



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048480

(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61P 35/00; C07D
215/20; A61K 31/404; C07D 211/96

(13) B

(21) 1-2021-02933

(22) 29/10/2019

(86) PCT/CN2019/113963 29/10/2019

(87) WO2020/088442 07/05/2020

(30) 201811268572.2 29/10/2018 CN; 201910249783.X 29/03/2019 CN;
201910933513.0 29/09/2019 CN

(45) 25/07/2025 448

(43) 27/09/2021 402A

(73) CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)
No.369 Yuzhou South Rd., Lianyungang, Jiangsu 222062, China

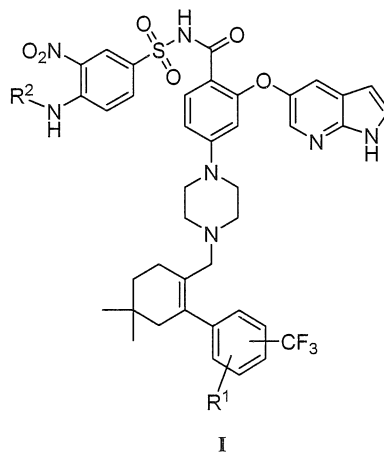
(72) LIU, Fei (CN); FENG, Weiwei (CN); WANG, Bin (CN); XU, Hongjiang (CN);
WANG, Jinan (CN); ZHANG, Xiquan (CN); WANG, Shanchun (CN); LIU, Yanlong
(CN); ZHANG, Jianqing (CN); YAO, Yiyang (CN); TANG, Xujing (CN); SHI, Wei
(CN); ZHANG, Hongying (CN); LI, Yang (CN); TANG, Song (CN); ZHU, Yizhong
(CN); LIU, Limin (CN); GU, Hongmei (CN); YANG, Ling (CN).

(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT SULFONAMIT ĐƯỢC THỂ TRIFLOMETYL LÀ CHẤT ỨC CHẾ
CHỌN LỌC BCL-2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-02933

(57) Sáng chế bộc lộ chất ức chế chọn lọc BCL-2 sulfonamid được thế triflometyl, cụ thể là bộc lộ hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó, và được phẩm chứa hợp chất này để điều trị bệnh liên quan đến protein chống chết theo chu kỳ BCL-2, chẳng hạn như bệnh ung thư.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế chọn lọc protein chống chết theo chu kỳ BCL-2, được phẩm có chứa các hợp chất này trong điều trị bệnh liên quan đến protein chống chết theo chu kỳ BCL-2, ví dụ, bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein BCL-2 được phân loại thành ba họ: họ BCL-2 (bao gồm các thành viên như BCL-2 và BCL-XL), họ BAX và họ chỉ có BH3. Trong số đó, họ BCL-2 đóng vai trò chống chết theo chu kỳ, trong khi các thành viên của hai họ còn lại đóng vai trò đáp ứng chết theo chu kỳ (pro-apoptotic).

Các protein chống chết theo chu kỳ của họ BCL-2 có liên quan đến nhiều bệnh và đang được nghiên cứu như là đích tiềm năng của các loại thuốc điều trị. Các đích này dùng cho liệu pháp can thiệp bao gồm, ví dụ, các protein BCL-2 và BCL-XL thuộc họ BCL-2, v.v. Gần đây, các chất ức chế protein của họ BCL-2 đã được báo cáo trong WO2012071374, WO2010138588 và WO2010065865. Mặc dù các chất ức chế liên kết với protein đích với ái lực cao được giới thiệu trong đó, ái lực liên kết của các hợp chất chỉ là một trong số nhiều thông số để xem xét. Một mục tiêu là tạo ra hợp chất mà ưu tiên liên kết với protein này so với protein khác, tức là, có tính chọn lọc. Để thể hiện tính chọn lọc này, được biết rõ rằng hợp chất thể hiện ái lực liên kết cao với protein đặc hiệu và ái lực liên kết thấp hơn với protein khác.

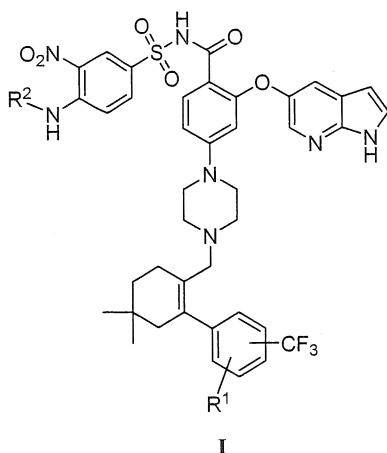
Các chất ức chế BCL-2 được bộc lộ ít chọn lọc hơn đối với các protein BCL-XL và BCL-2 chống chết theo chu kỳ, và do đó có nhiều khả năng gây ra các tác dụng phụ hơn. Chúng có đặc điểm là ức chế protein BCL-XL chống chết theo chu kỳ và gây ra các tác dụng phụ như giảm lượng tiểu cầu.

Sáng chế bao gồm một loại các hợp chất thể hiện tính chọn lọc cao hơn đối với các protein BCL-2 và BCL-XL chống chết theo chu kỳ, và cũng có hiệu quả tốt hơn trong việc ức chế hoạt động của protein BCL-2 chống chết theo chu kỳ. Trong khi đó, các hợp chất này có tính ổn định tốt hơn của các vi lập thể (microsome) gan và các thông số

được động học được tối ưu hóa, cho thấy triển vọng sử dụng làm thuốc tốt hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó,



trong đó,

R^1 được chọn từ halogen;

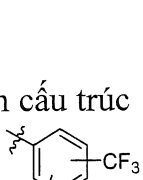
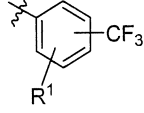
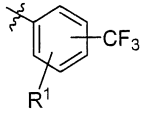
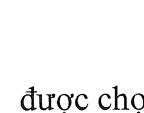
R^2 được chọn từ $-C_{0-6}$ alkylen- R^3 ;

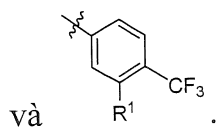
R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, $-COR^a$, $-SO_2R^b$, $-COOC_{1-6}$ alkyl, và C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng halogen; và

Mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng halogen, $-CN$, $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $-NHC_{1-6} \text{ alkyl}$ hoặc $-OC_{1-6} \text{ alkyl}$.

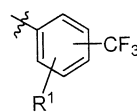
Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm có chứa hợp chất theo công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó.

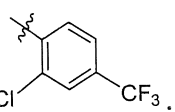
Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một số phương án, đoạn cấu trúc  được chọn từ  . Theo một số phương án, đoạn cấu trúc  được chọn từ nhóm bao gồm .

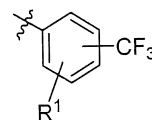


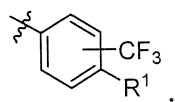
Theo một số phương án, đoạn cấu trúc



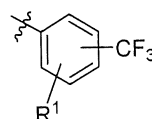
được chọn từ .

Theo một số phương án, đoạn cấu trúc

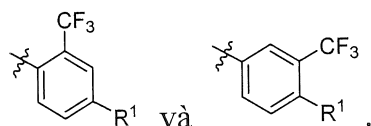


được chọn từ .

Theo một số phương án, đoạn cấu trúc



được chọn từ nhóm bao gồm



Theo một số phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm flo và clo. Theo một số phương án, R^1 được chọn từ clo.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-R^3$ và $-C_{1-6}$ alkylen- R^3 . Theo một số phương án, R^2 được chọn từ $-C_{1-4}$ alkylen- R^3 .

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ $-(CH_2)_n-R^3$, trong đó n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc n là 1, 2 hoặc 3; hoặc n là 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm ở nguyên tử N của vòng.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, $-COR^a$, $-SO_2R^b$, và C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bằng halogen.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, $-COR^a$, $-SO_2R^b$, $-COOC_{1-6}$ alkyl, và C_{1-6} alkyl được

thể tùy ý bằng halogen.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, $-COR^a$, $-SO_2R^b$, và C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng halogen.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $-COR^a$, $-SO_2R^b$, $-COOC_{1-6}$ alkyl, và C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng halogen.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $-COR^a$, $-SO_2R^b$, và C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng halogen.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng heteroxycloalkyl 3-6 cạnh.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng $-COR^a$.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng $-SO_2R^b$.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng $-COOC_{1-6}$ alkyl. Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng $-COOC_{1-4}$ alkyl.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng halogen. Theo một số phương án, C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng flo. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng methyl, ethyl, methyl được thể bằng flo, hoặc ethyl được thể bằng flo.

Theo một số phương án, mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thể tùy ý bằng halogen, $-CN$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-NHC_{1-4}$ alkyl hoặc $-OC_{1-4}$ alkyl. Theo một số

phương án, R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bằng halogen, -CN, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ hoặc $-OC_{1-4} \text{ alkyl}$. Theo một số phương án, R^b được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bằng halogen hoặc -CN.

Theo một số phương án, mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl và monooxaxyclobutyl, trong đó metyl hoặc etyl được thế tùy ý bằng flo, -CN, $-OCH_3$ hoặc $-N(CH_3)_2$. Theo một số phương án, R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl và monooxaxyclobutyl, trong đó metyl được thế tùy ý bằng flo, -CN, $-OCH_3$ hoặc $-N(CH_3)_2$. Theo một số phương án, R^b được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, xyclopropyl, xyclobutyl và monooxaxyclobutyl, trong đó metyl hoặc etyl được thế tùy ý bằng flo.

Theo một số phương án, mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, isopropyl, *tert*-butyl, triflometyl, pentafloretyl, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2N(CH_3)_2$, xyclopropyl, xyclobutyl và monooxaxyclobutyl. Theo một số phương án, R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, isopropyl, *tert*-butyl, triflometyl, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2N(CH_3)_2$, xyclopropyl và monooxaxyclobutyl. Theo một số phương án, R^b được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, triflometyl, pentafloretyl, xyclopropyl, xyclobutyl và monooxaxyclobutyl.

Theo một số phương án, mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bằng halogen, -CN, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-NHC_{1-4} \text{ alkyl}$ hoặc $-OC_{1-4} \text{ alkyl}$. Theo một số phương án, R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bằng halogen, -CN, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ hoặc $-OC_{1-4} \text{ alkyl}$. Theo một số phương án, R^b được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bằng halogen hoặc -CN.

Theo một số phương án, mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl và xyclobutyl, trong đó metyl hoặc etyl được thế tùy ý bằng flo, -CN, $-OCH_3$ hoặc $-N(CH_3)_2$. Theo một số phương án, R^a được

chọn từ nhóm bao gồm H, methyl, isopropyl, *tert*-butyl và xyclopropyl, trong đó methyl được thể tùy ý bằng flo, -CN, -OCH₃ hoặc -N(CH₃)₂. Theo một số phương án, R^b được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, xyclopropyl và xyclobutyl, trong đó methyl được thể tùy ý bằng flo.

Theo một số phương án, mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, triflometyl, -CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂N(CH₃)₂, xyclopropyl và xyclobutyl. Theo một số phương án, R^a được chọn từ nhóm bao gồm H, methyl, isopropyl, *tert*-butyl, triflometyl, -CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂N(CH₃)₂ và xyclopropyl. Theo một số phương án, R^b được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, triflometyl, xyclopropyl và xyclobutyl.

Theo một số phương án, mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ C₁₋₄ alkyl được thể tùy ý bằng -OC₁₋₄ alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm methyl, isopropyl và -CH₂OCH₃.

Theo một số phương án, R^a được chọn từ C₁₋₄ alkyl được thể tùy ý bằng -OC₁₋₄ alkyl.

Theo một số phương án, R^a được chọn từ nhóm bao gồm methyl, isopropyl và -CH₂OCH₃.

Theo một số phương án, R^b được chọn từ C₁₋₄ alkyl.

Theo một số phương án, R^b được chọn từ methyl.

Theo một số phương án, R³ được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng -C(O)H, -COCH₃, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COCF₃, -COCH₂CN, -COCH₂OCH₃, -COCH₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂C₂F₅, methyl, ethyl, -CF₃, -CH₂CH₂F, -C₂F₅, tetrahydropyran, monooxaxyclobutan, -SO₂-xyclopropan, -CO-xyclopropan, -CO-monooxaxyclobutan, -SO₂-monooxaxyclobutan, -SO₂-xyclobutan, -COOCH₂CH₃ hoặc -COOCH₃. Theo một số phương án, R³ được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng -COCH₃, -COCH(CH₃)₂, -COCH₂OCH₃, -SO₂CH₃, methyl, ethyl hoặc -CH₂CH₂F.

Theo một số phương án, R³ được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó

heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng $-C(O)H$, $-COC(CH_3)_3$, $-COCF_3$, $-COCH_2CN$, $-COCH_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2F_5$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, tetrahydropyran, monooxaxyclobutan, $-SO_2$ -xyclopropan, $-CO$ -xyclopropan, $-CO$ -monooxaxyclobutan, $-SO_2$ -monooxaxyclobutan hoặc $-SO_2$ -xyclobutan.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng $-COOCH_2CH_3$ hoặc $-COOCH_3$.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng $-C(O)H$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-COCF_3$, $-COCH_2CN$, $-COCH_2OCH_3$, $-COCH_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, metyl, etyl, $-CH_2CH_2F$, tetrahydropyran, $-SO_2$ -xyclopropan, $-CO$ -xyclopropan hoặc $-SO_2$ -xyclobutan.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng $-C(O)H$, $-COC(CH_3)_3$, $-COCF_3$, $-COCH_2CN$, $-COCH_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2F_5$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, tetrahydropyran, $-SO_2$ -xyclopropan, $-CO$ -xyclopropan hoặc $-SO_2$ -xyclobutan.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, piperidin, mocpholin và dioxan, trong đó tetrahydropyran, piperidin, mocpholin hoặc dioxan được thế tùy ý bằng $-C(O)H$, $-COCH_3$, $-COCH_2OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-CO$ -xyclopropan, $-COCH_2CN$, $-COCF_3$, $-COCH_2N(CH_3)_2$ hoặc metyl.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, piperidin, mocpholin và dioxan, trong đó tetrahydropyran, piperidin, mocpholin hoặc dioxan được thế tùy ý bằng $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COCH_2OCH_3$, $-SO_2CH_3$, metyl, etyl hoặc $-CH_2CH_2F$.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, piperidin, mocpholin và dioxan, trong đó tetrahydropyran, piperidin, mocpholin hoặc dioxan được thế tùy ý bằng $-COOCH_2CH_3$ hoặc $-COOCH_3$.

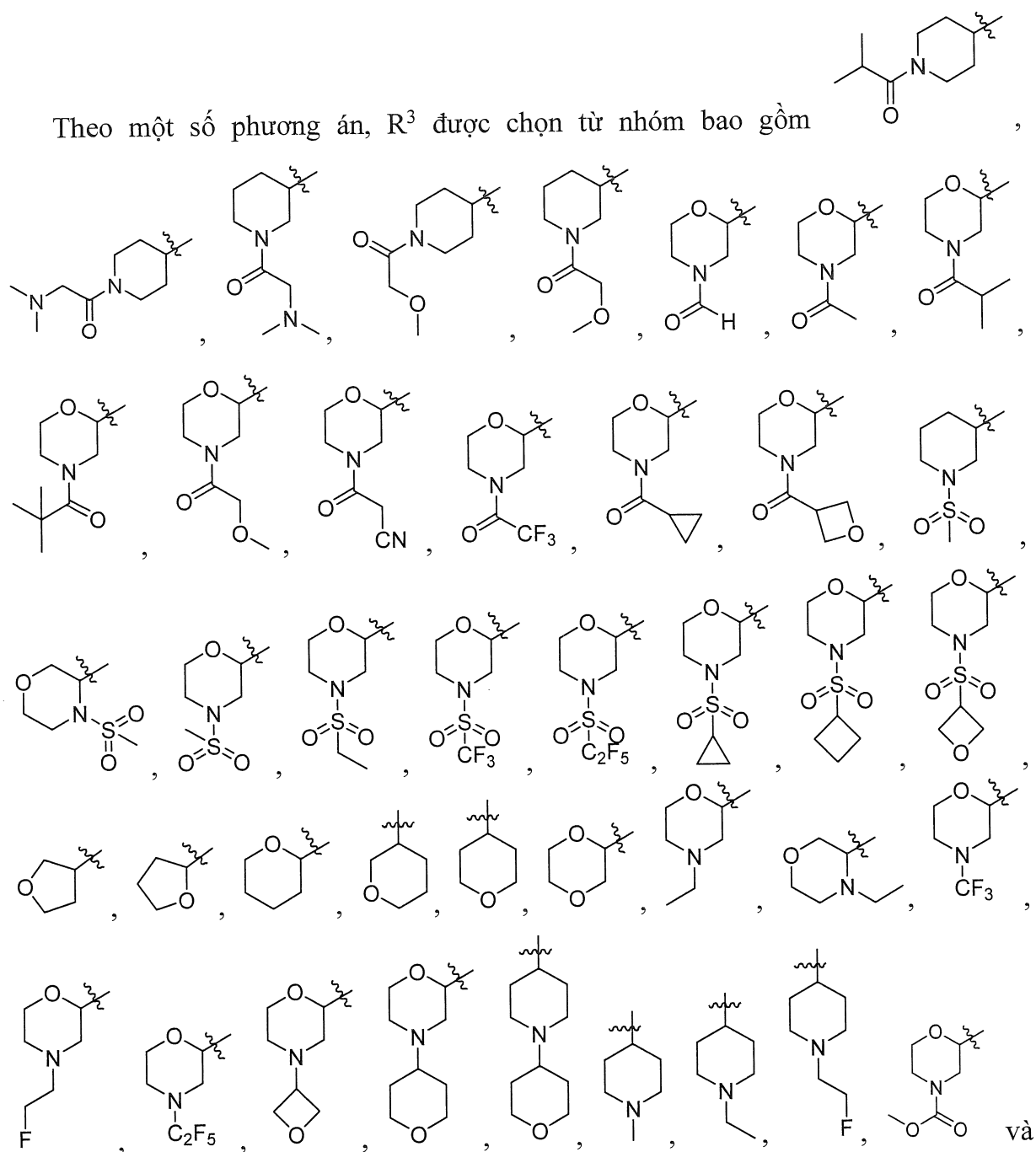
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran và dioxan.

