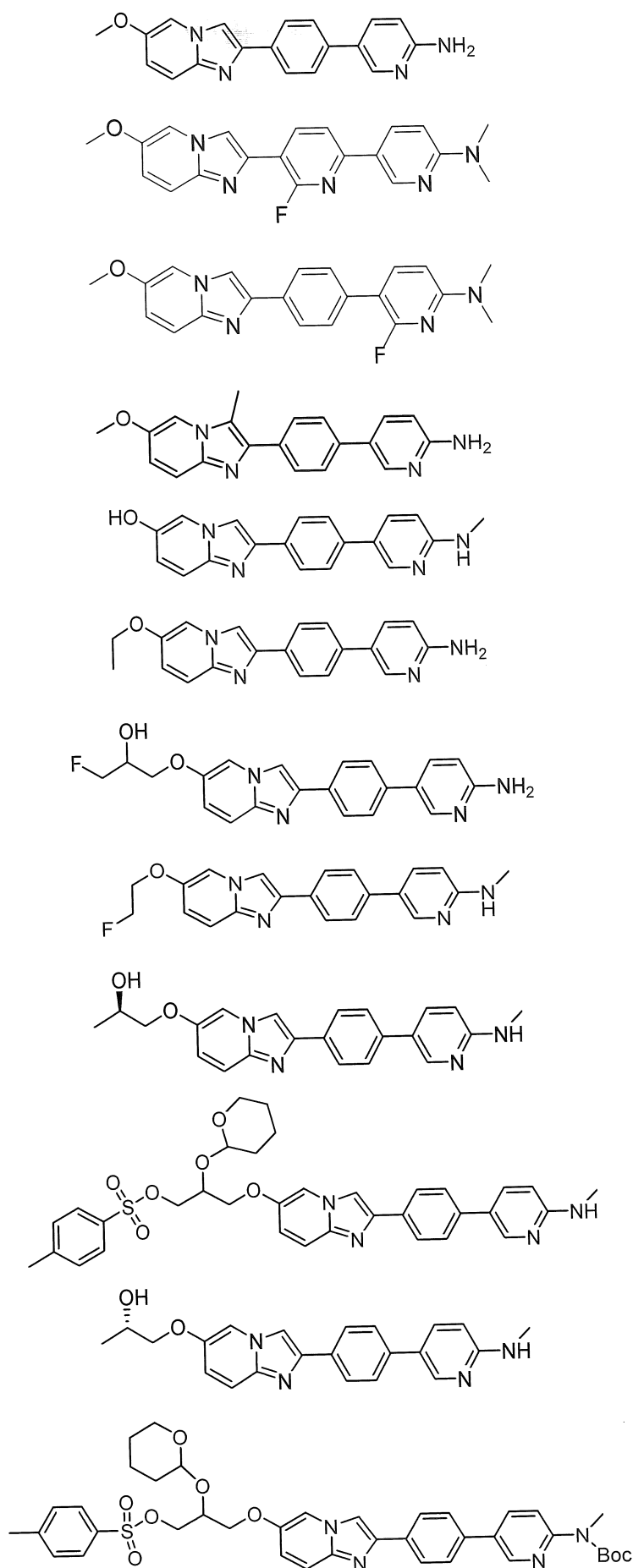


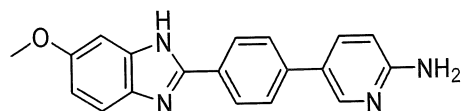
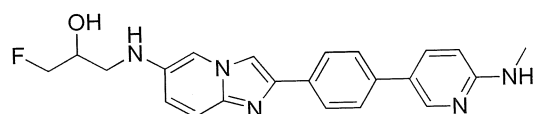
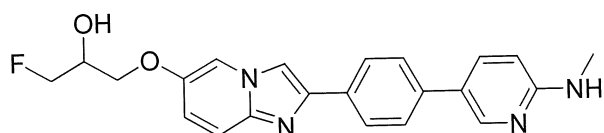
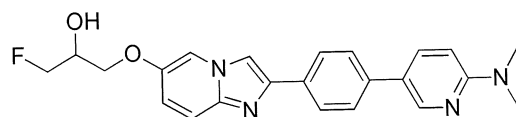
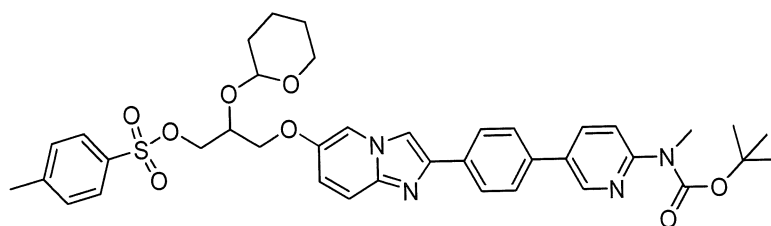
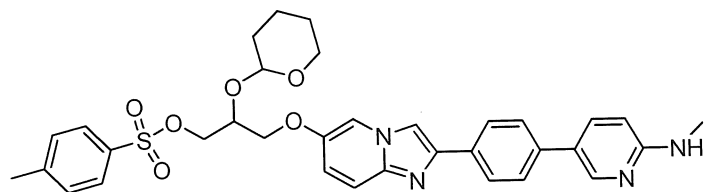
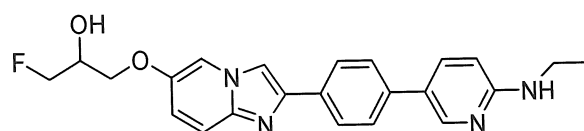
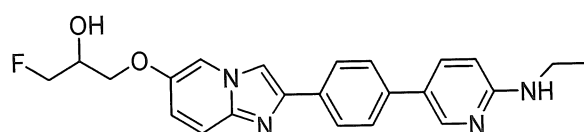
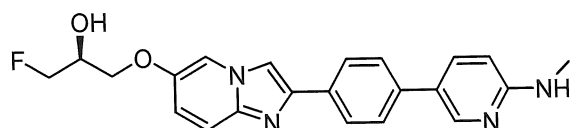
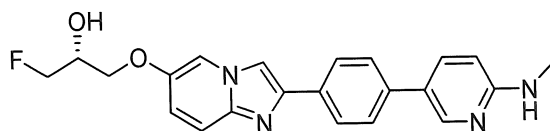
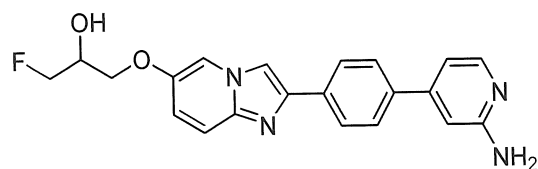


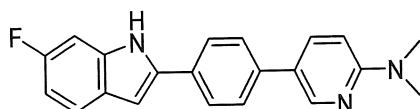
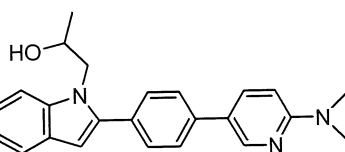
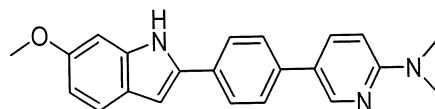
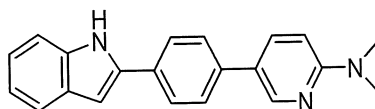
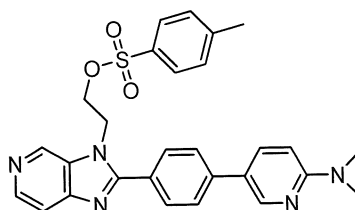
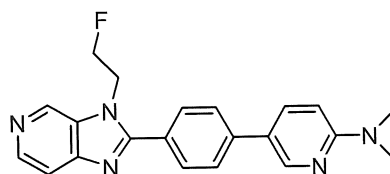
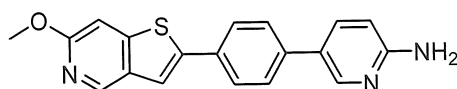
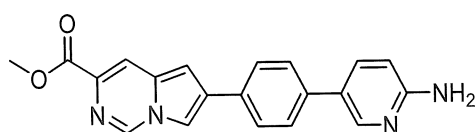
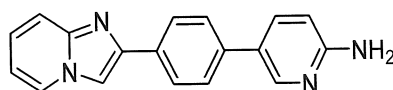
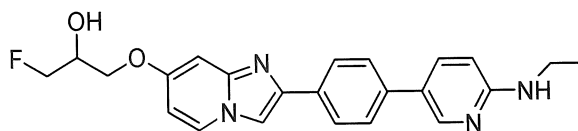
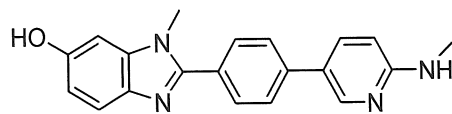
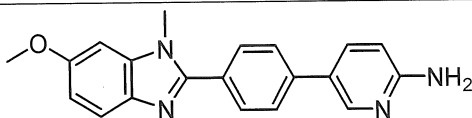


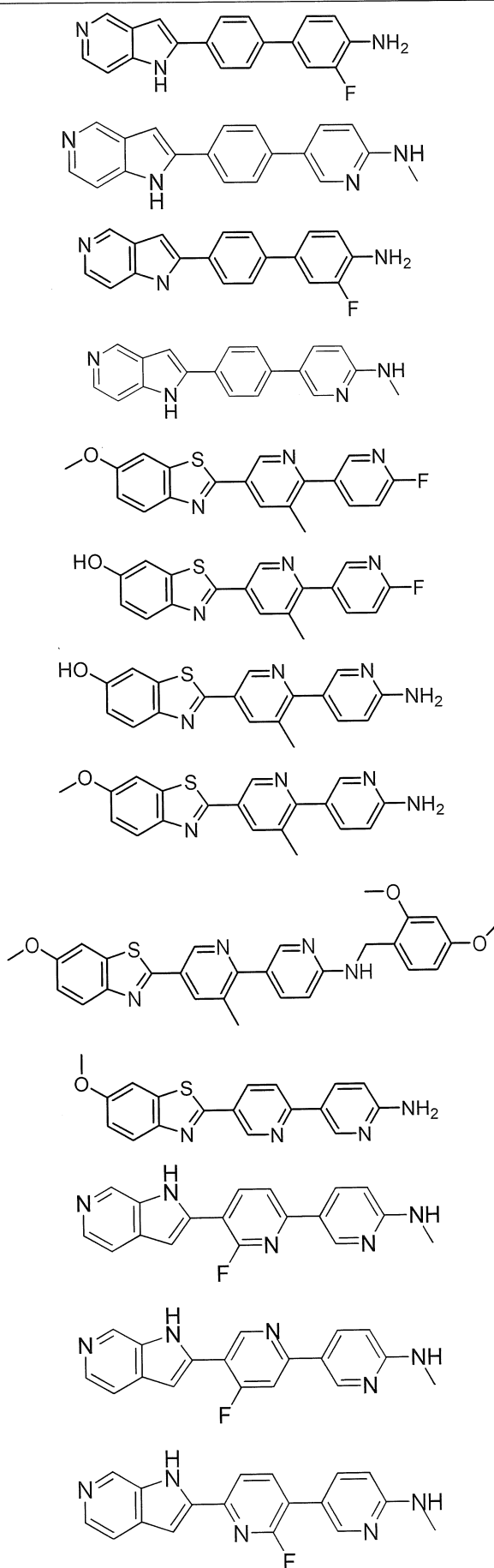


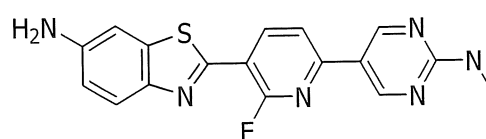
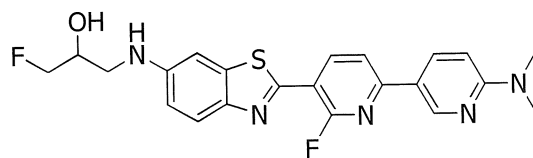
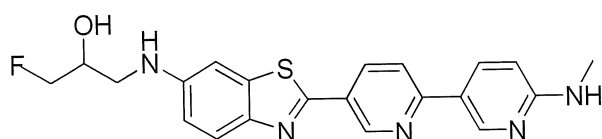
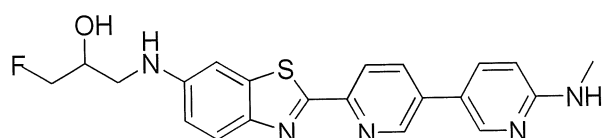
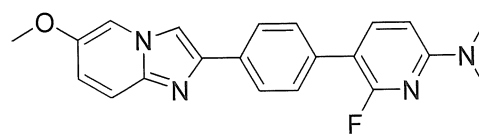
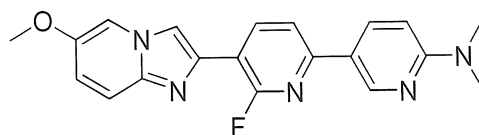
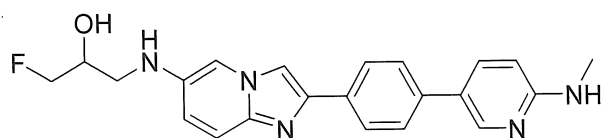
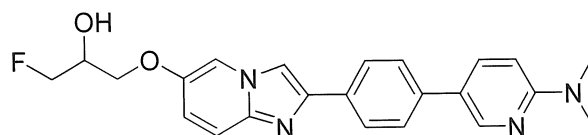
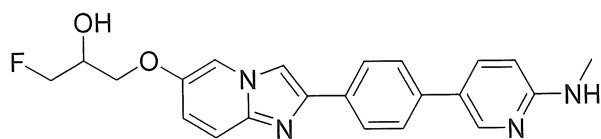
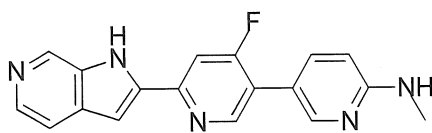


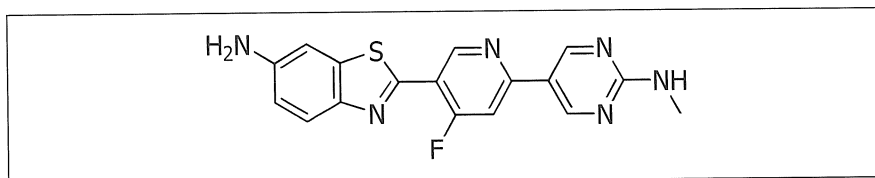




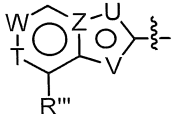






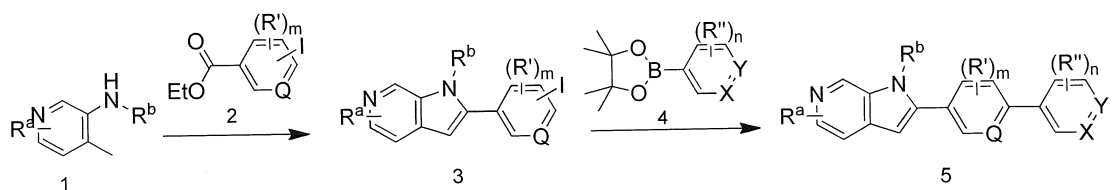


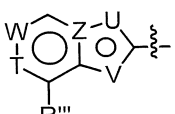
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó,

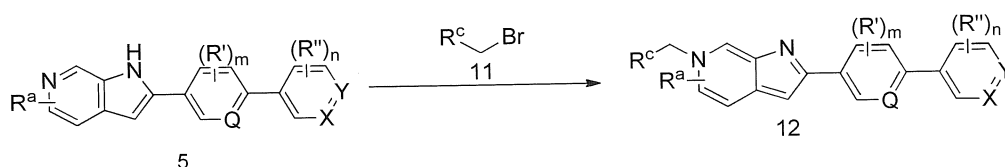
nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I-(a), quy trình này bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất có công thức 1 phản ứng hợp chất có công thức 2 để thu được hợp chất có công thức 3 ở nhiệt độ -78°C trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của bazơ;

(ii) cho hợp chất có công thức 3 thu được từ bước (i) phản ứng với hợp chất có công thức 4 trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác Pd ở nhiệt độ 80°C ;

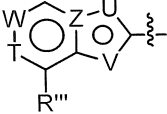
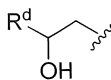


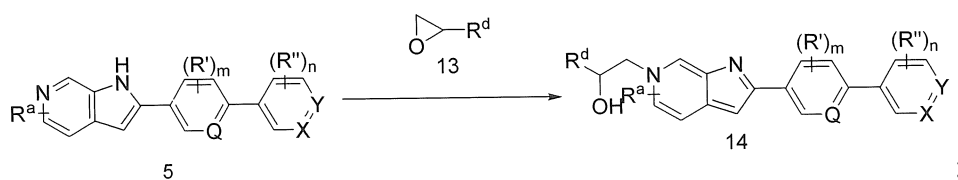
nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I-(b) và R^b là nhóm có công thức $\text{R}^c\text{-}$, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với hợp chất có công thức 11 ở nhiệt độ 60°C trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của bazơ;



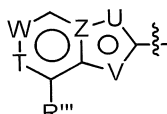
trong đó R^c là H, C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxyacetyl, C_{1-2} alkylacetyl và phenyl, và trong đó nhóm C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxyacetyl, C_{1-2} alkylacetyl và phenyl tùy ý

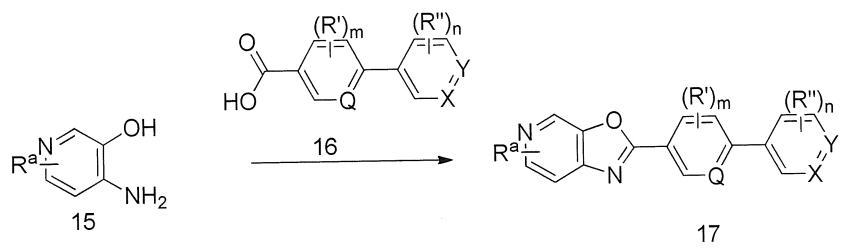
được thế bằng halogen, OH, C₁₋₃ alkoxy, C₃₋₆ heteroxycloalkyloxy hoặc toluensulfonyloxy;

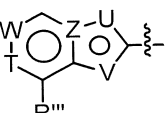
nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I(b) và R^b là nhóm có công thức , quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với hợp chất có công thức 13 ở nhiệt độ 50°C trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của bazơ;

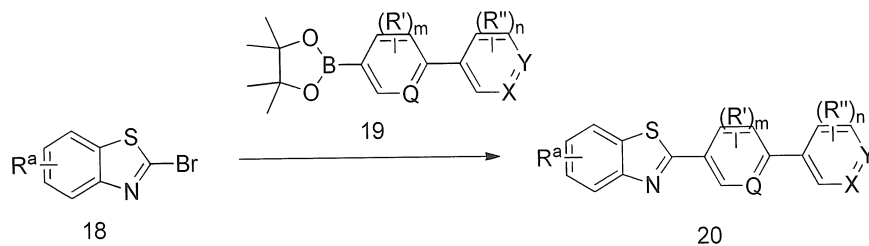


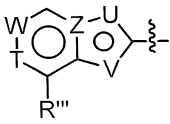
trong đó R^d là H hoặc C₁₋₃ alkyl;

nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I(c) trong đó U là O và Z là N, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 15 phản ứng với hợp chất có công thức 16 ở nhiệt độ 120°C trong axit polyphosphoric (PPA);



nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I(c) trong đó U là S và Z là C, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 18 phản ứng với hợp chất có công thức 19 ở nhiệt độ 90°C trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác Pd;

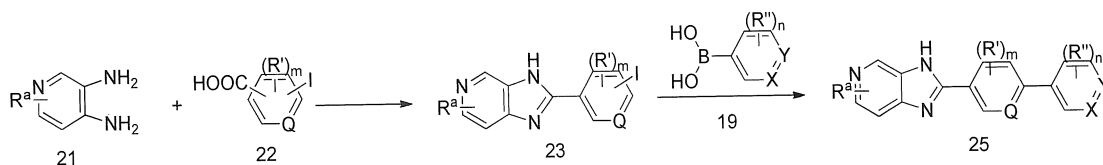


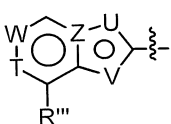
nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I-(c) trong đó U là NH và Z là N,

quy trình này bao gồm bước các bước:

i) cho hợp chất có công thức 21 phản ứng với hợp chất có công thức 22 để tạo ra hợp chất có công thức 23 trong axit polyphosphoric ở nhiệt độ 130°C;

ii) cho hợp chất có công thức 23 thu được từ bước i) phản ứng với hợp chất có công thức 19 để tạo ra hợp chất có công thức 25 trong dung môi hỗn hợp của MeCN và H₂O với sự có mặt của chất xúc tác Pd và bazơ ở nhiệt độ 60°C;



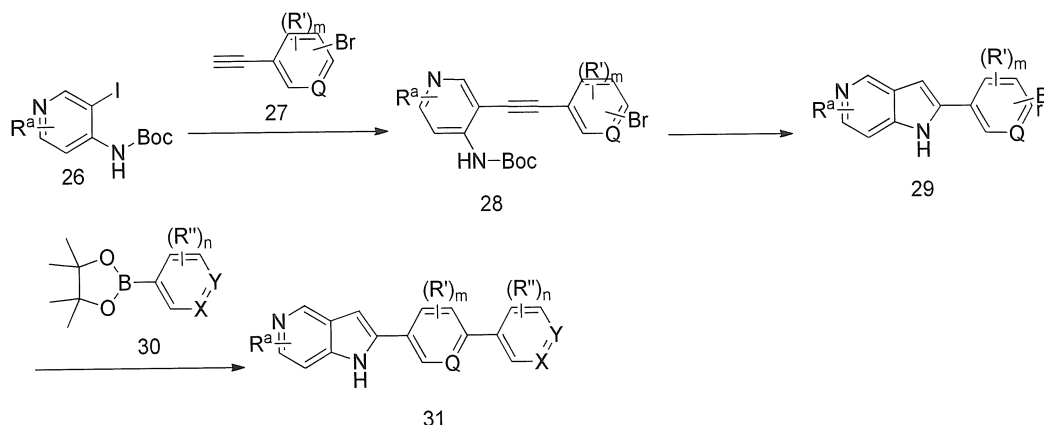
nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I-(d) , trong đó R^b là H, quy trình

này bao gồm các bước:

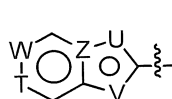
i) cho hợp chất có công thức 26 phản ứng với hợp chất có công thức 27 để tạo ra hợp chất có công thức 28 trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của chất xúc tác Pd, CuI và bazơ hữu cơ ở nhiệt độ trong phòng;

ii) cho hợp chất có công thức 28 thu được từ bước i) phản ứng với DBU để tạo ra hợp chất có công thức 29 trong dung môi hỗn hợp của MeOH và H₂O ở nhiệt độ 80°C;

iii) cho hợp chất có công thức 29 thu được từ bước ii) phản ứng với hợp chất có công thức 30 để tạo ra hợp chất có công thức 31 trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của chất xúc tác Pd và bazơ ở nhiệt độ 80°C;



nếu đơn vị cấu trúc

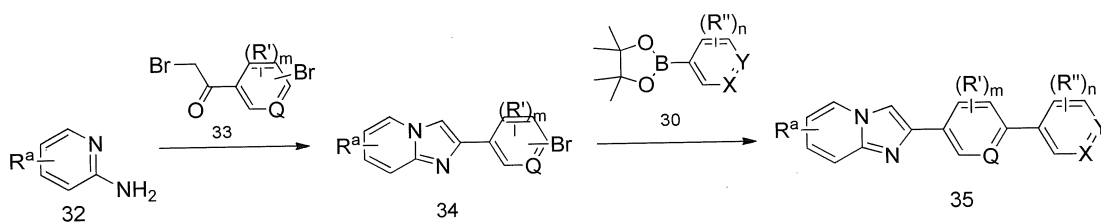


là Công thức I-(e) , quy trình này bao gồm các

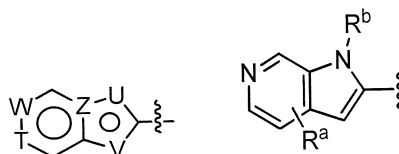
bước:

i) cho hợp chất có công thức 32 phản ứng với hợp chất có công thức 33 để tạo ra hợp chất có công thức 34 trong dung môi rượu với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ 80°C;

ii) cho hợp chất có công thức 34 thu được từ bước i) phản ứng với hợp chất có công thức 30 trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác Pd ở nhiệt độ 80°C;



Tốt hơn nếu quy trình điều chế hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc a dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ được dụng của nó,



nếu đơn vị cấu trúc

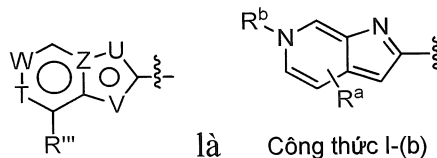
là Công thức I-(a) , quy trình này bao gồm các

bước:

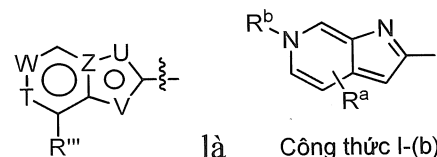
(i) cho hợp chất có công thức 1 phản ứng hợp chất có công thức 2 để tạo ra hợp

chất có công thức 3 ở nhiệt độ -78°C trong THF với sự có mặt của *s*-butyllithi;

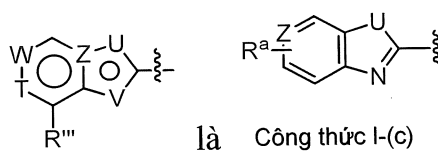
(ii) cho hợp chất có công thức 3 thu được từ bước (i) phản ứng với hợp chất có công thức 4 trong DMF với sự có mặt của Na_2CO_3 và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ở nhiệt độ 80°C ;



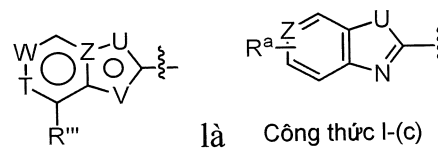
nếu đơn vị cấu trúc là Công thức I-(b) và R^b là nhóm có công thức $\text{R}^c\text{-CH}_2\text{-}$, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với hợp chất có công thức 11 ở nhiệt độ 60°C trong DMF với sự có mặt của Cs_2CO_3 ; trong đó R^c là C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} alkyl halogen hóa;



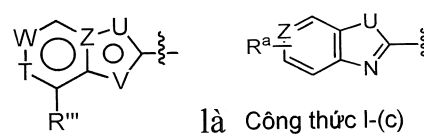
nếu đơn vị cấu trúc là Công thức I-(b) và R^b là nhóm có công thức $\text{R}^d\text{-CH(OH)-}$, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với hợp chất có công thức 13 ở nhiệt độ 50°C DMF với sự có mặt của K_2CO_3 ;



nếu đơn vị cấu trúc là Công thức I-(c) trong đó U là O và Z là N, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 15 phản ứng với hợp chất có công thức 16 ở nhiệt độ 120°C trong axit polyphosphoric (PPA);



nếu đơn vị cấu trúc là Công thức I-(c) trong đó U là S và Z là C, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 18 phản ứng với hợp chất có công thức 19 ở nhiệt độ 90°C trong CH_3CN với sự có mặt của K_2CO_3 và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$;

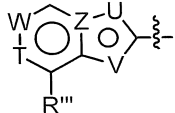


nếu đơn vị cấu trúc là Công thức I-(c) trong đó U là NH và Z là N, quy trình này bao gồm các bước:

i) cho hợp chất có công thức 21 phản ứng với hợp chất có công thức 22 để tạo

ra hợp chất có công thức 23 trong axit polyphosphoric ở nhiệt độ 130°C;

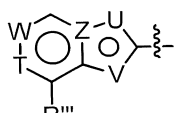
ii) cho hợp chất có công thức 23 thu được từ bước i) phản ứng với hợp chất có công thức 19 để tạo ra hợp chất có công thức 25 trong dung môi hỗn hợp của MeCN và H₂O với sự có mặt của Pd(dppf)Cl₂ và Na₂CO₃ ở nhiệt độ 60°C;

nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I-(d), trong đó R^b là H, quy trình này bao gồm các bước

i) cho hợp chất có công thức 26 phản ứng với hợp chất có công thức 27 để tạo ra hợp chất có công thức 28 trong DMF với sự có mặt của Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI và trietanolamin ở nhiệt độ trong phòng;

ii) cho hợp chất có công thức 28 thu được từ bước i) phản ứng với DBU để tạo ra hợp chất có công thức 29 trong dung môi hỗn hợp của MeOH và H₂O ở nhiệt độ 80°C;

iii) cho hợp chất có công thức 29 thu được từ bước ii) phản ứng với hợp chất có công thức 30 để tạo ra hợp chất có công thức 31 trong DMF với sự có mặt của Pd(PPh₃)₄ và Na₂CO₃ ở nhiệt độ 80°C;

nếu đơn vị cấu trúc  là Công thức I-(e), quy trình này bao gồm các bước:

i) cho hợp chất có công thức 32 phản ứng với hợp chất có công thức 33 để tạo ra hợp chất có công thức 34 trong EtOH với sự có mặt của NaHCO₃ ở nhiệt độ 80°C;

ii) cho hợp chất có công thức 34 thu được từ bước i) phản ứng với hợp chất có công thức 30 trong DMF với sự có mặt của K₂CO₃ và Pd(PPh₃)₄ ở nhiệt độ 80°C.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó, như được mô tả ở đây, và tùy ý tá được được dụng.

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã

biết trong lĩnh vực dược lý. Nói chung, các phương pháp bào chế này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (I) kết hợp với chất mang và/hoặc một hoặc nhiều thành phần phụ trợ khác, và nếu cần và/hoặc nếu muốn, tạo hình và/hoặc bao gói sản phẩm này thành một hoặc nhiều đơn vị liều mong muốn.

Lượng tương đối của hoạt chất, tá dược được dụng, và/hoặc thành phần bổ sung bất kỳ trong dược phẩm của sáng chế sẽ thay đổi, tùy thuộc vào thể trạng, độ tuổi và/hoặc tình trạng bệnh của đối tượng được điều trị và còn phụ thuộc vào đường mà dược phẩm này được sẽ được sử dụng. Ví dụ, dược phẩm có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 100% (theo trọng lượng) .

Các tá dược được dụng được sử dụng để sản xuất dược phẩm theo sáng chế bao gồm các chất pha loãng trợ, chất phân tán và/hoặc chất tạo hạt, chất hoạt động 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 như bơ cacao và sáp dùng cho thuốc đạn, chất tạo màu, chất bao, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, và chất thơm cũng có thể có mặt trong dược phẩm này.

Các chất bảo quản làm ví dụ bao gồm chất chống oxy hóa, chất chelat hóa, chất bảo quản kháng vi sinh vật, chất bảo quản chống nấm, chất bảo quản chứa rượu, chất bảo quản có tính axit, và các chất bảo quản khác. Tốt hơn nếu chất bảo quản là chất chống oxy hóa hoặc chất chelat hóa.