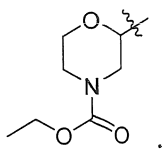
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ dioxan.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm piperidin và mocpholin,

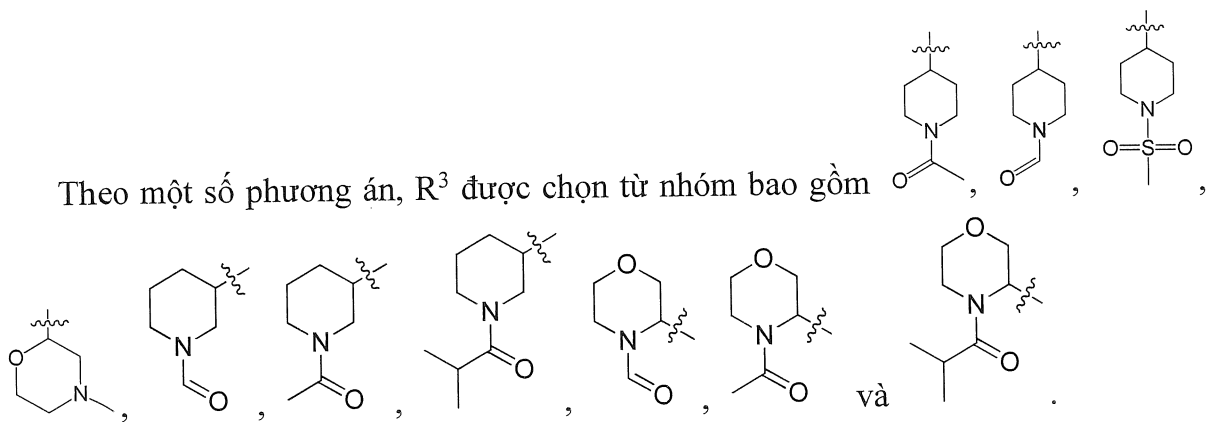
trong đó piperidin hoặc mocpholin được thế tùy ý bằng $-C(O)H$, $-COCH_3$, $-COCH_2OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-CO$ -xyclopropan, $-COCH_2CN$, $-COCF_3$, $-COCH_2N(CH_3)_2$ hoặc metyl. Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm piperidin và mocpholin, trong đó piperidin hoặc mocpholin được thế tùy ý bằng $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COCH_2OCH_3$, $-SO_2CH_3$, metyl, etyl hoặc $-CH_2CH_2F$.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm piperidin và mocpholin, trong đó piperidin hoặc mocpholin được thế tùy ý bằng $-COOCH_2CH_3$ hoặc $-COOCH_3$.

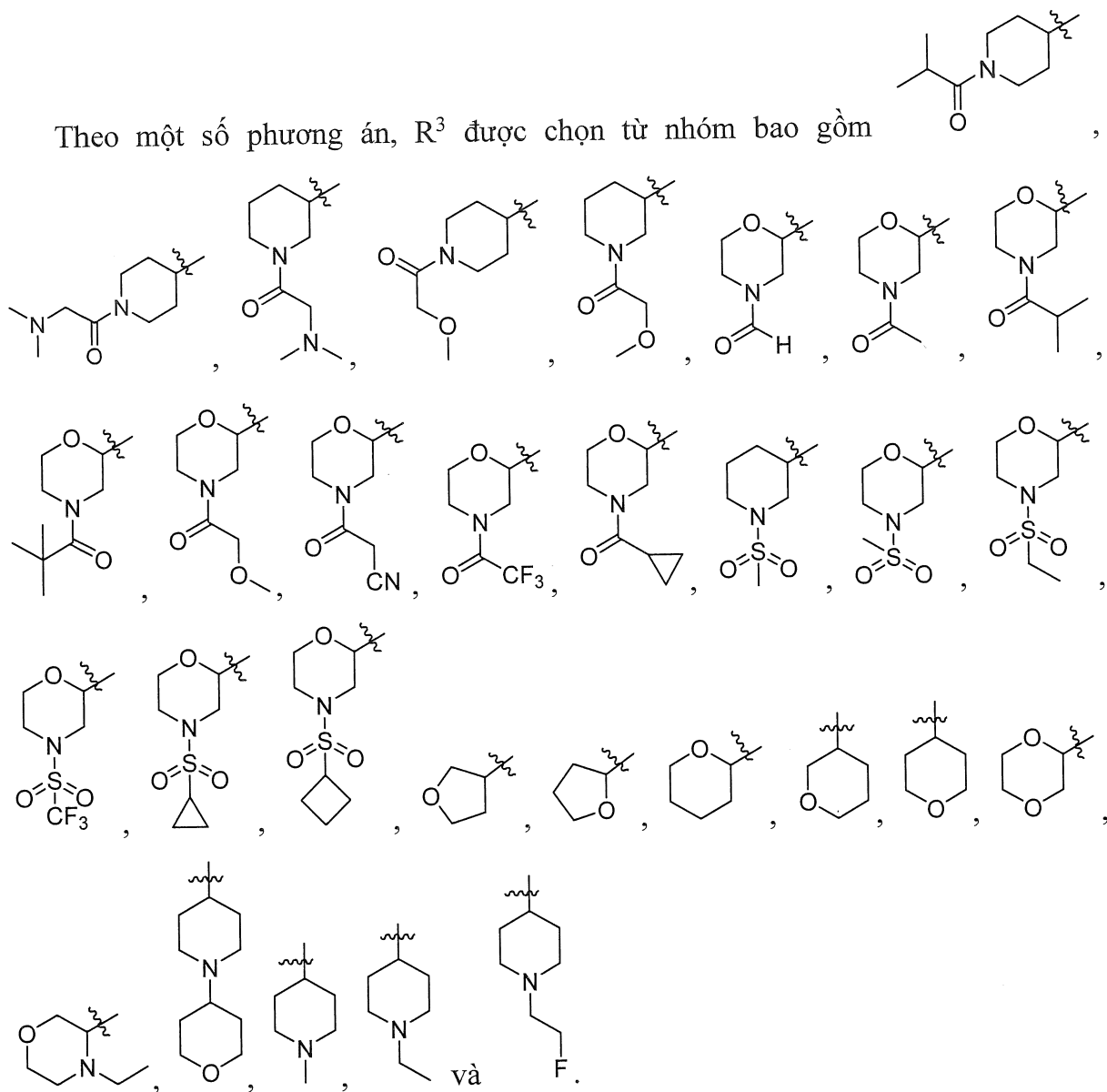


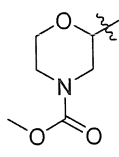
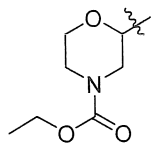


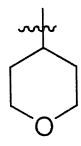
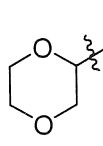
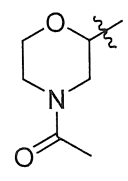
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm

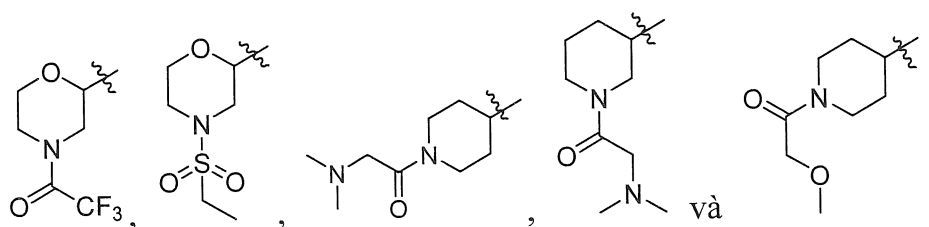
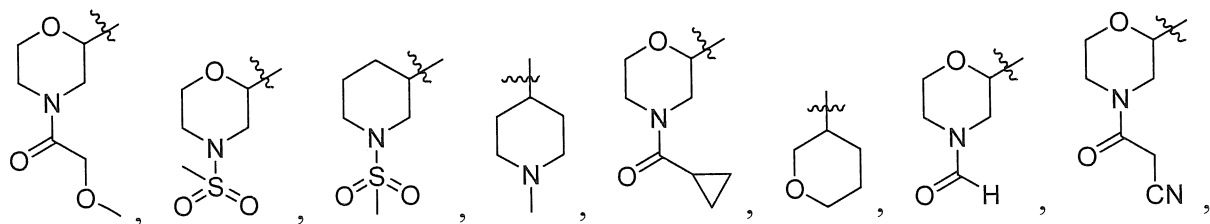


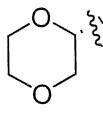
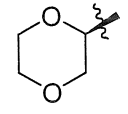
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm

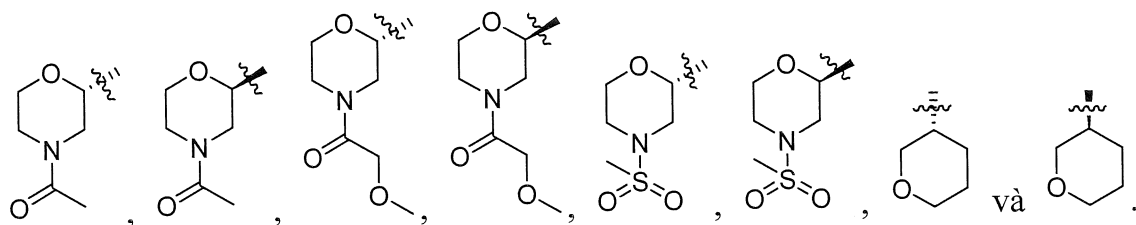


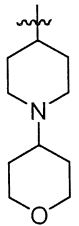
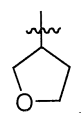
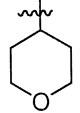
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm  và .

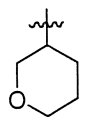
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm , , ,

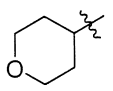
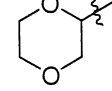


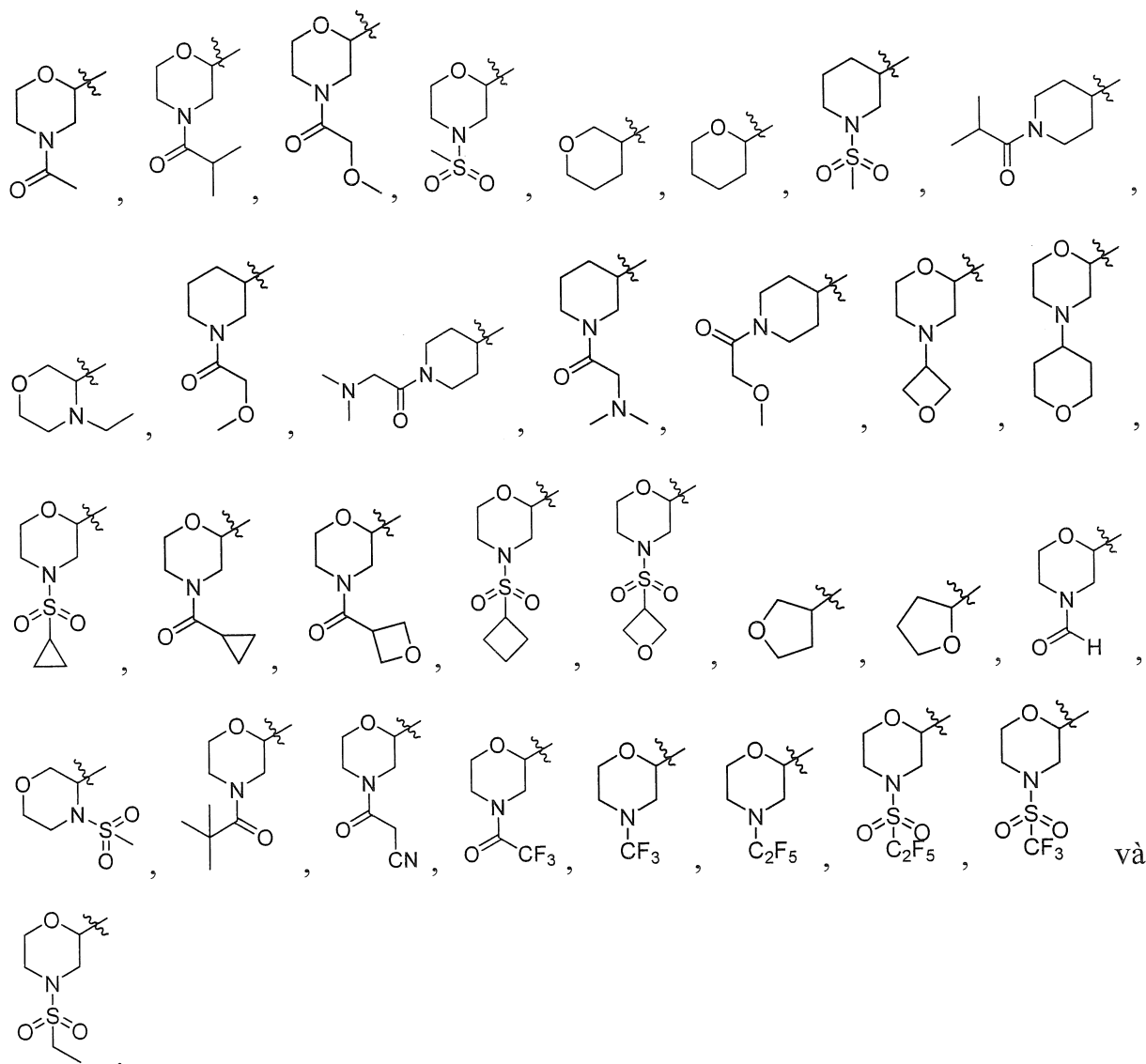
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm , ,

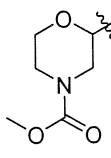
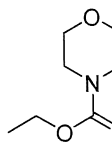


Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm , ,  và

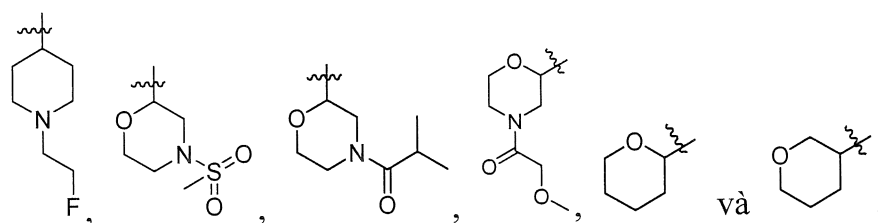
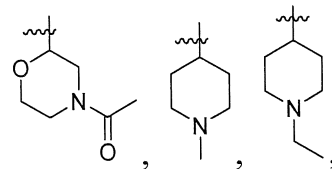


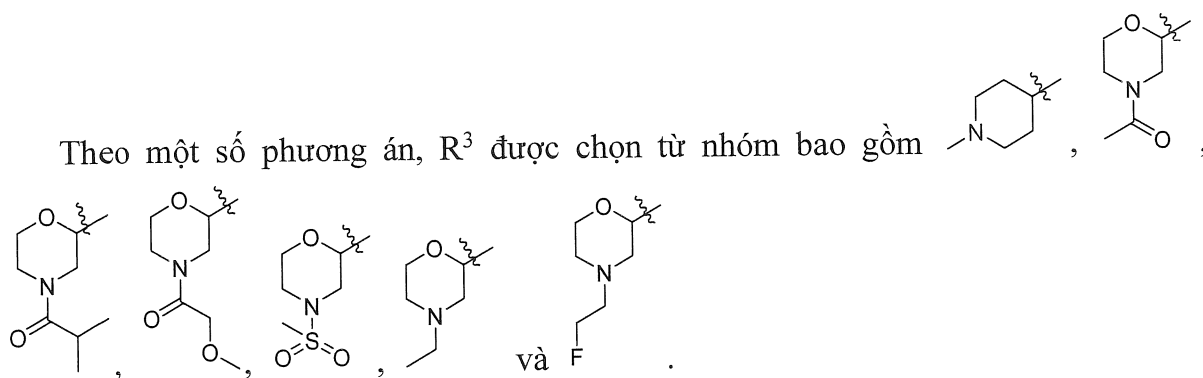
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm , ,



Theo một số phương án, R³ được chọn từ nhóm bao gồm  và .

Theo một số phương án, R³ được chọn từ nhóm bao gồm





Theo một số phương án, nguyên tử khác loại trong heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm N và O, và số lượng nguyên tử khác loại là 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm dioxanyl, mocpholiny, tetrahydropyranyl, piperidiny và tetrahydrofuranyl.

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được chọn từ heteroxycloalkyl 6 cạnh.

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm dioxanyl, mocpholiny, tetrahydropyranyl và piperidiny.

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được chọn từ dioxanyl.

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được chọn từ mocpholiny.

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được chọn từ tetrahydropyranyl.

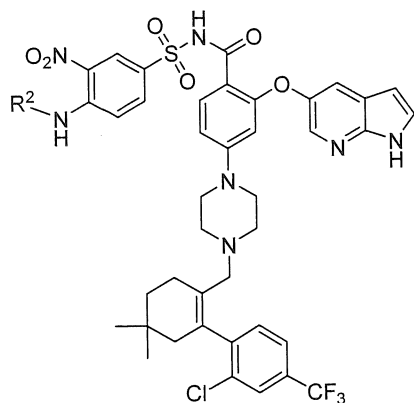
Theo một số phương án, nguyên tử khác loại trong heteroxycloalkyl 3-6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm N và O, và số lượng nguyên tử khác loại là 1 hoặc 2. Theo một số phương án, nguyên tử khác loại trong heteroxycloalkyl 3-6 cạnh được chọn từ O, và số lượng nguyên tử khác loại là 1 hoặc 2. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 3-6 cạnh được chọn từ heteroxycloalkyl 4-6 cạnh. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 3-6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 4 cạnh và heteroxycloalkyl 6 cạnh.

Theo một số phương án, heteroxycloalkyl 3-6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm monooxaxyclobutyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl.

Theo một số phương án, C_{3-6} xycloalkyl được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl và xyclopentyl. Theo một số phương án, C_{3-6} xycloalkyl được chọn từ C_{3-4}

xycloalkyl.

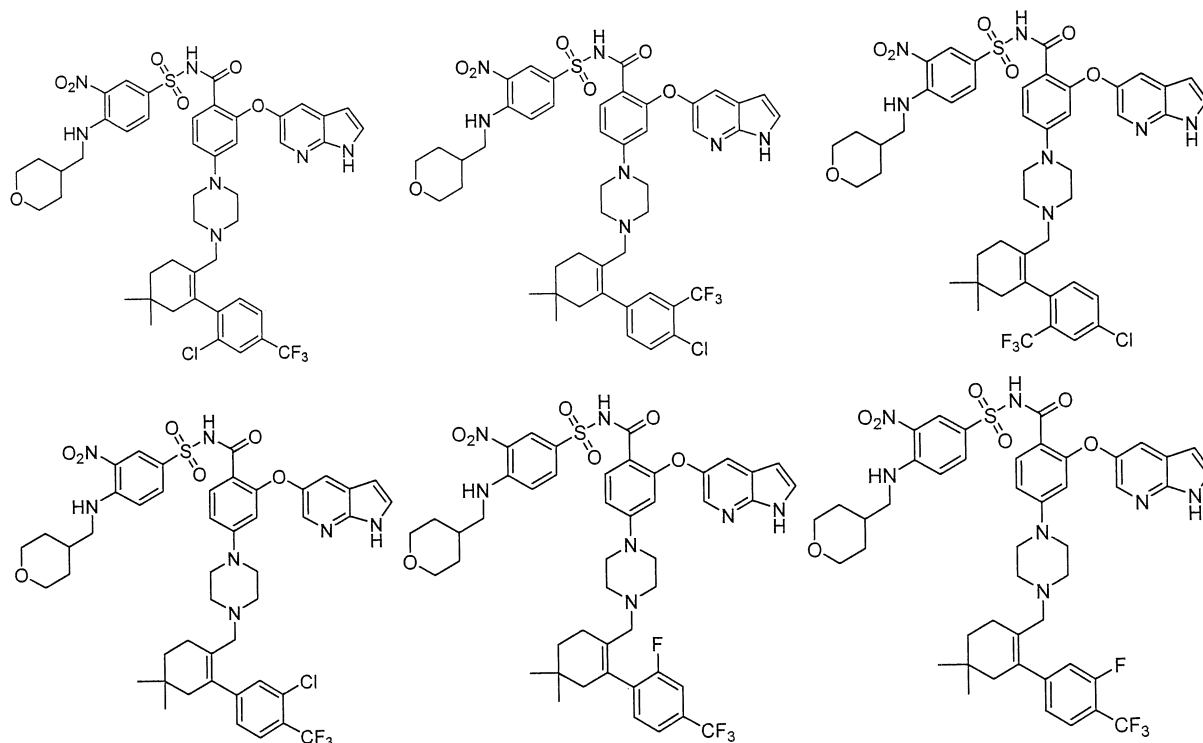
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức II, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

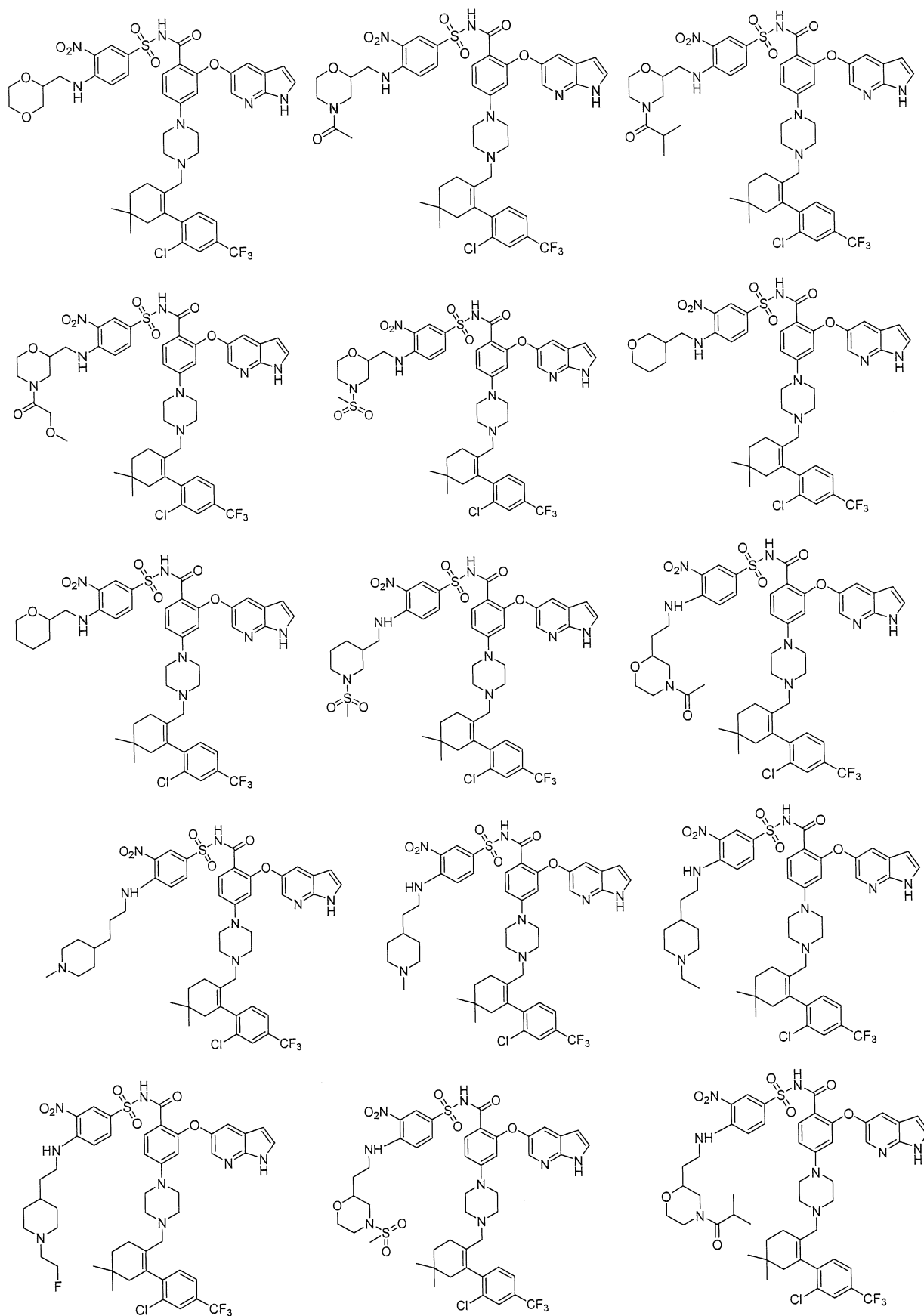


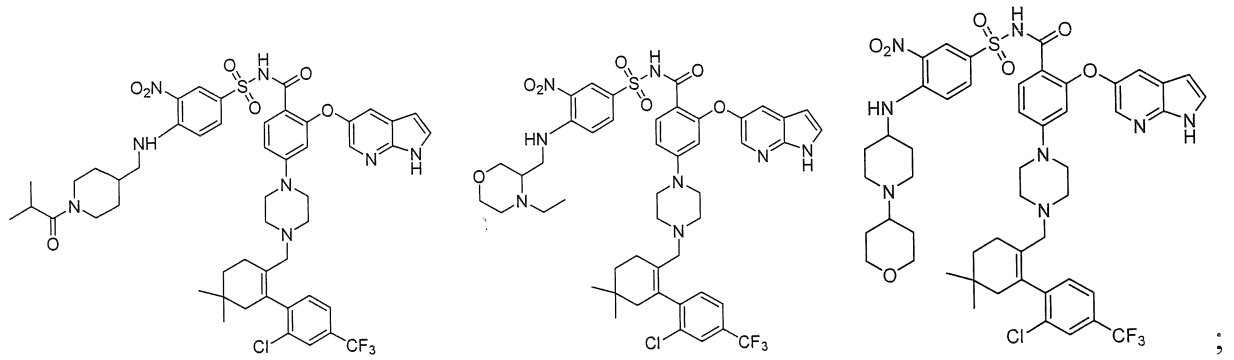
II

Trong đó R² được xác định giống như trong hợp chất có công thức I.

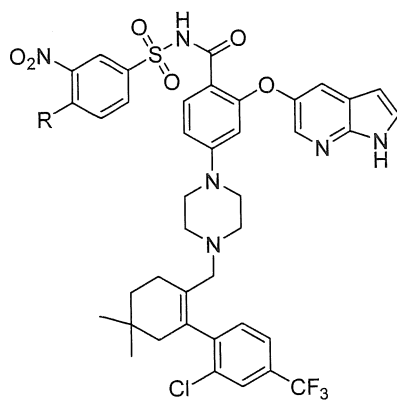
Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức được chọn từ nhóm bao gồm các công thức sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:



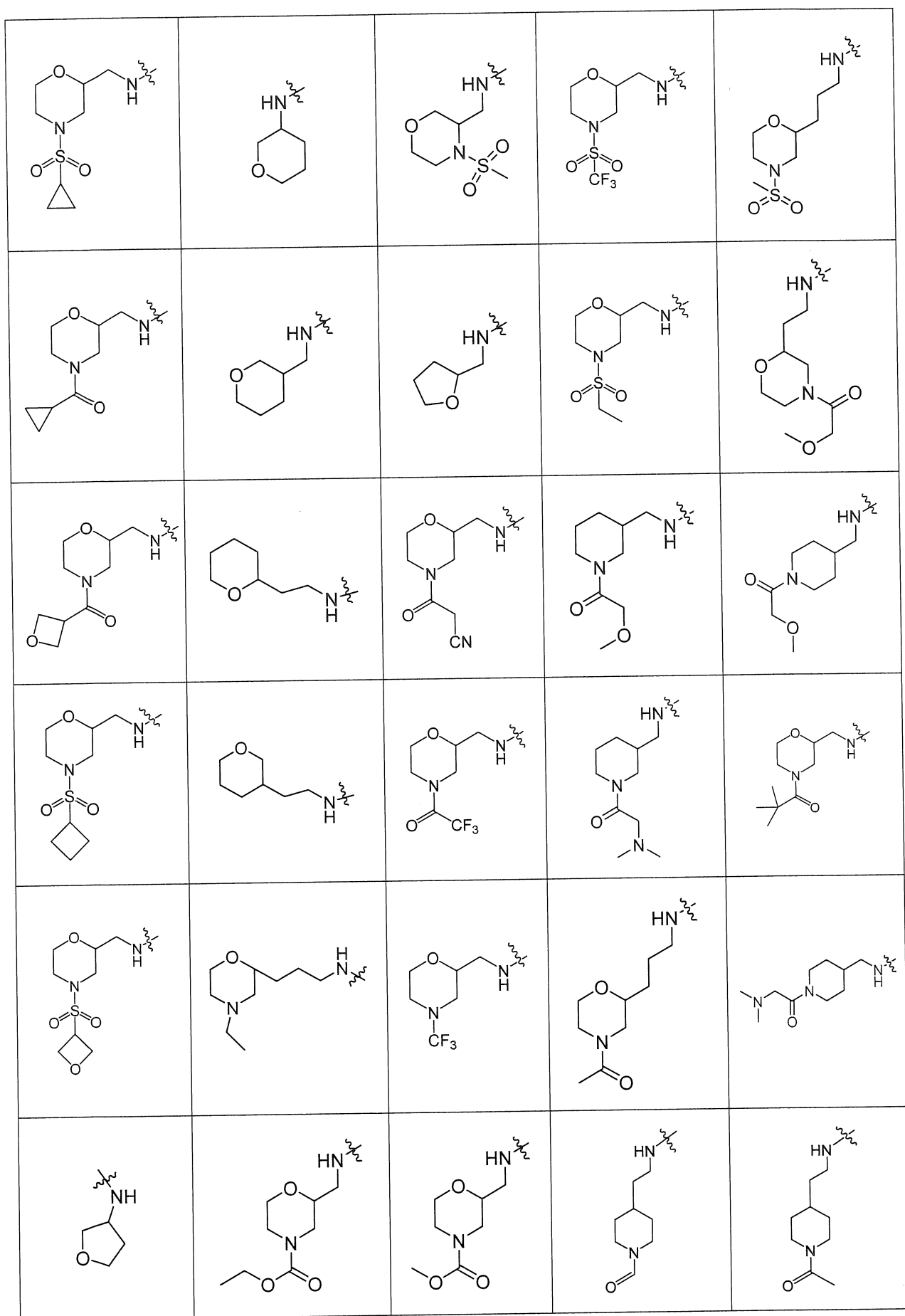




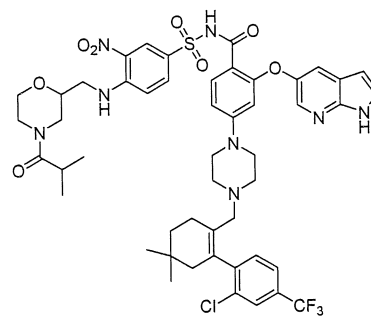
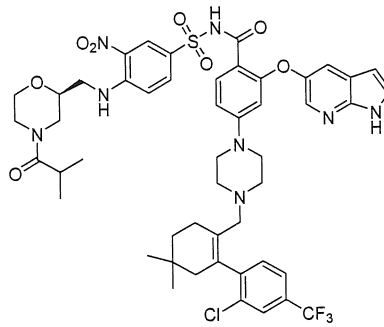
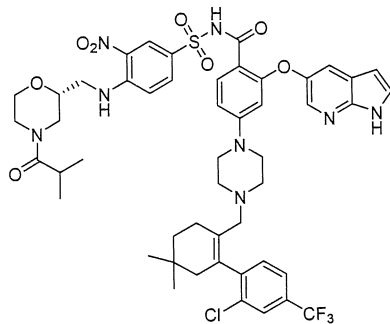
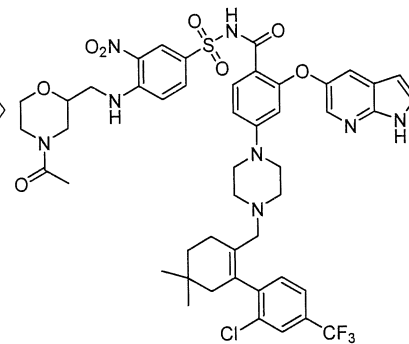
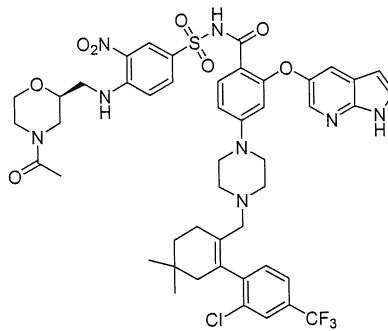
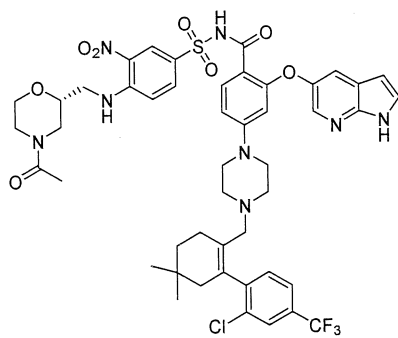
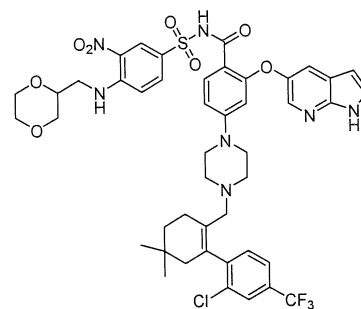
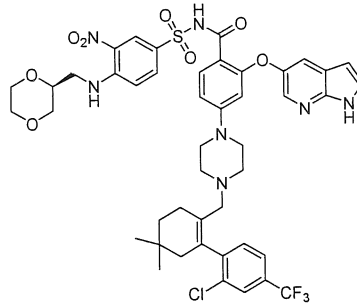
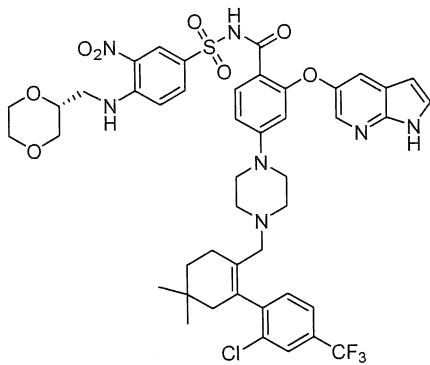
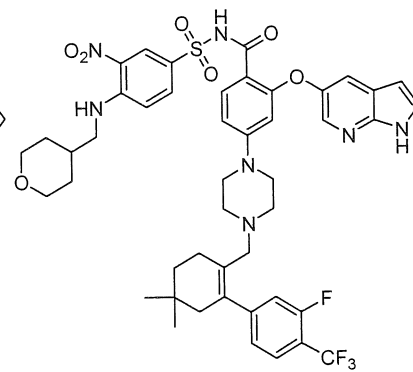
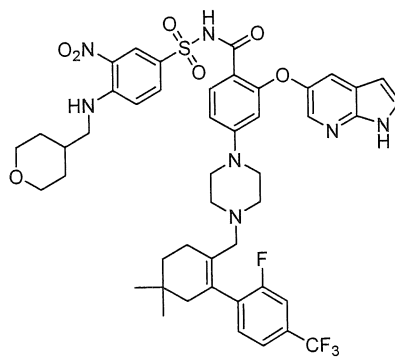
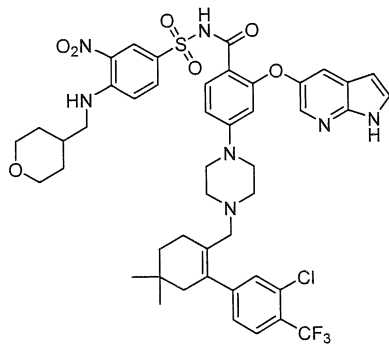
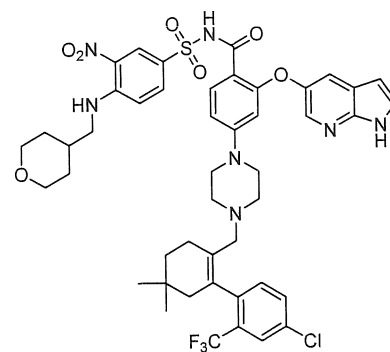
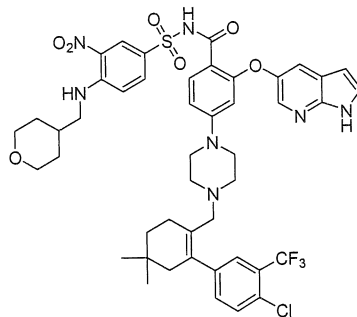
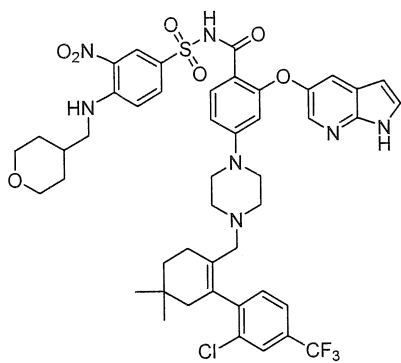
hoặc hợp chất có công thức sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dùng của chúng:

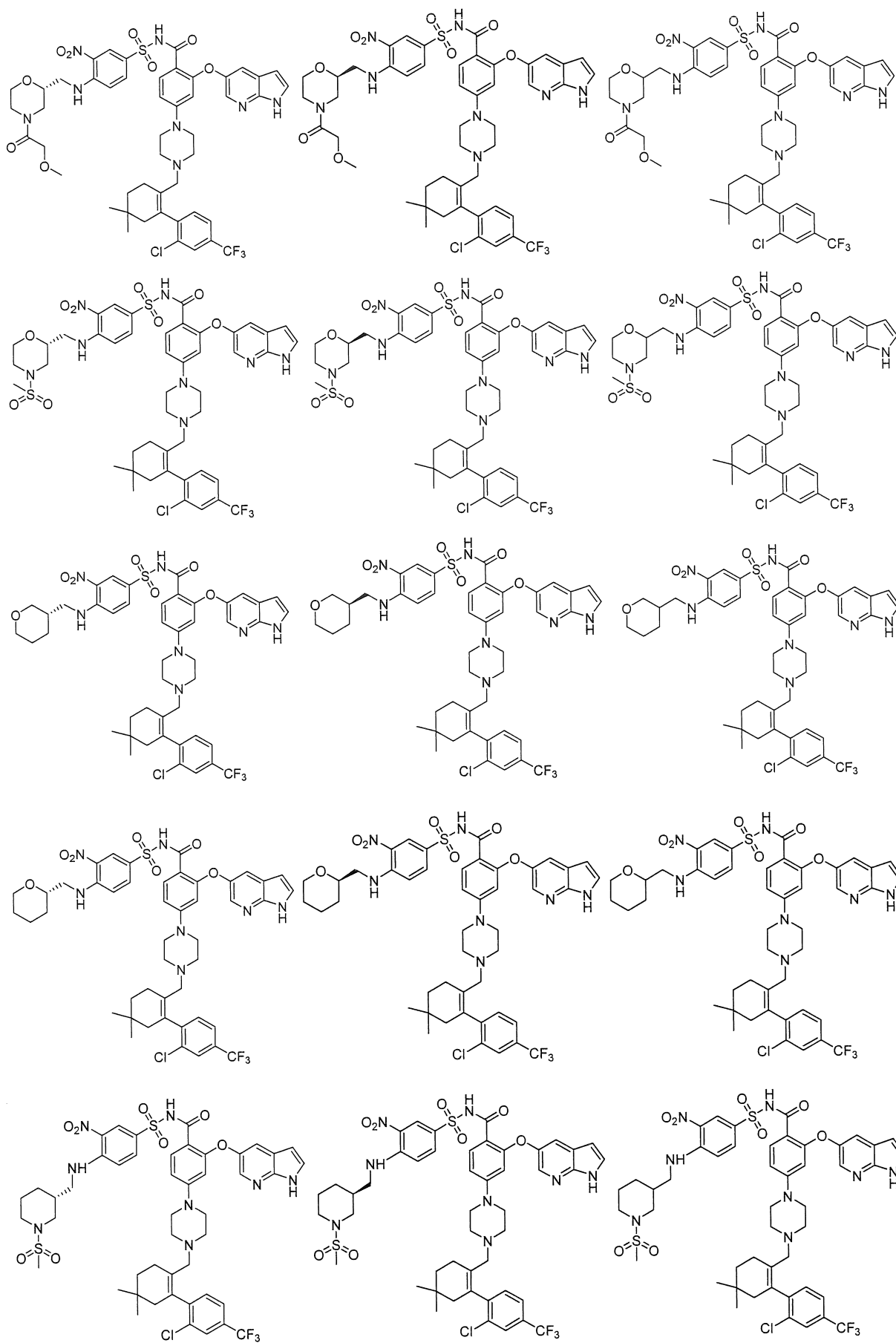


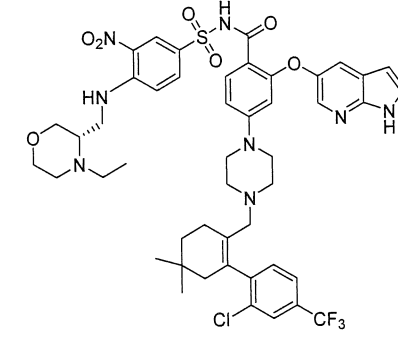
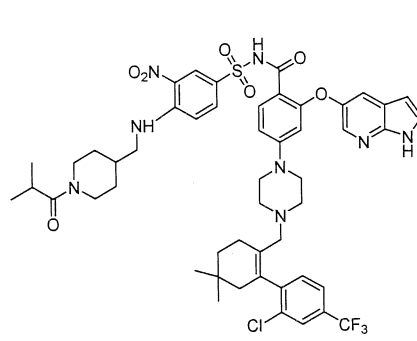
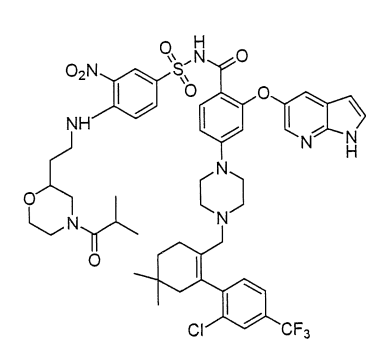
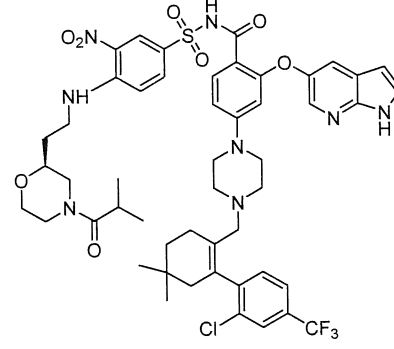
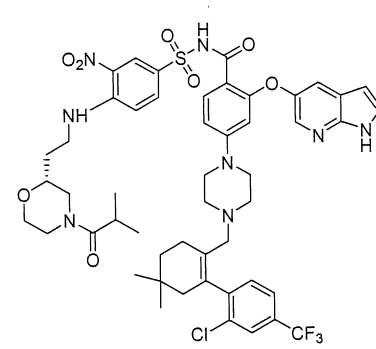
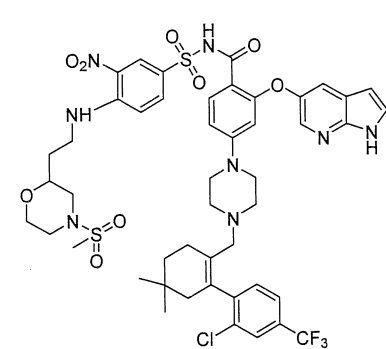
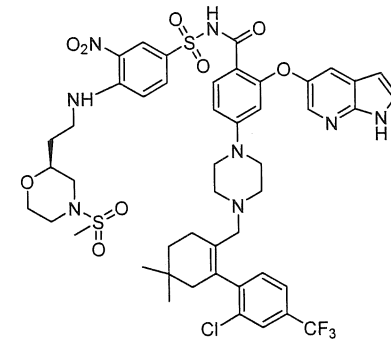
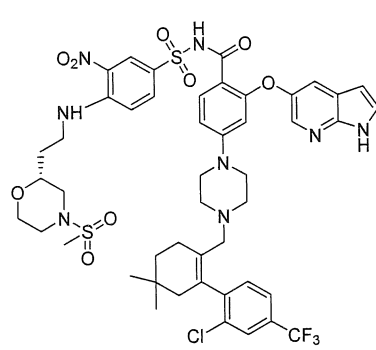
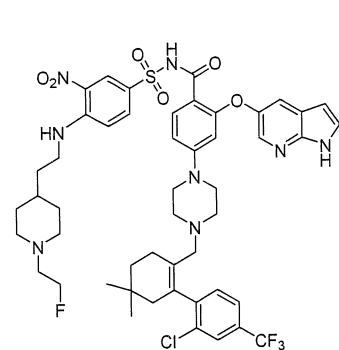
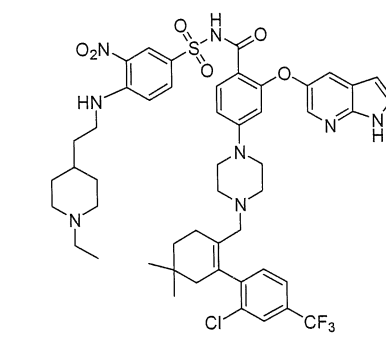
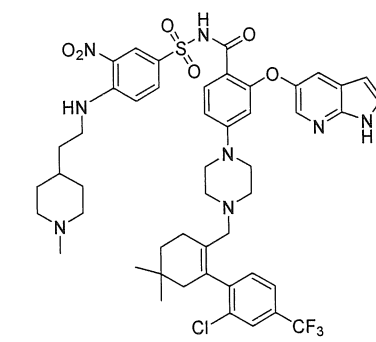
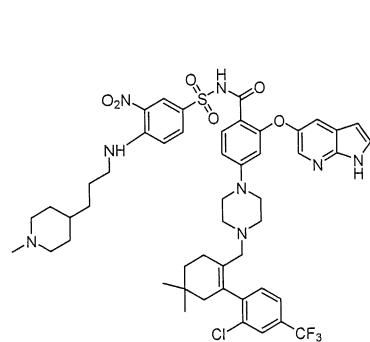
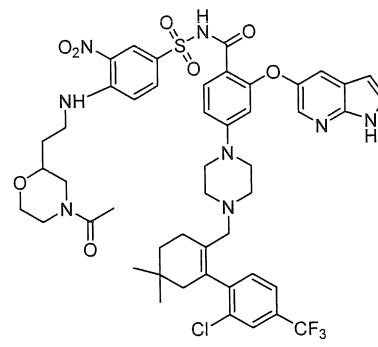
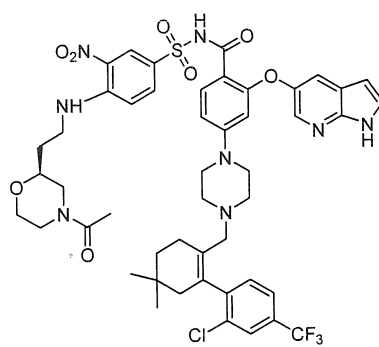
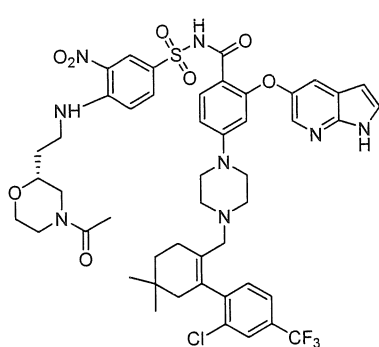
, trong đó R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:

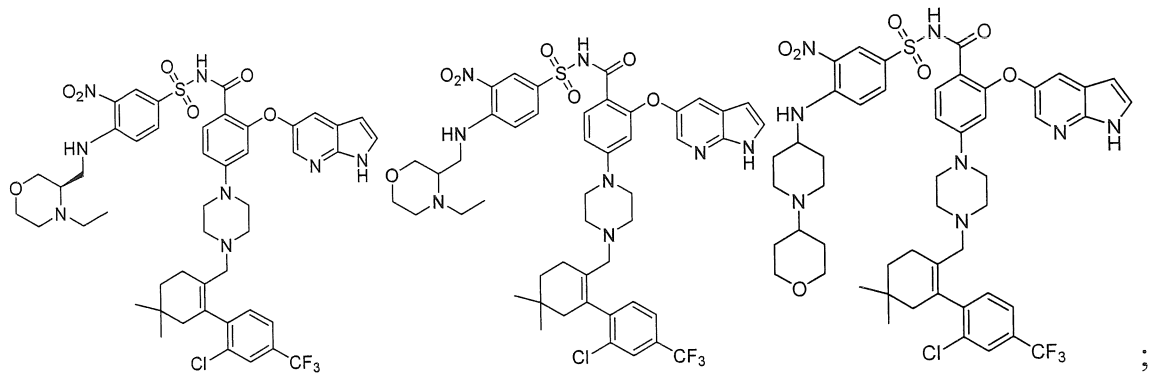


Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức được chọn từ nhóm bao gồm các công thức sau đây hoặc muối được dụng của chúng:

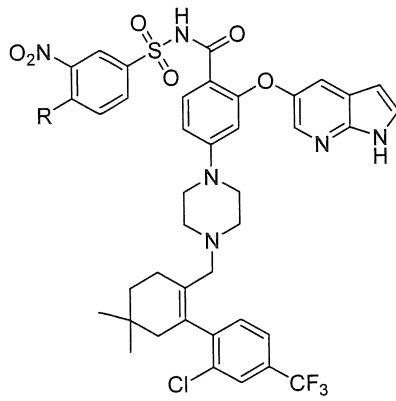




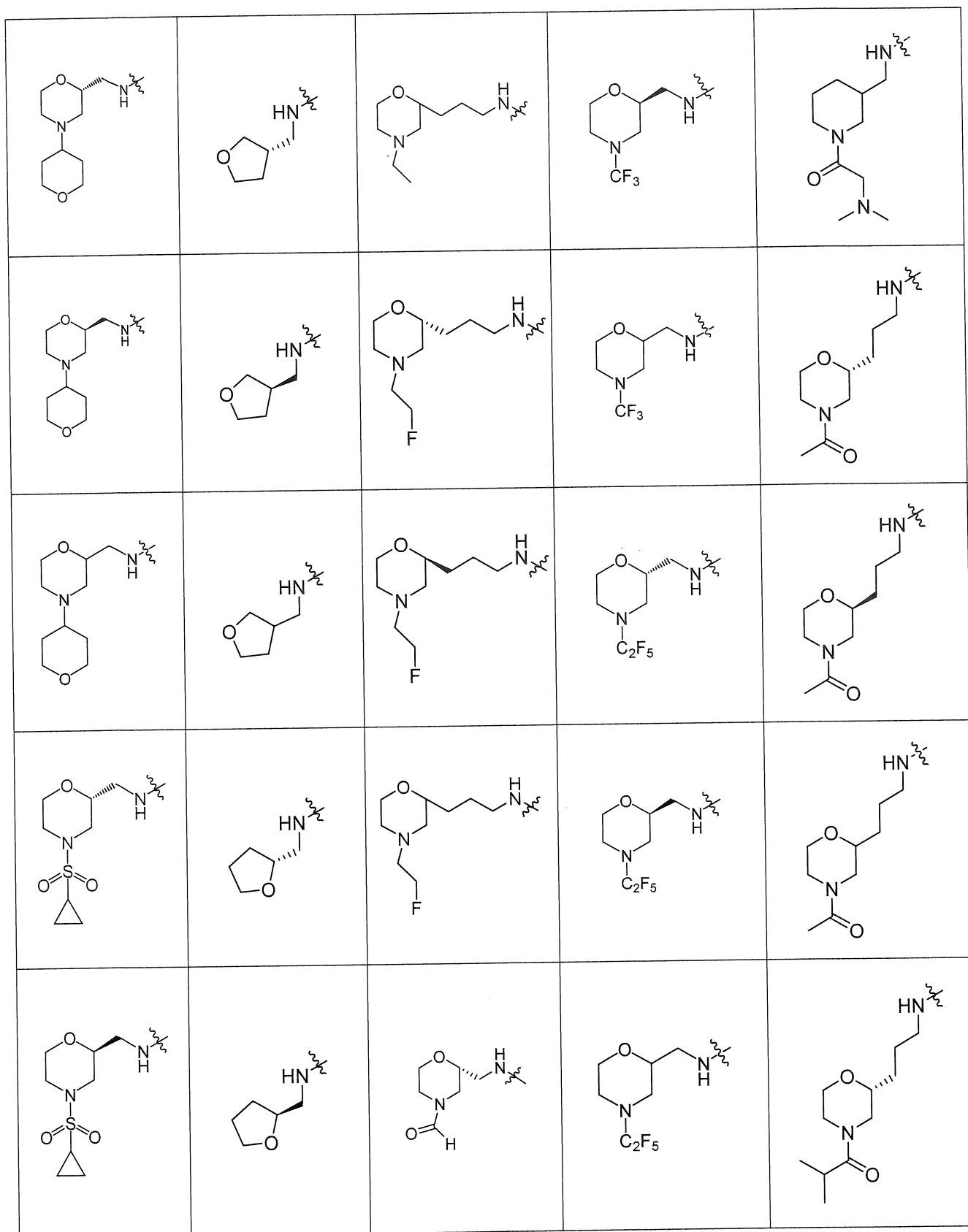


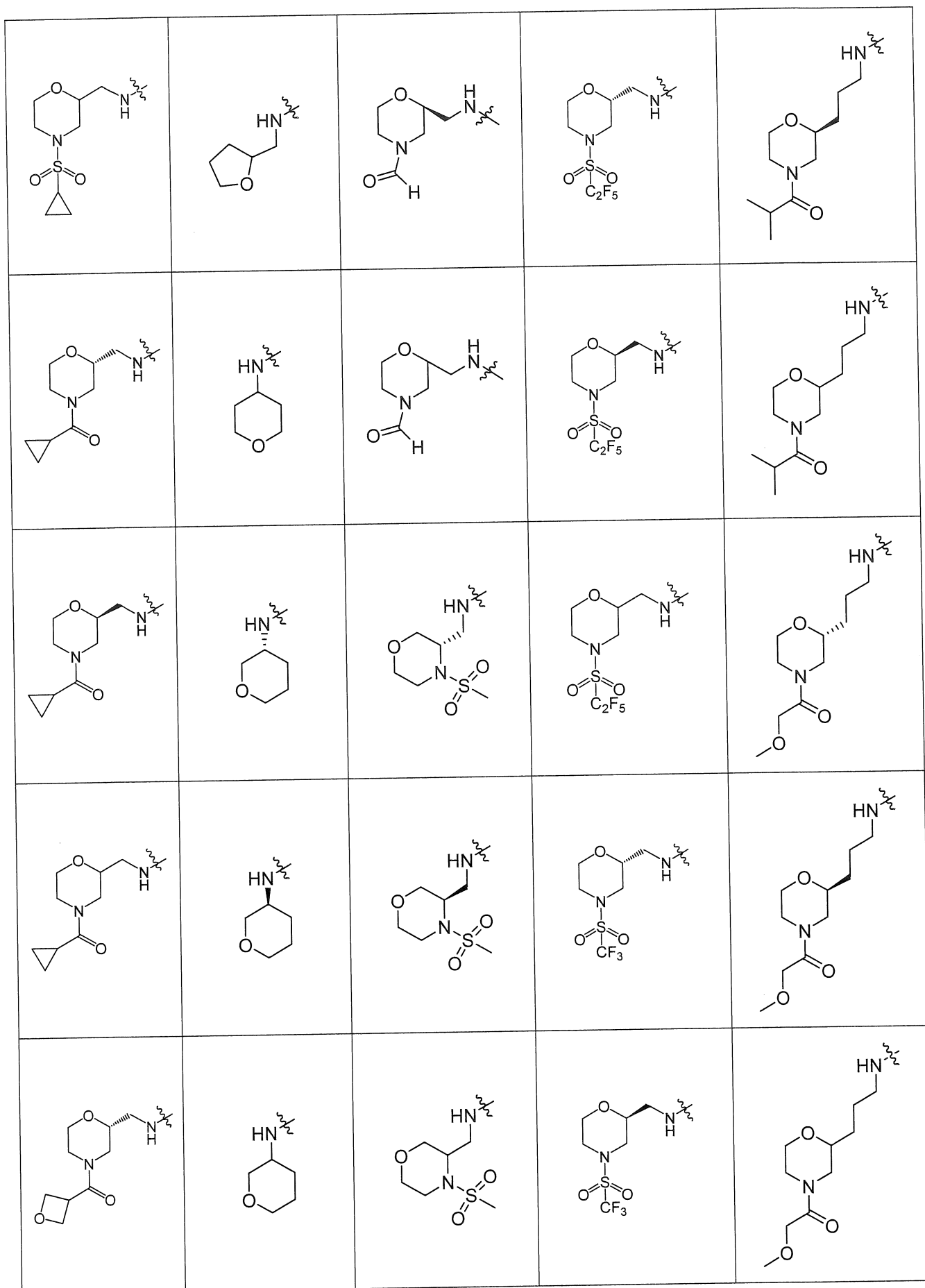


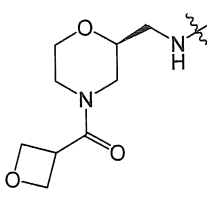
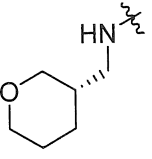
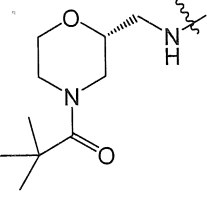
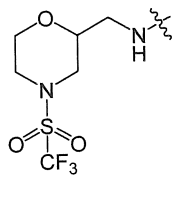
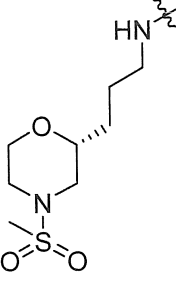
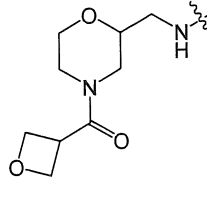
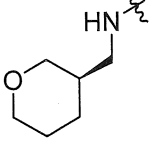
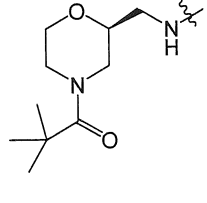
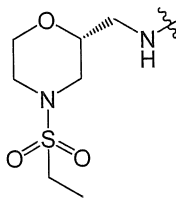
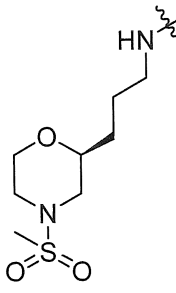
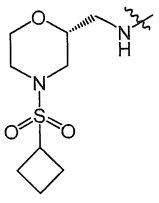
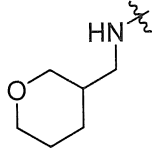
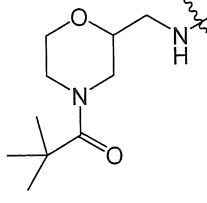
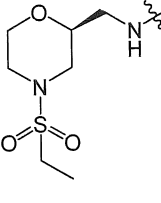
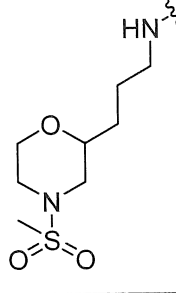
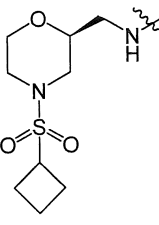
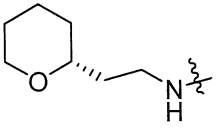
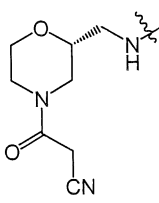
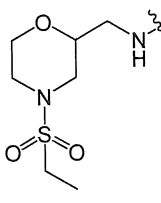
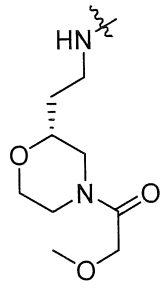
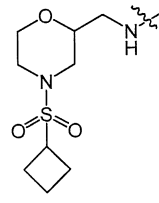
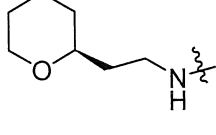
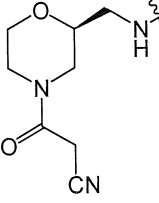
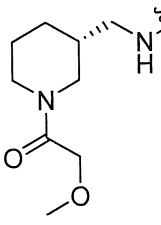
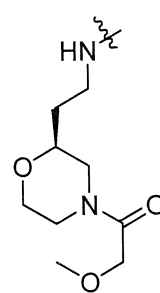
hoặc hợp chất có công thức sau đây hoặc muối được dụng của chúng:

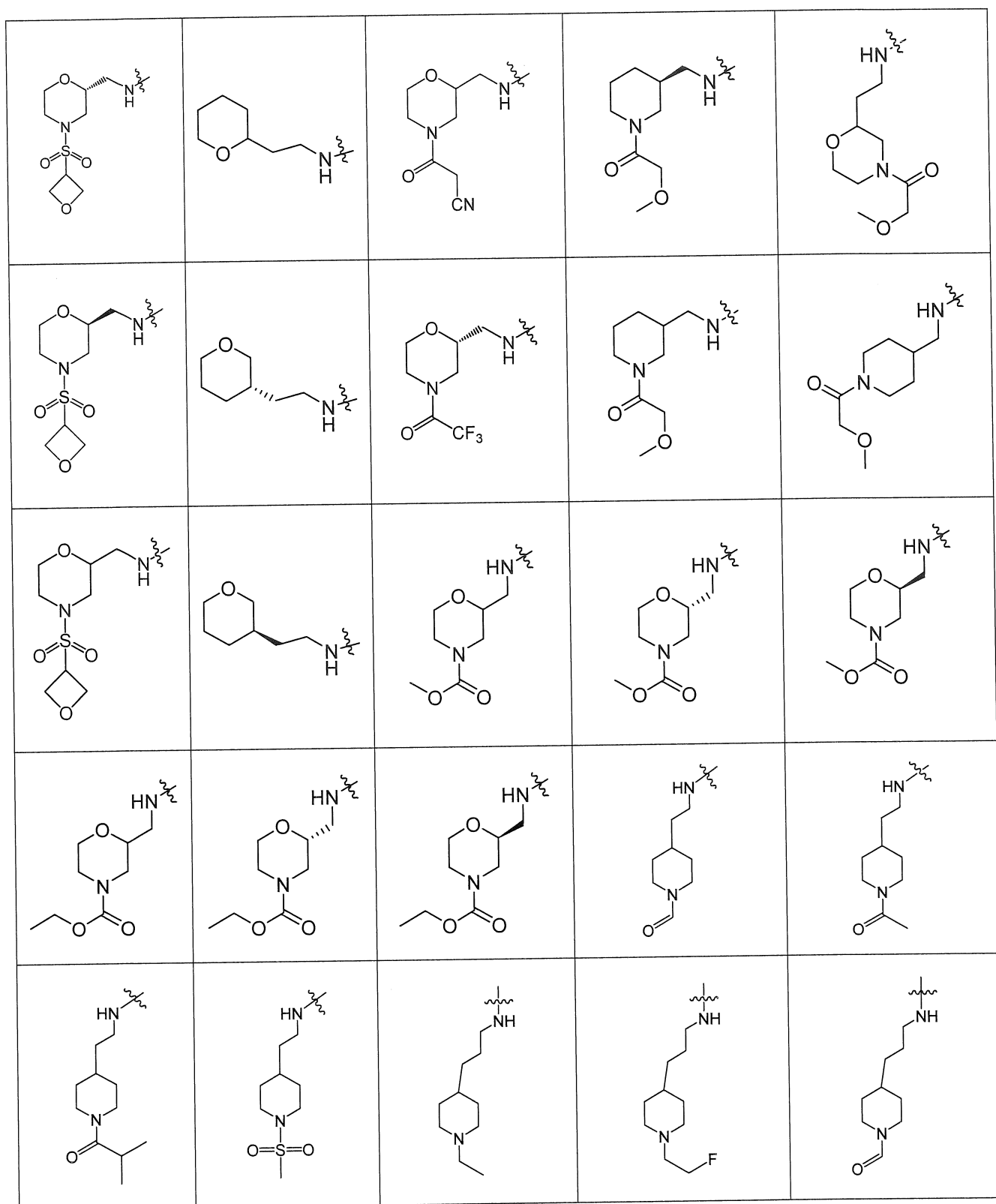


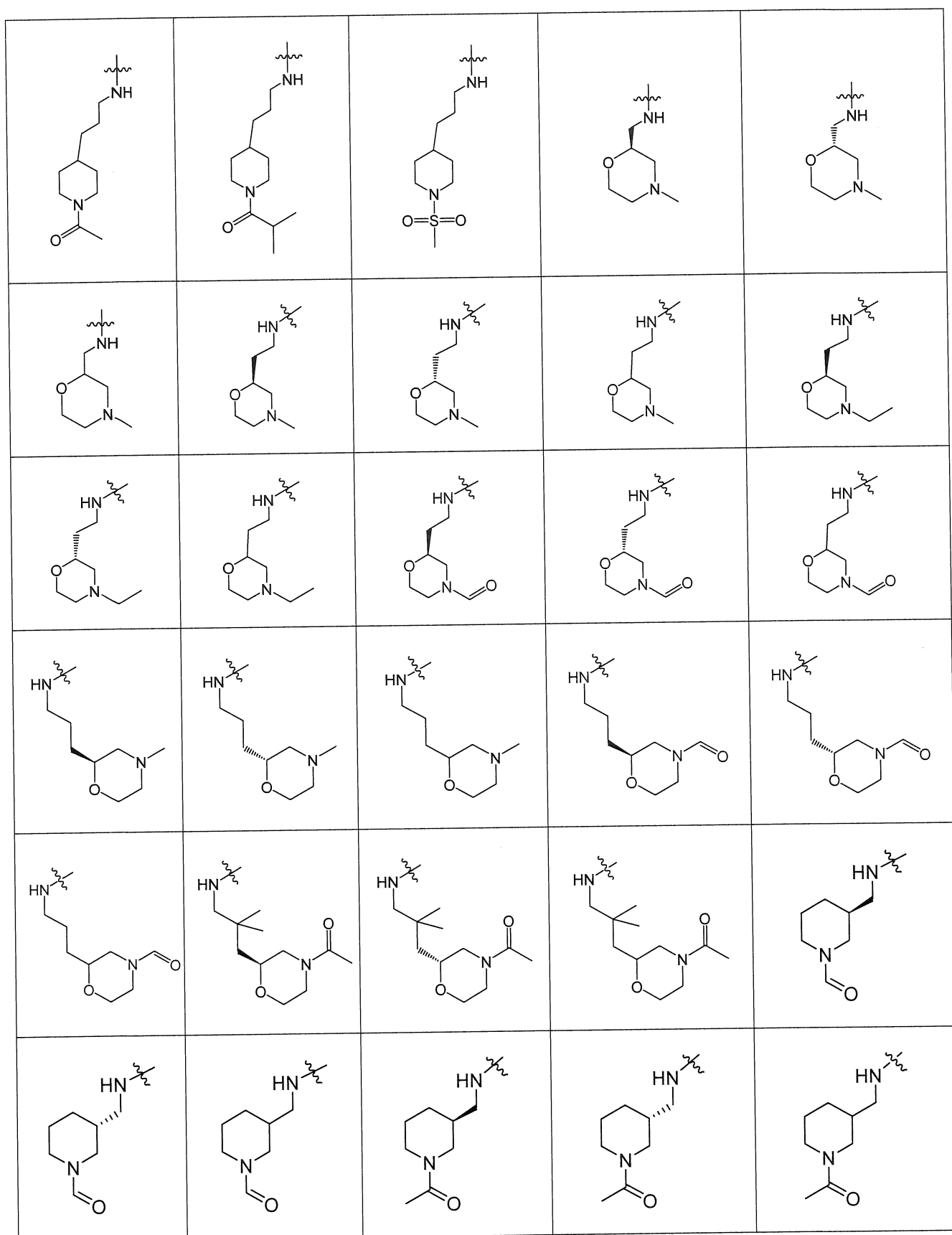
, trong đó R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:









Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hợp chất có công thức II hoặc hợp chất cụ thể, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, dược phẩm được bộc lộ ở đây còn chứa tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến protein chống chết theo chu kỳ BCL-2 ở động vật có vú, bao gồm việc dùng cho động vật có vú (tốt hơn là người) cần được điều trị bằng lượng trị liệu hiệu quả của hợp chất có công thức I, hợp chất có công thức II hoặc hợp chất cụ thể, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, hợp chất có công thức II hoặc hợp chất cụ thể, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của chúng trong việc điều chế thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến protein chống chết theo chu kỳ BCL-2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, hợp chất có công thức II hoặc hợp chất cụ thể, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của chúng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan

đến protein chống chết theo chu kỳ BCL-2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức I, hợp chất có công thức II hoặc hợp chất cụ thể, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dung của chúng, hoặc được phẩm của chúng để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến protein chống chết theo chu kỳ BCL-2.

Bệnh liên quan đến protein chống chết theo chu kỳ BCL-2 được chọn từ bệnh ung thư. Bệnh ung thư được chọn từ bệnh bạch cầu cấp thể lympho (acute lymphocytic leukemia).

Các định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau được sử dụng trong sáng chế sẽ có nghĩa sau đây. Thuật ngữ cụ thể, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác, không nên được coi là không chắc chắn hoặc không rõ ràng, mà được hiểu theo nghĩa phổ biến của nó trong lĩnh vực này. Khi đề cập đến tên thương mại, nó nhằm đề cập đến sản phẩm thương mại tương ứng hoặc thành phần hoạt chất của nó.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử cụ thể đều được thế bằng các nhóm thế, miễn là hóa trị của nguyên tử cụ thể này là bình thường và hợp chất tạo thành là ổn định. Khi nhóm thế là oxo (cụ thể là = O), có nghĩa là hai nguyên tử hydro được thế, và oxo không có trong nhóm thơm.

Thuật ngữ "tùy chọn" có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể, nhưng không nhất thiết, xảy ra. Bản mô tả bao gồm các trường hợp mà sự kiện hoặc tình huống xảy ra và các trường hợp không xảy ra sự kiện hoặc tình huống. Ví dụ, etyl được thế "tùy chọn" bằng halogen có nghĩa là etyl có thể không được thế ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), đơn thế (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), đa thế (ví dụ, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ và các nhóm tương tự) hoặc được thế hoàn toàn ($-\text{CF}_2\text{CF}_3$). Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng đối với nhóm bất kỳ bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế, không sự thế hay mô hình thế nào không thể tồn tại hoặc không thể tổng hợp về mặt không gian sẽ được đưa vào.

C_{m-n} được sử dụng ở đây có nghĩa là gốc (moiety) có số nguyên các nguyên tử cacbon trong khoảng đã cho. Ví dụ, " C_{1-6} " có nghĩa là nhóm này có 1 nguyên tử cacbon,

2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" dùng để chỉ flo, clo, brom và iôt.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ hydrocacbyl có công thức chung là C_nH_{2n+1} . Alkyl có thể là thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ, thuật ngữ " C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ alkyl chứa 1-6 nguyên tử cacbon (ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, neopentyl, hexyl, 2-metylpentyl, v.v.). Các gốc alkyl (cụ thể là alkyl) của alkoxy, alkylamino, dialkylamino, alkylsulfonyl và alkylthio được định nghĩa tương tự như trên. Ví dụ khác, thuật ngữ " C_{1-4} alkyl" dùng để chỉ alkyl chứa 1-4 nguyên tử cacbon (ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, v.v.).

Thuật ngữ "alkylen" dùng để chỉ nhóm hóa trị hai được tạo thành bằng cách loại bỏ 1 hydro ở vị trí bất kỳ của alkyl. Ví dụ, các ví dụ không giới hạn của thuật ngữ " C_{0-6} alkylen" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen, etylen, metylmetylen, dimethylmetylen, 1,3-propylen và các nhóm tương tự. C_0 đại diện cho liên kết.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ vòng cacbon được bão hòa hoàn toàn và có thể tồn tại như cấu trúc đơn vòng (monocyclic), vòng có cầu nối (bridged cyclic) hoặc cấu trúc xoắn (spiro). Trừ khi được quy định khác, vòng cacbon thường là vòng 3-10 cạnh. Ví dụ không giới hạn của xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, norbornyl(bicyclo[2.2.1]heptyl), bicyclo[2.2.2]octyl, adamantyl và các vòng tương tự.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ nhóm xyclic được bão hòa hoàn toàn và có thể tồn tại như cấu trúc đơn vòng, vòng có cầu nối, hoặc cấu trúc xoắn. Trừ khi được quy định khác, heterocyclyl thường là vòng 3-7 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại (tổng hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại) được chọn độc lập từ nhóm bao gồm sunphua, oxy và/hoặc nitơ. Các ví dụ của heteroxycloalkyl 3 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oxiranyl, thiiranyl, và aziranyl. Các ví dụ không giới hạn của heteroxycloalkyl 4 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidiny, oxetanyl, và thietanyl. Các ví dụ của heteroxycloalkyl 5 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidiny, isoxazolidiny, oxazolidiny, isothiazolidiny,

thiazolidinyl, imidazolidinyl, và tetrahydropyrazolyl. Các ví dụ của heterocycloalkyl 6 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, piperazinyl, 1,4-oxathianyl, 1,4-dioxanyl, thiomorpholinyl, 1,3-dithianyl, và 1,4-dithianyl. Các ví dụ của heterocycloalkyl 7 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azacycloheptanyl, oxacycloheptanyl và thioxycloheptanyl. Tốt hơn là, heterocycloalkyl là monocyclic heterocycloalkyl có 5 hoặc 6 nguyên tử của vòng.

Thuật ngữ "điều trị" có nghĩa là dùng hợp chất hoặc công thức được bộc lộ ở đây để ngăn ngừa, cải thiện hoặc loại bỏ bệnh hoặc một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh, và bao gồm:

(i) ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú, cụ thể là khi động vật có vú đó có khả năng dẫn đến tình trạng bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là mắc bệnh;

(ii) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là, ngăn chặn sự phát triển của nó; và

(iii) làm giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là gây ra sự thoái lui của nó.

Thuật ngữ "lượng trị liệu hiệu quả" dùng để chỉ lượng hợp chất được bộc lộ ở đây để (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể; (ii) làm giảm, cải thiện hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng hợp chất được bộc lộ ở đây được coi là "lượng trị liệu hiệu quả" thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, phác đồ sử dụng, và độ tuổi của động vật có vú được điều trị, nhưng có thể được xác định thông thường bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này theo kiến thức của họ và theo sáng chế.

Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là các hợp chất, vật liệu, chế phẩm và/hoặc dạng bào chế đó, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, phù hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính quá mức, gây kích ứng, phản ứng dị ứng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Muối dược dụng, ví dụ, có thể là muối kim loại, muối amoni, muối được tạo thành

với bazơ hữu cơ, muối được tạo thành với axit vô cơ, và muối được tạo thành với axit amin có tính bazơ hoặc tính axit, và các muối tương tự.

Thuật ngữ "được phẩm" dùng để chỉ hỗn hợp chứa một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ ở đây và tá được được dụng. Được phẩm nhằm mục đích tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng hợp chất cho thực thể hữu cơ.

Thuật ngữ "tá được được dụng" dùng để chỉ những tá được không có tác dụng gây kích ứng đáng kể đối với thực thể hữu cơ và không làm giảm hoạt tính sinh học và đặc tính của hoạt chất. Những tá được thích hợp được những người có hiểu biết trng bình trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ cacbohydrat, sáp, polyme tan trong nước và/hoặc trương nở trong nước, vật liệu ưa nước hoặc kỵ nước, gelatin, dầu, dung môi hoặc nước.

Từ "bao gồm" và các biến thể của chúng như "gồm có" hoặc "chứa" sẽ được hiểu theo nghĩa mở, không loại trừ, tức là "bao gồm nhưng không giới hạn".

Các hợp chất và chất trung gian được bộc lộ ở đây cũng có thể tồn tại ở các dạng hỗn biến khác nhau, và tất cả các dạng đó đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "chất hỗn biến" hoặc "dạng hỗn biến" dùng để chỉ các đồng phân cấu trúc của các năng lượng khác nhau có thể chuyển đổi lẫn nhau thông qua rào cản năng lượng thấp. Ví dụ, chất hỗn biến proton tautomer (cũng dùng để chỉ chất hỗn biến prototropic) bao gồm sự chuyển đổi lẫn nhau thông qua chuyển proton, chẳng hạn như sự đồng phân hóa keto-enol và sự đồng phân hóa imin-enamin. Ví dụ cụ thể về chất hỗn biến proton là gốc imidazol trong đó proton có thể chuyển giữa hai nitơ của vòng. Chất hỗn biến hóa trị bao gồm sự chuyển đổi lẫn nhau thông qua sự tái tổ hợp của một số electron liên kết.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị giống với các hợp chất được nêu ở đây nhưng có một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxygen, photpho, sunphua, flo, iốt, và clo, chẳng hạn như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I và ^{36}Cl .

Một số hợp chất được đánh dấu đồng vị được bộc lộ ở đây (ví dụ, những hợp chất

được đánh dấu bằng ^3H và ^{14}C) có thể được sử dụng để phân tích các hợp chất và/hoặc sự phân bố mô cơ chất. Các đồng vị được triti hóa (tức là, ^3H) và cacbon-14 (tức là, ^{14}C) được đặc biệt ưa thích vì dễ điều chế và dễ phát hiện. Các đồng vị phát xạ pozitron, chẳng hạn như ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , và ^{18}F có thể được sử dụng trong các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ pozitron (PET - positron emission tomography) để xác định sự chiếm chỗ của cơ chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị được bộc lộ ở đây thường có thể được điều chế bằng cách tuân theo các quy trình tương tự với các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ và/hoặc các ví dụ dưới đây trong khi thay thế thuốc thử không được đánh dấu đồng vị bằng thuốc thử được đánh dấu đồng vị.

Hơn nữa, việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đoteri (tức là, ^2H) có thể mang lại những lợi ích trị liệu nhất định (ví dụ, tăng thời gian bán rã *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều lượng) do sự ổn định chuyển hóa cao hơn và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp trong đó có thể thay thế một phần hoặc hoàn toàn đoteri, trong đó sự thay thế một phần đoteri dùng để chỉ sự thay thế ít nhất một hydro bằng ít nhất một đoteri.

Hợp chất được bộc lộ ở đây có thể không đối xứng, ví dụ, có một hoặc nhiều đồng phân lập thể. Trừ khi có quy định khác, tất cả các đồng phân lập thể đều được nằm trong sáng chế, chẳng hạn như đồng phân đối quang và đồng phân không đối quang. Hợp chất chứa nguyên tử cacbon không đối xứng được bộc lộ ở đây có thể được phân tách ở dạng tinh khiết về mặt quang học hoặc ở dạng triệt quang. Dạng tinh khiết về mặt quang học có thể được tách từ hỗn hợp triệt quang hoặc có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng nguyên liệu thô bất đối (chiral) hoặc thuốc thử bất đối.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất được bộc lộ ở đây với tá dược được dụng phù hợp, và có thể được bào chế, ví dụ, thành công thức rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí chẳng hạn như viên nén, thuốc viên, viên nang, bột, hạt, thuốc mỡ, nhũ tương, huyền phù, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc hít, gel, hạt microsphere, bình xịt và những dạng tương tự.

Các đường dùng điển hình của hợp chất hoặc muối được dụng của chúng hoặc dược phẩm của nó được bộc lộ ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường uống, trực tràng, cục bộ, đường hít, ngoài đường ruột, dưới lưỡi, trong âm đạo, trong mũi, nội nhãn,

trong màng bụng, tiêm bắp, tiêm dưới da và tiêm tĩnh mạch.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực này, chẳng hạn như bằng cách trộn thông thường, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, nghiền thành bột, nhũ hóa, đông khô, và các phương pháp tương tự.

Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng uống. Đối với đường uống, dược phẩm có thể được bào chế bằng cách trộn các hoạt chất với các tá dược được dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Các tá dược này cho phép các hợp chất được bộc lộ ở đây được bào chế thành viên nén, thuốc viên, viên ngậm, viên bao đường, viên nang, chất lỏng, gel, bột nhão, hỗn dịch và các loại tương tự để dùng cho bệnh nhân bằng đường miệng.

Chế phẩm dạng rắn uống có thể được bào chế bằng cách trộn, làm đầy hoặc đóng viên thông thường. Ví dụ, nó có thể thu được bằng phương pháp sau: trộn các hoạt chất với tá dược rắn, tùy chọn nghiền hỗn hợp thu được, thêm các tá dược thích hợp bổ sung nếu muốn, và bào chế hỗn hợp thành dạng hạt để tạo ra phần lõi của viên nén hoặc viên bọc đường. Tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chất kết dính, chất pha loãng, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất làm dính, chất làm ngọt hoặc chất tạo hương và các chất tương tự.

Các dược phẩm cũng có thể thích hợp để dùng ngoài đường ruột, chẳng hạn như các dung dịch vô trùng, hỗn dịch hoặc các sản phẩm đông khô ở các dạng bào chế đơn vị thích hợp.

Trong tất cả các phương pháp dùng hợp chất có công thức I được mô tả ở đây, liều lượng hàng ngày được dùng là từ 0,01 mg/kg đến 200 mg/kg trọng lượng cơ thể, ở các liều lượng riêng lẻ hoặc được chia ra.