Các chất đệm làm ví dụ bao gồm các dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm phosphat, amoni clorua, canxi cacbonat, canxi clorua, canxi xitrat, canxi glubionat, canxi gluxepat, canxi gluconat, axit D-gluconic, canxi glyxerophosphat, canxi lactat, axit propanoic, canxi levulinat, axit pentanoic, diaxit canxi phosphat, axit phosphoric, canxi phosphat ba lần, canxi hydroxit phosphat, kali axetat, kali clorua, kali gluconat, hỗn hợp kali, diaxit kali phosphat, kali phosphat monobazơ, hỗn hợp kali phosphat, natri axetat, natri bicacbonat, natri clorua, natri xitrat, natri lactat, diaxit natri phosphat, natri phosphat monobazơ, hỗn hợp natri phosphat, trometamin, magie hydroxit, nhôm hydroxit, axit alginic, nước không chứa chất gây sốt, nước muối đẳng trương, dung dịch Ringer, rượu etylic, và hỗn hợp của chúng.

Các dạng liều dùng dạng lỏng để sử dụng qua đường miệng và ngoài đường

tiêu hóa bao gồm nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, xi-rô và cốm ngọt được dùng. Ngoài các hoạt chất, các dạng liều dùng dạng lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ như nước hoặc các dung môi khác, các chất hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các dầu (ví dụ, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu oliu, dầu thầu dầu, và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, các hợp chất polyetylen glycol và este của rượu béo và sorbitan, và các hỗn hợp của chúng. Ngoài các chất pha loãng trợ, các dược phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa các chất phụ trợ như chất thấm ướt, chất nhũ hóa và chất tạo hỗn dịch, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, và chất thơm. Theo một số phương án của dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, các thể liên hợp của sáng chế được trộn với các chất hòa tan như Cremophor™, rượu, dầu, dầu được cải biến, glycol, polysorbat, xyclodextrin, polyme, và các hỗn hợp của chúng.

Các dạng liều rắn để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt. Trong các dạng liều rắn này, hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng trợ như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc (a) các chất độn hoặc chất kéo dài mạch như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silicic, (b) các chất kết dính, ví dụ như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidinon, sucroza, và acaxia, (c) các chất làm ẩm như glyxerol, (d) các chất gây rã như aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số hợp chất silicat, và natri cacbonat, (e) các chất làm chậm hòa tan như parafin, (f) các chất làm gia tăng mức độ hấp thu như các hợp chất amoni bậc bốn, (g) các chất thấm ướt, ví dụ như rượu xetyl và glyxerol monostearat, (h) các chất hấp thụ như kaolin và đất sét bentonit, và (i) các chất làm trơn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, các hợp chất polyetylen dạng rắn, natri lauryl sulfat, và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén, và viên tròn, dạng liều này có thể chứa chất đệm.

Hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, như được mô tả ở đây, có thể gắn kết với các khối kết tụ Tau và hỗ trợ trong việc định xác lượng Tau kết tụ có mặt mà lượng này có thể có tương quan với giai đoạn của bệnh AD.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dung, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó trong việc phát hiện sự kết tụ Tau *in vitro*, *ex vivo*, và *in vivo*.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dung, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó trong việc sản xuất chất để chụp ảnh sự kết tụ của Tau.

Sáng chế cũng đề xuất (a) dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế được mô tả ở đây; và (b) mô tả việc sử dụng dược phẩm này trong việc sản xuất chất để chụp ảnh hoặc thuốc điều trị các rối loạn thần kinh như bệnh Alzheimer.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sử dụng các hợp chất và dược phẩm của sáng chế để chụp ảnh protein tau tích tụ trong não.

Sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng các hợp chất và dược phẩm của sáng chế để phát hiện các rối loạn thần kinh có liên quan đến protein tau đã tích tụ, như bệnh Alzheimer (AD).

Sáng chế còn mô tả phương pháp phát hiện sự kết tụ tau. Phương pháp chụp ảnh này có thể được thực hiện bằng các phương pháp chụp ảnh phân tử như phương pháp chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (PET), phương pháp xác định bằng kính hiển vi huỳnh quang, phương pháp chụp ảnh bằng đa photon, phương pháp chụp ảnh bằng hai photon, phương pháp chụp ảnh huỳnh quang hồng ngoại gần, phương pháp chụp phóng xạ bản thân, và phương pháp chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography: SPECT). Ngoài ra, phương pháp chụp ảnh này bao gồm phương pháp chụp ảnh *in vitro*, *ex vivo*, và *in vivo*.

Phương pháp chụp ảnh bao gồm các bước: cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ và phát hiện hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế ở đối tượng này. Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện sự kết tụ Tau *in vitro* hoặc *in vivo* bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, như được mô tả ở đây. Do đó, sáng chế tạo ra công cụ hữu ích để phát hiện và chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer. Sáng chế cũng đề xuất công cụ hữu ích để theo dõi sự tiến triển của bệnh Alzheimer và hiệu

quả điều trị.

Phương pháp chụp ảnh Tau bao gồm các bước:

(a) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của (i) hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dung, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó, hoặc (ii) được phẩm của sáng chế; và

(b) chụp ảnh não của đối tượng này.

Tốt hơn nếu phương pháp chụp ảnh bao gồm các bước (a) cho đối tượng sử dụng hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế như được xác định ở đây; (b) để cho hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế gắn kết với Tau ở đối tượng này; (c) phát hiện các tín hiệu được phát ra bởi chất đồng vị phóng xạ trong hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ đã gắn kết của sáng chế nêu trên; (d) tạo ra hình ảnh thể hiện vị trí và/hoặc mức độ tín hiệu nêu trên; và (e) xác định sự phân bố và mức độ kết tụ của Tau trong đối tượng nêu trên.

Tốt hơn nếu bước "sử dụng" hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế được tiến hành bằng cách sử dụng ngoài đường tiêu hóa, và tốt nhất là sử dụng qua đường trong tĩnh mạch. Đường trong tĩnh mạch này là đường hữu hiệu nhất để cung cấp hợp chất cho toàn bộ cơ thể của đối tượng. Việc sử dụng qua đường trong tĩnh mạch không cần sự can thiệp vật lý đáng kể cũng như không gây nguy cơ sức khỏe đáng kể cho đối tượng. Tốt hơn nếu hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế được sử dụng dưới dạng được phẩm phóng xạ của sáng chế, như được xác định ở đây. Không cần phải định nghĩa đầy đủ bước sử dụng này của phương pháp chụp ảnh theo sáng chế. Theo đó, phương pháp chụp ảnh theo sáng chế cũng có thể được hiểu là bao gồm các bước từ (b) đến (e) đã xác định trên đây được tiến hành cho đối tượng đã được cho sử dụng hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ từ trước đó.

Sau bước sử dụng và trước bước phát hiện, hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế được để cho gắn kết với khối kết tụ Tau. Ví dụ, khi đối tượng là động vật có vú, hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế sẽ di chuyển linh hoạt trong cơ thể của động vật có vú này để tiếp xúc với các mô khác nhau trong đó. Khi hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế

tiếp xúc với khối kết tụ Tau, nó sẽ gắn kết với khối kết tụ Tau này.

Bước "phát hiện" của phương pháp theo sáng chế là bước phát hiện các tín hiệu được phát ra bởi chất đồng vị phóng xạ có mặt hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của sáng chế bằng thiết bị phát hiện nhạy với tín hiệu nêu trên, ví dụ, camera của PET. Bước phát hiện này cũng có thể được hiểu là thu thập dữ liệu tín hiệu.

Bước "tạo ra hình ảnh" của phương pháp theo sáng chế được tiến hành bằng máy tính sử dụng thuật toán tái thiết lập dữ liệu tín hiệu thu được để tạo ra tập dữ liệu. Sau đó, tập dữ liệu này được xử lý để tạo ra hình ảnh thể hiện vị trí và/hoặc mức độ tín hiệu được phát ra bởi chất đồng vị phóng xạ. Các tín hiệu phát ra có tương quan trực tiếp với lượng enzym hoặc mô tân sinh sao cho bước "xác định" có thể được thực hiện bằng cách đánh giá hình ảnh thu được.

Thuật ngữ "đối tượng" của sáng chế có thể là người hoặc động vật bất kỳ. Tốt hơn nếu đối tượng của sáng chế là động vật có vú. Tốt nhất nếu đối tượng nêu trên là cơ thể động vật có vú nguyên vẹn *in vivo*. Theo phương án được ưu tiên đặc biệt, đối tượng của sáng chế là người.

Cụm từ "tình trạng bệnh có liên quan đến sự kết tụ Tau" có thể là bệnh suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (mild cognitive impairment: MCI), bệnh sa sút trí tuệ hoặc bệnh Alzheimer.

Lượng dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị và dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất để sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày cho người trưởng thành có trọng lượng 70kg có thể chứa hợp chất này với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001mg đến khoảng 3000mg, từ khoảng 0,0001mg đến khoảng 2000mg, từ khoảng 0,0001mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 0,001mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 0,01mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 0,1mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 100mg, từ khoảng 10mg đến khoảng 1000mg, hoặc từ khoảng 100mg đến khoảng 1000mg, trong mỗi dạng liều đơn vị.

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị và dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ được dùng của nó có thể ở mức liều dùng mỗi ngày đủ để cung cấp từ khoảng 0,001mg/kg đến khoảng 100mg/kg, từ khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 50mg/kg, tốt hơn là từ khoảng 0,1mg/kg

đến khoảng 40mg/kg, tốt hơn là từ khoảng 0,5mg/kg đến khoảng 30mg/kg, từ khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 10mg/kg, từ khoảng 0,1mg/kg đến khoảng 10mg/kg, và tốt hơn nữa là từ khoảng 1mg/kg đến khoảng 25mg/kg trọng lượng cơ thể của đối tượng, một hoặc nhiều lần mỗi ngày, để thu được hiệu quả điều trị mong muốn.

Cần hiểu rằng các khoảng liều dùng được mô tả ở đây cung cấp hướng dẫn sử dụng dược phẩm theo sáng chế cho người trưởng thành. Liều được sử dụng, ví dụ, cho trẻ em hoặc thanh thiếu niên có thể được xác định bởi bác sĩ thực hành hoặc người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể thấp hơn hoặc bằng liều được sử dụng cho người trưởng thành.

Sáng chế cũng đề xuất kit (ví dụ, gói dược phẩm). Kit theo sáng chế có thể hữu ích để phát hiện sự kết tụ Tau. Kit theo sáng chế có thể chứa dược phẩm của sáng chế hoặc hợp chất heteroaryl có công thức (I), hoặc muối, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị và dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ được dùng của nó, và đồ chứa (ví dụ, lọ nhỏ, ống tiêm, chai, bơm tiêm, và/hoặc gói phân phối, hoặc đồ chứa thích hợp khác). Theo một số phương án, kit theo sáng chế có thể còn tùy ý bao gồm đồ chứa thứ hai để đựng tá dược được dùng để pha loãng hoặc tạo hỗn dịch của dược phẩm theo sáng chế hoặc hợp chất heteroaryl có công thức (I), hoặc muối được dùng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế hoặc hợp chất heteroaryl có công thức (I), hoặc muối được dùng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó được đựng trong đồ chứa và đồ chứa thứ hai được kết hợp để tạo ra một dạng liều đơn vị.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kit bao gồm đồ chứa thứ nhất để đựng hợp chất heteroaryl được mô tả ở đây, hoặc muối được dùng, solvat, hydrat, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, hoặc dược phẩm chứa chúng. Tốt hơn nếu kit theo sáng chế bao gồm đồ chứa thứ nhất để đựng hợp chất heteroaryl được mô tả ở đây, hoặc muối được dùng của nó, hoặc dược phẩm chứa chúng. Kit này hữu ích trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng. Tốt hơn nếu kit còn có các hướng dẫn sử dụng hợp chất, hoặc muối, solvat, hydrat được dùng của nó, hoặc dược phẩm chứa chúng, cho đối

tượng để xác định lượng Tau kết tụ có mặt, lượng này có thể có tương quan với giai đoạn của bệnh AD.

Các định nghĩa hóa học

Các định nghĩa về nhóm chức và thuật ngữ hóa học cụ thể được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover, và các nhóm chức cụ thể thường được định nghĩa như được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra, các nguyên lý chung của hóa học hữu cơ, cũng như các gốc chức năng cụ thể và khả năng phản ứng được mô tả trong tài liệu: Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, 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, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và do đó có thể tồn tại ở nhiều dạng chất đồng phân khác nhau, ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, các hợp chất được mô tả ở đây có thể ở dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân hình học riêng biệt, hoặc có thể ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, bao gồm cả hỗn hợp racemic và hỗn hợp được làm giàu về một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các chất đồng phân có thể được tách ra khỏi hỗn hợp bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm phương pháp sắc ký lỏng ở áp suất cao (high pressure liquid chromatography: (HPLC) không đối xứng và phương pháp tạo ra và kết tinh các muối không đối xứng; hoặc các chất đồng phân được ưu tiên có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp không đối xứng. Ví dụ, xem tài liệu: Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); và Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 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 làm chất đồng phân riêng biệt gần như không chứa các chất đồng phân khác, và theo cách khác, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân khác nhau.

Khi một khoảng giá trị được liệt kê, khoảng này được dự định là bao gồm mỗi giá trị và khoảng nhỏ hơn nằm trong khoảng này. Ví dụ, “C₁₋₆” được dự định bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, và C₅₋₆.

Thuật ngữ “alkyl” để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ định. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₁₋₆ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon (“C₁₋₅ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (“C₁₋₄ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon (“C₁₋₃ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon (“C₁₋₂ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 nguyên tử cacbon (“C₁ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₂₋₆ alkyl”). Các ví dụ về nhóm C₁₋₆ alkyl bao gồm metyl (C₁), etyl (C₂), *n*-propyl (C₃), *iso*-propyl (C₃), *n*-butyl (C₄), *tert*-butyl (C₄), *sec*-butyl (C₄), *iso*-butyl (C₄), *n*-pentyl (C₅), 3-pentanyl (C₅), amyl (C₅), neopentyl (C₅), 3-metyl-2-butanyl (C₅), amyl bậc ba (C₅), và *n*-hexyl (C₆).

Thuật ngữ nhóm “heteroxyclo” để chỉ gốc của hệ vòng thơm hoặc hệ vòng không thơm có từ 3 đến 10 cạnh hoặc có số lượng nguyên tử cacbon trong vòng được chỉ định (như có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng) và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (“C₂₋₆ heteroxyclo”). Trong các nhóm heteroxyclo chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, theo hóa trị cho phép. Nhóm heteroxyclo có thể là hệ vòng đơn (“heteroxyclo có một vòng”) hoặc hệ vòng ngưng tụ, hệ vòng có liên kết cầu hoặc hệ vòng xoắn như hệ có hai vòng (“heteroxyclo có hai vòng”), và có thể no hoặc không no một phần. Các hệ vòng heteroxyclo có hai vòng có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong một hoặc cả hai vòng. Thuật ngữ nhóm “heteroxyclo” cũng bao gồm các hệ vòng trong đó vòng dị vòng, như được định nghĩa trên đây, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm

vòng cacbon, trong đó điểm gắn ở trên hệ vòng cacbon hoặc vòng dị vòng, hoặc các hệ vòng trong đó vòng dị vòng, như được định nghĩa trên đây, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn ở trên vòng dị vòng, và trong các trường hợp này, số lượng cạnh trong vòng tiếp tục thể hiện số lượng các cạnh trong vòng trong hệ vòng dị vòng.

Theo một số phương án, nhóm heteroxyclo là hệ vòng thơm hoặc hệ vòng không thơm có từ 5 đến 10 cạnh có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ định và có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, nhóm heteroxyclo là hệ vòng thơm hoặc hệ vòng không thơm có từ 5 đến 6 cạnh có số lượng nguyên tử cacbon trong vòng được chỉ định và có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (“heteroxyclo có từ 5 đến 6 cạnh”). Theo một số phương án, heteroxyclo có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclo có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclo có từ 5 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Các nhóm heteroxyclo có 3 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azirdinyl, oxiranyl, và thiorenlyl. Các nhóm heteroxyclo có 4 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidiny, oxetanyl, và thietanyl. Các nhóm heteroxyclo có 5 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydrothiophenyl, pyrrolidinyl, dihydropyrollyl, và pyrrolyl-2,5-dion. Các nhóm heteroxyclo có 5 cạnh làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxolanyl, oxasulfuranyl, disulfuranyl, và oxazolidin-2-on. Các nhóm heteroxyclo có 5 cạnh làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triazolinyl, oxadiazolinyl, và thiadiazolinyl. Các nhóm heteroxyclo có 6 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piperidinyl, tetrahydropyranlyl, dihydropyridinyl, và thianyl. Các nhóm heteroxyclo có 6 cạnh làm

ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piperazinyl, morpholinyl, dithianyl, và dioxanyl. Các nhóm heteroxyclo có 6 cạnh làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triazinanyl. Các nhóm heteroxyclo có 7 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azepanyl, oxepanyl, và thiepanyl. Các nhóm heteroxyclo có 8 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azocanyl, oxecanyl, và thiocanyl. Các nhóm heteroxyclo có 5 cạnh làm ví dụ được ngưng tụ với vòng C₆ aryl (còn được gọi ở đây là nhân dị vòng có hai vòng ở vị trí 5,6) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, indolinyl, isoindolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, benzoxazolinonyl, và nhóm tương tự. Các nhóm heteroxyclo có 6 cạnh làm ví dụ được ngưng tụ với vòng aryl (còn được gọi ở đây là nhân dị vòng có hai vòng ở vị trí 6,6) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “no một phần” để chỉ nhóm chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba. Hệ vòng “no một phần” còn được dự định bao gồm các vòng có nhiều vị trí không no. Tương tự, thuật ngữ “no” để chỉ nhóm không chứa liên kết đôi hoặc liên kết ba, nghĩa là nhóm chứa tất cả các liên kết đơn.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tùy ý được thế” để chỉ gốc được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” để chỉ flo (flo, -F), clo (clo, -Cl), brom (bromo, -Br), hoặc iot (iodo, -I).

Thuật ngữ “được halogen hóa” để chỉ nhóm thế được thế bằng nguyên tử halogen.

Các nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế theo hóa trị cho phép, và bao gồm các nguyên tử nitơ bậc một, bậc hai, bậc ba, và bậc bốn. Các nhóm thế chứa nguyên tử nitơ làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydro, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ perhaloalkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ carboxyclyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, C₆₋₁₄ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 14

cạnh, hoặc hai nhóm R^{cc} cùng nhau gắn với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd} . Các nhóm bảo vệ nitơ là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm được mô tả trong tài liệu: *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo.

trong mỗi trường hợp, nhóm R^{aa} độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{aa} được gắn để tạo thành nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd} ;

trong mỗi trường hợp, nhóm R^{bb} độc lập được chọn từ hydro, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{bb} được gắn với nhau để tạo thành vòng heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd} ;

trong mỗi trường hợp, nhóm R^{cc} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{cc} được gắn với nhau để tạo thành vòng heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd} ;

trong mỗi trường hợp, nhóm R^{dd} độc lập được chọn từ halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$,

$-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SSR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$,
 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$,
 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{Osi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$,
 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10}
 carboxyclyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10
 cạnh, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và
 heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg} , hoặc hai nhóm thế R^{dd}
 có thể được gắn với nhau để tạo thành nhóm $=\text{O}$ hoặc $=\text{S}$;

trong mỗi trường hợp, nhóm R^{ee} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6}
 perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có
 từ 3 đến 10 cạnh, và heteroaryl có từ 3 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl,
 alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3,
 4, hoặc 5 nhóm R^{gg} ;

trong mỗi trường hợp, nhóm R^{ff} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}
 perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 10
 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc hai nhóm R^{ff} được gắn với
 nhau để tạo thành vòng heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có từ 5
 đến 14 cạnh, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl,
 aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg} ; và

trong mỗi trường hợp, nhóm R^{gg} độc lập là halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$,
 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ alkyl, $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_3^+\text{X}^-$,
 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_2^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}$ alkyl)(C_{1-6} alkyl),
 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{SH}$, $-\text{SC}_{1-6}$ alkyl, $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$
 alkyl), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$ alkyl),
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alkyl),
 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_2$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}$
 alkyl), $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alkyl),

$-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-OC(NH)NH_2$,
 $-NHC(NH)N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NH SO_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-SO_2N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$,
 $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6} \text{ alkyl}$, $-SO_2OC_{1-6} \text{ alkyl}$, $-OSO_2C_{1-6} \text{ alkyl}$,
 $-SOC_{1-6} \text{ alkyl}$, $-Si(C_{1-6} \text{ alkyl})_3$, $-O Si(C_{1-6} \text{ alkyl})_3$, $-C(=S)N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$,
 $C(=S)NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-C(=S)SC_{1-6} \text{ alkyl}$,
 $-SC(=S)SC_{1-6} \text{ alkyl}$, $-P(=O)_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-P(=O)(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $-OP(=O)(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$,
 $-OP(=O)(OC_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $C_{1-6} \text{ perhaloalkyl}$, $C_{2-6} \text{ alkenyl}$, $C_{2-6} \text{ alkynyl}$, $C_{3-10} \text{ carboxycyl}$,
 $C_{6-10} \text{ aryl}$, heteroxycyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; hoặc hai nhóm R^{eg} có thể được gắn với nhau để tạo thành nhóm $=O$ hoặc $=S$;
 trong đó X^- là ion đối.

Ví dụ, các nhóm bảo vệ nitơ như nhóm amit (ví dụ, $-C(=O)R^{aa}$) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, formamit, axetamit, cloaxetamit, tricloaxetamit, trifloaxetamit, phenylaxetamit, 3-phenylpropanamit, picolinamit, 3-pyridylcarboxamit, dẫn xuất *N*-benzoylphenylalanyl, benzamit, *p*-phenylbenzamit, *o*-nitrophenylaxetamit, *o*-nitrophenoxyaxetamit, axetoaxetamit, (*N'*-dithiobenzyloxyaxylamino)axetamit, 3-(*p*-hydroxyphenyl)propanamit, 3-(*o*-nitrophenyl)propanamit, 2-metyl-2-(*o*-nitrophenoxy)propanamit, 2-metyl-2-(*o*-phenylazophenoxy)propanamit, 4-clobutanamit, 3-metyl-3-nitrobutanamit, *o*-nitroxinamit, dẫn xuất *N*-axetylmethionin, *o*-nitrobenzamit, và *o*-(benzoyloxymetyl)benzamit.

Các nhóm bảo vệ nitơ như các nhóm carbamat (ví dụ, $-C(=O)OR^{aa}$) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl carbamat, etyl carbamat, 9-florenylmetyl carbamat (Fmoc), 9-(2-sulfo)florenylmetyl carbamat, 9-(2,7-dibromo)florenylmetyl carbamat, 2,7-di-*t*-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]metyl carbamat (DBD-Tmoc), 4-metoxypheanaxyl carbamat (Phenoc), 2,2,2-tricloetyl carbamat (Troc), 2-trimetylsilyl etyl carbamat (Teoc), 2-phenyletyl carbamat (hZ), 1-(1-Adamantyl)-1-metyletyl (Adpoc), 1,1-dimetyl-2-haloetyl carbamat, 1,1-dimetyl-2,2-dibromoetyl carbamat (DB-*t*-BOC), 1,1-dimetyl-2,2,2-tricloetyl carbamat (TCBOC), 1-metyl-1-(4-biphenyl)etyl carbamat (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butylphenyl)-1-metyletyl carbamat (*t*-Bumeoc), 2-(2'- và 4'-pyridyl)etyl carbamat (Pyoc), 2-(*N,N*-dixyclohexylcarboxamido)etyl carbamat,

t-butyl carbamat (BOC), 1-adamantyl carbamat (Adoc), vinyl carbamat (Voc), alyl carbamat (Alloc), 1-isopropylallyl carbamat (Ipaoc), xnamyl carbamat (Coc), 4-nitroxinamyl carbamat (Noc), 8-quinolyl carbamat, *N*-hydroxypiperidinyl carbamat, alkylidithio carbamat, benzyl carbamat (Cbz), *p*-metoxybenzyl carbamat (Moz), *p*-nitobenzyl carbamat, *p*-bromobenzyl carbamat, *p*-clobenzyl carbamat, 2,4-diclobenzyl carbamat, 4-metylsulfinylbenzyl carbamat (Msz), 9-anthrylmetyl carbamat, diphenylmetyl carbamat, 2-metylthioetyl carbamat, 2-metylsulfonyletyl carbamat, 2-(*p*-toluenesulfonyl)etyl carbamat, [2-(1,3-dithianyl)]metyl carbamat (Dmoc), 4-metylthiophenyl carbamat (Mtpc), 2,4-dimetylthiophenyl carbamat (Bmpc), 2-phosphonioetyl carbamat (Peoc), 2-triphenylphosphonioisopropyl carbamat (Ppoc), 1,1-dimetyl-2-xyanoetyl carbamat, *m*-clo-*p*-axyloxybenzyl carbamat, *p*-(dihydroxyboryl)benzyl carbamat, 5-benzisoxazolylmetyl carbamat, 2-(triflometyl)-6-chromonylmetyl carbamat (Tcroc), *m*-nitrophenyl carbamat, 3,5-dimetoxybenzyl carbamat, *o*-nitrobenzyl carbamat, 3,4-dimetoxy-6-nitrobenzyl carbamat, phenyl(*o*-nitrophenyl)metyl carbamat, *t*-amyl carbamat, *S*-benzyl thiocarbamat, *p*-xyanobenzyl carbamat, xyclobutyl carbamat, xyclohexyl carbamat, xyclopentyl carbamat, xyclopropylmetyl carbamat, *p*-dexycloxybenzyl carbamat, 2,2-dimetoxyaxylvinyl carbamat, *o*-(*N,N*-dimetylcarboxamido)benzyl carbamat, 1,1-dimetyl-3-(*N,N*-dimetylcarboxamido)propyl carbamat, 1,1-dimetylpropynyl carbamat, di(2-pyridyl)metyl carbamat, 2-furanylmetyl carbamat, 2-iodoetyl carbamat, isoborynl carbamat, isobutyl carbamat, isonicotinyl carbamat, *p*-(*p'*-metoxyphenylazo)benzyl carbamat, 1-metylxcyclobutyl carbamat, 1-metylxcyclohexyl carbamat, 1-metyl-1-xyclopropylmetyl carbamat, 1-metyl-1-(3,5-dimetoxyphenyl)etyl carbamat, 1-metyl-1-(*p*-phenylazophenyl)etyl carbamat, 1-metyl-1-phenyleetyl carbamat, 1-metyl-1-(4-pyridyl)etyl carbamat, phenyl carbamat, *p*-(phenylazo)benzyl carbamat, 2,4,6-tri-*t*-butylphenyl carbamat, 4-(trimetylamonil)benzyl carbamat, và 2,4,6-trimetylbenzyl carbamat.

Các nhóm bảo vệ nitơ như nhóm sulfonamit (ví dụ, $-S(=O)_2R^{aa}$) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *p*-toluensulfonamit (Ts), benzensulfonamit, 2,3,6-trimetyl-4-metoxybenzensulfonamit (Mtr), 2,4,6-trimetoxybenzensulfonamit

(Mtb), 2,6-dimetyl-4-metoxysulfonamid (Pme),
 2,3,5,6-tetrametyl-4-metoxysulfonamid (Mte), 4-metoxysulfonamid
 (Mbs), 2,4,6-trimetylbenzensulfonamid (Mts),
 2,6-dimetoxy-4-metylbenzensulfonamid (iMds),
 2,2,5,7,8-pentametylchroman-6-sulfonamid (Pmc), metansulfonamid (Ms),
 β -trimetylsilyletansulfonamid (SES), 9-anthraxensulfonamid,
 4-(4',8'-dimetoxynaphthylmetyl)benzensulfonamid (DNMBS), benzylsulfonamid,
 triflometylsulfonamid, và phenaxylsulfonamid.

Các nhóm bảo vệ nitơ khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dẫn xuất
 phenothiazinyl-(10)-axyl, dẫn xuất *N'*-*p*-toluensulfonylaminoaxyl, dẫn xuất
N'-phenylaminothioaxyl, dẫn xuất *N*-benzoylphenylalanyl, dẫn xuất
N-axetylmethionin, 4,5-diphenyl-3-oxazolin-2-on, *N*-phthalimit,
N-dithiasucxinimit (Dts), *N*-2,3-diphenylmaleimit, *N*-2,5-dimetylpyrol, sản phẩm
 cộng *N*-1,1,4,4-tetrametyldisilylazaxyclopentan (STABASE),
 1,3-dimetyl-1,3,5-triazaxyclohexan-2-on được thế ở vị trí 5,
 1,3-dibenzyl-1,3,5-triazaxyclohexan-2-on được thế ở vị trí 5,
 3,5-dinitro-4-hydroxyl, *N*-metylamin được thế ở vị trí 1, *N*-alylamin,
N-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metylamin (SEM), *N*-3-axetoxypopylamin,
N-(1-isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrollin-3-yl)amin, các muối amoni bậc bốn,
N-benzylamin, *N*-di(4-metoxyphenyl)metylamin, *N*-5-dibenzosuberylamin,
N-triphenylmetylamin (Tr), *N*-[(4-metoxyphenyl)diphenylmetyl]amin (MMTr),
N-9-phenylfloreanylamin (PhF), *N*-2,7-diclo-9-floreanylmetylenamin,
N-feroxenylmetylamin (Fcm), *N*-2-picolylamino *N'*-oxit,
N-1,1-dimetylthiometylenamin, *N*-benzylidenamin, *N*-*p*-metoxybenzylidenamin,
N-diphenylmetylenamin, *N*-[(2-pyridyl)mesityl]metylenamin,
N-(*N'*,*N'*-dimetylaminometylen)amin, *N,N'*-isopropylidendiamin,
N-*p*-nitrobenzylidenamin, *N*-salixylidenamin, *N*-5-closalixylidenamin,
N-(5-clo-2-hydroxyphenyl)phenylmetylenamin, *N*-xyclohexylidenamin,
N-(5,5-dimetyl-3-oxo-1-xyclohexenyl)amin, dẫn xuất *N*-boran, dẫn xuất axit

N-diphenylborinic, *N*-[phenyl(pentaaxylcrom- hoặc vonfram)axyl]amin, *N*-đồng chelat, *N*-kẽm chelat, *N*-nitroamin, *N*-nitrosoamin, amin *N*-oxit, diphenylphosphinamit (Dpp), dimetylthiophosphinamit (Mpt), diphenylthiophosphinamit (Ppt), dialkyl phosphoramidat, dibenzyl phosphoramidat, diphenyl phosphoramidat, benzensulfenamit, *o*-nitrobenzensulfenamit (Nps), 2,4-dinitrobenzensulfenamit, pentaclobenzensulfenamit, 2-nitro-4-metoxibenzensulfenamit, triphenylmetylsulfenamit, và 3-nitropyridinsulfenamit (Npys).

Thuật ngữ “muối được dụng” để chỉ muối không có hại cho động vật có vú, đặc biệt là người. Các muối được dụng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ không độc, bao gồm cả các axit vô cơ hoặc bazơ vô cơ, hoặc các axit hữu cơ hoặc bazơ hữu cơ. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm các muối kim loại được tạo ra với nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm, v.v, và các muối hữu cơ được tạo ra với lysin, *N*, *N'*-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (*N*-metylglucamin), procain, v.v.. Ngoài ra, các muối được dụng chứa muối cộng axit và muối cộng bazơ.