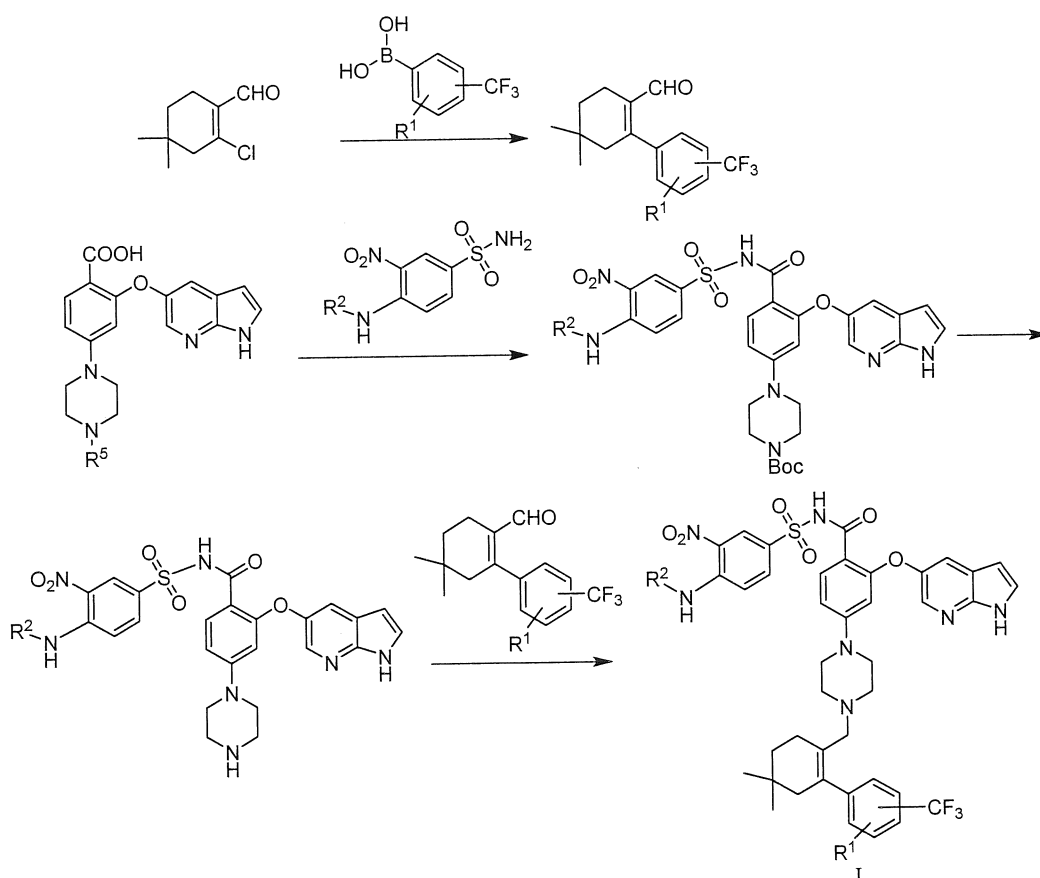
Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp tổng hợp khác nhau mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, bao gồm các phương án cụ thể được liệt kê dưới đây, các phương án được tạo thành bằng cách kết hợp chúng với các phương pháp tổng hợp hóa học khác, và các phương án tương đương của chúng mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết. Các phương án được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các ví dụ được bộc lộ ở

đây. Các phản ứng hóa học theo các phương án được bộc lộ ở đây được thực hiện trong dung môi thích hợp phải phù hợp với những thay đổi hóa học trong sáng chế và các thuốc thử và vật liệu cần thiết cho sáng chế. Để thu được các hợp chất được bộc lộ ở đây, đôi khi cần người có hiểu biết trong lĩnh vực này sửa đổi hoặc lựa chọn quy trình tổng hợp hoặc sơ đồ phản ứng dựa trên các phương án hiện có.

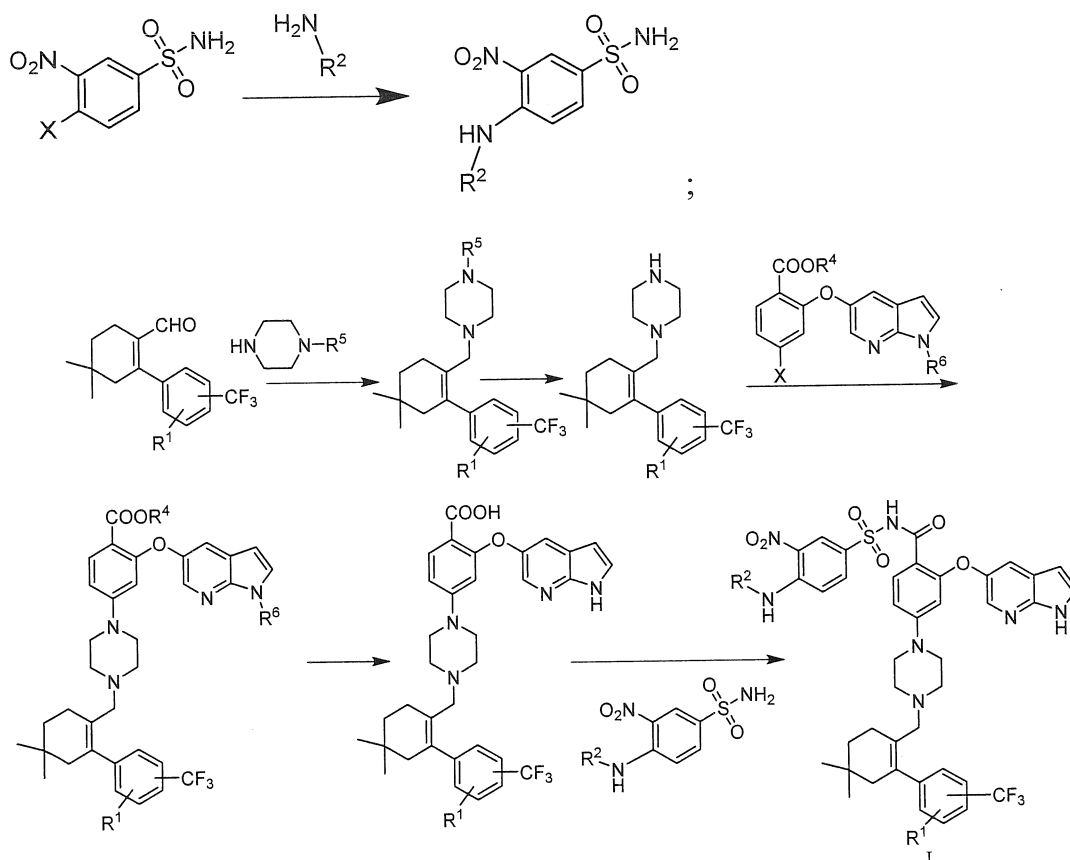
Sự cân nhắc quan trọng trong kế hoạch đường tổng hợp trong lĩnh vực này là việc lựa chọn các nhóm bảo vệ phù hợp cho các nhóm chức phản ứng (ví dụ, hydroxyl trong sáng chế). Ví dụ, có thể tham khảo Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

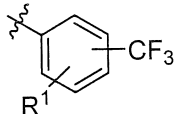
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được bộc lộ ở đây có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này tổng hợp hữu cơ thông qua các con đường sau:

Con đường 1:

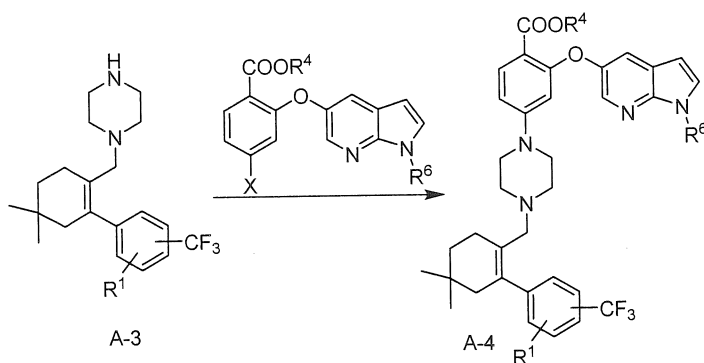


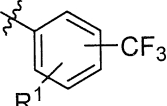
Con đường 2:



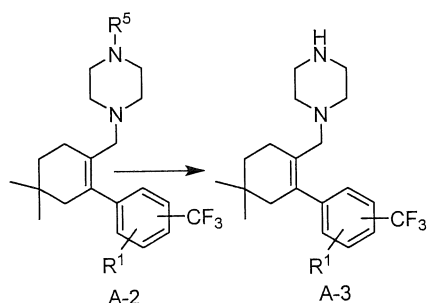
Trong các con đường trên, R^1 , R^2 hoặc  được định nghĩa như trên; X được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm đi ra, tốt hơn là flo, clo, brom, iôt; R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là *tert*-butyl, metyl và etyl; R^5 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là Boc và benzyloxycarbonyl (Cbz); và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là các nhóm bảo vệ silan, và tốt hơn nữa là các nhóm bảo vệ *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) và *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDPS), hoặc trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES) và triisopropylsilyl (TIPS).

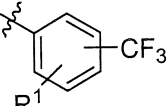
Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức A-4, bao gồm:



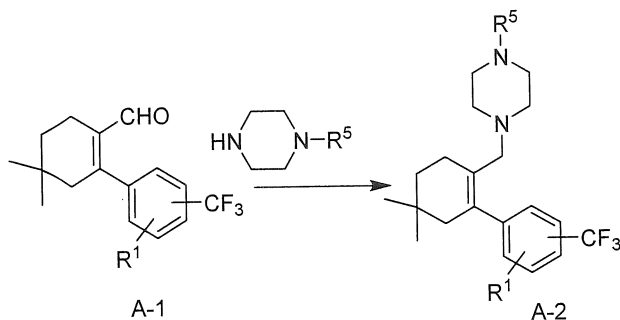
trong đó R^1 hoặc  được định nghĩa như trên; X được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm đi ra, tốt hơn là flo, clo, brom, và iốt; R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là *tert*-butyl, methyl và etyl; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là các nhóm bảo vệ silan, và tốt hơn nữa là các nhóm bảo vệ *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) và *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDPS), hoặc trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES) và triisopropylsilyl (TIPS).

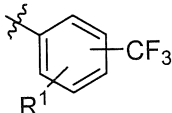
Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức A-3, bao gồm:



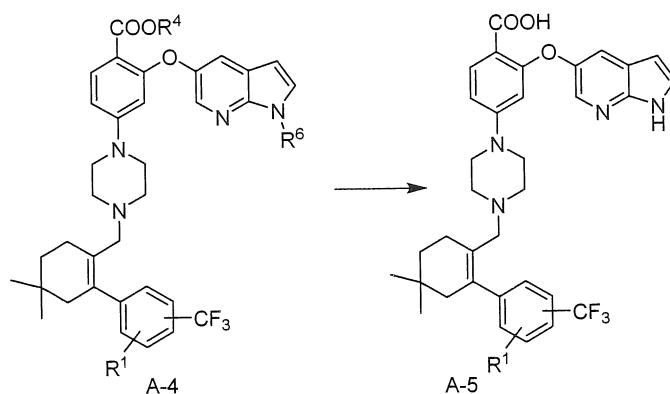
trong đó R^1 hoặc  được định nghĩa như trên, và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là Boc và benzyloxycarbonyl (Cbz).

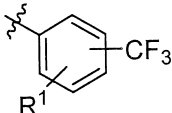
Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức A-2, bao gồm:



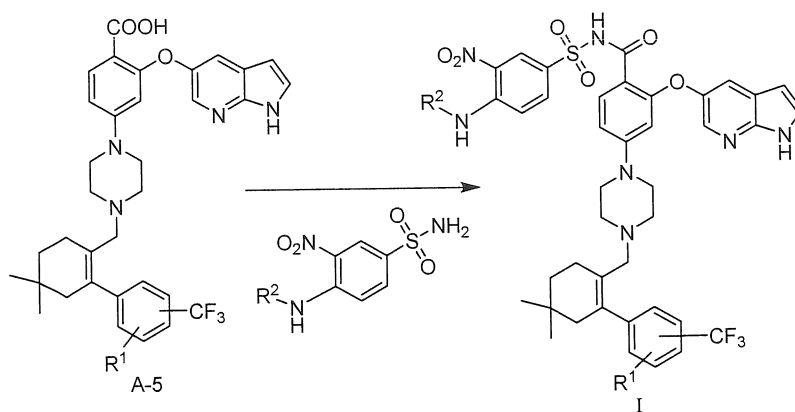
trong đó R¹ hoặc  được định nghĩa như trên, và R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là Boc và benzyloxycarbonyl (Cbz).

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức A-5, bao gồm:



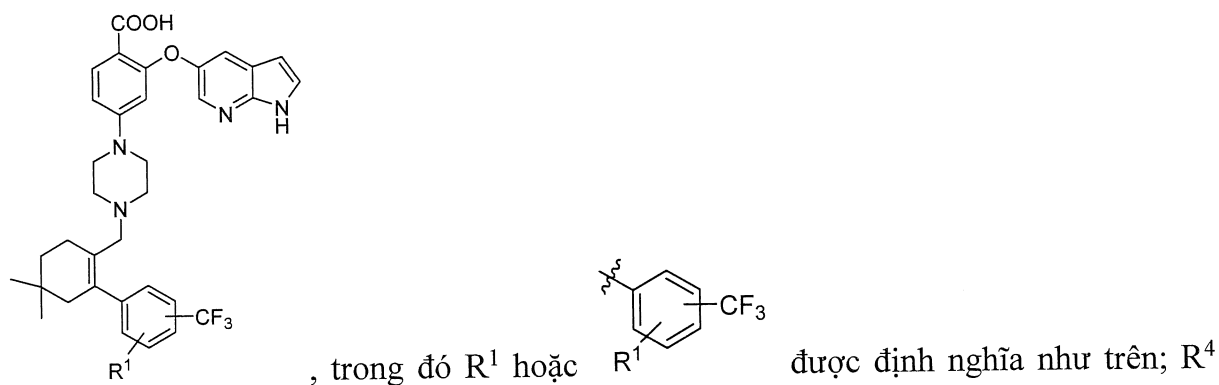
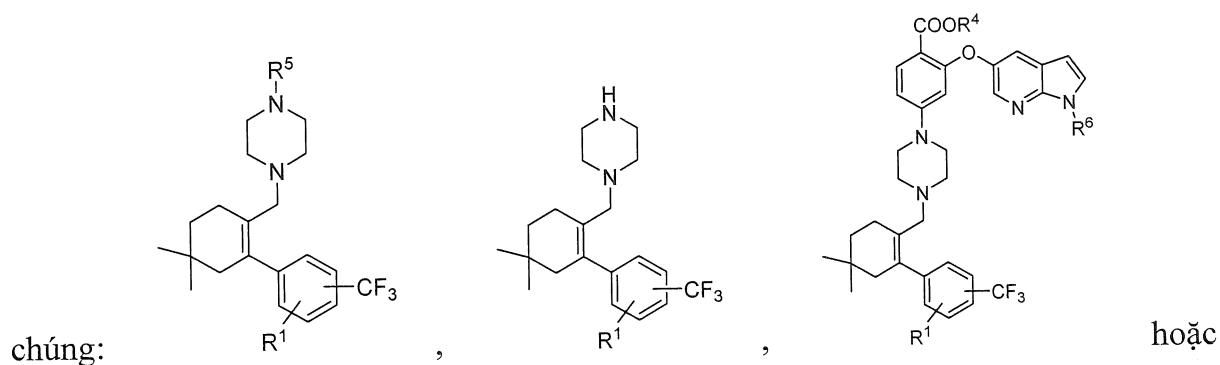
trong đó R¹ hoặc  được định nghĩa như trên; R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl và C₁₋₄ alkyl, tốt hơn là *tert*-butyl, methyl và ethyl; và R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là các nhóm bảo vệ silan, và tốt hơn nữa là các nhóm bảo vệ *tert*-butyldimetylsilyl (TBS) và *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDPS), hoặc trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES) và triisopropylsilyl (TIPS).