Thuật ngữ “chất mang được dụng” để chỉ các chất, hỗn hợp hoặc chất dẫn thuốc được dụng như dung dịch nước muối sinh lý, chất độn dạng lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, dung môi, hoặc chất bao nang. Ví dụ về các chất mang được dụng bao gồm nước, nước muối, nước muối sinh lý hoặc nước muối đệm phosphat (phosphate buffered saline: PBS), dung dịch natri clorua dùng để tiêm, dung dịch Ringer dùng để tiêm, dung dịch dextroza đẳng trương dùng để tiêm, dung dịch nước vô khuẩn dùng để tiêm, dextroza, và dung dịch lactat Ringer dùng để tiêm.

Thuật ngữ “liều hữu hiệu” để chỉ lượng hợp chất hoặc hỗn hợp sẽ có hiệu quả được hướng đích. Ví dụ, theo một số phương án, lượng hữu hiệu có thể để chỉ lượng hợp chất hoặc hỗn hợp sẽ cho phép chụp ảnh tau.

Thuật ngữ “solvat” để chỉ dung môi chứa hợp chất được tạo ra bằng cách kết hợp một hoặc nhiều phân tử dung môi vào hợp chất của sáng chế. Các hợp chất solvat bao gồm, ví dụ, monosolvat, disolvat, trisolvat, và tetrasolvat. Ngoài ra, các hợp chất solvat bao gồm cả hợp chất hydrat. Thuật ngữ hợp chất “hydrat” để chỉ hợp chất còn chứa lượng theo hệ số tỷ lượng hoặc lượng không theo hệ số tỷ lượng của nước được

gắn kết bằng lực liên kết không cộng trị giữa các phân tử, hoặc muối của nó. Các hợp chất hydrat bao gồm monohydrat, dihydrat, trihydrat, và tetrahydrat.

Thuật ngữ “điều trị” để chỉ việc làm giảm hoặc thuyên giảm diễn biến, mức độ nặng và/hoặc khoảng thời gian mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh. Thuật ngữ “phòng ngừa” để chỉ việc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc làm cho bệnh hoặc tình trạng bệnh định trước xấu đi, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng.

Thuật ngữ “chụp ảnh tau” để chỉ việc chụp ảnh protein tau tích tụ trong não. Việc chụp ảnh này có thể được thực hiện bằng phương pháp chụp cắt lớp bằng bức xạ positron, phương pháp xác định bằng kính hiển vi quang học, phương pháp chụp ảnh bằng đa photon, phương pháp chụp ảnh bằng hai photon, phương pháp chụp ảnh bằng huỳnh quang hồng ngoại gần, phương pháp chụp phóng xạ bản thân, và phương pháp chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (SPECT).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án của sáng chế sẽ được mô tả dưới đây. Các phương án này được mô tả chỉ để giúp hiểu rõ hơn các điểm yêu cầu bảo hộ của sáng chế, và không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Phương pháp chung

Phần lớn các hóa chất được mua từ công ty Sinopharm Chemical Reagent Co. (SCRC), Sigma-Aldrich, Alfa hoặc nhà cung cấp khác.

Phổ ^1H NMR hoặc ^{19}F NMR được ghi lại trên thiết bị Bruker AVIII 400 hoặc Bruker AVIII 500.

Các phép đo LCMS được thực hiện trên hệ thống Agilent 1200 HPLC/6100 SQ bằng cách sử dụng các điều kiện sau:

Phương pháp A: Pha động: A: Nước (TFA 0,01%) B: CAN (TFA 0,01%); Pha gradien: B nồng độ từ 5% đến 95% trong thời gian 1,4 phút, B nồng độ 95% trong thời gian 1,6 phút (tổng thời gian thực hiện: 3 phút); Tốc độ dòng: 2,3ml/phút; Cột: SunFire C18, 4,6*50mm, 3,5 μm ; Nhiệt độ cột: 50°C. Thiết bị phát hiện: ADC ELSD, DAD (214nm và 254nm), ES-API.

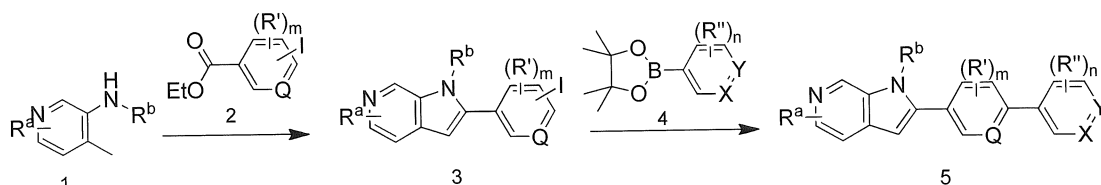
Phương pháp B: Pha động: A: Nước (NH_4HCO_3 10mM) B: Axetonitril; Pha

gradien: B nồng độ 5% đến 95% trong 1,5 phút, B nồng độ 95% trong 1,5 phút (tổng thời gian thực hiện: 3 phút); Tốc độ dòng: 2,0ml/phút; Cột: XBridge C18, 4,6*50mm, 3,5μm; Nhiệt độ cột: 40°C. Thiết bị phát hiện: ADC ELSD, DAD (214nm và 254nm), MSD (ES-API).

Phương pháp C: Pha động: A: Nước (NH₄HCO₃ 10mM) B: Axetonitril; Pha gradien: B nồng độ từ 5% đến 95% trong 1,5 phút, B nồng độ 95% trong 1,5 phút (tổng thời gian thực hiện: 3 phút); Tốc độ dòng: 2,0ml/phút; Cột: XBridge C18, 4,6*50mm, 3,5μm ; Nhiệt độ cột: 40°C. Thiết bị phát hiện: ADC ELSD, DAD (214nm và 254nm), MSD (ES-API).

Công thức Ia

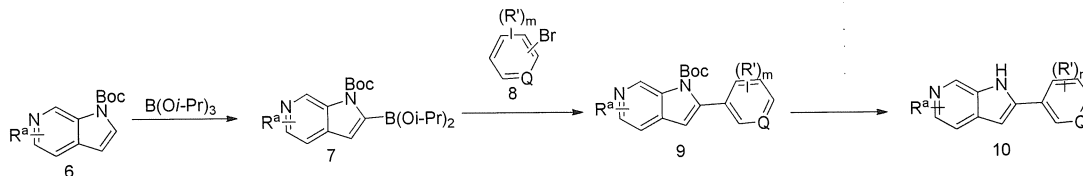
Sơ đồ:



Dung dịch chứa amino-anilin có công thức 1 (7,94mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) được cho thêm nhỏ giọt *s*-butyllithi (1,40M trong hexan, 17,01ml, 23,81mmol) ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C, sau đó cho thêm este iodo-aryl etyl có công thức 2 (3,18mmol) trong 20 phút. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol (5ml) ở nhiệt độ -78°C và khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Nước được cho thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất iodo aryl pyrrolopyridin có công thức 3.

Hỗn hợp chứa hợp chất iodo-aryl pyrrolopyridin có công thức 3 (0,29mmol), aryl boronat có công thức 4 (0,44mmol), natri cacbonat (dung dịch) (0,73ml, 1,45mmol, dung dịch 2M) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (35mg, 0,03mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô đến khi khô. Phần cặn

được hòa tan bằng etyl axetat (40ml×3) và rửa bằng nước muối (40ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất pyrolopyridin có công thức 5.



Dung dịch chứa hợp chất Boc-pyrolopyridin 6 (0,20mmol) và tripropan-2-yl borat (0,12ml, 0,50mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) được cho thêm nhỏ giọt lithi diisopropylamit (0,3ml, 0,60mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được tôi bằng nước (1ml) và lọc. Phần nước lọc được cô để thu được hợp chất boronat có công thức 7, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế bất kỳ.

Hỗn hợp chứa hợp chất boronat có công thức 7 (0,20mmol), aryl boronat có công thức 8 (0,14mmol), kali phosphat (88mg, 0,41mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II) (9mg, 0,01mmol) trong nước (0,5ml), tetrahydrofuran (1ml) và 1,4-dioxan (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 97/3) để thu được hợp chất aryl pyrolopyridin có công thức 9. Hợp chất có công thức 9 trong axit axetic (3ml) được cho thêm hydro bromua (3,0ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ trong ống được đậy kín. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng natri bicacbonat (dung dịch) để thu được hợp chất đích dạng thô có công thức 10.

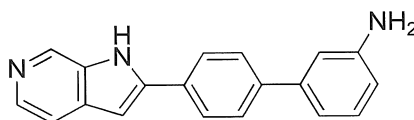
Tổng hợp hợp chất có công thức A

Bước 1: Hợp chất *tert*-butyl 2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl 2-(4-iodophenyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (100mg, 0,24mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin

(156mg, 0,71mmol), natri cacbonat (126mg, 1,19mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (18mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (20ml), rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ từ 1% đến 25%) để thu được hợp chất *tert*-butyl 2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]pyrrolo [2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (230mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 386,2$.

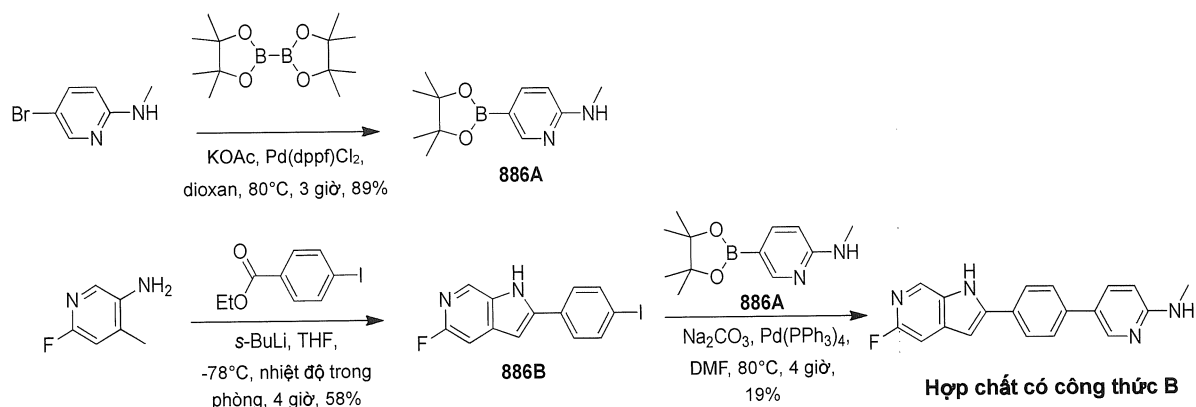
Bước 2: Hợp chất 3-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl]anilin



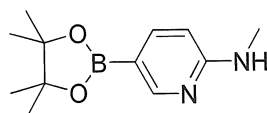
A

Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (110mg, 0,29mmol) trong metanol (6ml) và nước (1,2ml) được cho thêm lithi hydroxit (36mg, 0,86mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tách ra. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để thu được hợp chất 3-[4-(1*H*-pyrrolo [2,3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl]anilin (10,7mg, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 286,1$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 8,01-7,99 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,72-7,70 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,52-7,50 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 7,15-7,11 (t, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88-6,86 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 6,60-6,59 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,20 (s, 2H).

Tổng hợp hợp chất có công thức B

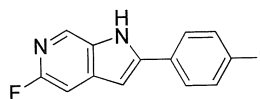


Bước 1: Hợp chất *N*-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-bromo-*N*-metylpyridin-2-amin (500mg, 2,69mmol) bis(pinacolato)dibo (887mg, 3,49mmol), kali axetat (791mg, 8,07mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (102mg, 0,14mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng nước và chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được rửa bằng (50ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để thu được hợp chất *N*-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (560mg, hiệu suất 89%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 235$; $R_T = 1,70$ phút (phương pháp B).

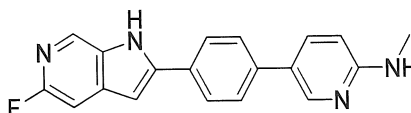
Bước 2: Hợp chất 5-flo-2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin



Dung dịch chứa hợp chất 6-flo-4-metylpyridin-3-amin (1,0g, 7,94mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) được cho thêm nhỏ giọt *s*-butyllithi (1,40M trong hexan, 17,01ml, 23,81mmol) ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C, sau

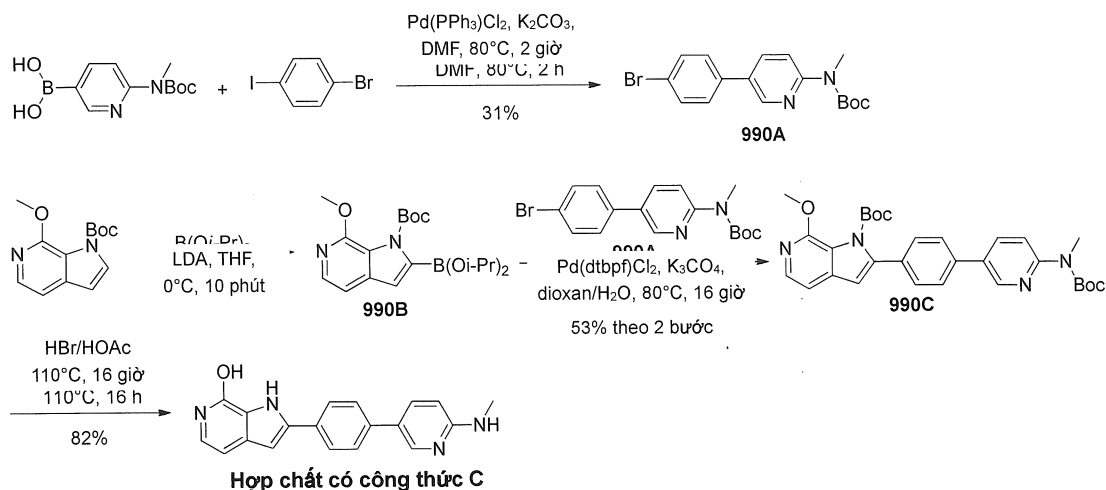
đó cho thêm ethyl 4-iodanylbenzoat (877mg, 3,18mmol) trong 20 phút. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol (5ml) ở nhiệt độ -78°C và khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Nước được cho thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này chiết bằng ethyl axetat (50ml $\times$ 3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml $\times$ 3), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 5-flo-2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin (630mg, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 339$; $R_T = 1,99$ phút (phương pháp A).

Bước 3: Hợp chất 5-(4-(5-flo-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)-*N*-metylpyridin-2-amin

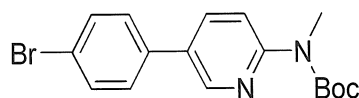


Hỗn hợp chứa hợp chất 5-flo-2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin (100mg, 0,29mmol), *N*-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (104mg, 0,44mmol), natri cacbonat (dung dịch) (0,73ml, 1,45mmol, dung dịch 2M) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (35mg, 0,03mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô đến khi khô. Phần cặn được hòa tan bằng ethyl axetat (40ml $\times$ 3) và rửa bằng nước muối (40ml $\times$ 3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 5-(4-(5-flo-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)-*N*-metylpyridin-2-amin (18,0mg, hợp chất 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 319$; $R_T = 1,68$ phút (phương pháp B); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,82 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,73 (q, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 6,56 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 2,83 (d, $J = 4,8\text{ Hz}$, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức C

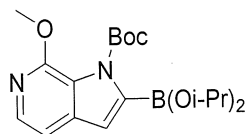


Bước 1: Hợp chất *tert*-butyl 5-(4-bromophenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamat



Hỗn hợp chứa hợp chất 1-bromanyl-4-iodanyl-benzen (689mg, 2,43mmol), axit [6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl]amino]pyridin- 3-yl]boronic (510mg, 2,02mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (59mg, 0,08mmol) và kali cacbonat (465mg, 3,37mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước (30ml) và chiết bằng etyl axetat (30ml $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat khan và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 100/5) để thu được hợp chất *tert*-butyl 5-(4-bromophenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamat (240mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326,9$; $R_T = 2,501$ phút (phương pháp A).

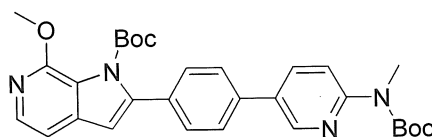
Bước 2: Hợp chất *tert*-butyl 2-di(propan-2-yloxy)boranyl-7-metoxypyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat



Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 7-metoxypyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (50mg, 0,20mmol) và tripropan-2-yl borat (0,12ml, 0,50mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) được cho thêm nhỏ giọt lithi diisopropylamit (0,3ml, 0,60mmol) ở nhiệt độ 0°C .

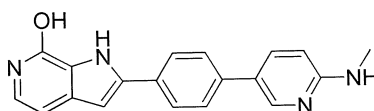
Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được tôi bằng nước (1ml) và lọc. Phần nước lọc được cô để thu được hợp chất *tert*-butyl 2-di(propan-2-yloxy)boranyl- 7-metoxypyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (90mg, dạng thô), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế bất kỳ. LCMS (ESI) $[M-i-Pr+H]^+ = 292,9$; $R_T = 1,434$ phút (phương pháp B).

Bước 3: Hợp chất *tert*-butyl 2-(4-(6-(*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)-7-metoxypyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat



Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl 2-di(propan-2-yloxy)boranyl-7-metoxypyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (90mg, 0,20mmol), *tert*-butyl *N*-[5-(4-bromophenyl)pyridin-2-yl]-*N*-metyl-carbamat (50mg, 0,14mmol), kali phosphat (88mg, 0,41mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (9mg, 0,01mmol) trong nước (0,5ml), tetrahydrofuran (1ml) và 1,4-dioxan (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 97/3) để thu được hợp chất *tert*-butyl 2-(4-(6-(*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)-7-metoxypyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (60mg, hiệu suất 53% theo hai bước) dưới dạng dầu. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 531,0$; $R_T = 2,644$ phút (phương pháp A).

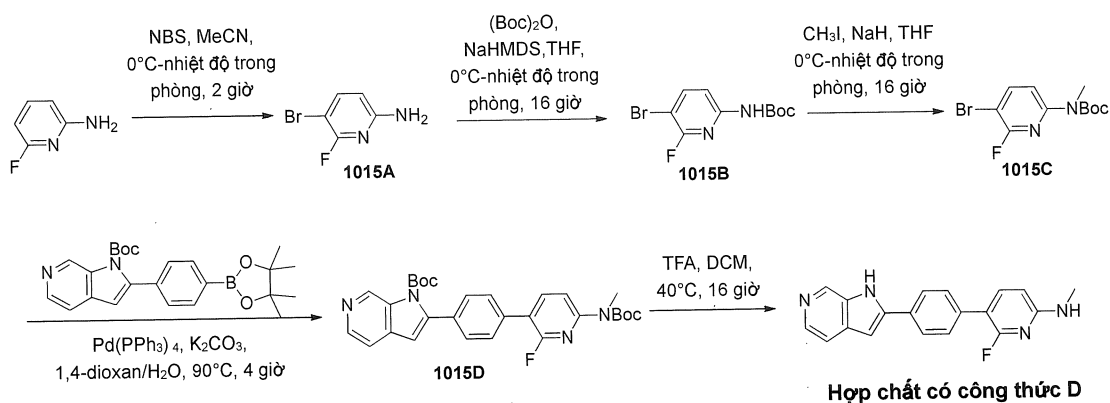
Bước 4: Hợp chất 2-(4-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)phenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-7-ol



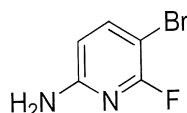
Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 7-metoxypyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (180mg, 0,34mmol) trong axit axetic (3ml) được cho thêm hydro bromua (3,0ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ trong ống được đậy kín. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng natri bicacbonat (dung dịch) để thu

được hợp chất đích dạng thô, hợp chất này được tạo huyền phù đặc với metanol để thu được hợp chất 2-(4-(6-(methylamino)pyridin-3-yl) phenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-7-ol (88mg, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 317,0$; $R_T = 1,420$ phút (phương pháp A). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,28 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,79-7,77 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức D

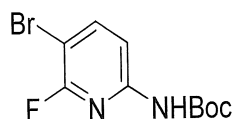


Bước 1: Hợp chất 5-bromo-6-flopyridin-2-amin



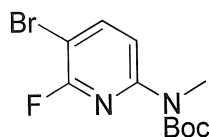
Hỗn hợp chứa hợp chất 6-floanylpyridin-2-amin (2,8g, 24,98mmol) và *N*-bromosuccinimit (4,67g, 26,22mmol) trong axetonitril (50ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (từ ete dầu mỏ 100% đến ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-amin (3,91g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 193,0$; $R_T = 1,64$ phút (phương pháp B).

Bước 2: Hợp chất *tert*-butyl 5-bromo-6-flopyridin-2-ylcarbammat



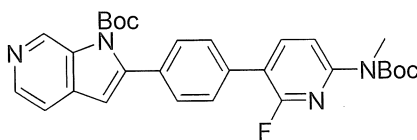
Dung dịch chứa hợp chất 5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-amin (585mg, 3,06mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm natri bis(trimethylsilyl)amit (3,06ml, 2M trong tetrahydrofuran, 6,13mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 0,5 giờ. *tert*-Butyl (2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl cacbonat (1,0mg, 4,59mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn và được tôi bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 3/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-yl) carbamat (420mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn. LCMS (ESI) $[M-55]^+ = 236,9$; $R_T = 2,02$ phút (phương pháp B).

Bước 3: Hợp chất *tert*-butyl 5-bromo-6-flopyridin-2-yl(metyl)carbamate



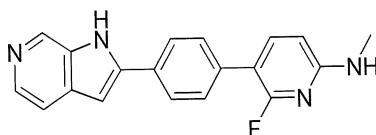
Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-yl)carbamate (300mg, 1,03mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm natri hydrua (hệ phân tán 60% trong dầu khoáng, 37mg, 1,55mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 0,5 giờ. Iodometan (222mg, 1,55mmol) được cho thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi các chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 30/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-yl)-*N*-metyl-carbamate (260mg, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn. LCMS (ESI) $[M-55]^+ = 248,6$; $R_T = 2,25$ phút (phương pháp A).

Bước 4: Hợp chất *tert*-butyl 2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl(metyl) amino)-2-flopyridin-3-yl)phenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat



Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-yl)-*N*-metyl-carbamat (200mg, 0,66mmol), *tert*-butyl 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (441mg, 1,05mmol), kali cacbonat (226mg, 1,64mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (75mg, 0,07mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) và nước (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (50ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 100/15) để thu được hợp chất *tert*-butyl 2-[4-[2-floanyl-6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]pyridin-3-yl]phenyl]pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (44mg, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 518,7$, $R_T = 2,22$ phút (phương pháp A).

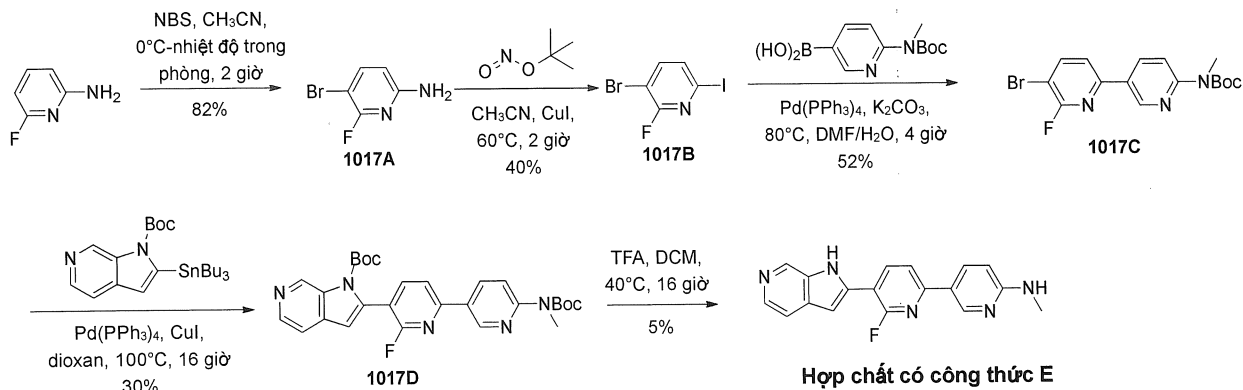
Bước 5: Hợp chất 5-(4-(1*H*-pyrolo [2, 3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)-6-flo-*N*-metylpyridin-2-amin



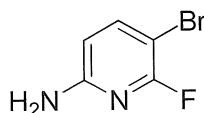
Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 2-[4-[2-floanyl-6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]pyridin-3-yl]phenyl]pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (65mg, 0,13mmol) trong diclometan (5ml) được cho thêm axit trifloaxetic (143mg, 1,25mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong khi đun hồi lưu cho đến khi các chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất 6-floanyl-*N*-metyl-5-[4-(1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl]pyridin-2-amin (24mg, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 319,0$; $R_T = 1,48$ phút (phương pháp C). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,09 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,87-7,74 (m, 1H), 7,63 (d, J

= 7,9Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức E

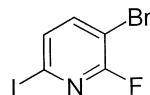


Bước 1: Hợp chất 5-bromo-6-flopyridin-2-amin



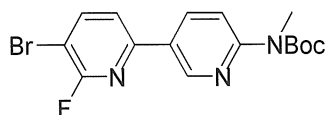
Hỗn hợp chứa hợp chất 6-floanylpyridin-2-amin (2,8g, 24,98mmol) và *N*-bromosucinimit (4,67g, 26,22mmol) trong axetonitril (50ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và phân căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 5-bromo-6-flopyridin-2-amin (3,91g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 193,0$, $R_T = 1,64$ phút (phương pháp B).

Bước 2: Hợp chất 3-bromo-2-flo-6-iodopyridin



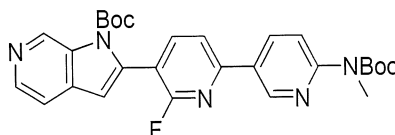
Hỗn hợp chứa hợp chất 5-bromo-6-flopyridin-2-amin (3,3g, 17,28mmol), *tert*-butyl nitrit (2,67g, 25,92mmol) và đồng (I) iodua (4,94g, 25,92mmol) trong axetonitril (30ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 3-bromo-2-flo-6-iodopyridin (2,1g, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 302,6$, $R_T = 1,89$ phút (phương pháp A).

Bước 3: Hợp chất *tert*-butyl 5-bromo-6-flo-2,3'-bipyridin-6'-yl(metyl)carbammat



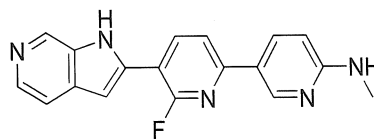
Hỗn hợp chứa hợp chất 3-bromo-2-flo-6-iodopyridin (1,1g, 3,64mmol), axit [6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl]amino] pyridin-3-yl]boronic (0,87g, 3,46mmol), kali cacbonat (1,26g, 9,11mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,42g, 0,36mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5ml) và nước (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong môi trường nitơ trong 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 100/15) để thu được hợp chất *tert*-butyl 5-bromo-6-flo-2,3'-bipyridin-6'-yl(metyl)carbammat (723mg, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 383,8$, $R_T = 2,31$ phút (phương pháp A).

Bước 4: Hợp chất *tert*-butyl 2-(6'-(*tert*-butoxycacbonyl(metyl)amino)-6-flo-2,3'-bipyridin-5-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat



Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl 5-bromo-6-flo-2,3'-bipyridin-6'-yl(metyl)carbammat (400mg, 1,05mmol), *tert*-butyl 2-tributylstannylpyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (584mg, 1,15mmol), đồng (I) iodua (20mg, 0,1mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (121mg, 0,1mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/metanol theo tỷ lệ 100/35) để thu được hợp chất *tert*-butyl 2-(6'-(*tert*-butoxycacbonyl(metyl)amino)-6-flo-2,3'-bipyridin-5-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (161mg, hiệu suất 30%) dưới dạng dầu. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 520,3$, $R_T = 2,22$ phút (phương pháp B).

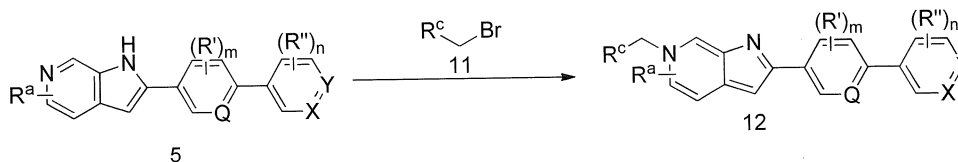
Bước 5: Hợp chất 6-flo-*N*-metyl-5-(1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)-2,3'-bipyridin-6'-amin



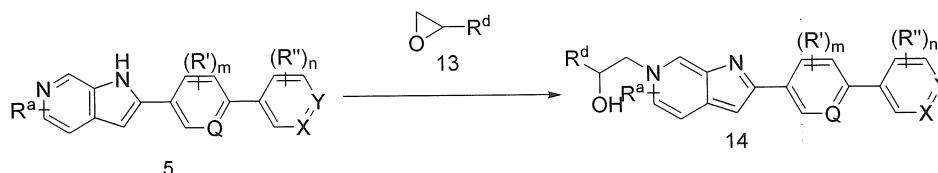
Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 2-(6'-(*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino)-6-flo-2,3'-bipyridin-5-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (160mg, 0,31mmol) trong diclometan (5ml) được cho thêm axit trifloaxetic (351mg, 3,08mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất 6-flo-*N*-metyl-5-(1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)-2,3'-bipyridin-6'-amin (5mg, hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 320,0$, $R_T = 1,20$ phút (phương pháp C). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,85 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H).

Công thức Ib

Sơ đồ:

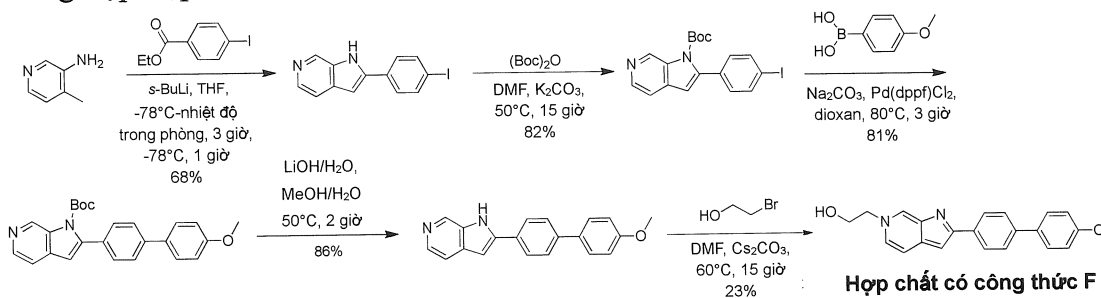


Hỗn hợp chứa hợp chất aryl pyrrolopyridin có công thức 5 (0,67mmol) 2-bromoalkyl có công thức 11 (6,7mmol) và xesi cacbonat (437mg, 1,34mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 15 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (40ml×3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất pyrrolopyridin có công thức 12.

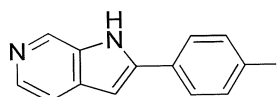


Hỗn hợp chứa hợp chất aryl pyrolopyridin có công thức 5 (0,25mmol), epoxit có công thức 13 (1,78mmol) và kali cacbonat (70mg, 0,51mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được tái kết tinh bằng metanol để thu được hợp chất có công thức 14.

Tổng hợp hợp chất có công thức F



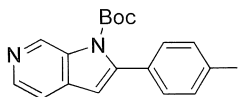
Bước 1: Hợp chất 2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin



Dung dịch chứa hợp chất 4-metylpyridin-3-amin (1,0g, 9,26mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) được cho thêm nhỏ giọt *s*-butyllithi (1,40M trong hexan, 19,84ml, 27,78mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C, etyl 4-iodanylbenzoat (1,02g, 3,70mmol) được thêm vào trong 5 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol (5ml) và chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin (800mg, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z = 321 $[M+H]^+$; R_T = 1,48 phút

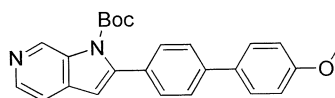
(phương pháp A).

Bước 2: Hợp chất *tert*-butyl 2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat



Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin (500mg, 1,56mmol), di-*tert*-butyl dicacbonat (1,02g, 4,69mmol), kali cacbonat (430mg, 3,12mmol) và 4-dimethylaminopyridin (20mg, 0,156mmol) trong *N,N*-dimethylformamit (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 15 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat (40ml×3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (40ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl 2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (540mg, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z = 421 $[M+H]^+$; R_T = 2,20 phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,63 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 1,35 (s, 9H).

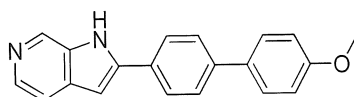
Bước 3: Hợp chất *tert*-butyl 2-(4'-metoxybiphenyl-4-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat



Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl 2-(4-iodophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (500mg, 1,19mmol), axit 4-metoxyphenylboronic (542,86mg, 3,57mmol), natri cacbonat (630mg, 5,95mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (87,72mg, 0,12mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) và nước (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô đến khi khô. Phần cặn được pha loãng trong ethyl axetat (50ml) và rửa bằng nước muối (50ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng

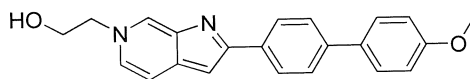
phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl 2-(4'-metoxybiphenyl-4-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (380mg, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $m/z = 401$ $[M+H]^+$; $R_T = 1,79$ phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,48 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 4H), 7,52-7,50 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Bước 4: Hợp chất 2-(4'-metoxybiphenyl-4-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin



Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 2-(4'-metoxybiphenyl-4-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (380mg, 0,96mmol) trong metanol (10ml) và nước (2ml) được cho thêm lithi hydroxit (121mg, 2,88mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ và chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất 2-(4'-metoxybiphenyl-4-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin (250mg, hiệu suất 86%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) $m/z = 301$ $[M+H]^+$; $R_T = 1,68$ phút (phương pháp A); 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,06 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,09-7,99 (m, 3H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 3H), 3,81 (s, 3H).

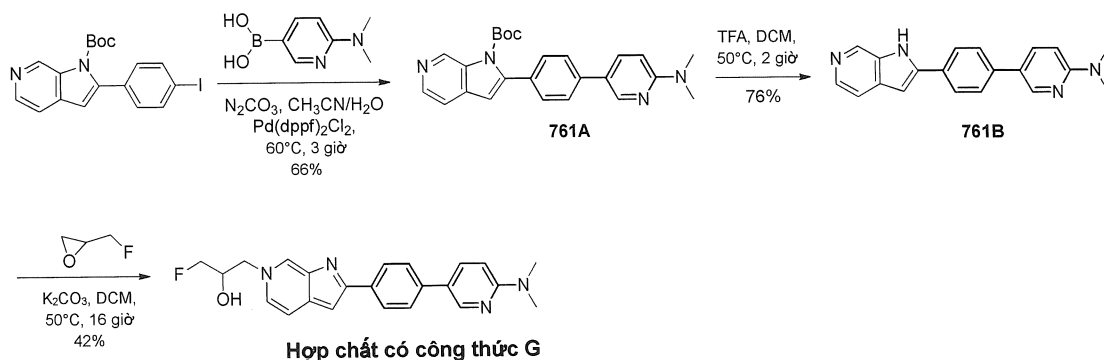
Bước 5: Hợp chất 2-(2-(4'-metoxybiphenyl-4-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-6-yl)etanol (hợp chất có công thức F)



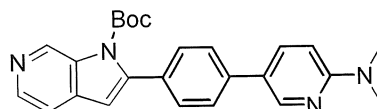
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(4'-metoxybiphenyl-4-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin (200mg, 0,67mmol) 2-bromoetanol (831mg, 6,7mmol) và xesi cacbonat (437mg, 1,34mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 15 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (40ml×3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml×3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan/netanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 2-(2-(4'-metoxybiphenyl-4-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-6-yl)etanol (52,0mg, hiệu suất

23%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $m/z = 345,1$ $[M+H]^+$; $R_T=1,61$ phút (phương pháp A); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,23 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức G

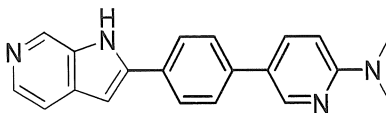


Bước 1: Hợp chất *tert*-butyl 2-(4-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat



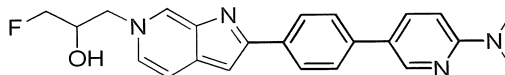
Hỗn hợp chứa axit [6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]boronic (172mg, 1,04mmol), *tert*-butyl 2-(4-iodophenyl)pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (290mg, 0,69mmol), natri cacbonat (219mg, 2,07mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (51mg, 0,07mmol) trong axetonitril (10ml) và nước (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (diclometan/metanol theo tỷ lệ 100/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl 2-(4-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (190mg, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $m/z = 415,2$ $[M+H]^+$; $R_T = 1,306$ phút (phương pháp A).

Bước 2: Hợp chất 5-(4-(1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)-*N,N*-dimethylpyridin-2-amin



Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 2-[4-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]phenyl]pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (190mg, 0,46mmol) trong diclometan (2ml) được cho thêm axit trifloaxetic (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô và chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 97/3) để thu được hợp chất 5-(4-(1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)-*N,N*-dimethylpyridin-2-amin (110mg, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $m/z = 315,1$ $[M+H]^+$; $R_T = 1,243$ phút (phương pháp A).

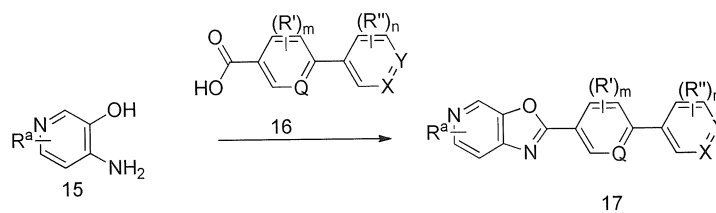
Bước 3: Hợp chất 1-(2-(4-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phenyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-6-yl)-3-flopropan-2-ol



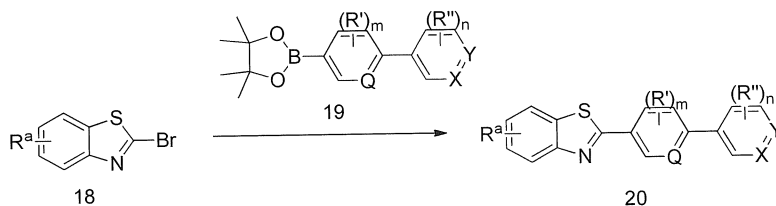
Hỗn hợp chứa hợp chất *N,N*-dimethyl-5-[4-(1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)phenyl]pyridin-2-amin (80mg, 0,25mmol), 2-(floanylmetyl)oxiran (135mg, 1,78mmol) và kali cacbonat (70mg, 0,51mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp tạo thành được lọc và bánh lọc được tái kết tinh bằng metanol để thu được hợp chất 1-(2-(4-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phenyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-6-yl)-3-flopropan-2-ol (44mg, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $m/z = 391,1$ $[M+H]^+$; $R_T = 1,887$ phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,91-7,88 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,68 (brs, 1H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,07 (s, 6H).

Công thức Ic

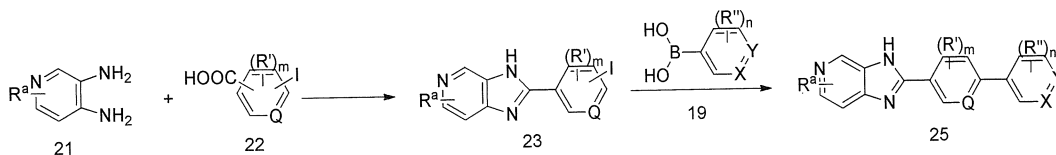
Quy trình:



Hỗn hợp chứa hợp chất aminophenol có công thức 15 (0,32mmol), axit aryllic có công thức 16 (0,16mmol) trong axit polyphosphoric (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng natri hydroxit bão hòa. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (10ml×4). Pha hữu cơ kết hợp được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 100/3) để thu được hợp chất có công thức 17.



Hỗn hợp chứa hợp chất aryl bromua có công thức 18 (3,9mmol), este aryl boronic có công thức 19 (4,68mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (340mg, 0,3mmol) và kali cacbonat (1,38g, 10mmol) trong axetonitril (15ml) và nước (3,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Nước (50ml) được thêm vào và chất rắn được tách ra. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước và etyl axetat, được làm khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 20.

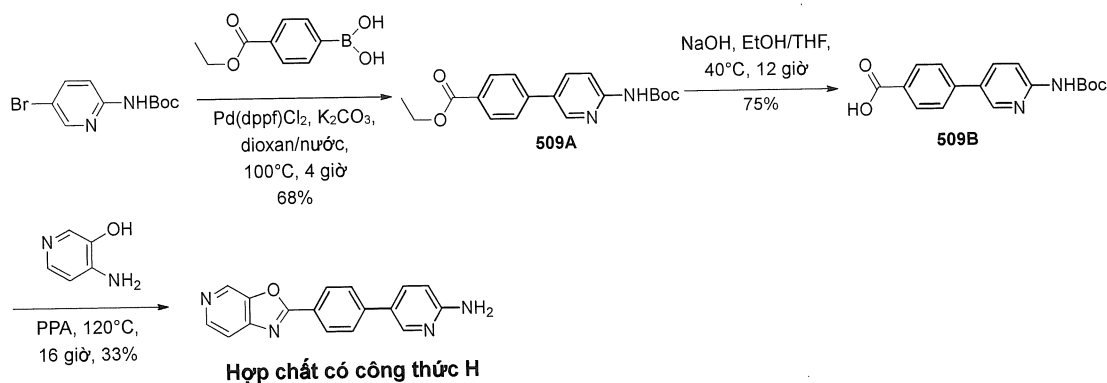


Hợp chất pyridin-3,4-diamin có công thức 21 (1,83mmol), axit 4-iodanyl aryl benzoic (2,02mmol) được trộn lẫn trong PPA (10ml) và khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ

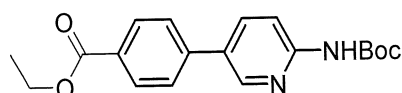
pH = 9 bằng dung dịch NaOH bão hòa. Chất kết tủa được lọc để thu được sản phẩm imidazol có công thức 23 (1,74mmol).

Hỗn hợp chứa hợp chất Na_2CO_3 (3,61mmol), iodo-imidazol có công thức 23 (1,2mmol), axit aryl boronic có công thức 24 (1,2mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (40mg, 0,05mmol) trong MeCN (50ml) và nước (10ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô và pha loãng bằng nước (20ml), lọc để thu được chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (DCM/MeOH theo tỷ lệ từ 20/1 đến 10/1) để thu được hợp chất có công thức 25 (0,31mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp hợp chất có công thức H



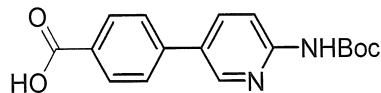
Bước 1: Hợp chất etyl 4-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin- 3-yl)benzoat



Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl 5-bromopyridin-2-ylcarbamate (500mg, 1,84mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)phenylboronic (356mg, 1,84mmol), kali cacbonat (762mg, 5,52mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (132mg, 0,18mmol) trong 1,4-dioxan (8ml) và nước (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được chiết bằng etyl axetat (40ml $\times$ 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml $\times$ 3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 15/1) để thu được hợp chất etyl 4-(6-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyridin-3-yl)benzoat (427mg, hiệu suất 68%)

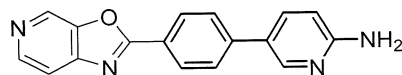
dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 343,1$; $R_T = 2,37$ phút (phương pháp B).

Bước 2: Axit 4-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl)benzoic



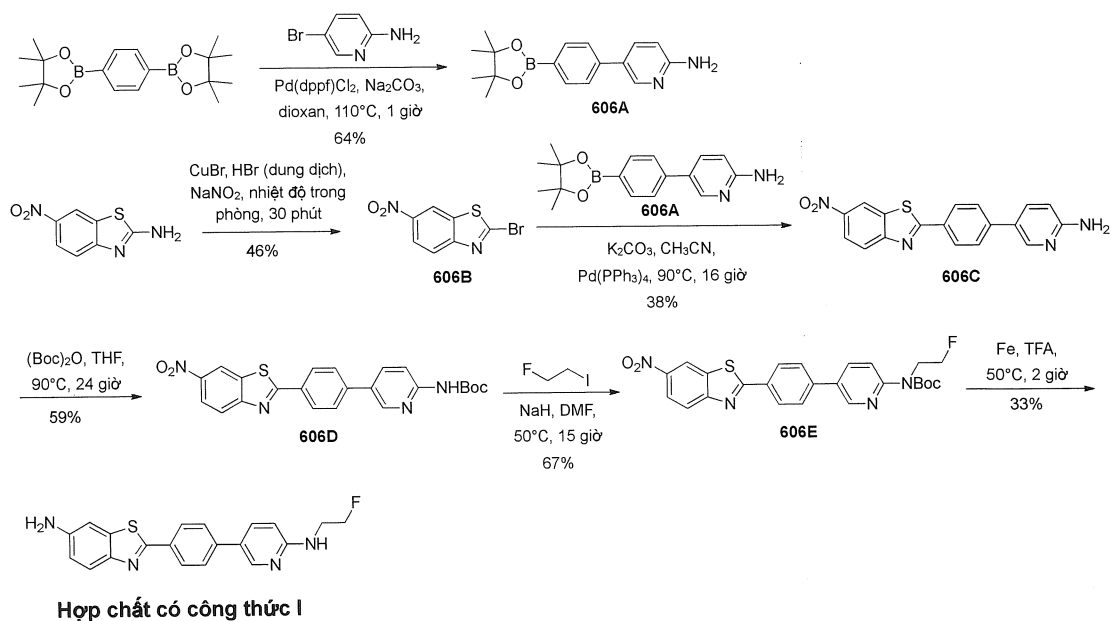
Dung dịch chứa hợp chất etyl 4-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl)benzoat (250mg, 0,73mmol) trong etanol/tetrahydrofuran (tỷ lệ theo thể tích 1/1,6ml) được cho thêm natri hydroxit (92mg, 0,42mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Nước (30ml) được cho thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này chiết bằng etyl axetat (30mlx3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (30mlx3), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được axit 4-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl)benzoic (172mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 315,2$; $R_T = 1,61$ phút. (phương pháp A)

Bước 3: Hợp chất 5-(4-(oxazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-amin

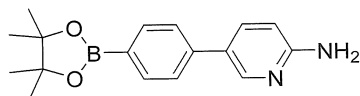


Hỗn hợp chứa hợp chất 4-azanylpyridin-3-ol (35mg, 0,32mmol), axit 4-[6-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]pyridin-3-yl]benzoic (50mg, 0,16mmol) trong axit polyphosphoric (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng natri hydroxit bão hòa. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (10mlx4). Pha hữu cơ kết hợp được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 100/3) để thu được hợp chất 5-[4-([1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)phenyl]pyridin-2-amin (15mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 289,1$; $R_T = 1,62$ phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,26-8,28 (m, 2H), 7,84-7,89 (m, 4H), 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,30 (s, 2H).

Tổng hợp hợp chất có công thức I

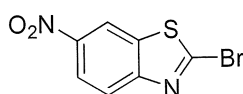


Bước 1: Hợp chất 5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyridin-2-amin



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-bromo-pyridin-2-ylamin (500mg, 2,89mmol), este bis(pinacol) của axit 1,4-benzendiboronic (1,40g, 4,25mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II) (116mg, 0,143mmol) trong dung dịch natri cacbonat 1M (5,7ml) và axetonitril (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong lò vi sóng trong 1 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được hợp chất 5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyridin-2-amin (534mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 297,1$; $R_T = 1,992$ phút (phương pháp B).

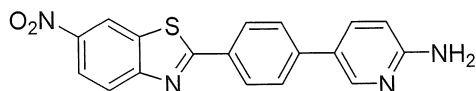
Bước 2: Hợp chất 2-bromo-6-nitrobenzo[d]thiazol



Dung dịch chứa hợp chất 2-amino-6-nitrobenzthiazol (3,0g, 15,3mmol) và đồng (I) bromua (260mg, 1,83mmol) trong hydro bromua (30ml, 18% trong nước) và

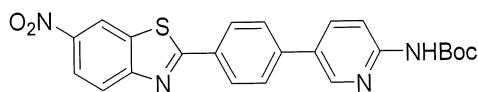
nước (27ml) được cho thêm từ từ natri nitrit (9,0g, 130mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất kết tủa màu trắng được lọc và làm khô để thu được hợp chất 2-bromo-6-nitrobenzo[d]thiazol (1,8g, 46%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 8,36 (dd, $J = 9,0, 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,20 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H).

Bước 3: Hợp chất 5-(4-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-amin



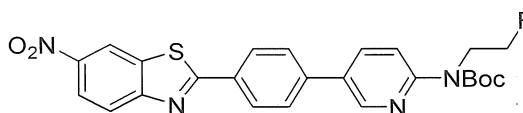
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-bromo-6-nitrobenzo[d]thiazol (1,0g, 3,9mmol), 5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyridin-2-amin (1,38g, 4,68mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (340mg, 0,3mmol) và kali cacbonat (1,38g, 10mmol) trong axetonitril (15ml) và nước (3,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Nước (50ml) được thêm vào và chất rắn được tách ra. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước và etyl axetat, được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 5-(4-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-amin (500mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,0$; $R_T = 1,93$ phút (phương pháp B).

Bước 4: Hợp chất *tert*-butyl (5-(4-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)carbamate



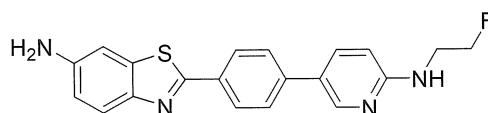
Hỗn hợp chứa hợp chất di-*tert*-butyl dicacbonat (920mg, 4,2mmol) và 5-(4-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-amin (500mg, 1,44mmol) trong tetrahydrofuran (40ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất *tert*-butyl (5-(4-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)carbamate (380mg, 59%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449,0$; $R_T = 2,23$ phút (phương pháp B).

Bước 5: Hợp chất *tert*-butyl (2-floetyl)(5-(4-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)carbamate



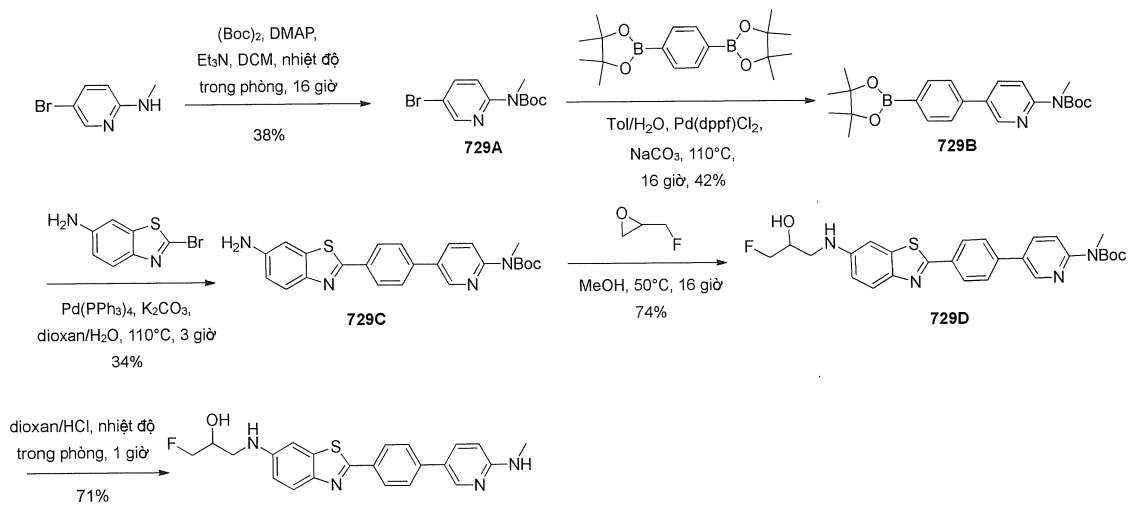
Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl (5-(4-(6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)carbamate (200mg, 0,45mmol) và 1-fluoranyl-2-iodanyl-etan (150mg, 0,9mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10ml) được cho thêm natri hydrua (3mg, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,13mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 15 giờ và được rót vào nước đá, chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi để thu được hợp chất *tert*-butyl (2-fluetyl)(5-(4-(6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)carbamate (150mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 438,9$; $R_T = 2,25$ phút (phương pháp B).

Bước 6: Hợp chất 2-(4-(6-((2-fluetyl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)benzo[*d*]thiazol-6-amin



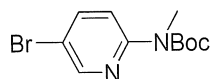
Dung dịch khuấy chứa hợp chất *tert*-butyl (2-fluetyl)(5-(4-(6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)carbamate (150mg, 0,30mmol) trong axit trifloaxetic (10,0ml) được cho thêm bột sắt (500mg). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được rót vào nước (30ml). Chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 100/1) để thu được hợp chất 2-(4-(6-((2-fluetyl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)benzo[*d*]thiazol-6-amin (36mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 365,0$; $R_T = 1,83$ phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,91-7,60 (m, 4H), 7,09 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,57 (dt, $J = 47,7, 5,1$ Hz, 2H), 3,63 (dd, $J = 26,3, 5,0$ Hz, 2H).

Tổng hợp hợp chất có công thức J



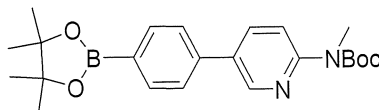
Hợp chất có công thức J

Bước 1: Hợp chất *tert*-butyl *N*-(4-bromophenyl)-*N*-metyl-carbamát



Hỗn hợp chứa hợp chất 4-bromanyl-*N*-metyl-anilin (600mg, 3,22mmol), *tert*-butyl (2-metyl propan-2-yl)oxycacbonyl cacbonat (2,1g, 9,67mmol), 4-dimetylaminopyridin (39mg, 0,32mmol) và trietanolamin (977mg, 9,67mmol) trong diclometan (6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, nước được thêm vào và chất kết tủa được lọc. Bánh lọc được làm khô để thu được hợp chất *tert*-butyl *N*-(4-bromophenyl)-*N*-metyl-carbamát (350mg, hiệu suất 38%). LCMS (ESI) $m/z = 285$ $[M+H]^+$, $R_T = 1,617$ phút.

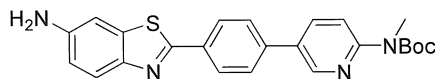
Bước 2: Hợp chất *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl] phenyl]carbamát



Hỗn hợp chứa hợp chất 4,4,5,5-tetrametyl-2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan (1,15g, 3,49mmol), *tert*-butyl *N*-(4-bromophenyl)-*N*-metyl-carbamát (500mg, 1,75mmol), natri cacbonat (370mg, 3,49mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (129mg, 0,17mmol) trong toluen (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Sau đó, nước được cho thêm vào hỗn hợp và chất kết tủa được tạo ra. Chất kết tủa này được lọc và làm

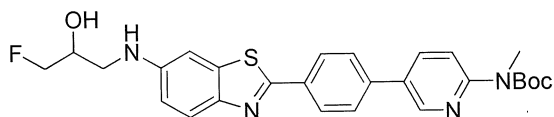
khô để thu được hợp chất *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]phenyl]carbamát (300mg, hiệu suất 42%). LCMS (ESI) m/z = 409 $[M+H]^+$, R_T = 2,14 phút.

Bước 3: Hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-[4-(6-azanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl]-*N*-metyl-carbamát



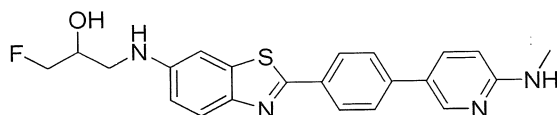
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-bromanyl-1,3-benzothiazol-6-amin (62mg, 0,27mmol), *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl]carbamát (110mg, 0,27mmol), kali cacbonat (85mg, 0,81mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (20mg, 0,03mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) và nước (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô để thu được sản phẩm *tert*-butyl *N*-[5-[4-(6-azanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl]-*N*-metyl-carbamát (40mg, hiệu suất 34%). LCMS (ESI) m/z = 431 $[M+H]^+$, R_T = 1,806 phút.

Bước 4: Hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-[4-[6-[(3-floanyl-2-oxidanyl-propyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]phenyl]pyridin-2-yl]-*N*-metyl-carbamát



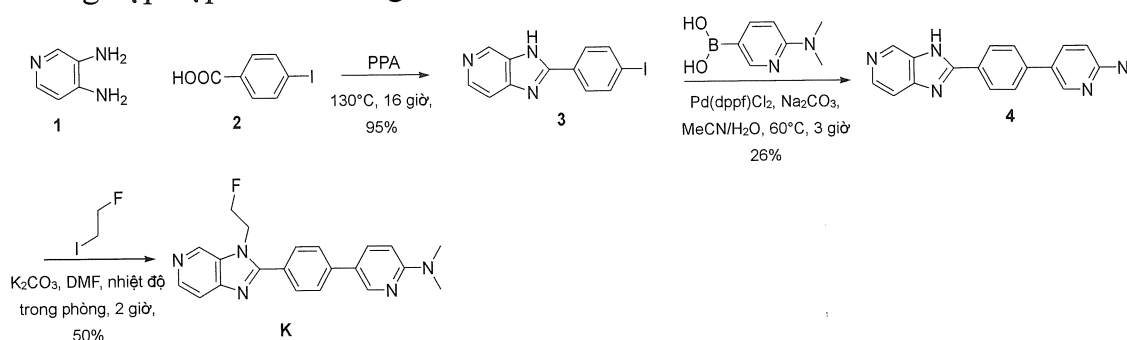
Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-[4-(6-azanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl]-*N*-metyl-carbamát (40mg, 0,09mmol) và 2-(floanylmetyl)oxiran (70mg, 0,93mmol) trong metanol (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh để thu được hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-[4-[6-[(3-floanyl-2-oxidanyl-propyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]phenyl]pyridin-2-yl]-*N*-metyl-carbamát (35mg, hiệu suất 74%). LCMS (ESI) m/z = 508 $[M+H]^+$.

Bước 5: Hợp chất 1-floanyl-3-[[2-[4-[6-(metyl-amino)pyridin-3-yl]phenyl]-1,3-benzothiazol-6-yl]amino]propan-2-ol



Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-[4-[6-[(3-floanyl-2-oxidanyl-propyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]phenyl]pyridin-2-yl]-*N*-metyl-carbammat (35mg, 0,07mmol) trong 1,4-dioxan/axit clohydric được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để thu được hợp chất 1-floanyl-3-[[2-[4-[6-(metylamino)pyridin-3-yl]phenyl]-1,3-benzothiazol-6-yl]amino]propan-2-ol (20mg, hiệu suất 71%). LCMS (ESI) $m/z = 408$ $[M+H]^+$, $R_T = 1,4$ phút; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,99 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 7,26 (d, $J = 85,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,41-5,27 (m, 1H), 4,43 (dd, $J = 47,8, 14,7$ Hz, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,17 (d, $J = 35,0$ Hz, 2H), 2,83 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức K



Bước 1: Tổng hợp hợp chất có công thức 3

Hợp chất pyridin-3,4-diamin (200mg, 1,83mmol), axit 4-iodanylbenzoic (500mg, 2,02mmol) được trộn lẫn trong PPA (10ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Hỗn hợp tạo thành được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng dung dịch NaOH bão hòa. Chất kết tủa được lọc để thu được sản phẩm 2-(4-iodophenyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (560mg, 1,74mmol, hiệu suất 95,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: ESI-MS: m/z : 322,0 $[M+H]^+$; $R_T = 1,42$ (phương pháp A)

Bước 2: Tổng hợp hợp chất có công thức 4

Hỗn hợp chứa hợp chất Na_2CO_3 (383mg, 3,61mmol), 2-(4-iodophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (386mg, 1,2mmol), axit [6-(dimetylaminopyridin-3-yl]boronic (200mg, 1,2mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (40mg, 0,05mmol) trong MeCN (50ml) và nước (10ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong

3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô và pha loãng bằng nước (20ml), lọc để thu được chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (DCM/MeOH theo tỷ lệ từ 20/1 đến 10/1) để thu được hợp chất 5-[4-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)phenyl]-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (100mg, 0,31mmol, hiệu suất 26,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: ESI-MS: m/z: 316,1 [M+H]⁺; RT = 1,11 (phương pháp B)

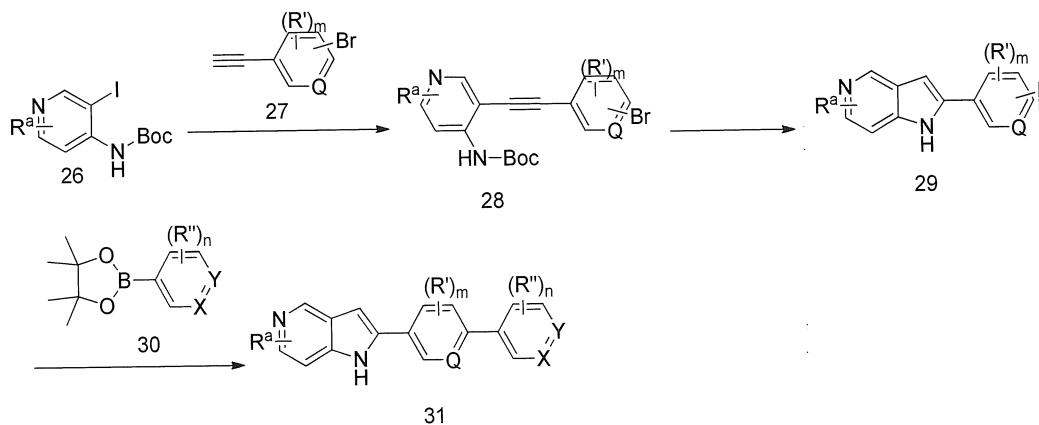
Bước 3: Tổng hợp hợp chất có công thức K

Dung dịch chứa hợp chất 5-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)phenyl]-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (70mg, 0,22mmol) trong DMF (2ml) được cho thêm K₂CO₃ (153mg, 1,11mmol) và 1-floanyl-2-iodanyl-etan (193mg, 1,11mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô và phân căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (DCM/MeOH theo tỷ lệ từ 100/1 đến 30/1) để thu được hợp chất 5-[4-[3-(2-floanylethyl)imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]phenyl]-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (40mg, 0,11mmol, hiệu suất 49,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS: ESI-MS: m/z: 362,1 [M+H]⁺; RT = 1,68 (phương pháp A); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,4Hz, 2H), 8,09 (d, J = 6,4Hz, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,72-7,76 (m, 3H), 6,75 (d, J = 9,2Hz, 1H), 4,96-4,98 (m, 1H), 4,82-4,86 (m, 2H), 4,75-4,77 (m, 1H), 3,08 (s, 6H) ppm.

Công thức Id

Sơ đồ:

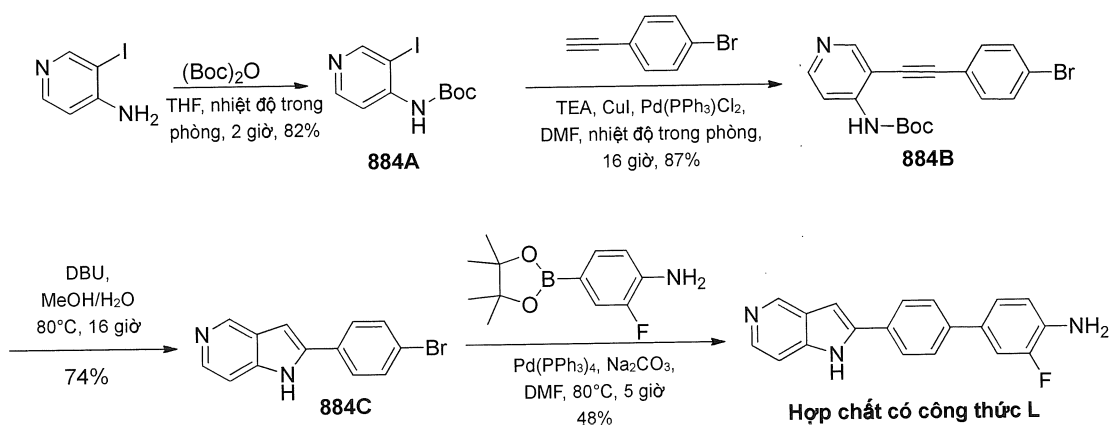


Hỗn hợp chứa hợp chất etynyl aryl có công thức 22 (1,72mmol), iodo pyridin có công thức 21 (1,56mmol), đồng (I) iodua (30mg, 0,16mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (55mg, 0,08mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2ml) và trietanolamin (948mg, 9,37mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng amoni clorua (10ml) và chiết bằng etyl axetat (15ml×3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 1/4) để thu được hợp chất có công thức 23.

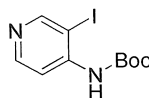
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 23 (1,38mmol) trong metanol (6ml) và nước (2ml) được cho thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,05g, 6,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và metanol, và sau đó được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 1/10) để thu được hợp chất có công thức 24.

Hỗn hợp chứa hợp chất aryl boronat có công thức 25 (1,68mmol), và hợp chất có công thức 24 (0,84mmol), natri cacbonat (268mg, 2,53mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (49mg, 0,04mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10ml) và nước (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được tối bằng nước và chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp tạo thành được lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 7/100) để thu được hợp chất có công thức 26.

Tổng hợp hợp chất có công thức L

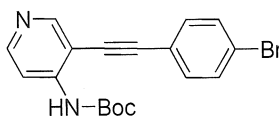


Bước 1: Hợp chất *tert*-butyl 3-iodopyridin-4-ylcarbamate



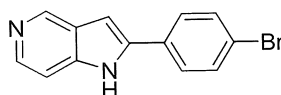
Hỗn hợp chứa hợp chất di-*tert*-butyl dicarbonate (1,09g, 5mmol) và 3-iodanilpyridin-4-amin (1,0g, 4,55mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô đặc. Phần cặn được pha loãng bằng ethyl axetat (50ml) và rửa bằng dung dịch natri bicarbonate bão hòa (30ml) và nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfate, được lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/ethyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 38/12/50) để thu được hợp chất *tert*-butyl 3-iodopyridin-4-ylcarbamate (1,2g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 320,9$; $R_T = 1,65$ phút (phương pháp A).

Bước 2: Hợp chất *tert*-butyl 3-((4-bromophenyl)etynyl)pyridin-4-ylcarbamate



Hỗn hợp chứa hợp chất 1-bromanyl-4-etylnyl-benzen (311mg, 1,72mmol), *tert*-butyl *N*-(3-iodanilpyridin-4-yl)carbamate (500mg, 1,56mmol), đồng (I) iodua (30mg, 0,16mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (55mg, 0,08mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2ml) và trietanolamin (948mg, 9,37mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng amoni clorua (10ml) và chiết bằng ethyl axetat (15ml×3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), làm khô bằng natri sulfate khan và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/ethyl axetat theo tỷ lệ 1/4) để thu được hợp chất *tert*-butyl 3-((4-bromophenyl)etynyl)pyridin-4-ylcarbamate (515mg, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 372,9$; $R_T = 1,899$ phút (phương pháp A).

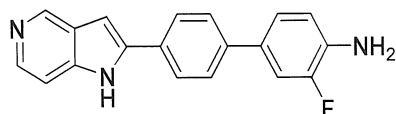
Bước 3: Hợp chất 2-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin



Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl *N*-[3-[2-(4-bromophenyl)etynyl]pyridin-4-

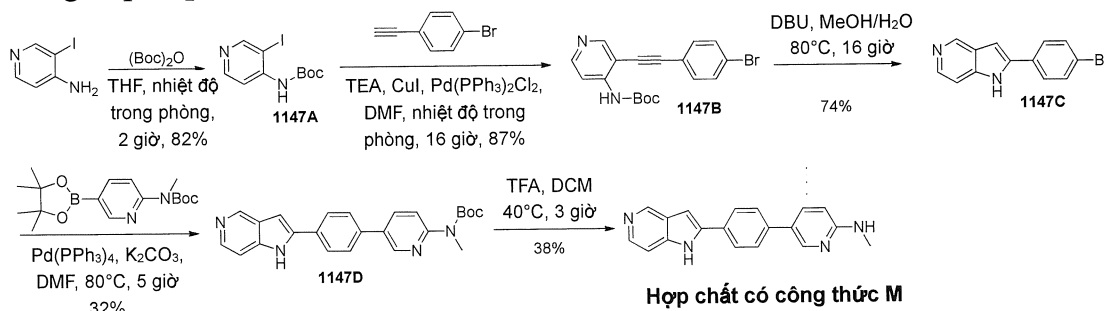
yl]carbamat (515mg, 1,38mmol) trong metanol (6ml) và nước (2ml) được cho thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,05g, 6,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và metanol, và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 1/10) để thu được hợp chất 2-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin (280mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 274,8$; $R_T = 1,697$ phút (phương pháp A).

Bước 4: Hợp chất 3-flo-4'-(1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-2-yl)biphenyl-4-amin

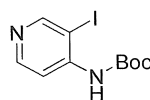


Hỗn hợp chứa hợp chất 2-floanyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (399mg, 1,68mmol), 2-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin (230mg, 0,84mmol), natri cacbonat (268mg, 2,53mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (49mg, 0,04mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10ml) và nước (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp tạo thành được lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 7/100) để thu được hợp chất 3-flo-4'-(1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-2-yl)biphenyl-4-amin (123mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 303,9$; $R_T = 1,747$ phút (phương pháp A); 1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 5,37 (s, 2H).

Tổng hợp hợp chất có công thức M

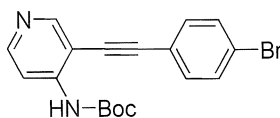


Bước 1: Hợp chất *tert*-butyl 3-iodopyridin-4-ylcarbamat



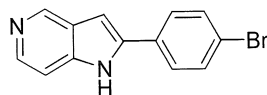
Hỗn hợp chứa hợp chất di-*tert*-butyl dicacbonat (1,09g, 5mmol) và 3-iodanylpyridin-4-amin (1,0g, 4,55mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được cô đặc. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (50ml) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30ml) và nước muối (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/diclorometan theo tỷ lệ 12/100) để thu được hợp chất *tert*-butyl 3-iodopyridin-4-ylcarbamate (1,2g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 320,9$; $R_T = 1,65$ phút (phương pháp A).

Bước 2: Hợp chất *tert*-butyl 3-((4-bromophenyl)etynyl)pyridin-4-ylcarbamate



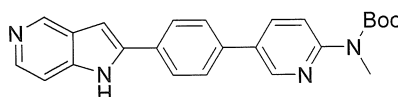
Hỗn hợp chứa hợp chất 1-bromanyl-4-etynyl-benzen (311mg, 1,72mmol), *tert*-butyl 3-iodopyridin-4-ylcarbamate (500mg, 1,56mmol), đồng (I) iodia (30mg, 0,16mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (55mg, 0,08mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2ml) và trietanolamin (948mg, 9,37mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng amoni clorua (10ml) và chiết bằng etyl axetat (15ml×3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/4) để thu được hợp chất *tert*-butyl 3-((4-bromophenyl)etynyl)pyridin-4-ylcarbamate (515mg, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 372,9$; $R_T = 1,899$ phút (phương pháp A).

Bước 3: Hợp chất 2-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin



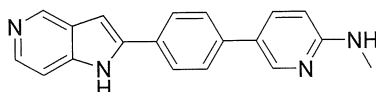
Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 3-((4-bromophenyl)etynyl)pyridin-4-ylcarbamate (515mg, 1,38mmol) trong metanol (6ml) và nước (2ml), được cho thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,05g, 6,9mmol), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 2-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin (280mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 274,8$; $R_T = 1,697$ phút (phương pháp A).

Hợp chất *tert*-butyl (5-(4-(1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)(metyl)carbamate



Hỗn hợp chứa hợp chất 2-floanyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (150mg, 0,63mmol), 2-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin (210mg, 0,63mmol), natri cacbonat (268mg, 2,53mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (72mg, 0,063mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (15ml) và nước (3,0ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 5 h. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp tạo thành được lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 20/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl (5-(4-(1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)(metyl)carbamate (70mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS ESI-MS: m/z : 401,1 $[M+H]^+$; $R_T = 1,643$ phút (phương pháp A).

Bước 5: Hợp chất 5-(4-(1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)-*N*-metylpyridin-2-amin

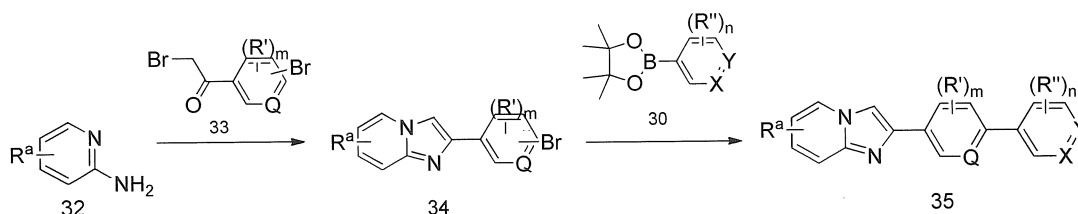


Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl (5-(4-(1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)(metyl)carbamate (70mg, 0,17mmol), axit trifloaxetic (1,0ml) trong diclometan (3,0ml). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành được tôi bằng nước và chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp này được

lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha ngược để thu được hợp chất 5-(4-(1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-2-yl)phenyl)-*N*-metylpyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, hiệu suất 38%). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 301,0$; $R_T = 1,246$ phút (phương pháp A); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,42 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,34-8,12 (m, 3H), 7,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,80 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).

Công thức Ie

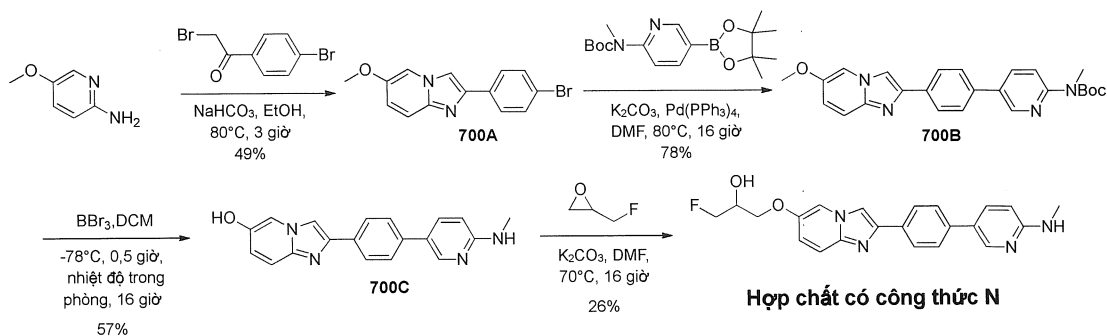
Sơ đồ:



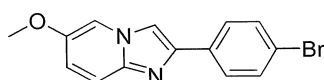
Hỗn hợp chứa hợp chất amino pyridin có công thức 27 (8,06mmol), alpha-bromoketo-bromoaryl (8,86mmol) và natri bicacbonat (744mg, 8,86mmol) trong ethanol (50ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 4/1) để thu được hợp chất imidazopyridin có công thức 29.

Hỗn hợp chứa hợp chất imidazopyridin có công thức 29 (3,3mmol), hợp chất arylboronat có công thức 25 (3,96mmol), kali cacbonat (1,37g, 9,9mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (241mg, 0,33mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (20ml) và nước (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (100ml×3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 2/1) để thu được hợp chất có công thức 30.

Tổng hợp hợp chất có công thức N

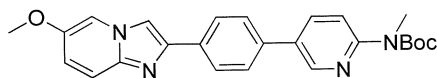


Bước 1: Hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-metoxypyridin-2-amin (1,0g, 8,06mmol), 2-bromanyl-1-(4-bromophenyl)etanon (2,46g, 8,86mmol) và natri bicacbonat (744mg, 8,86mmol) trong etanol (50ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 4/1) để thu được hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin (1,5g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303$.

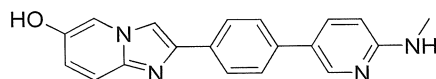
Bước 2: Hợp chất *tert*-butyl 5-(4-(6-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamat



Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin (1,0g, 3,3mmol), *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1,32g, 3,96mmol), kali cacbonat (1,37g, 9,9mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (241mg, 0,33mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (20ml) và nước (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (100ml×3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 2/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl 5-(4-(6-metoxymidazo [1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamate (1,3g,

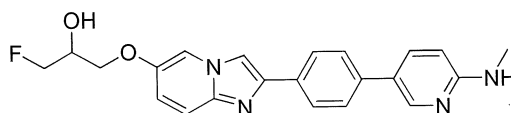
hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $m/z = 431[M+H]^+$.

Bước 3: Hợp chất 2-(4-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ol



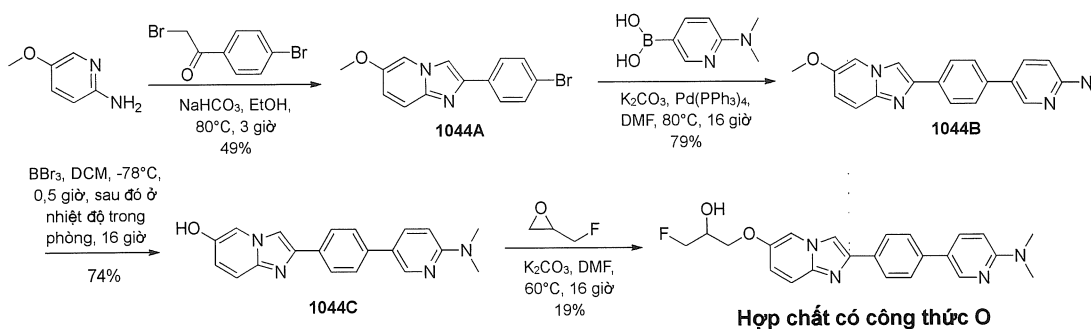
Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-[4-(6-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl]-*N*-metyl-carbamát (1,5g, 3,48mmol) trong diclometan (10ml) được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 0,5 giờ. Sau đó, bo tribromua (8,7ml, 17,4mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 0,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp tạo thành được tôi bằng metanol và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 2-[4-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ol (800mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $m/z = 317[M+H]^+$.

Bước 4: Hợp chất 1-flo-3-(2-(4-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yloxy)propan-2-ol

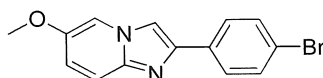


Hỗn hợp chứa hợp chất 2-[4-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ol (600mg, 1,9mmol), 2-(floanylmetyl)oxiran (1,44g, 18,97mmol) và kali cacbonat (785mg, 5,69mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 1-floanyl-3-[2-[4-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]oxy-propan-2-ol (201mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $m/z = 393[M+H]^+$, $R_T = 1,653$ min; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (d, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,76 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,52 (d, $J = 9,6\text{Hz}$, 1H), 7,07 (dd, $J = 9,6\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H), 6,705 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 6,55 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,833 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức O

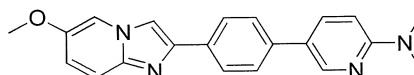


Bước 1: Hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-metoximidazo[1,2-*a*]pyridin



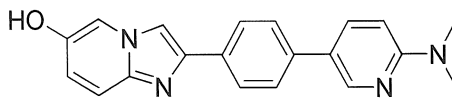
Hỗn hợp chứa hợp chất 5-metoxypyridin-2-amin (1,0g, 8,06mmol), 2-bromanyl-1-(4-bromophenyl)etanon (2,5mg, 8,86mmol) và natri bicacbonat (744mg, 8,86mmol) trong etanol (50ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho vào nước và chiết bằng etyl axetat (100ml×3). Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 4/1) để thu được hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-metoxi-imidazo[1,2-*a*]pyridin (1,5g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 303$.

Bước 2: Hợp chất 5-(4-(6-metoximidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)-*N,N*-dimethylpyridin-2-amin



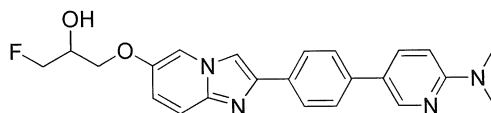
Hỗn hợp chứa hợp chất *N,N*-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (196mg, 0,79mmol), 2-(4-bromophenyl)-6-metoxi-imidazo[1,2-*a*]pyridin (200mg, 0,66mmol), kali cacbonat (273mg, 1,98mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (48mg, 0,07mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (4ml) và nước (0,6ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 2/1) để thu được hợp chất 5-[4-(6-metoximidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl]-*N,N*-dimetyl-pyridin-2-amin (200mg, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 345$.

Bước 3: Hợp chất 2-(4-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ol



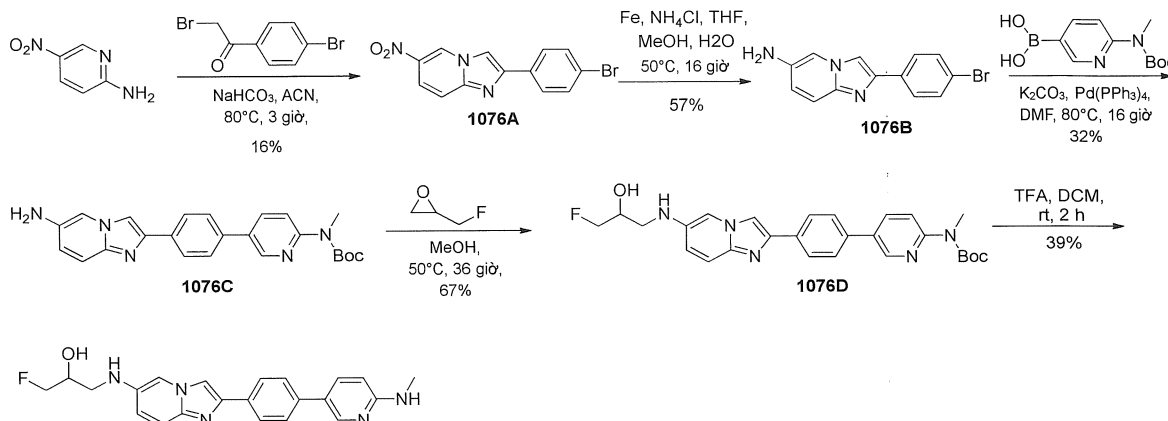
Dung dịch chứa hợp chất 5-[4-(6-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl]-*N,N*-dimethyl-pyridin-2-amin (200mg, 0,58mmol) trong diclometan (2ml) được cho thêm bo tribromua (1,5ml, 2,9mmol) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 0,5 giờ, sau đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 2-[4-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ol (180mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 331$.

Bước 4: Hợp chất 1-(2-(4-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yloxy)-3-flopropan-2-ol



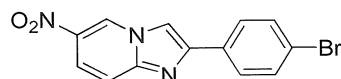
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-[4-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ol (130mg, 0,39mmol), 2-(floanylmetyl)oxiran (299mg, 3,93mmol) và kali cacbonat (163mg, 1,18mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol = 10/1) để thu được hợp chất 1-[2-[4-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]oxy-3-floanyl-propan-2-ol (30mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 407$, $R_T = 1,805$ phút; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,29 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,87 (dd, $J = 8,8\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,50 (d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,2\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 5,53 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,08 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất có công thức P



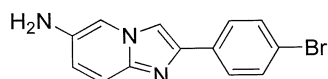
Hợp chất có công thức P

Bước 1: Hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-nitroimidazo[1,2-a]pyridin



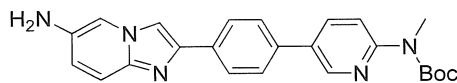
Hỗn hợp chứa hợp chất 5-nitropyridin-2-amin (1,0g, 7,19mmol), 2-bromo-1-(4-bromophenyl)etan-1-on (2,2g, 7,91mmol) và natri bicacbonat (664mg, 7,91mmol) trong axetonitril (50ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho vào nước và chiết bằng etyl axetat (100ml×3). Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 4/1) để thu được hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-nitro-imidazo[1,2-a]pyridin (800mg, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 318$.

Bước 2: Hợp chất 2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-amin



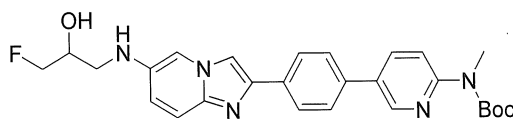
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-nitro-imidazo[1,2-a]pyridin (800mg, 2,51mmol), sắt (704mg, 12,57mmol), amoni clorua (673mg, 12,57mmol) trong tetrahydrofuran (10ml), metanol (5ml) và nước (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 20/1) để thu được hợp chất 2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-amin (500mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 288$.

Bước 3: Hợp chất *tert*-butyl 5-(4-(6-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamate



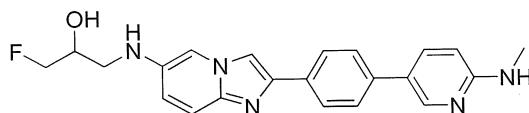
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-*a*] pyridin-6-amin (500mg, 1,74mmol), axit [6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]pyridin-3-yl]boronic (569mg, 2,26mmol), kali cacbonat (718mg, 5,21mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (127mg, 0,17mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (4ml) và nước (0,6ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 20/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl 5-(4-(6-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamate (400mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 416$.

Bước 4: Hợp chất *tert*-butyl 5-(4-(6-(3-flo-2-hydroxypropylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamate



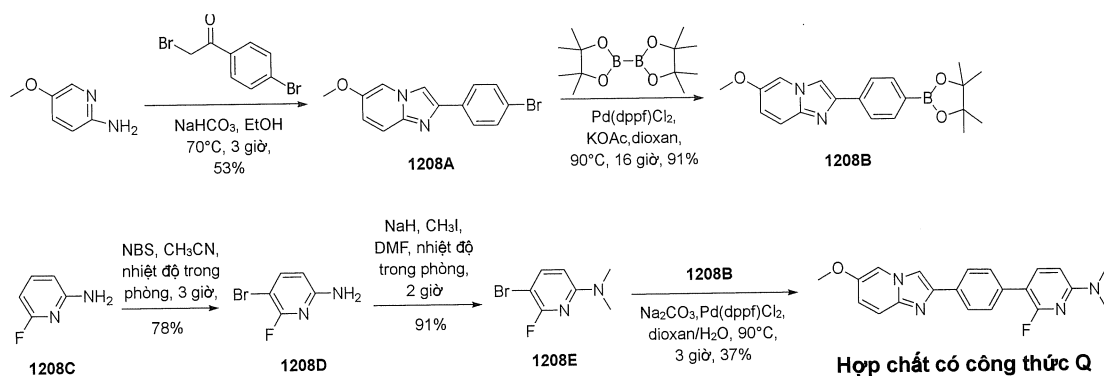
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(floanylmetyl)oxiran (183mg, 2,41mmol), *tert*-butyl 5-(4-(6-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamate (100mg, 0,24mmol) trong metanol (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần nước lọc được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất *tert*-butyl 5-(4-(6-(3-flo-2-hydroxypropylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamate (80mg, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 492$.

Bước 5: Hợp chất 1-flo-3-(2-(4-(6-(metylamino)pyridin-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylamino)propan-2-ol

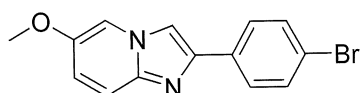


Hỗn hợp chứa hợp chất *tert*-butyl 5-(4-(6-(3-fluoro-2-hydroxypropylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl(metyl)carbamate (100mg, 0,2mmol), axit trifloaxetic (70mg, 0,61mmol) trong diclometan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần nước lọc được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 1-fluoro-3-(2-(4-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylamino)propan-2-ol (31mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 392$, $R_T = 1,647$ phút. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,43 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,745 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,35 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức Q



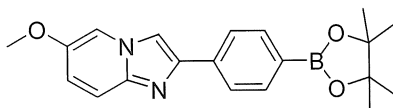
Bước 1: Hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-metoxi- imidazo[1,2-*a*]pyridin



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-metoxypyridin-2-amin (5g, 40,28mmol), 2-bromanyl-1-(4-bromo phenyl)etanon (11,2g, 40,3mmol) và natri hydrocacbonat (3,4g, 40,48mmol) trong etanol (250ml) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (100ml×3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách tạo huyền phù đặc trong hỗn hợp chứa ete dầu mỏ/etyl axetat (theo tỷ lệ 4/1) để thu được hợp chất

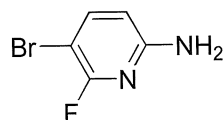
2-(4-bromophenyl)-6-metoxymidazo[1,2-a]pyridin (6,88g, hiệu suất 53%). LC-MS: $m/z = 303$ (M+H)⁺, thời gian duy trì 1,311 phút (phương pháp A).

Bước 2: Hợp chất 6-metoxymidazo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]imidazo [1,2-a]pyridin



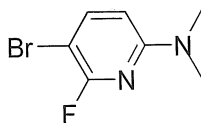
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(4-bromophenyl)-6-metoxymidazo[1,2-a]pyridin (5,8g, 19,13mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (5,8g, 22,84mmol), kali axetat (3,77g, 38,47mmol) và [1,1'-bis(diphenyl phosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,7g, 0,96mmol) trong 1,4-dioxan (150ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (diclometan/etyl axetat theo tỷ lệ 5/1) để thu được hợp chất 6-metoxymidazo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridin (8,5g, hiệu suất 91%). LC-MS: $m/z = 351$ (M+H)⁺, thời gian duy trì 1,995 phút (phương pháp A).

Bước 3: Hợp chất 5-bromo-6-floopyridin-2-amin



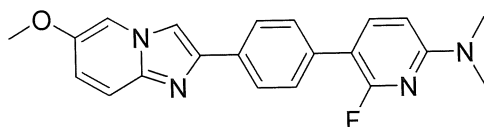
Dung dịch chứa hợp chất 6-floanylpyridin-2-amin (6,4g, 57,08mmol) trong axetonitril (90ml) được cho thêm bromosucinimit (10,67g, 59,94mmol). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Dung dịch này được rót vào nước và chiết bằng diclometan (150ml × 3). Lốp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 15% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất 5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-amin (8,5g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 191$ (M+H)⁺, thời gian duy trì 1,506 phút (phương pháp A).

Bước 4: Hợp chất 5-bromo-6-fluoro-N,N-dimethylpyridin-2-amin



Dung dịch chứa hợp chất 5-bromanyl-6-fluanyl-pyridin-2-amin (6,2g, 32,46mmol) trong dimetyformamit (100ml) được cho thêm natri hydrua (3,25g, 81,15mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút, sau đó iodanylmethan (13,82g, 97,38mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat (150ml×3). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml×3), làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 3% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất 5-bromanyl-6-fluanyl-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (6,5g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây. LC-MS: m/z=219(M+H)⁺, thời gian duy trì 1,239 phút (phương pháp A).

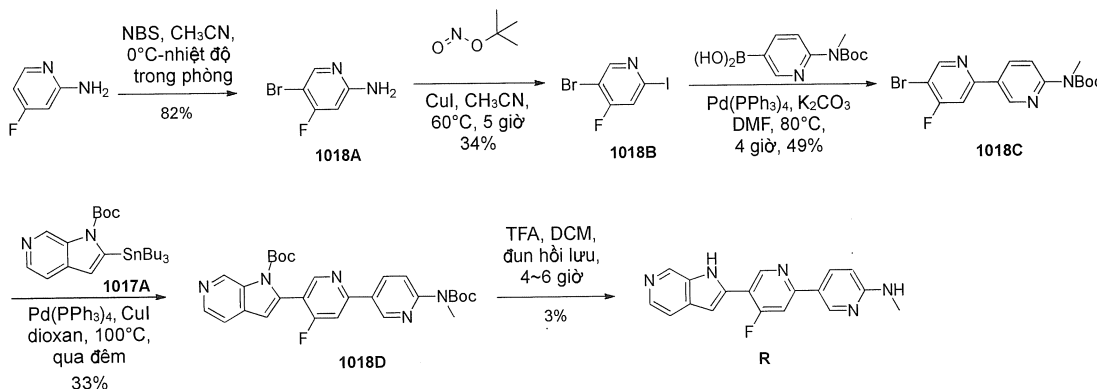
Bước 5: Hợp chất 6-fluanyl-5-[4-(6-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)]phenyl]-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin



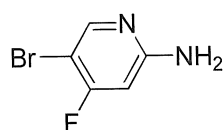
Hỗn hợp chứa hợp chất 5-bromanyl-6-fluanyl-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (1,97g, 8,99mmol), 6-metoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)]phenyl]imidazo[1,2-a]pyridin (3,15g, 8,99mmol), natri cacbonat (1,91g, 17,99mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (332,79mg, 0,45mmol) trong 1,4-dioxan (75ml) và nước (15ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc. Phần nước lọc được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (metanol 5% trong diclometan) để thu được hợp chất 6-fluanyl-5-[4-(6-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)]phenyl]-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (1,2g, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z=363 (M+H)⁺, thời gian duy trì 5,020 phút (phương pháp A). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 8,23 (s,

1H), 7,98 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,94-7,82 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 7,51 (d, $J = 9,7\text{Hz}$, 1H), 7,04 (dd, $J = 9,7, 2,2\text{Hz}$, 1H), 6,64 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,06 (s, 6H). ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 157,65, 148,96, 144,48, 142,55, 142,05, 142,00, 134,04, 132,93, 128,57, 128,54, 125,97, 120,20, 117,39, 110,55, 109,14, 107,58, 107,30, 103,96, 56,58, 38,09.

Tổng hợp hợp chất có công thức R

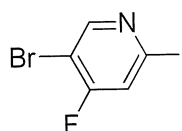


Bước 1: Hợp chất 5-bromo-4-flopyridin-2-amin



Dung dịch chứa hợp chất 4-floanylpyridin-2-amin (2,35g, 20,96mmol) trong axetonitril (50ml) được cho thêm N-bromosuccinimit (3,92g, 22,01mmol), sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ =22%) để thu được hợp chất 5-bromanyl-4-floanyl-pyridin-2-amin (3,3g, 17,277mmol, hiệu suất 82,425%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS: $m/z = 250,0$ (M-55)+, thời gian duy trì: 2,07 phút.

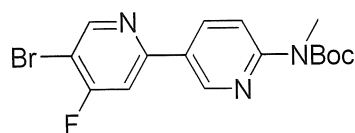
Bước 2: Hợp chất 5-bromo-4-flo-2-iodopyridin



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-bromanyl-4-floanyl-pyridin-2-amin (3g, 9,74mmol), tert-butyl nitrit (1,51g, 14,61mmol) và đồng (I) iodua (2,78g, 14,61mmol) trong axetonitril (50ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được

làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ethyl axetat/ete dầu mỏ =10%) để thu được hợp chất 5-bromanyl-4-floanyl-2-iodanyl-pyridin (1g, 3,3126mmol, hiệu suất 34,006%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z = 250,0(M-55)+, thời gian duy trì: 2,16 phút.

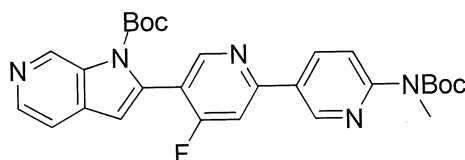
Bước 3: Hợp chất tert-butyl 5-bromo-4-flo-2,3'-bipyridin-6'-yl(metyl)carbamate



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-bromanyl-4-floanyl-2-iodanyl-pyridin (500mg, 1,66mmol), axit (6-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)pyridin-3-yl)boronic (396,63mg, 1,57mmol), kali cacbonat (571,42mg, 4,14mmol) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (191,3mg, 0,17 mmol trong 1,4-dioxan (5ml) và nước (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong môi trường nitơ trong khoảng thời gian từ 3 đến 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng ethyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (metanol/diclorometan=0~15%) để thu được hợp chất tert-butyl N-[5-(5-bromanyl-4-floanyl-pyridin-2-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamate (310mg, 0,811 mmol, hiệu suất 48,967%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS: m/z = 383,8(M+H)+, thời gian duy trì: 2,41 phút

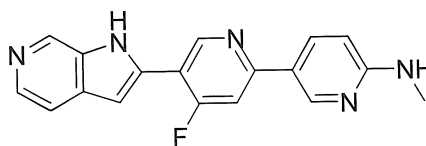
Bước 4: Hợp chất tert-butyl 2-(6'-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-4-flo-2,3'-bipyridin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-1-carboxylat



Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl N-[5-(5-bromanyl-4-floanyl-pyridin-2-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamate (310mg, 0,81mmol) và tert-butyl 2-tributylstannylpyrido [2,3-c] pyridin-1-carboxylat (452,58mg, 0,89mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được cho thêm đồng (I) iodua (11,19mg, 0,08mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (93,67mg, 0,08mmol). Hỗn hợp này được khuấy

ở nhiệt độ 100°C qua đêm trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp tạo thành được lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ethyl axetat/ete dầu mỏ = 0~30%) để thu được hợp chất tert-butyl 2-[4-floanyl-6-[6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl]amino]pyridin-3-yl]pyridin-3-yl]pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (140mg, 0,2695mmol, hiệu suất 33,224%) dưới dạng dầu. LCMS: $m/z = 520,3(M+H)^+$, thời gian duy trì: 2,24 phút.

Bước 5: Hợp chất 4-flo-N-metyl-5-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)-2,3'-bipyridin-6'-amin (hợp chất có công thức R)

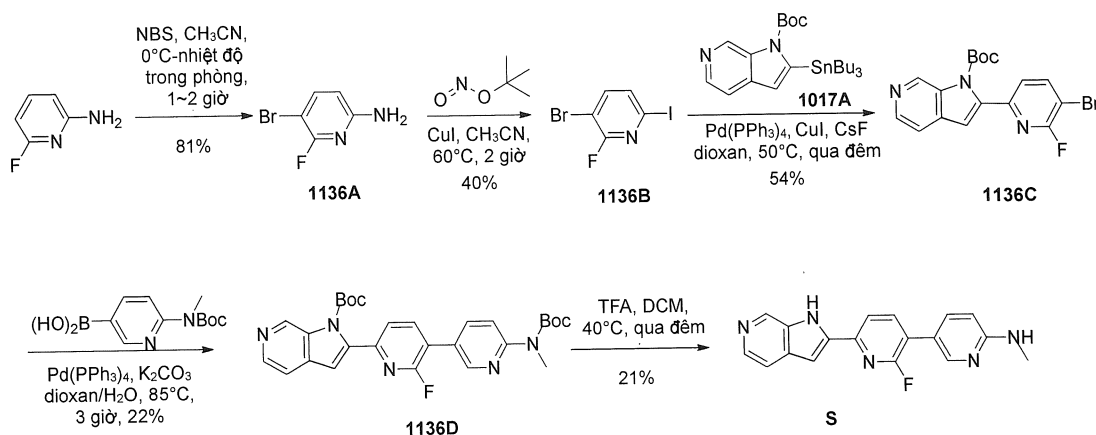


Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 2-[4-floanyl-6-[6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxy cacbonyl]amino]pyridin-3-yl]pyridin-3-yl]pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (140mg, 0,27mmol) trong diclometan (3ml) được cho thêm axit trifloaxetic (307,23mg, 2,69mmol) và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong khi đun hồi lưu cho đến khi các chất ban đầu được sử dụng hết. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất 5-[4-floanyl-5-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pyridin-2-yl]-N-metylpyridin-2-amin (3mg, 0,0094mmol, hiệu suất 3,4865%) dưới dạng chất rắn.

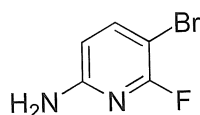
LCMS: $m/z = 320,1(M+H)^+$, thời gian duy trì: 1,70 phút, độ tinh khiết 100% (UV 254).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 11,0\text{Hz}$, 1H), 8,91 ~8,78 (m, 2H), 8,18 (dd, $J = 8,8, 2,2\text{Hz}$, 1H), 8,14 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 7,97 (d, $J = 13,3\text{Hz}$, 1H), 7,56 (t, $J = 10,6\text{Hz}$, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 2,88 (t, $J = 17,8\text{Hz}$, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức S

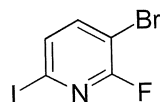


Bước 1: Hợp chất 5-bromo-6-flopyridin-2-amin



Dung dịch chứa hợp chất 6-floanylpyridin-2-amin (2,8g, 24,98mmol) trong axetonitril (50ml) được cho thêm N-bromosuccinimit (4,67g, 26,22mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ =0~10%) để thu được hợp chất 5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-amin (3,91g, 20,471mmol, hiệu suất 81,965%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 193,0$ (M+H)⁺, thời gian duy trì: 1,64 phút (phương pháp B).

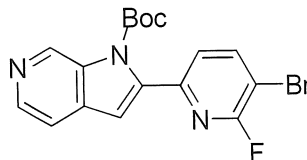
Bước 2: Hợp chất 3-bromo-2-flo-6-iodopyridin



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-amin (3,3g, 17,28mmol), tert-butyl nitrit (2,67g, 25,92mmol) và đồng (I) iodua (4,94g, 25,92mmol) trong axetonitril (30ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ =0~10%) để thu được hợp chất 3-bromanyl-2-floanyl-6-iodanyl-pyridin (2,1g, 6,9564 mmol, hiệu suất 40,263%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z = 302,6$ (M+H)⁺, thời gian duy trì: 1,89

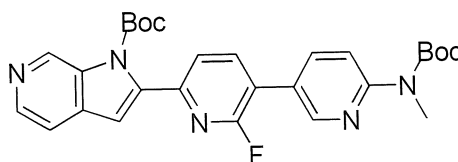
phút (phương pháp A).

Bước 3: Hợp chất tert-butyl 2-(5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-yl)pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat



Hỗn hợp chứa hợp chất tert-butyl 2-tributylstannylpyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (500mg, 0,98mmol), 3-bromanyl-2-floanyl-6-iodanyl-pyridin (357mg, 1,18mmol), đồng (I) iodua (18mg, 0,09mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (113mg, 0,09mmol) và xesi florua (29mg, 0,19mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong môi trường nito qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải (etyl axetat/ete dầu mỏ = 0~10%) để thu được hợp chất tert-butyl 2-(5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-yl)pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (400mg, hiệu suất 54,84%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z= 392 (M) +, thời gian duy trì: 1,991 phút (phương pháp A).

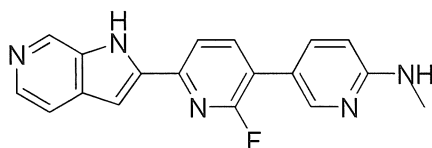
Bước 4: Hợp chất tert-butyl 2-[6-floanyl-5-[6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl] amino]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat



Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 2-(5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-yl)pyrolo[2,3-c]pyridin -1-carboxylat (300mg, 0,76mmol) và axit [6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl] amino]pyridin-3-yl]boronic (289mg, 1,14mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (5ml) được cho thêm kali cacbonat (316mg, 2,29mmol) và tetrakis(triphenyl phosphin)paladi(0) (88mg, 0,07mmol). Hỗn

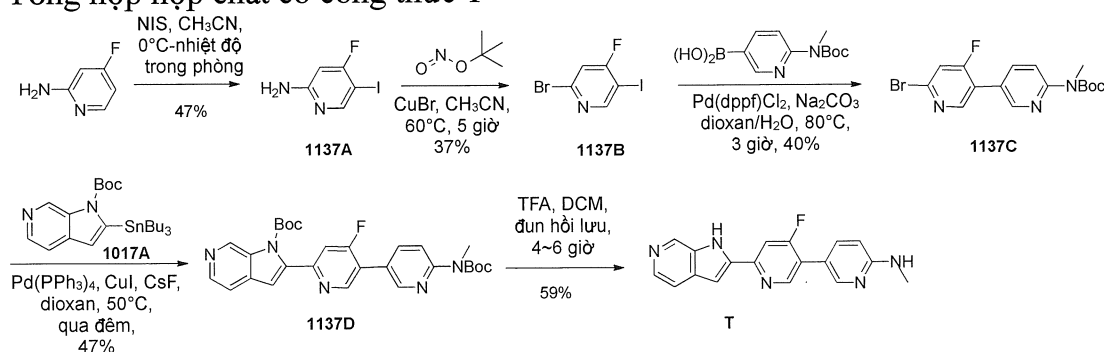
hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 3 giờ trong môi trường nitor. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô (300mg, hiệu suất 22,47%, độ tinh khiết 54%) dưới dạng dầu, dầu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LC-MS: $m/z=520(M+H)^+$, thời gian duy trì: 2,220 phút (phương pháp B).

Bước 5: Hợp chất 5-[2-floanyl-6-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl]-N-metyl-pyridin-2-amin

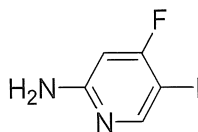


Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 2-[6-floanyl-5-[6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxy cacbonyl]amino]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (200mg, 0,384mmol) trong diclometan (5ml) được cho thêm axit trifloaxetic (5ml) và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong khi đun hồi lưu cho đến khi chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất 5-[2-floanyl-6-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl]-N-metyl-pyridin-2-amin (26mg, hiệu suất 21,15%) dưới dạng chất rắn. LC-MS: $m/z= 320,0(M+H)^+$, độ tinh khiết 100% (UV 254), thời gian duy trì: 1,725 phút (phương pháp C); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 – 8,18 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 11,4, 6,6Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,1Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,89 (d, J = 4,9Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,8Hz, 1H), 2,83 (d, J = 4,7Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức T

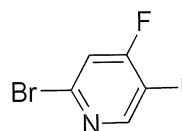


Bước 1: Hợp chất 4-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin



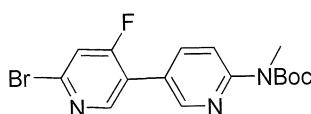
Dung dịch chứa hợp chất 4-floanylpyridin-2-amin (2,0g, 17,84mmol) trong axetonitril (50ml) được cho thêm N-iodosuccinimit (4,81g, 21,40mmol), sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0-30%) để thu được hợp chất 4-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin (2,0g, hiệu suất 47,10%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z= 238 (M+H)⁺, thời gian duy trì: 1,682 phút (phương pháp B).

Bước 2: Hợp chất 2-bromanyl-4-floanyl-5-iodanyl-pyridin



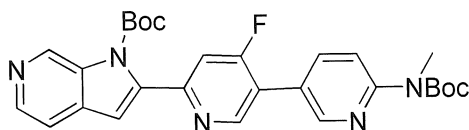
Hỗn hợp chứa hợp chất 4-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin (1,5g, 6,3mmol), tert-butyl nitrit (3,2g, 31,42mmol) và đồng (I) bromua (4,47g, 31,51mmol) trong axetonitril (30ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C qua đêm và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0~10%) để thu được hợp chất 2-bromanyl-4-floanyl-5-iodanyl-pyridin (800mg, hiệu suất 37,843%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: không MS, thời gian duy trì: 1,89 phút (phương pháp A).

Bước 3: Hợp chất tert-butyl N-[5-(6-bromanyl-4-floanyl-pyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat



Dung dịch chứa hợp chất 2-bromanyl-4-floanyl-5-iodanyl-pyridin (431mg, 1,42mmol) và axit [6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl]amino] pyridin-3-yl] boronic (300mg, 1,19mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (5ml) được cho thêm natri cacbonat (378mg, 3,57mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (137mg, 0,11mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0-10%) để thu được hợp chất tert-butyl N-[5-(6-bromanyl-4-floanyl-pyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl- carbamat (200mg, hiệu suất 40,44%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z= 381 (M) +, thời gian duy trì: 2,141 phút (phương pháp A).

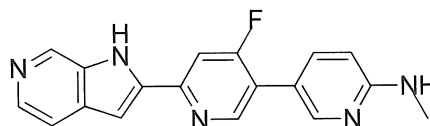
Bước 4: Hợp chất tert-butyl 2-[4-floanyl-5-[6-[metyl-[(2- metylpropan-2-yl) oxycacbonyl] amino]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]pyrolo[2,3-c]pyridin- 1-carboxylat



Hỗn hợp chứa hợp chất tert-butyl N-[5-(6-bromanyl-4-floanyl- pyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat (200mg, 0,52mmol), tert-butyl 2-tributylstannylpyrolo[2,3-c] pyridin-1-carboxylat (291mg, 0,57mmol), đồng (I) iodua (7mg, 0,05mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (60mg, 0,05mmol) và xesi florua (15,8mg, 0,10mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (metanol/diclometan theo tỷ lệ 0-10%) để thu được hợp chất tert-butyl 2-[4-floanyl-5-[6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl] amino]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (130mg, hiệu suất 47,81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: m/z=520(M+H) +, thời gian duy trì:

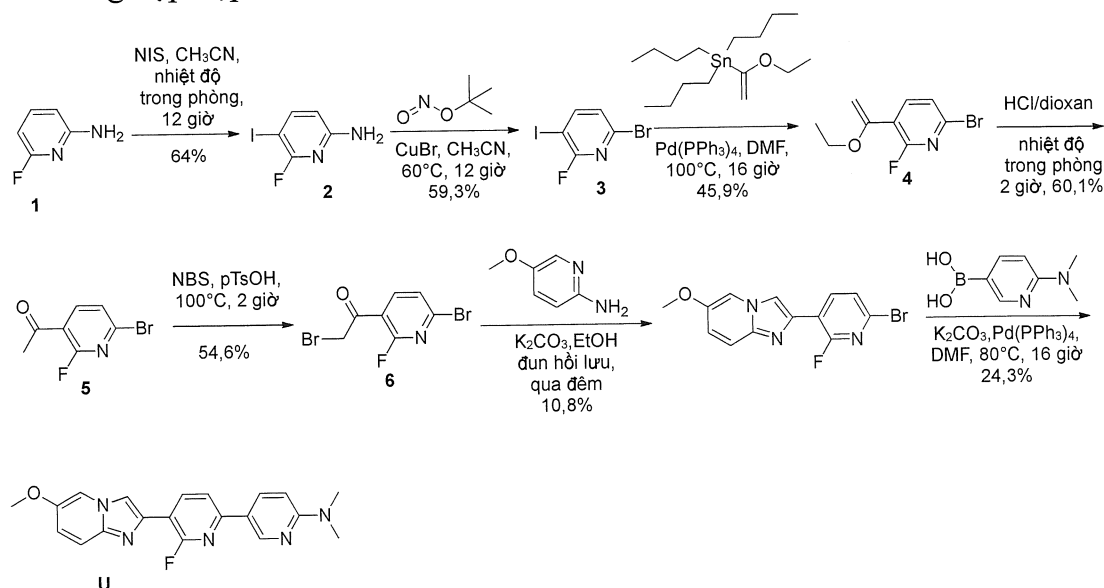
2,190phút (phương pháp B).

Bước 5: Hợp chất 5-[4-floanyl-6-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl]-N-metyl-pyridin-2-amin

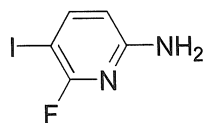


Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 2-[4-floanyl-5-[6-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxy cacbonyl]amino]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (110mg, 0,217mmol) trong diclometan (5ml) được cho thêm axit trifloaxetic (5ml) và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong khi đun hồi lưu cho đến khi chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất 5-[4-floanyl-6-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl]-N-metyl-pyridin-2-amin (41mg, hiệu suất 59,43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 320,0(M+H)^+$, độ tinh khiết: 100% (UV 254), thời gian duy trì: 1,363 phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 – 8,18 (m, 2H), 8,10 (dd, $J = 11,4, 6,6$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức U

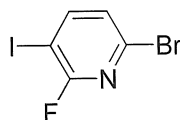


Bước 1: Hợp chất 6-flo-5-iodopyridin-2-amin



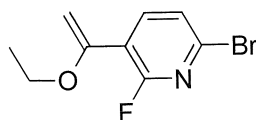
Hỗn hợp chứa hợp chất 6-floanylpyridin-2-amin (500mg, 4,46mmol) và N-iodosuccinimide (833mg, 4,68mmol) trong axetonitril (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/ethyl axetat theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 6-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin (700mg, 2,853mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z=239(M+H)^+$.

Bước 2: Hợp chất 6-bromo-2-flo-3-iodopyridin



Hỗn hợp chứa hợp chất 6-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin (700mg, 2,94mmol), tert-butylnitrit (1516mg, 14,7mmol) và đồng (I) bromua (2117mg, 14,71mmol) trong axetonitril (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Nước được cho thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/ethyl axetat theo tỷ lệ 20/1) để thu được hợp chất 6-bromo-2-flo-3-iodopyridin (600mg, 1,75mmol, hiệu suất 59,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: không MS.

Bước 3: Hợp chất 6-bromo-3-(1-etoxyvinyl)-2-flopyridin

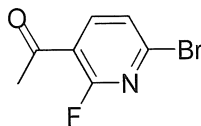


Hỗn hợp chứa hợp chất 6-bromo-2-flo-3-iodopyridin (500mg, 1,66mmol) và tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0) (9565mg, 8,28mmol) trong N,N-dimethylformamit (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Nước được cho thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete

dầu mỏ/ethyl axetat theo tỷ lệ 3/1) để thu được hợp chất

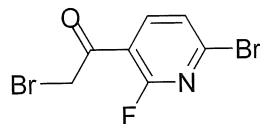
6-bromo-3-(1-etoxyvinyl)-2-flopyridin (200mg, 0,761 mmol, hiệu suất 45,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z=246(M+H)^+$.

Bước 4: Hợp chất 1-(6-bromo-2-flopyridin-3-yl)etanon



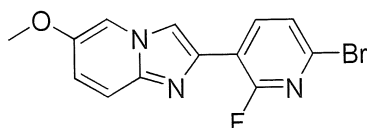
Hỗn hợp chứa hợp chất 6-bromo-3-(1-etoxyvinyl)-2-flopyridin (150mg, 0,61mmol) và axit clohydric (4N trong dioxan, 0,76ml, 3,05mmol) trong diclometan (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (ete dầu mỏ/ethyl axetat theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 1-(6-bromo-2-flopyridin-3-yl)etanon (90mg, 0,366 mmol, hiệu suất 60,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: không MS.

Bước 5: Hợp chất 2-bromo-1-(6-bromo-2-flopyridin-3-yl)etanon



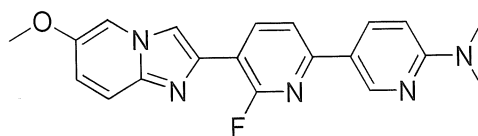
Hỗn hợp chứa hợp chất 1-(6-bromanyl-2-floanyl-pyridin-3-yl)etanon (50mg, 0,23mmol), N-bromosuccinimit (41mg, 0,23mmol) và axit p-toluensulfonic (4,5mg, 0,023mmol) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Diclometan được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc để thu được hợp chất 2-bromanyl-1-(6-bromanyl-2-floanyl-pyridin-3-yl)etanon (60mg, 0,1253mmol, hiệu suất 54,63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LC-MS: không MS.

Bước 6: Hợp chất 2-(6-bromo-2-flopyridin-3-yl)-6-metoximidazo [1,2-a]pyridin



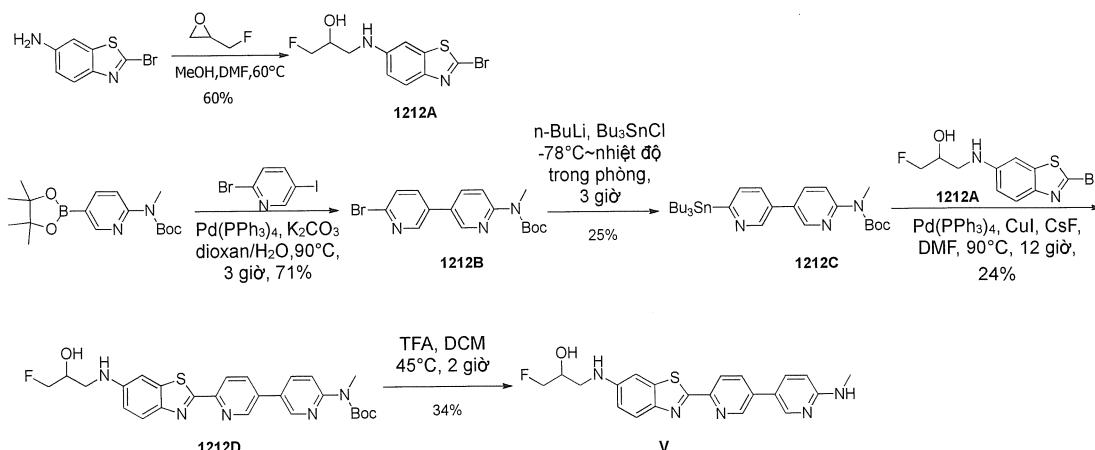
Hỗn hợp chứa hợp chất 2-bromanyl-1-(6-bromanyl-2-floanyl- pyridin-3-yl) etanon (132mg, 0,44mmol), 5-metoxypyridin-2-amin (50mg, 0,40mmol) và NaHCO_3 (37mg, 0,44mmol) trong etanol (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 2/1) để thu được hợp chất 2-(6-bromo-2-flopyridin-3-yl)-6-metoximidazo[1,2-a]pyridin (20mg, 0,043mmol, hiệu suất 10,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z=322(\text{M}+\text{H})^+$.

Bước 7: Hợp chất 6-flo-5-(6-metoximidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-N,N-dimetyl-2,3'-bipyridin-6'-amin

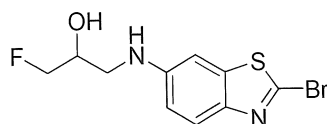


Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(6-bromo-2-flopyridin-3-yl)-6- metoximidazo[1,2-a]pyridin (20mg, 0,06mmol), axit [6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]boronic (15,5mg, 0,09mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0) (7,2mg, 0,01mmol) và kali cacbonat (0,09ml, 0,19mmol) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Nước được cho thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 5/1) để thu được hợp chất 6-flo-5-(6-metoximidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-N,N-dimetyl-2,3'-bipyridin-6'-amin (5,5mg, 0,015mmol, hiệu suất 24,38%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z=364(\text{M}+\text{H})^+$, độ tinh khiết 100% (214 nm), $R_t= 4,067$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,854 (d, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H), 8,600 (m, 1H), 8,361 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,286 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 8,180 (dd, $J = 9,2\text{Hz}$, $2,4\text{Hz}$, 1H), 7,925 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,538 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 7,090 (dd, $J = 10,0\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, 1H), 6,751 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 3H), 3,802 (s, 3H), 3,116 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất có công thức V

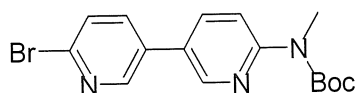


Bước 1: Hợp chất 1-(2-bromobenzo[d]thiazol-6-ylamino)- 3-flopropan-2-ol



Dung dịch chứa hợp chất 2-bromobenzo[d]thiazol-6-amin (1g, 4,58mmol) trong metanol (50ml) được cho thêm 2-(flometyl)oxiran (1,74g, 22,9mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (metanol/diclorometan=0-30%) để thu được hợp chất (1,74g, hiệu suất 75,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z= 304 (M+H)⁺, thời gian duy trì: 1,651 phút (phương pháp B).

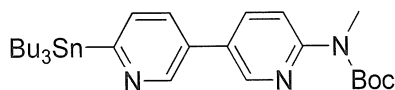
Bước 2: Hợp chất tert-butyl N-[5-(6-bromanylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat



Dung dịch chứa hợp chất 2-bromanyl-5-iodanyl-pyridin (637mg, 2,24mmol) và tert-butyl N-metyl-N-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl] carbamat (500mg, 1,49mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (5ml) được cho thêm kali cacbonat (619mg, 4,48mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (172mg, 0,14mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ trong môi trường

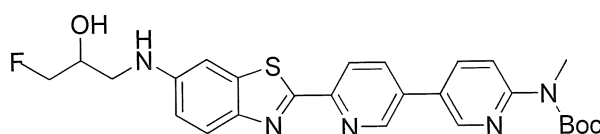
nitor. Hỗn hợp tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng ethyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (ethyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0-10%) để thu được hợp chất tert-butyl N-[5-(6-bromanylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat (400mg, hiệu suất 71,93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 364$ (M+H)⁺, thời gian duy trì: 2,136 phút (phương pháp B).

Bước 3: Hợp chất tert-butyl N-metyl-N-[5-(6-tributylstannylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamat



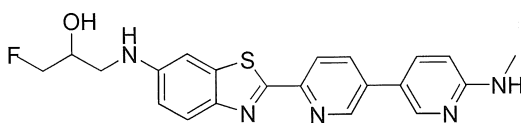
Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl N-[5-(6-bromanylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat (380mg, 1,04mmol) trong tetrahydrofuran khan (20ml) được cho thêm n-butyl lithi (0,62ml, 1,25mmol) ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút, sau đó tributylclostanan (509mg, 1,56mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng ethyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (ethyl axetat/ete dầu mỏ=0~10%) để thu được hợp chất tert-butyl N-metyl-N-[5-(6-tributylstannylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamat (180mg, hiệu suất 25,53%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: $m/z = 574$ (M)⁺, thời gian duy trì: 2,101 phút (phương pháp A).

Bước 4: Hợp chất tert-butyl N-[5-[6-[6-[(3-fluoranyl-2-oxidanylpropyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat



Hỗn hợp chứa hợp chất 1-[(2-bromanyl-1,3-benzothiazol-6-yl)amino]-3-floanyl-propan-2-ol (85mg, 0,27mmol), tert-butyl 2-tributylstannylpyrolo [2,3-c]pyridin-1-carboxylat (175mg, 0,30mmol), đồng (I) iodia (3,8mg, 0,02mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (32mg, 0,02mmol) và xesi florua (4,23mg, 0,02mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (metanol/diclometan=0~30%) để thu được hợp chất tert-butyl N-[5-[6-[6-[(3-floanyl-2-oxidanyl-propyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-N-metyl-carbammat (38mg, hiệu suất 24,63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z= 510 (M)+, thời gian duy trì: 1,982 phút (phương pháp A).

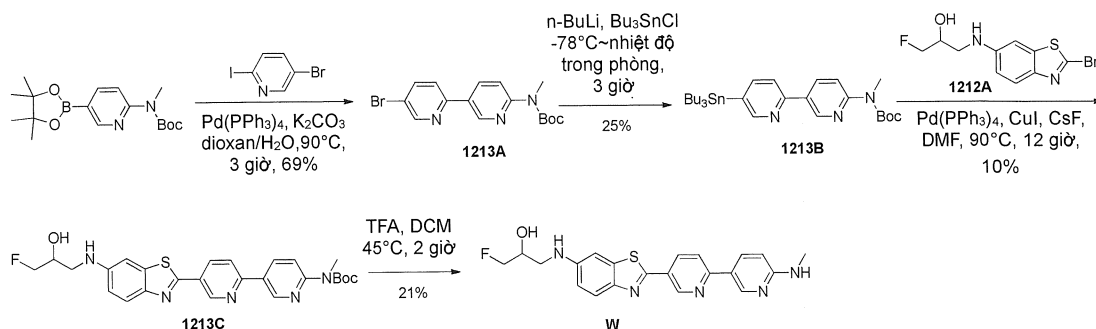
Bước 5: Hợp chất 1-floanyl-3-[[2-[5-[6-(metylamino)pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-1,3-benzothiazol-6-yl]amino]propan-2-ol



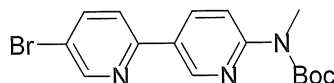
Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl N-[5-[6-[6-[(3-floanyl-2-oxidanyl-propyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-N-metyl-carbammat (40mg, 0,07mmol) trong diclometan (5ml) được cho thêm axit trifloaxetic (5ml) và sau đó hỗn hợp được khuấy trong khi đun hồi lưu cho đến khi chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất 1-floanyl-3-[[2-[5-[6-(metylamino)pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-1,3-benzothiazol-6-yl]amino]propan-2-ol (11mg, hiệu suất 34,22%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z= 410(M+H) +, độ tinh khiết 100% (UV 254), thời gian duy trì: 1,570 phút, (phương pháp B); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (t, J = 6,8Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 41,3, 7,8Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 23,5, 6,5Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,31 (d, J = 4,8Hz, 1H), 4,69 – 4,46 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 3,93 (d, J = 16,4Hz, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,21

(dd, $J = 27,9, 21,2\text{Hz}$, 1H), 2,84 (d, $J = 4,3\text{Hz}$, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức W

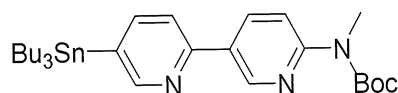


Bước 1: Hợp chất tert-butyl N-[5-(5-bromanylpyridin-2-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat



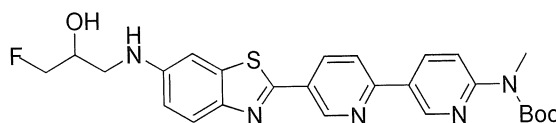
Dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-2-iodopyridin (637mg, 2,24mmol) và tert-butyl N-metyl-N-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamat (500mg, 1,49mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (5ml) được cho thêm kali cacbonat (619mg, 4,48mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (172mg, 0,14mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0~10%) để thu được hợp chất tert-butyl N-[5-(6-bromanylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat (380mg, hiệu suất 69,73%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 364$ ($\text{M}+\text{H}^+$), thời gian duy trì: 2,143 phút (phương pháp B).

Bước 2: Hợp chất tert-butyl N-metyl-N-[5-(6-tributylstannylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamat



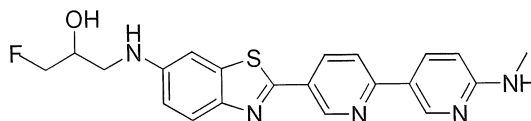
Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl N-[5-(6-bromanylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat (380mg, 1,04mmol) trong tetrahydrofuran khan (20ml) được cho thêm n-butyl lithi (0,62ml, 1,25mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút, sau đó tributylclostanan (509mg, 1,56mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0-10%) để thu được hợp chất tert-butyl N-metyl-N-[5-(6-tributylstannylpyridin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamat (150mg, hiệu suất 25,03%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: m/z= 574 (M)⁺, thời gian duy trì: 2,277 phút (phương pháp A).

Bước 3: Hợp chất tert-butyl N-[5-[5-[6-[(3-floanyl-2-oxidanyl-propyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]pyridin-2-yl]pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat



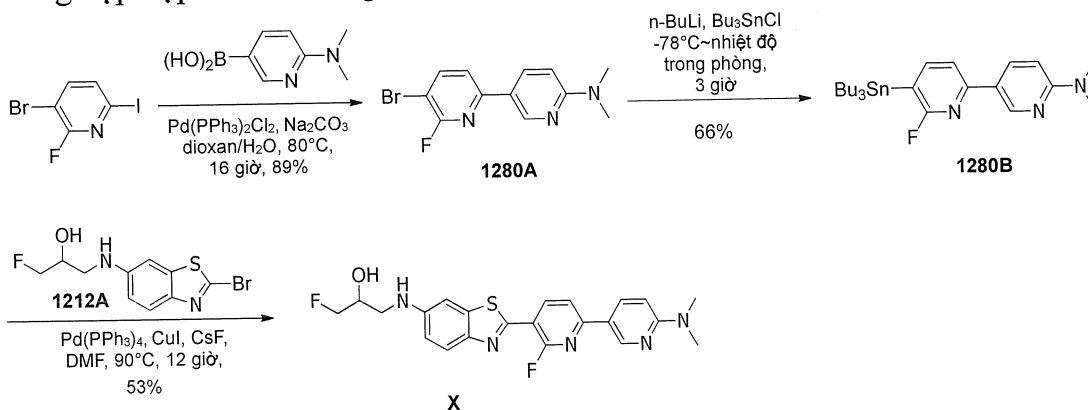
Hỗn hợp chứa hợp chất 1-[(2-bromanyl-1,3-benzothiazol-6-yl)amino]-3-floanyl-propan-2-ol (85mg, 0,27mmol), tert-butyl 2-tributylstannylpyrulo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (175mg, 0,30mmol), đồng (I) iodua (3,8mg, 0,02mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (32mg, 0,02mmol) và xesi florua (4,23mg, 0,02mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (metanol/diclometan theo tỷ lệ 0-30%) để thu được hợp chất tert-butyl N-[5-[6-[6-[(3-floanyl-2-oxidanyl-propyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat (15mg, hiệu suất 10,56%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z= 510 (M)⁺, thời gian duy trì: 2,135 phút (phương pháp B).

Bước 4: Hợp chất 1-floanyl-3-[[2-[5-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-1,3-benzo thiazol-6-yl]amino]propan-2-ol

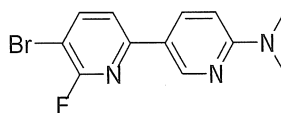


Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl N-[5-[6-[6-[(3-floanyl-2-oxidanyl-propyl)amino]-1,3-benzothiazol-2-yl]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-N-metyl-carbamat (35mg, 0,06mmol) trong diclometan (5ml) được cho thêm axit trifloaxetic (5ml) và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong khi đun hồi lưu cho đến khi chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất 1-floanyl-3-[[2-[5-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-1,3-benzothiazol-6-yl] amino]propan-2-ol (6mg, hiệu suất 21,33%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 410(M+H)^+$, độ tinh khiết 100% (UV 254), thời gian duy trì: 1,763 phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 8,83 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,4, 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,96 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,77 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 7,14 – 6,86 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 6,16 (t, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H), 5,32 (d, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H), 4,44 (dddd, $J = 24,1, 15,1, 9,6, 4,4\text{Hz}$, 2H), 3,93 (d, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H), 3,30 – 2,88 (m, 2H), 2,85 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 3H).

Tổng hợp hợp chất có công thức X

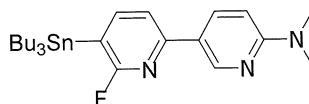


Bước 1: Hợp chất 5-(5-bromanyl-6-floanyl-pyridin-2-yl)-N,N- dimetyl-pyridin-2-amin



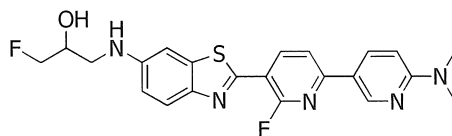
Hỗn hợp chứa hợp chất 3-bromanyl-2-fluanyl-6-iodanyl-pyridin (500mg, 1,60mmol), axit [6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]boronic (250mg, 1,50mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) clorua (105mg, 0,15mmol), natri cacbonat (625mg, 4,8mmol) trong dioxan (12ml) và nước (4ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước(30ml) và chiết bằng etyl axetat (30mlx3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0-10%) để thu được hợp chất 5-(5-bromanyl-6-fluanyl-pyridin-2-yl)-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (400mg, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: $m/z=297[M+H]^+$; RT=2000 phút. (phương pháp B)

Bước 2: Hợp chất 5-(6-fluanyl-5-tributylstannyl-pyridin-2-yl)- N,N-dimethyl-pyridin-2-amin



Dung dịch chứa hợp chất 5-(5-bromanyl-6-fluanyl-pyridin-2-yl)- N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (600mg, 2,02mmol) trong tetrahydrofuran (50ml) được cho thêm n-butyl lithi (194mg, 3,03mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút, sau đó tributylclostanan (989mg, 3,03mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30ml) và chiết bằng etyl axetat (30mlx3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0-6%) để thu được hợp chất 5-(6-fluanyl-5-tributylstannyl-pyridin-2-yl)-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (800mg, hiệu suất 66%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: $m/z=506 [M]^+$; RT=2096 phút. (phương pháp B)

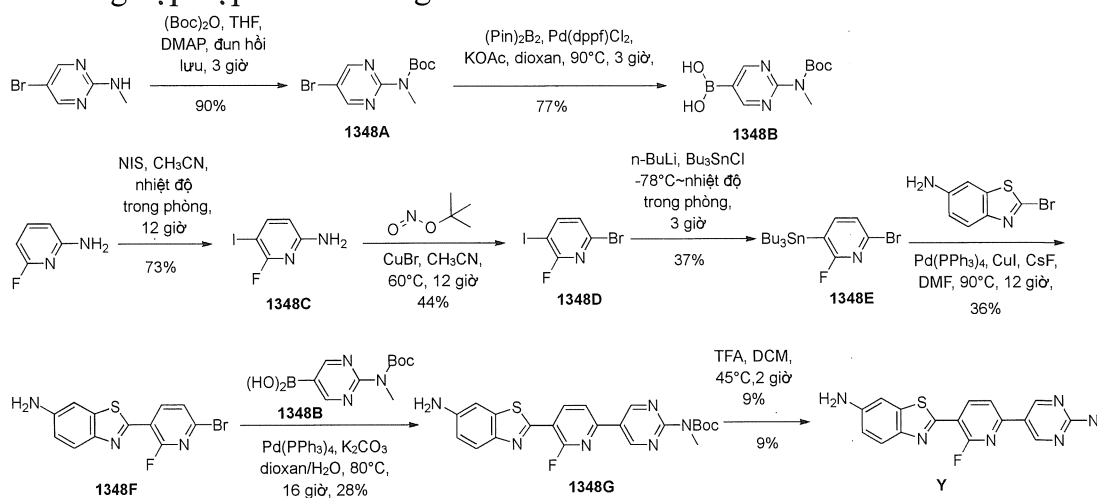
Bước 3: Hợp chất 1-[[2-[6-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]-2-floanyl-pyridin-3-yl]-1,3-benzo thiazol-6-yl]amino]-3-floanyl-propan-2-ol



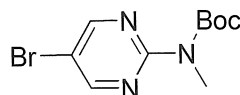
Hỗn hợp chứa hợp chất 1-[(2-bromanyl-1,3-benzothiazol-6-yl)amino]-3-floanyl-propan-2-ol (56mg, 0,27mmol), 5-(6-floanyl-5-tributylstannyl-pyridin-2-yl)-N,N-dimethyl-pyridin-2-amin (100mg, 0,195mmol), đồng (I) iodia (3,4mg, 0,018mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)paladi(0) (21mg, 0,018mmol) và xesi florua (2,73mg, 0,018mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (metanol/diclometan theo tỷ lệ 0-30%) để thu được hợp chất 1-[[2-[6-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]-2-floanyl-pyridin-3-yl]-1,3-benzothiazol-6-yl]amino]-3-floanyl-propan-2-ol (44mg, hiệu suất 53,22%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS: $m/z = 442(M+H)^+$, độ tinh khiết 100% (UV 254), thời gian duy trì: 2037 phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J = 2,3Hz$, 1H), 8,76 – 8,61 (m, 1H), 8,22 (dd, $J = 9,1, 2,4Hz$, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2Hz$, 1H), 7,80 (d, $J = 8,9Hz$, 1H), 7,19 (d, $J = 1,9Hz$, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 9,2Hz$, 1H), 6,22 (t, $J = 5,6Hz$, 1H), 5,73 – 5,38 (m, 1H), 5,73 – 4,17 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 21,0Hz$, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 3,13 (s, 6H), 2,87 – 2,82 (m, 1H)

Tổng hợp hợp chất có công thức Y

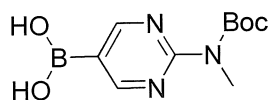


Bước 1: Hợp chất tert-butyl N-(5-bromanylpyrimidin-2-yl)- N-metyl-carbammat



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-bromanyl-N-metyl-pyrimidin-2-amin (4g, 21,27mmol), tert-butyl (2-metylpropan-2-yl)oxycacbonat (9g, 42,54mmol), 4-dimetylaminopyridin (260mg, 2,13mmol) và trietylamin (6g, 63,8mmol) trong tetrahydrofuran (80ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 4/1) để thu được hợp chất tert-butyl N-(5-bromanyl pyrimidin-2-yl)-N-metyl-carbammat (5,5g, 19,0mmol, hiệu suất 89,728%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z=232(M-56+H)^+$, độ tinh khiết 100% (UV 254 nm). Thời gian duy trì: 2,06 phút.

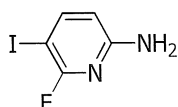
Bước 2: Axit (2-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)pyrimidin-5-yl)boronic



Hỗn hợp chứa hợp chất tert-butyl N-(5-bromanyl pyrimidin-2-yl)-N-metyl-carbammat (4g, 13,88mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (5,29g, 20,82mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II) (205,6mg, 0,28mmol), kali axetat (4,08g, 41,65mmol) trong 1,4-dioxan (100ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được lọc và cô đặc. Phần cặn

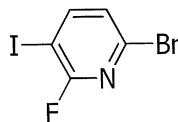
được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 3/1) để thu được axit (2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino) pyrimidin-5-yl)boronic (3g, 10,669mmol, hiệu suất 76,857%). LC-MS: $m/z=324(M-56+H)^+$, độ tinh khiết 100% (UV 254 nm). Thời gian duy trì: 1,31 phút.

Bước 3: Hợp chất 6-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin



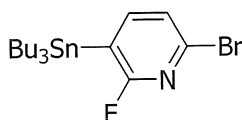
Dung dịch chứa hợp chất 6-floanlypyridin-2-amin (3,0g, 17,84mmol) trong axetonitril (50ml) được cho thêm N-iodosuccinimit (5,2g, 29,43mmol), sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0~30%) để thu được hợp chất 6-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin (5,0g, hiệu suất 73,01%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z=238 (M+H)^+$, thời gian duy trì: 1,529 phút (phương pháp B).

Bước 4: Hợp chất 6-bromanyl-2-floanyl-3-iodanyl-pyridin



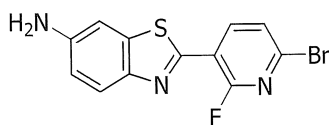
Hỗn hợp chứa hợp chất 6-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin (4,0g, 16,8mmol), tert-butyl nitrit (2,5g, 25,2mmol) và đồng (I) bromua (3,5g, 25,2mmol) trong axetonitril (30ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C qua đêm và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0~10%) để thu được hợp chất 2-bromanyl-4-floanyl-5-iodanyl-pyridin (2,5g, hiệu suất 44,34%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: không MS, thời gian duy trì: 2,088 phút (phương pháp B)

Bước 5: Hợp chất (6-bromanyl-2-floanyl-pyridin-3-yl)-tributyl-stanan



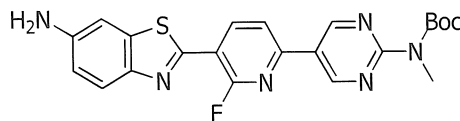
Dung dịch chứa hợp chất 6-bromanyl-2-floanyl-3-iodanyl-pyridin (1,4g, 4,63mmol) trong tetrahydrofuran (50ml) được cho thêm n-butyl lithi (1,9ml, 4,63mmol) ở nhiệt độ -78°C , hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút, sau đó tributylclostanan (2,26g, 6,95mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30ml) và chiết bằng etyl axetat (30mlx3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0-6%) để thu được hợp chất (6-bromanyl-2-floanyl-pyridin-3-yl)-tributyl-stanan (800mg, hiệu suất 37,09%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 – 7,57 (m, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,2, 2,4\text{Hz}$, 1H), 2,36-1,93 (m, 12H), 1,77-1,22 (m, 6H), 0,57 (dd, $J = 82,9, 42,7\text{Hz}$, 9H).

Bước 6: Hợp chất 2-(6-bromanyl-2-floanyl-pyridin-3-yl)-1,3-benzothiazol-6-amin



Hỗn hợp chứa hợp chất 2-bromanyl-1,3-benzothiazol-6-amin (150mg, 0,65mmol), (6-bromanyl-2-floanyl-pyridin-3-yl)-tributyl-stanan (319mg, 0,68mmol), đồng (I) iodua (9mg, 0,06mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)paladi(0) (75mg, 0,06mmol) và xesi florua (15,8mg, 0,10mmol) trong N,N-dimetylformamit (15ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối và nước, làm khô bằng sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (metanol/diclometan theo tỷ lệ 0~10%) để thu được hợp chất 2-(6-bromanyl-2-floanyl-pyridin-3-yl)-1,3-benzothiazol-6-amin (100mg, hiệu suất 36,75%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z=325(\text{M}+\text{H})^+$, thời gian duy trì: 2,028 phút (phương pháp B).

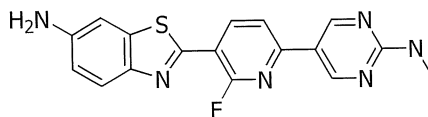
Bước 7: Hợp chất tert-butyl N-[5-[5-(6-azanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-6-floanyl-pyridin-2-yl]pyrimidin-2-yl]-N-metyl-carbamat



Hỗn hợp chứa hợp chất 2-(6-bromanyl-2-floanyl-pyridin-3-yl)-1,3-benzothiazol-6-amin (100mg, 0,30mmol), axit [2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl]amino]pyrimidin-5-yl] boronic (117mg, 0,46mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (35mg, 0,03mmol), kali cacbonat (127mg, 0,92mmol) trong dioxan (12ml) và nước (4ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30ml) và chiết bằng etyl axetat (30mlx3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 0-10%) để thu được hợp chất tert-butyl N-[5-[5-(6-azanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-6-floanyl-pyridin-2-yl]pyrimidin-2-yl]-N-metyl-carbamate (40mg, hiệu suất 28,65%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

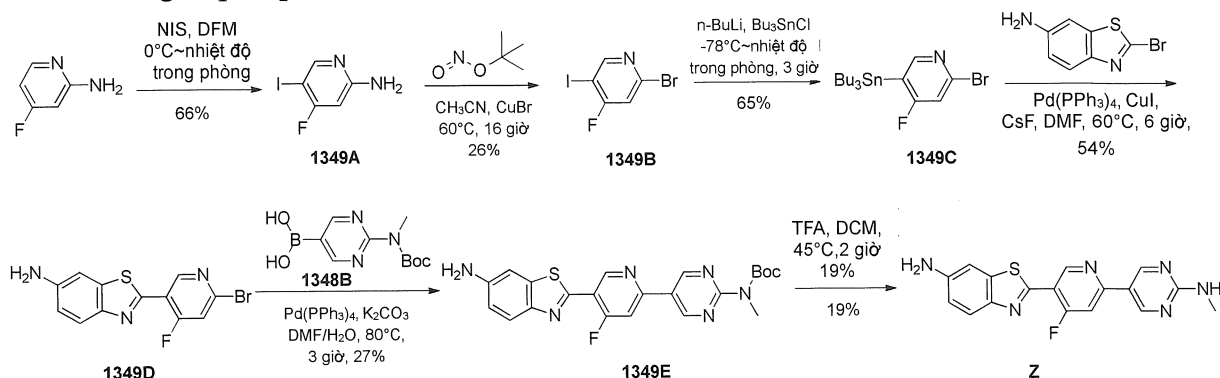
LCMS: $m/z=453[M+H]^+$; RT=2,026 phút (phương pháp B)

Bước 8: Hợp chất 2-[2-floanyl-6-[2-(metylaminopyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl]-1,3-benzothiazol-6-amin

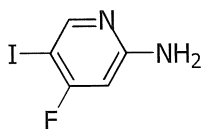


Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl N-[5-[5-(6-azanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-6-floanyl-pyridin-2-yl]pyrimidin-2-yl]-N-metyl-carbamate (40mg, 0,08mmol) trong diclometan (5ml) được cho thêm axit trifloaxetic (5ml) và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong khi đun hồi lưu cho đến khi chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất 2-[2-floanyl-6-[2-(metylaminopyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl]-1,3-benzothiazol-6-amin (3mg, hiệu suất 9,63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z=352(M+H)^+$, độ tinh khiết 100% (UV 254), thời gian duy trì: 3,360 phút (phương pháp B); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (dd, $J=76,2$, 68,1Hz, 2H), δ 8,79 (dd, $J=76,2$, 68,1Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 2H), 7,14 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,89 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất có công thức Z

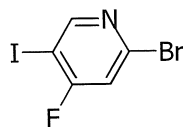


Bước 1: Hợp chất 4-flo-5-iodopyridin-2-amin



Dung dịch chứa hợp chất 4-floanylpyridin-2-amin (500mg, 4,46mmol) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được cho thêm N-iodosucinimit (880mg, 4,94mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 3/1) để thu được hợp chất 4-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin (700mg, 2,9 mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z=239(\text{M}+\text{H})^+$, độ tinh khiết 100% (UV 254 nm). Thời gian duy trì: 1,70 phút.

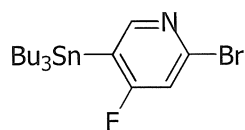
Bước 2: Hợp chất 2-bromo-4-flo-5-iodopyridin



Dung dịch chứa hợp chất 4-floanyl-5-iodanyl-pyridin-2-amin (500mg, 2,1mmol) trong axetonitril (15ml) được cho thêm tert-butyl nitrit (1080mg, 10,47mmol) và đồng (I) bromua (1490mg, 10,5mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 10/1) để thu được hợp chất 2-bromanyl-4-floanyl-5-iodanyl-pyridin (180mg, 0,5366mmol, hiệu suất 25,54%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: không MS, độ tinh khiết 90% (UV 254nm).

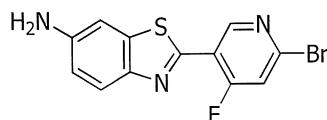
Thời gian duy trì 2,01 phút

Bước 3: Hợp chất 2-bromo-4-flu-5-(tributylstannyl)pyridin



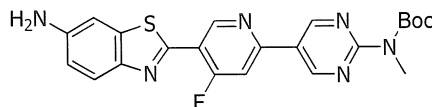
Dung dịch chứa hợp chất 2-bromanyl-4-floanyl-5-iodanyl-pyridin (100mg, 0,3300mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) được cho thêm n-butyl lithi (0,2ml, 0,5000mmol) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút, sau đó tributylclostanan (163,33mg, 0,5000mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô và phân căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 20/1) để thu được hợp chất (6-bromanyl-4-floanyl-pyridin-3-yl)-tributyl-stanan (100mg, 0,2150mmol, hiệu suất 64,916%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: không MS. Độ tinh khiết 90% (UV 254nm). Thời gian duy trì: 2,65 phút.

Bước 4: Hợp chất 2-(6-bromo-4-flopyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-6-amin



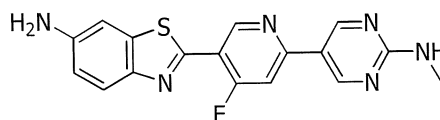
Dung dịch chứa hợp chất tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (50mg, 0,02mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được cho thêm đồng (I) iodia (4mg, 0,03mmol), xesi florua (4mg, 0,0300mmol), (6-bromanyl-4-floanyl-pyridin-3-yl)-tributyl-stanan (100mg, 0,22mmol) và 2-bromanyl-1,3-benzothiazol-6-amin (50mg, 0,2200mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 6 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 1/1) để thu được hợp chất 2-(6-bromanyl-4-floanyl-pyridin-3-yl)-1,3-benzothiazol-6-amin (70mg, 0,1188mmol, hiệu suất 54,418%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z=324(\text{M}+\text{H})^{+}$, độ tinh khiết 54% (UV 254 nm). Thời gian duy trì: 1,81 phút.

Bước 5: Hợp chất tert-butyl 5-(5-(6-aminobenzo[d]thiazol-2-yl)-4-flopyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl(metyl)carbammat



Dung dịch chứa hợp chất 2-(6-bromanyl-4-floanyl-pyridin-3-yl)-1,3-benzothiazol-6-amin (40mg, 0,1200mmol) trong N,N-dimetylformamit (4ml) được cho thêm axit [2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl]amino]pyrimidin-5-yl]boronic (46mg, 0,1800mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (14mg, 0,02mmol) và kali cacbonat (50mg, 0,3800mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 1/1) để thu được hợp chất tert-butyl 5-(5-(6-aminobenzo[d]thiazol-2-yl)-4-flopyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl(metyl)carbammat (15mg, 0,03mmol, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z=453(M+H)⁺, độ tinh khiết 33% (UV 254nm). Thời gian duy trì: 2,01 phút.

Bước 6: Hợp chất 2-(4-flo-6-(2-(metylaminopyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-6-amin



Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl N-[5-[5-(6-azanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-4-floanyl-pyridin-2-yl]pyrimidin-2-yl]-N-metyl-carbammat (15mg, 0,0400mmol) trong diclometan (4ml) được cho thêm axit trifloaxetic (1ml, 0,07mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 2 giờ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (diclometan/metanol theo tỷ lệ 20/1) để thu được hợp chất 2-[4-floanyl-6-[2-(metylaminopyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl]-1,3-benzothiazol-6-amin (3mg, 0,0083mmol, hiệu suất 18,876%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z=353(M+H)⁺, độ tinh khiết 98% (UV 254nm). Thời gian duy trì: 3,35 phút; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (d, 1H), 9,10 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,89 (d, 3H).

Các thử nghiệm sinh học

Sự biểu hiện và tinh chế protein Tau của người

Nguyên liệu:

pET41a-Tau kiểu đại

E. coli khả biến về mặt hóa học One Shot® BL21(DE3) (Invitrogen, C600003)

Kanamycin sulfat (Sangon Biotech, A506636)

IPTG (Sangon Biotech, A100487)

Dung dịch đệm pipes (pipes 100mM, độ pH = 6,8, EGTA 1mM, MgSO₄ 1mM)

Dung dịch đệm hepes (hepes 25mM, độ pH = 7,2, EDTA 0,1mM, DTT 0,5mM, NaCl 100mM)

Cột có tốc độ dòng nhanh Q-Sepharosa (GE Healthcare, 17-0510-01)

Cột có tốc độ dòng nhanh SP-Sepharosa (GE Healthcare, 17-0729-01)

Quy trình:

Sự biểu hiện của protein

Bước 1: Biến nạp 1ul plasmit biểu hiện pET41a-tau kiểu đại vào chủng *E. coli* khả biến về mặt hóa học One Shot® BL21(DE3), trên nước đá trong 30 phút.

Bước 2: Gây sốc nhiệt ở nhiệt độ 42°C trong 90 giây và trên nước đá trong 2 phút, thu hồi ở nhiệt độ 37°C trong 30 phút, đàn mỏng một lượng nhỏ trên đĩa aga LB(Kan+), ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C

Bước 3: Thu gom và tái tạo hỗn dịch khuẩn lạc đơn lẻ 200ml môi trường nuôi cấy dạng lỏng với kanamycin 50ug/ml để tạo ra môi trường nuôi cấy men. Cấy môi trường nuôi cấy men và lắc với tốc độ 200 vòng/phút qua đêm ở nhiệt độ 37°C.

Bước 4: Cho hệ pha loãng 100X men vào môi trường nuôi cấy sạch (Kan+), lắc với tốc độ 200 vòng/phút ở nhiệt độ 37°C cho đến khi mật độ OD₆₀₀=0,8.

Bước 5: Cho thêm IPTG (nồng độ cuối 1mM) và biểu hiện protein trong 3 giờ.

Bước 6: Thu hoạch viên vón tế bào và bảo quản ở nhiệt độ -80°C để tinh chế.

Tinh chế protein

Bước 1: Viên vón tế bào được tái tạo hỗn dịch trong dung dịch đệm pipes.

Bước 2: Siêu âm và ly tâm (15000 vòng/phút, 15 phút ở nhiệt độ 4°C).

Bước 3: Cho dịch nổi bề mặt vào bể nước sôi trong 20 phút và sau đó ly tâm.

Các protein ổn định nhiệt trong dịch nổi bề mặt được tải lên cột Q-Sepharosa có tốc độ dòng nhanh (20ml)

Bước 4: Dòng chảy qua chứa tau được tải lên cột SP-Sepharosa có tốc độ dòng nhanh (10ml), được rửa giải bằng dung dịch đệm pipes chứa NaCl 0,2M.

Bước 6: Các phân đoạn chứa tau được thu gom, cô đặc và thẩm tách đối với dung dịch đệm hepes, được bảo quản ở nhiệt độ -80°C .

Bước 7: Tải lại SP-Flow qua cột Q-Sepharosa có tốc độ dòng nhanh (20ml) và cột SP-Sepharosa có tốc độ dòng nhanh (10ml) lần nữa, rửa giải bằng dung dịch đệm pipes chứa NaCl 0,2M.

Bước 8: Các phân đoạn chứa tau được thu gom, cô đặc và thẩm tách đối với dung dịch đệm hepes, được bảo quản ở nhiệt độ -80°C . Lặp lại các bước 6-7 hai lần, thu hoạch tất cả các sản phẩm rửa giải trên đây và cô đặc.

Thử nghiệm gắn kết Tau định lượng huỳnh quang *in vitro*

Protein tau tái tổ hợp 2uM và heparin 15uM được tạo cấu trúc sợi trong dung dịch đệm Tris 30mM (độ pH = 7,5) bằng cách ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C . Sau đó, các protein tau tái tổ hợp 0,04uM đã pha loãng trong dung dịch đệm Tris 30mM (độ pH = 7,5) được cho phản ứng với các hợp chất thử nghiệm (chứa DMSO 1%) trong 1 giờ. Liên quan đến dữ liệu của phép đo huỳnh quang, đường cong bão hòa gắn kết được tạo ra và phương pháp đánh giá thông số được tiến hành bằng cách sử dụng phần mềm Prism (GraphPad). Các giá trị Kd được xác định đối với mỗi hợp chất thử nghiệm. Bảng A liệt kê các giá trị Kd của các hợp chất thử nghiệm làm ví dụ.

Bảng A

Hợp chất số	Thử nghiệm gắn kết Tau định lượng Kd (uM)
Hợp chất A	0,5
Hợp chất B	0,99
Hợp chất C	0,25
Hợp chất D	0,69
Hợp chất E	2,7
Hợp chất R	1,82

Hợp chất số	Thử nghiệm gắn kết Tau định lượng Kd (uM)
Hợp chất S	0,94
Hợp chất T	2,51
Hợp chất F	0,34
Hợp chất G	0,28
Hợp chất H	0,09
Hợp chất I	0,8
Hợp chất J	0,89
Hợp chất K	3,5
Hợp chất V	3,57
Hợp chất W	ND
Hợp chất X	0,17
Hợp chất Y	>10
Hợp chất Z	1,45
Hợp chất L	0,54
Hợp chất M	2,63
Hợp chất N	0,26
Hợp chất O	0,27
Hợp chất P	0,37
Hợp chất U	1,51
Hợp chất Q	0,52

(ND: không xác định)

Thử nghiệm gắn kết cạnh tranh huỳnh quang *in vitro*

Thử nghiệm gắn kết cạnh tranh huỳnh quang *in vitro* được thực hiện như được báo cáo trước đây¹. Các mô đông lạnh thu được từ vỏ não thái dương của bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer được làm đồng nhất trong dung dịch đệm Tris 50mM-HCl, độ pH = 7,4, chứa hỗn hợp dung dịch chất ức chế proteaza (CompleteTM, không chứa EDTA; Roche), và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C để chờ phân tích. Để thử nghiệm sự gắn kết của phối tử phóng xạ với chất phong bế tương đồng hoặc khác loài, các thể đồng nhất này (100µg mô) được ủ với [11C]PBB3 5nM (hoạt tính phóng xạ theo tỷ lệ

mol: 100-150 GBq/ μ mol) khi không có mặt hoặc có mặt PBB3 không được đánh dấu với nồng độ thay đổi trong khoảng từ 10^{-11} đến 10^{-6} M trong dung dịch đệm Tris-HCl chứa etanol 10%, độ pH = 7,4, trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sự gắn kết không đặc hiệu của [^{11}C]PBB3 được xác định khi có mặt PBB3 5×10^{-7} M. Các mẫu được thử nghiệm chỉ một lần và mức độ gắn kết với phối tử phóng xạ đặc hiệu được xác định theo đơn vị pmol/g mô. Hằng số ức chế (K_i) và tỷ lệ % dịch chuyển được xác định bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy không tuyến tính để làm khớp đồ thị mức độ gắn kết-nồng độ với mô hình gắn kết một vị trí và hai vị trí từ phương trình Cheng-Prusoff bằng phần mềm GraphPad Prism phiên bản 6.0 (phần mềm GraphPad), sau đó là kiểm định F để chọn lọc mô hình. Trong mô hình phong bế tương đồng một vị trí, hằng số phân ly (K_d) được tính toán từ mức độ gắn kết cạnh tranh tương đồng bằng cách sử dụng công thức:

$$K_d = K_i = IC_{50} - \text{phối tử phóng xạ}$$

trong đó IC_{50} và [phối tử phóng xạ] thể hiện nồng độ của chất cạnh tranh gây ra mức độ ức chế 50% và nồng độ của phối tử phóng xạ tương ứng. Các thử nghiệm với [^{11}C]PBB3 và PBB3 không được đánh dấu được thực hiện trong điều kiện thiếu ánh sáng để tránh sự chuyển hóa quang học của các hợp chất. Bảng B liệt kê các giá trị K_i của các hợp chất thử nghiệm làm ví dụ.

Bảng B

Hợp chất số	Thử nghiệm gắn kết <i>in vitro</i> K_i (μ M)
Hợp chất A	0,045
Hợp chất B	0,002
Hợp chất C	0,025
Hợp chất D	0,001
Hợp chất E	0,005
Hợp chất R	0,015
Hợp chất S	0,015
Hợp chất T	0,14

Hợp chất số	Thử nghiệm gắn kết <i>in vitro</i> Ki (uM)
Hợp chất F	ND
Hợp chất G	0,01
Hợp chất H	ND
Hợp chất I	0,005
Hợp chất J	0,005
Hợp chất K	ND
Hợp chất V	0,0075
Hợp chất W	0,005
Hợp chất X	ND
Hợp chất Y	ND
Hợp chất Z	0,005
Hợp chất L	0,005
Hợp chất M	0,015
Hợp chất N	0,02
Hợp chất O	0,01
Hợp chất P	0,045
Hợp chất U	ND
Hợp chất Q	0,005

(ND: không xác định)

Xét nghiệm mô học bằng cách nhuộm huỳnh quang

Việc đánh giá sự gắn kết huỳnh quang được thực hiện như đã báo cáo trước đây¹. Để đánh dấu huỳnh quang bằng PBB3 và các hợp chất thử nghiệm, các lát cắt của vỏ não thái dương đã được khử gắn parafin của não bệnh nhân mắc bệnh AD được ủ trong etanol 50% chứa PBB3 0,001% (trọng lượng/thể tích) hoặc hợp chất thử nghiệm ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Các mẫu được rửa bằng etanol 50% trong 5 phút, được nhúng vào nước cất hai lần trong 3 phút, và được gắn trong môi trường gắn không có sự phát huỳnh quang (VECTASHIELD; Vector Laboratories). Các hình ảnh huỳnh quang được thu thập bằng cách sử dụng kính hiển vi DM4000 (Leica) có trang bị phương tiện lọc tùy chỉnh đối với PBB3 (thông dải bước sóng kích

thích nằm trong khoảng từ 391 đến 437 nm và thông dài thấp bị ức chế với ngưỡng 458nm). Trong khi đánh giá mức độ gắn kết huỳnh quang, khả năng phản ứng của các hợp chất với khối kết tụ tau được đánh giá định lượng sơ bộ theo thang điểm '0' (không có sự đánh dấu), '1' (mức độ đánh dấu yếu), '2' (mức độ đánh dấu yếu hơn PBB3), và '3' (mức độ đánh dấu bằng hoặc lớn hơn PBB3). '0,5' điểm mô tả trạng thái nằm giữa hai điểm số nguyên là 0 và 1. '1,5' điểm mô tả trạng thái nằm giữa hai điểm số nguyên là 1 và 2. '2,5' điểm mô tả trạng thái nằm giữa hai điểm số nguyên là 2 và 3. Bảng C liệt kê điểm số của các hợp chất thử nghiệm làm ví dụ.

Bảng C

Hợp chất số	Sợi/đám rối gắn kết phát huỳnh quang
Hợp chất A	2/2
Hợp chất B	3/3
Hợp chất C	2/1,5
Hợp chất D	3/3
Hợp chất E	3/3
Hợp chất R	3/3
Hợp chất S	3/3
Hợp chất T	2,5/2,5
Hợp chất F	ND
Hợp chất G	2/0,5
Hợp chất H	ND
Hợp chất I	2/1,5
Hợp chất J	3/3
Hợp chất K	ND
Hợp chất V	2,5/2,5
Hợp chất W	3/3
Hợp chất X	ND
Hợp chất Y	ND
Hợp chất Z	3/3
Hợp chất L	2,5/1,5
Hợp chất M	2,5/2

Hợp chất số	Sợi/đám rối gắn kết phát huỳnh quang
Hợp chất N	0,5/0
Hợp chất O	1,5/1,5
Hợp chất P	1/0
Hợp chất U	ND
Hợp chất Q	1/0,5

(ND: không xác định)

Chụp ảnh trực tiếp động vật còn tỉnh táo bằng hai photon

Việc chụp ảnh trực tiếp động vật còn tỉnh táo được thực hiện bằng kính hiển vi quét laze sử dụng hai photon như đã được thông báo trước đây². Để bố trí mở cửa sổ sọ, chuột chuyển gen có tau rTg4510³ từ 6 đến 13 tháng tuổi được gây mê bằng hỗn hợp chứa không khí, oxy, và isofluran (3 – 5% để gây cảm ứng và 2% để phẫu thuật) bằng mặt nạ, và cửa sổ sọ (đường kính 3 - 4mm) được bố trí trên vỏ não vùng cảm giác thân thể, tập trung ở cách phần dưới 1,8mm và cách thóp trước 2,5mm, theo ‘phương pháp Seylaz-Tomita’⁴. Một tấm kim loại tùy chỉnh được gắn với xương sọ bằng lỗ có đường kính 7mm ở giữa cửa sổ sọ. Phương pháp chuẩn bị cửa sổ sọ mạn tính đã được báo cáo chi tiết trước đây bởi Takuwa và các đồng tác giả⁵. Tất cả các thử nghiệm chụp ảnh được thực hiện ở thời điểm sau khi tạo ra cửa sổ sọ ít nhất hai tuần. Các mạch máu và khối kết tụ tau bệnh lý được đánh dấu huỳnh quang bằng sulforhodamin 101 (SR101; MP Biomedicals, Irvine, CA) và PBB3 hoặc các hợp chất thử nghiệm tương ứng. SR101 được hòa tan trong nước muối đến nồng độ 5mM, và PBB3 hoặc hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO (Wako): nước muối = dung dịch theo tỷ lệ 1:1 đến nồng độ 0,05% (trọng lượng/thể tích). 100µl của cả hai dung dịch được tiêm qua đường trong màng bụng vào chuột ngay trước khi bắt đầu thử nghiệm chụp ảnh. Cần lưu ý rằng các thử nghiệm của tập hợp thử nghiệm giống nhau (gồm các thử nghiệm về hợp chất thử nghiệm và PBB3 tương ứng) được tiến hành lần lượt trong thời gian khoảng một tuần đối với cùng chuột chuyển gen tau rTg4510. Đối với các lần chụp ảnh, động vật còn tỉnh táo được đặt lên thiết bị được chế tạo theo yêu cầu như được mô tả trước đây⁵. Tóm lại, tấm kim loại trên đầu của động vật được vắn bằng vít vào thiết bị lập thể định vị được chế tạo theo yêu cầu, và

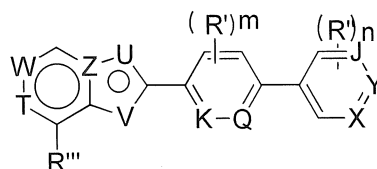
sau đó, động vật này được đặt lên bóng tròn bằng styrofoam lơ lửng bằng cách sử dụng dòng không khí, để cho động vật vận động tự do trên bóng này trong khi đầu của nó được cố định với thiết bị. Sau khi cố định đầu, tiến hành chụp ảnh trong thời gian thực bằng cách sử dụng kính hiển vi quét laze sử dụng hai photon (TCS-SP5 MP, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) với bước sóng kích thích bằng 900nm. Các tín hiệu phát ra được phân tách bằng thiết bị tách chùm tia (560/10 nm) và được phát hiện đồng thời bằng bộ lọc thông dải đối với SR101 (610/75 nm) và PBB3 (525/50 nm). Mặt phẳng ảnh đơn gồm 1024 x 1024 điểm ảnh, và kích thước điểm ảnh trong mặt phẳng là 0,45 μ m. Các hình ảnh thể tích thu được với độ sâu tối đa nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,5 mm tính từ bề mặt vỏ não với kích thước-z bằng 2,5 μ m. Đối với mỗi tập hợp thử nghiệm được tiến hành với cùng chuột chuyển gen rTg4510, mặt phẳng ảnh tham chiếu cho thấy có hình ảnh bệnh lý tau được đánh dấu huỳnh quang rõ ràng và phổ biến được chỉ định tương ứng dựa trên kết quả của thử nghiệm đối chứng (PBB3) và các chất tương đương của nó trong tất cả các thử nghiệm liên quan cũng được trích xuất tương ứng từ tập ảnh thể tích gốc để so sánh. Trong mỗi hình ảnh kết quả, cường độ huỳnh quang từ 10 mẫu bệnh lý được đánh dấu huỳnh quang được chọn ngẫu nhiên được xác định bằng phần mềm ImageJ và giá trị trung bình được tính toán sau khi chuẩn hóa với cường độ ban đầu. Cần lưu ý rằng cường độ ban đầu của mỗi hình ảnh thu được bằng cách tính giá trị cường độ huỳnh quang trung bình ở 10 vùng được chọn ngẫu nhiên mà trong đó không phát hiện được mẫu bệnh lý được đánh dấu huỳnh quang. Fig.1 thể hiện kết quả của hình ảnh thu được từ kính hiển vi huỳnh quang laze sử dụng hai photon đối với hợp chất có công thức J và hợp chất có công thức W so với PBB3. Fig.2 thể hiện các hình ảnh thu được từ chuột rTg4510 bằng cách sử dụng phương pháp chụp ảnh sử dụng hai photon đối với hợp chất có công thức J so với PBB3 (hình phía trên), và định lượng mức độ phát tín hiệu huỳnh quang màu xanh lục theo thời gian (hình phía dưới).

Tài liệu tham khảo

1. Ono M, Sahara N, Kumata K, et al. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain*. 2017;140(3):764-780. doi:10.1093/brain/aww339
2. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of Tau Pathology in a Tauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls. *Neuron*. 2013;79(6):1094-1108. doi:10.1016/J.NEURON.2013.07.037
3. Santacruz K, Lewis J, Spires T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science*. 2005;309(5733):476-481. doi:10.1126/science.1113694
4. Tomita Y, Kubis N, Calando Y, et al. Long-Term *in Vivo* Investigation of Mouse Cerebral Microcirculation by Fluorescence Confocal Microscopy in the Area of Focal Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(7):858-867. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600077
5. Takuwa H, Tajima Y, Kokuryo D, et al. Hemodynamic changes during neural deactivation in awake mice: A measurement by laser-Doppler flowmetry in crossed cerebellar diaschisis. *Brain Res*. 2013;1537:350-355. doi:10.1016/J.BRAINRES.2013.09.023

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó,



(I)

trong đó,

Q là CH hoặc N;

X là CH hoặc N;

Y là CR⁶;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, NH₂ và C₁₋₆ alkoxy, và NH₂ và C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng C₁₋₃ alkyl và/hoặc halogen;

J là CH hoặc N;

K là CH hoặc N;

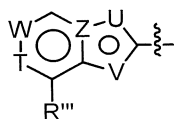
với điều kiện là X và Y không đồng thời là N, và J và Y không đồng thời là N;

R' là halogen;

R'' là halogen, OH, NH₂, C₁₋₆ alkoxy hoặc C₁₋₆ alkylamino, trong đó NH₂, C₁₋₆ alkoxy hoặc C₁₋₆ alkylamino tùy ý được thế bằng halogen;

m bằng 0, 1, 2;

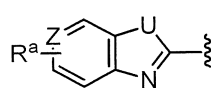
n bằng 0, 1, 2;



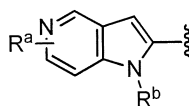
đơn vị cấu trúc

được chọn từ nhóm bao gồm các đơn vị cấu trúc

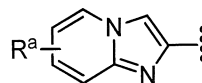
có công thức



công thức I-(c)



công thức I-(d)



công thức I-(e) ;

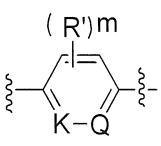
trong đó, trong công thức I-(c), U là O hoặc S; Z là CH hoặc N;

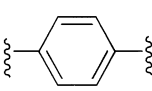
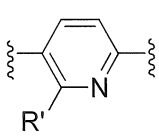
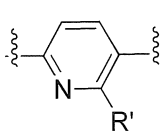
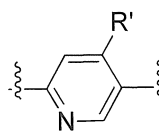
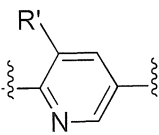
R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, NH₂ và C₁₋₃

alkylamino, và OH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, NH₂ hoặc C₁₋₃ alkylamino tùy ý được thế bằng OH hoặc halogen;

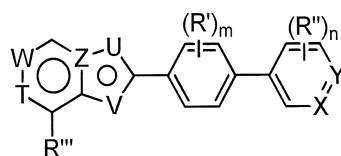
R^b là H.

2. Hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó

theo điểm 1, trong đó gốc có công thức  được chọn từ nhóm bao gồm các

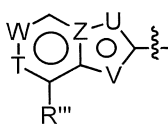
gốc có công thức , , , , và , trong đó R' là H hoặc F.

3. Hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (II),

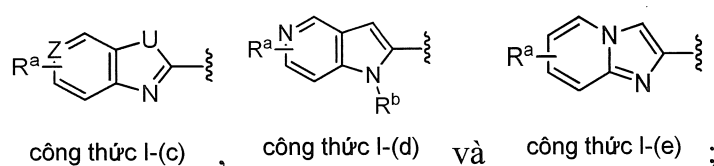


(II)

trong đó, X là CH hoặc N; Y là CH;

đơn vị cấu trúc  được chọn từ nhóm bao gồm các đơn vị cấu trúc

có công thức



trong đó, trong công thức I(c), U là O hoặc S; Z là CH hoặc N;

R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, NH₂ và C₁₋₃

alkylamino, và OH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, NH₂ hoặc C₁₋₃ alkylamino tùy ý được thế bằng OH hoặc halogen;

R^b là H.

4. Hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó theo điểm 1, trong đó,

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, NH₂ và C₁₋₃ alkoxy, và NH₂ và C₁₋₃ alkoxy tùy ý được thế bằng C₁₋₃ alkyl và/hoặc F;

và/hoặc R' là F;

và/hoặc R'' là F, C₁₋₃ alkoxy hoặc C₁₋₃ alkylamino, và C₁₋₃ alkoxy hoặc C₁₋₃ alkylamino tùy ý được thế bằng F hoặc Cl.

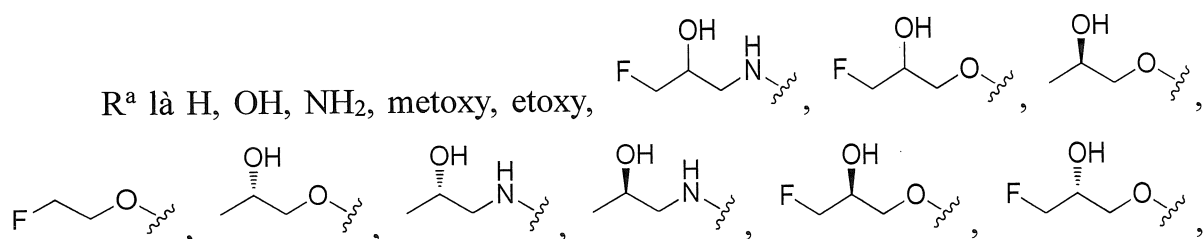
5. Hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó theo điểm 3, trong đó,

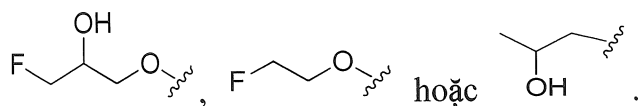
trong công thức I-(c), Z là CH, U là S hoặc O;

và/hoặc R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, metyl, etyl, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, NH₂, N-methylamino, N-ethylamino, N-*n*-propylamino, N,N-dimethylamino và metyletylamino, và OH, metyl, etyl, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, NH₂, N-methylamino, N-ethylamino, N-*n*-propylamino, N,N-dimethylamino hoặc metyletylamino tùy ý được thế bằng OH, F hoặc Cl;

và/hoặc R^b là H.

6. Hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó theo điểm 3, trong đó,

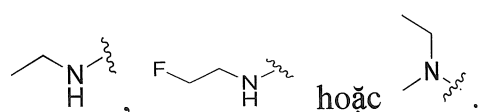




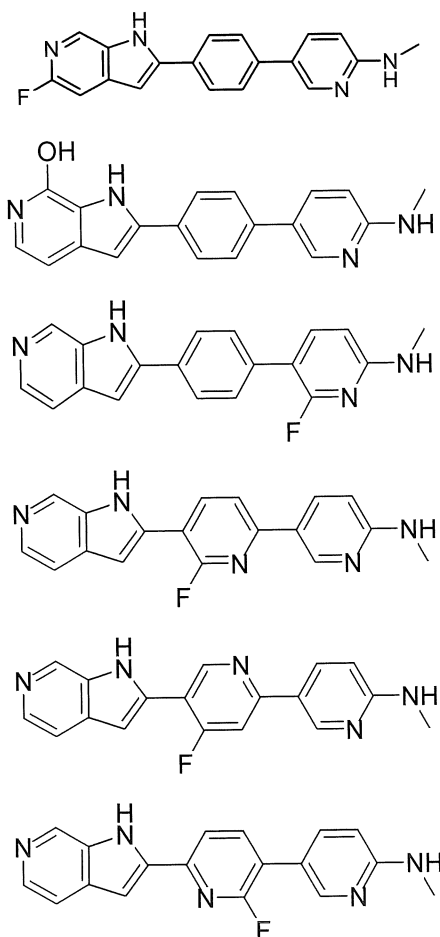
7. Hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó theo điểm 1, trong đó,

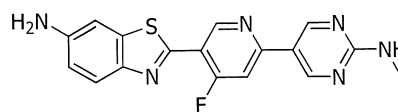
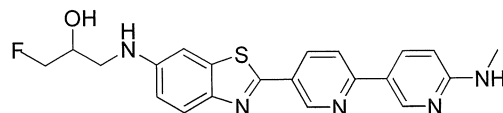
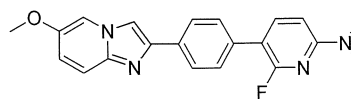
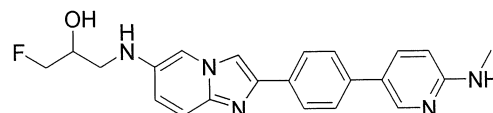
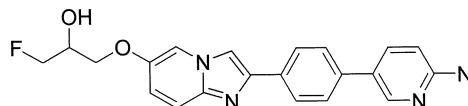
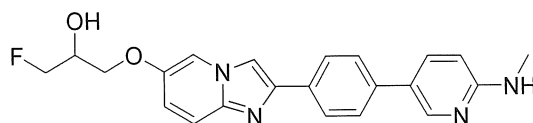
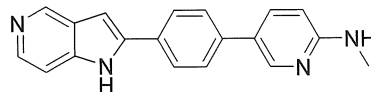
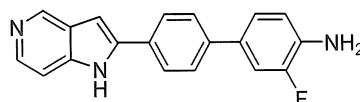
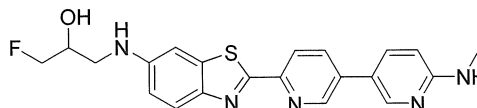
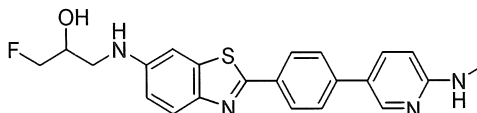
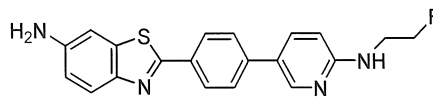
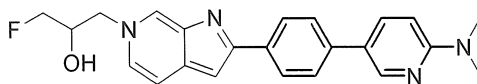
R' là F;

và/hoặc R'' là F, Cl, OH, NH₂, FCCOC, metoxy, etoxy, CN(C)C, CNC,



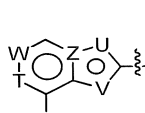
8. Hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:



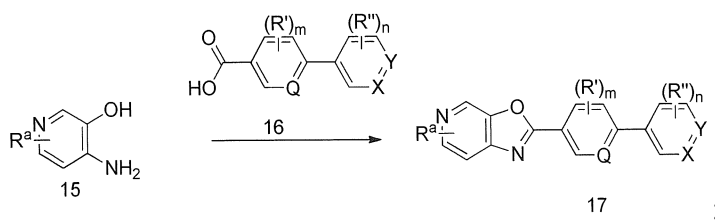


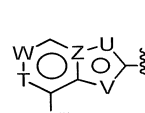
9. Quy trình điều chế hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối được dùng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị

vị phóng xạ của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8,

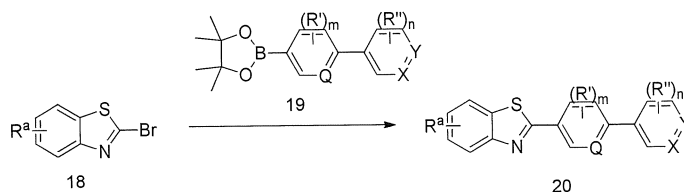
nếu đơn vị cấu trúc  là công thức I-(c) trong đó U là O và Z là N,

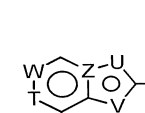
quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 15 phản ứng với hợp chất có công thức 16 ở nhiệt độ 120°C trong axit polyphosphoric (PPA);



nếu đơn vị cấu trúc  là công thức I-(c) trong đó U là S và Z là C, quy

trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 18 phản ứng với hợp chất có công thức 19 ở nhiệt độ 90°C trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác Pd;



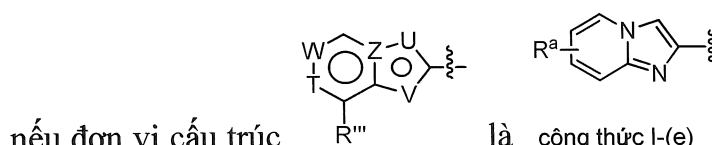
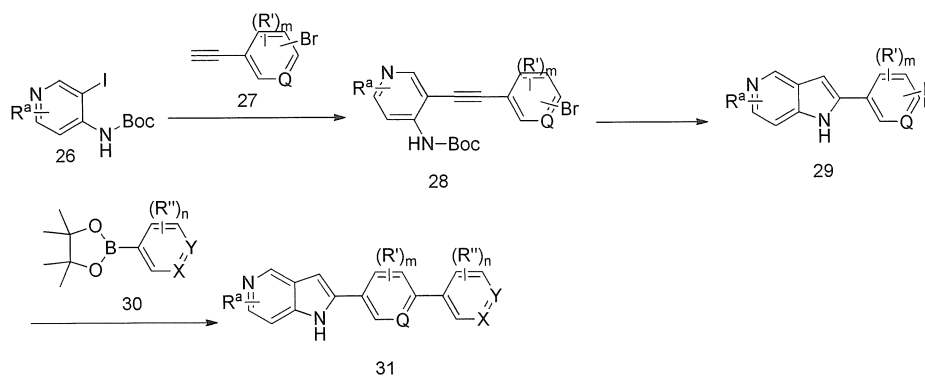
nếu đơn vị cấu trúc  là công thức I-(d), trong đó R^b là H, quy trình này bao gồm các bước

i) cho hợp chất có công thức 26 phản ứng với hợp chất có công thức 27 để tạo ra hợp chất có công thức 28 trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của chất xúc tác Pd, CuI và bazơ hữu cơ ở nhiệt độ trong phòng;

ii) cho hợp chất có công thức 28 thu được từ bước i) phản ứng với DBU để tạo ra hợp chất có công thức 29 trong dung môi hỗn hợp của MeOH và H₂O ở nhiệt độ 80°C;

iii) cho hợp chất có công thức 29 thu được từ bước ii) phản ứng với hợp chất có công thức 30 để tạo ra hợp chất có công thức 31 trong dung môi hữu cơ với sự có mặt

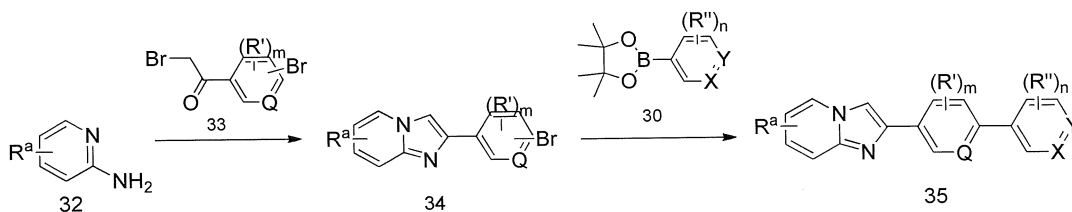
của chất xúc tác Pd và bazơ ở nhiệt độ 80°C;



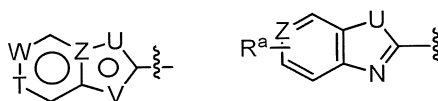
nếu đơn vị cấu trúc là công thức I-(e), quy trình này bao gồm các bước:

i) cho hợp chất có công thức 32 phản ứng với hợp chất có công thức 33 để tạo ra hợp chất có công thức 34 trong dung môi rượu với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ 80°C;

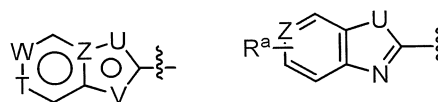
ii) cho hợp chất có công thức 34 thu được từ bước i) phản ứng với hợp chất có công thức 30 trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác Pd ở nhiệt độ 80°C;



10. Quy trình theo điểm 9, trong đó,

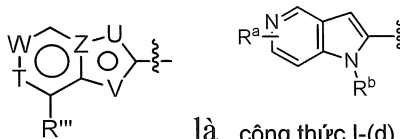


nếu đơn vị cấu trúc là công thức I-(c) trong đó U là O và Z là N, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 15 phản ứng với hợp chất có công thức 16 ở nhiệt độ 120°C trong axit polyphosphoric (PPA);



nếu đơn vị cấu trúc là công thức I-(c) trong đó U là S và Z là C, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 18 phản ứng với hợp chất có

công thức 19 ở nhiệt độ 90°C trong CH₃CN với sự có mặt của K₂CO₃ và Pd(PPh₃)₄;

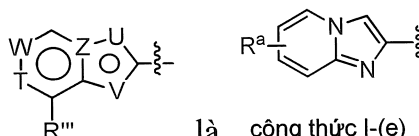


nếu đơn vị cấu trúc là công thức I-(d) , trong đó R^b là H, quy trình này bao gồm các bước:

i) cho hợp chất có công thức 26 phản ứng với hợp chất có công thức 27 để tạo ra hợp chất có công thức 28 trong DMF với sự có mặt của Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI và trietanolamin ở nhiệt độ trong phòng;

ii) cho hợp chất có công thức 28 thu được từ bước i) phản ứng với DBU để tạo ra hợp chất có công thức 29 trong dung môi hỗn hợp của MeOH và H₂O ở nhiệt độ 80°C;

iii) cho hợp chất có công thức 29 thu được từ bước ii) phản ứng với hợp chất có công thức 30 để tạo ra hợp chất có công thức 31 trong DMF với sự có mặt của Pd(PPh₃)₄ và Na₂CO₃ ở nhiệt độ 80°C;



nếu đơn vị cấu trúc là công thức I-(e) , quy trình này bao gồm các bước:

i) cho hợp chất có công thức 32 phản ứng với hợp chất có công thức 33 để tạo ra hợp chất có công thức 34 trong EtOH với sự có mặt của NaHCO₃ ở nhiệt độ 80°C;

ii) cho hợp chất có công thức 34 thu được từ bước i) phản ứng với hợp chất có công thức 30 trong DMF với sự có mặt của K₂CO₃ và Pd(PPh₃)₄ ở nhiệt độ 80°C.

11. Dược phẩm chứa hợp chất heteroaryl có công thức cấu trúc (I), hoặc muối dược dụng, dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, và tùy ý, tá dược được dụng.

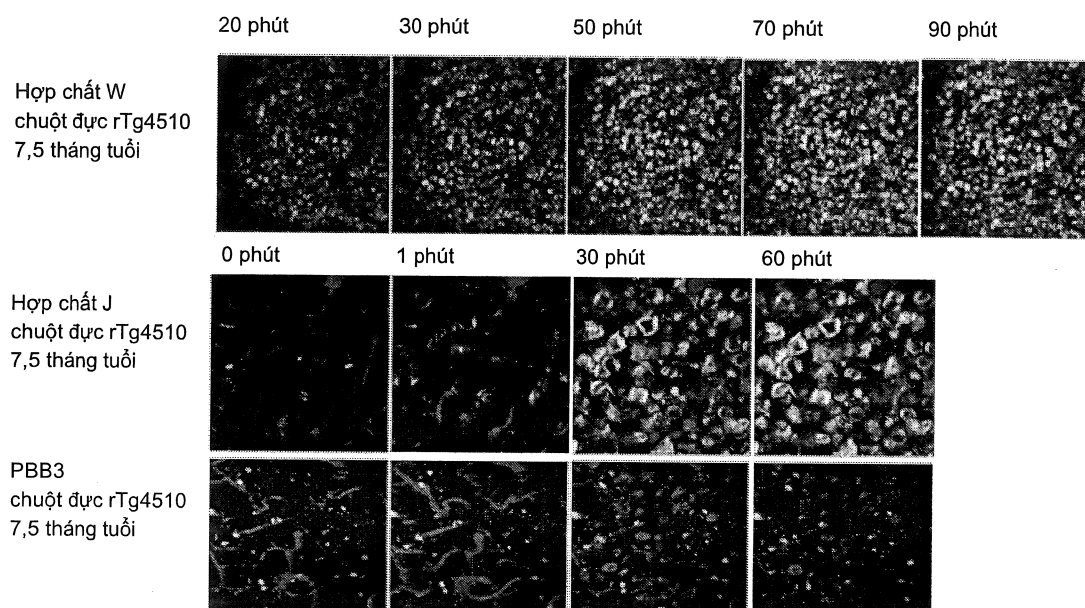
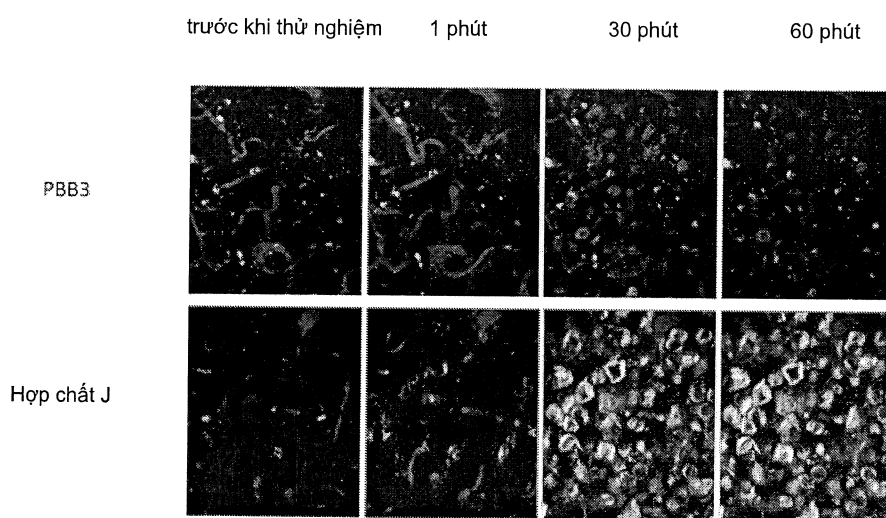


Fig.1



	Hợp chất J	PBB3
trước khi thử nghiệm	100,00%	100,00%
1 phút	1078,05%	302,38%
30 phút	8212,65%	1740,44%
60 phút	9531,46%	925,41%

Fig.2