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I, bao gồm:



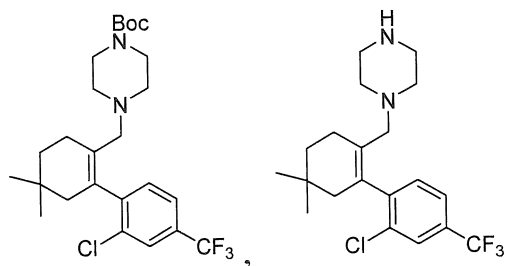
trong đó R^1 , R^2 hoặc R^1 được định nghĩa như trên.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất trung gian có công thức như sau hoặc muối của

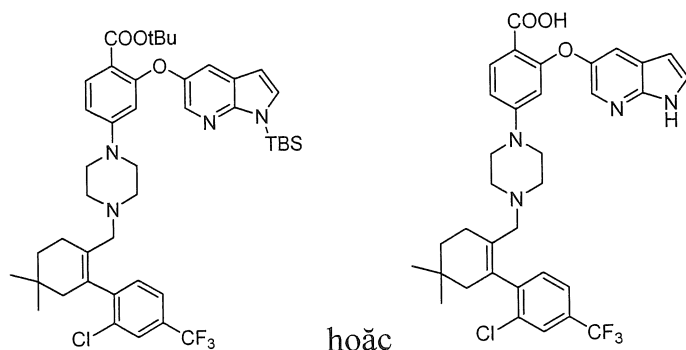


được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là *tert*-butyl, metyl và etyl; R^5 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là Boc và benzyloxycarbonyl (Cbz); và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là các nhóm bảo vệ silan, và tốt hơn nữa là các nhóm bảo vệ *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) và *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDPS) hoặc các nhóm bảo vệ trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES) và triisopropylsilyl (TIPS). Muối có thể được chọn từ nhóm bao gồm các muối hydroclorua và muối tương tự.

Theo phương án cụ thể hơn, mỗi hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất



có công thức sau đây hoặc muối của chúng:



hoặc

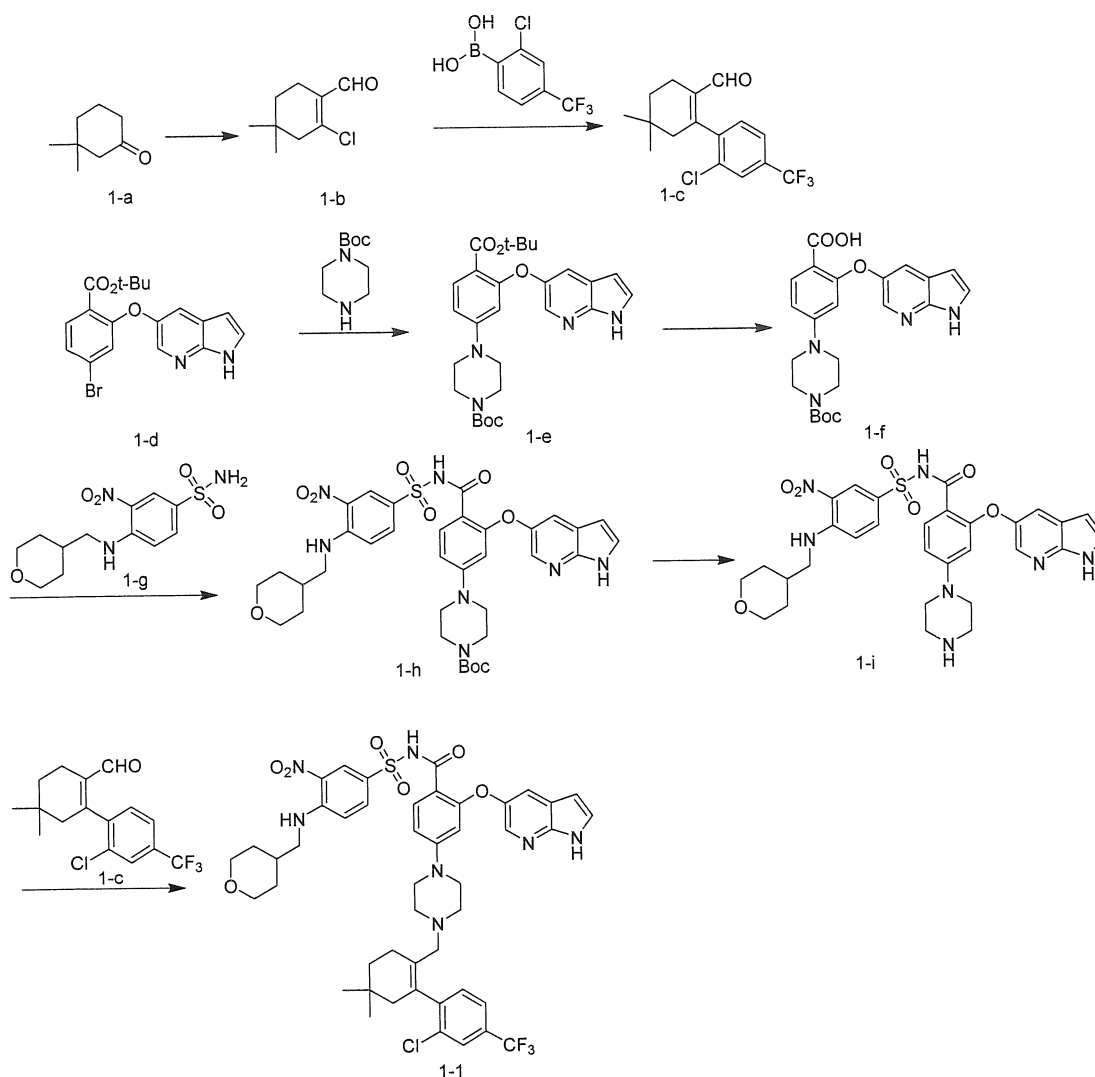
. Muối có thể được chọn từ nhóm bao

gồm các muối hydroclorua và muối tương tự. Viết tắt: DMF đại diện cho *N,N*-dimethylformamit; Boc đại diện cho *tert*-butyloxycarbonyl; NaOAc đại diện cho natri axetat; *t*Bu đại diện cho *tert*-butyl; TBS đại diện cho *tert*-butyldimetylsilyl; THF đại diện cho tetrahydrofuran; và DMSO đại diện cho dimetyl sulfoxit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Để rõ ràng hơn, sáng chế được mô tả thêm với các ví dụ sau đây, tuy nhiên, các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Tất cả các thuốc thử được sử dụng đều có sẵn trên thị trường và có thể được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **1-b**

Bổ sung từng giọt photpho oxyclorua vào dung dịch DMF (173,7 g) trong diclometan (460 mL) ở 0 °C. Sau khi bổ sung, làm nóng hỗn hợp đến 20 °C và khuấy trong 1 giờ, sau đó làm mát đến 0 °C và bổ sung từng giọt 3,3-dimetylcyclohexanon (**1-a**) (200 g). Sau khi bổ sung, làm nóng hỗn hợp để hồi lưu qua đêm. Bổ sung từng giọt dung dịch phản ứng vào dung dịch chứa NaOAc (86,7 g), NaCl (80 g), nước (1,2 L) và diclometan (600 mL) trong khi khuấy. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, tiếp theo là tách chất lỏng. Tách pha nước bằng diclometan (500 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa 1 lần bằng dung dịch K₃PO₄ (40 g) và NaCl (90 g) trong nước (1 L), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất **1-b** (249 g).

2) Điều chế hợp chất **1-c**

Trộn hợp **1-b** (5,36 g), tetrakis(triphenylphosphin)palađi (0,18 g), K₃PO₄ (16,5 g),

DMF (60 mL) và nước (60 mL), và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau đó bổ sung axit 2-clo-4-triflometylphenylboronic (6,96 g) và phản ứng hỗn hợp ở 100 °C trong 6 giờ trong môi trường khí N₂ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch 5 % khối lượng NaHCO₃ và 2 % khối lượng *L*-cystein trong nước (30 mL) và etyl axetat (50 mL), khuấy trong 0,5 giờ và lọc, tiếp theo là tách chất lỏng. Tách pha nước bằng etyl axetat (60 mL × 2). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, cô đặc, và thực hiện sắc ký cột tạo ra hợp chất **1-c** (2 g).

3) Điều chế hợp chất **1-e**

Trộn *Tert*-butyl 2-[(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]-4-bromobenzoat (hợp chất **1-d**) (77,8 g), Boc-piperazin (55,8 g), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (9 g), [(4-(*N,N*-dimetylamino)phenyl]di-*tert*-butylphosphin (5,2 g), natri *tert*-butoxit (96,1 g), toluen (800 mL) và tetrahydrofuran (300 mL) và khuấy hỗn hợp, làm nóng đến 60 °C và phản ứng trong 24 giờ trong môi trường khí nitơ. Rửa dung dịch phản ứng liên tục bằng dung dịch *L*-xystein (100 g) và NaHCO₃ (150 g) trong nước (1,5 L) (750 mL × 2), và sau đó rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất **1-e** (40 g). ESI-MS: *m/z* = 495,4 [M+H]⁺.

4) Điều chế hợp chất **1-f**

Trộn hợp chất **1-e** (40 g), tetrahydrofuran (800 mL), etanol (270 mL) và nước (15 mL), và khuấy hỗn hợp. Sau đó bổ sung KOH (45,3 g), và làm nóng hỗn hợp đến 80 °C và khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 8 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với nước (500 mL), khuấy, điều chỉnh đến pH 5-6 bằng axit clohydric loãng, lọc, tạo bột nhão bằng nước (1 L) (500 mL × 2) và làm khô để tạo ra hợp chất **1-f** (35 g).

5) Điều chế hợp chất **1-h**

Trộn hợp chất **1-f** (35 g) và diclometan (100 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Sau đó bổ sung 4-dimetylamino pyridin (38,5 g) và 1-etyl-(3-dimetylamino propyl) cacbodiimit hydroclorua (65,8 g) và hòa tan bằng cách khuấy, và bổ sung dung dịch với 3-nitro-4-[[tetrahydropyran-4-yl)metyl]amino]benzensulfonamit (hợp chất **1-g**) (25,2 g)

và phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Rửa dung dịch phản ứng liên tục bằng 5 % khối lượng axit clohydric, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Bổ sung dung dịch cô đặc với diclometan (200 mL), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, lọc và làm khô để tạo ra hợp chất **1-h** (40 g).

6) Điều chế hợp chất **1-i**

Bổ sung hợp chất **1-h** vào isopropanol (500 mL), và khuấy hỗn hợp. Sau đó bổ sung HCl đặc (50 mL), và làm nóng hỗn hợp đến $65\text{ }^\circ\text{C}$ và khuấy trong 8 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Lọc hỗn hợp phản ứng, và hoàn thiện bã lọc ép trong nước (300 mL), bổ sung từng giọt với natri bicacbonat bão hòa để điều chỉnh pH đến 6-7, lọc và làm khô. Tạo bột nhão chất rắn thu được bằng etyl axetat (200 mL), lọc và làm khô để tạo ra hợp chất **1-i** (27 g).

7) Điều chế hợp chất **1-1**

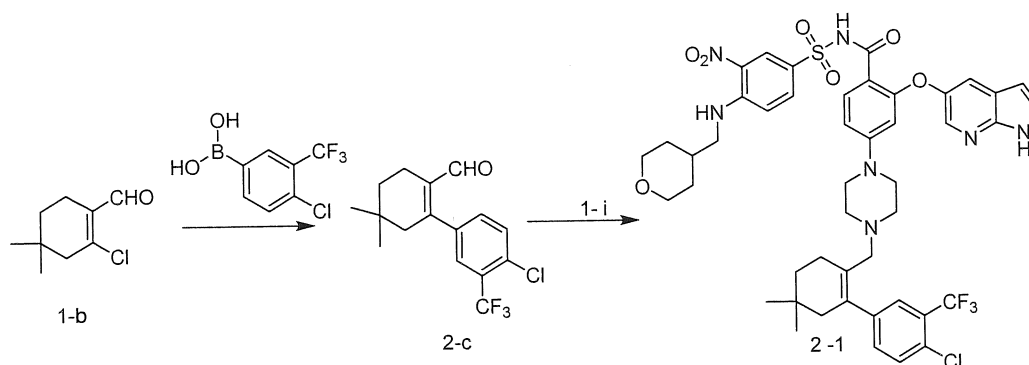
Hòa tan hợp chất **1-c** (1 g) và hợp chất **1-i** (2 g) trong metanol (20 mL), và khuấy dung dịch. Sau đó bổ sung natri borohydrua (0,24 g), và khuấy hỗn hợp trong 6 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 mL) để dập tắt phản ứng, tách bằng etyl axetat (20 mL $\times$ 2), rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan và lọc. Cô đặc dịch lọc và thực hiện sắc ký cột để tạo ra hợp chất **1-1** (200 mg).

Hợp chất **1-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*6), δ : 11,72(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,62(m, 1H), 8,58(d, 1H), 8,04(d, 1H), 7,83(s, 1H), 7,81(dd, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,40(d, 1H), 7,12(d, 1H), 6,74(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,29(s, 1H), 3,87(m, 4H), 3,55(d, 2H), 3,37(d, 2H), 3,32(m, 4H), 2,27(d, 1H), 2,19(m, 1H), 2,09(s, 1H), 1,96(s, 2H), 1,89(m, 1H), 1,63(d, 2H), 1,50(m, 2H), 1,28(m, 4H), 0,98(d, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*6), δ : 163,9, 158,8, 153,9, 147,9, 142,9, 132,5, 130,1, 128,3, 125,6, 124,7, 120,3, 118,4, 115,5, 114,1, 109,6, 103,4, 100,4, 67,0, 58,3, 50,9, 48, 4, 46,9, 44,1, 34,6, 30,6, 29,1, 25,2. ESI-MS: $m/z = 936,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 2: 4-(4-{[2-(3-triflometyl-4-clophenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-

ylmethyl)amino]phenyl} sulfonyl)-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **2-c**

Trộn hợp chất **1-b** (5,16 g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,17 g), K_3PO_4 (12,74 g), DMF (60 mL), và nước (60 mL), và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau đó bổ sung axit 3-triflometyl-4-clobenzenboronic (6,72 g), và phản ứng hỗn hợp ở 100 °C trong 6 giờ trong môi trường khí N_2 đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch 5 % khối lượng $NaHCO_3$ và 2 % khối lượng *L*-xystein trong nước (30 mL) và etyl axetat (50 mL), khuấy trong 0,5 giờ và lọc, tiếp theo là tách chất lỏng. Tách pha nước bằng etyl axetat (60 mL $\times$ 2). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô đặc, và thực hiện sắc ký cột để thu được hợp chất **2-c** (1,2 g).

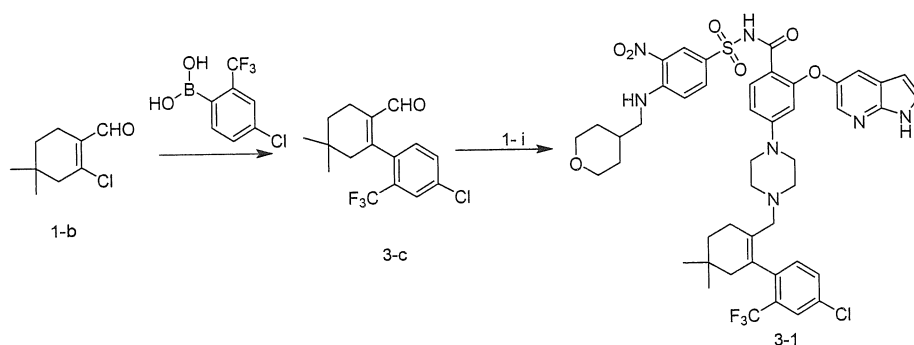
2) Điều chế hợp chất **2-1**

Hoàn tan hợp chất **2-c** (1 g) và hợp chất **1-i** (2,01 g) trong metanol (20 mL), và khuấy dung dịch. Sau đó bổ sung natri borohydrua (0,27 g), và khuấy hỗn hợp trong 6 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 mL) để dập tắt phản ứng, tách bằng etyl aetat (20 mL $\times$ 2), rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan và lọc. Cô đặc dịch lọc và thực hiện sắc ký cột để tạo ra hợp chất **2-1** (80 mg).

Hợp chất **2-1**: 1H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11,72(s, 1H), 11,66(s, 1H), 8,61(m, 1H), 8,57(d, 1H), 8,04(d, 1H), 7,81(dd, 1H), 7,67(d, 1H), 7,54(m, 4H), 7,40(d, 1H), 7,12(d, 1H), 6,74(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,29(s, 1H), 3,87(m, 4H), 3,55(d, 2H), 3,32(m, 6H), 3,01 (s, 2H) 2,21(d, 2H), 1,98(m, 2H), 1,87(m, 1H), 1,60(d, 2H), 1,45(m, 2H), 1,28(m, 4H), 0,98(d, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 158,7, 158,4, 158,2, 153,9, 147,9, 146,8, 145,9, 141,5, 135,6, 134,3, 134,2, 132,5, 132,4, 130,1, 130,0, 129,8, 128,3, 127,6, 127,4, 124,7, 122,1, 120,2, 118,4, 115,5, 114,0, 109,5, 103,4, 100,4, 67,0, 58,3, 50,8, 48,4, 46,7, 44,3, 34,6, 34,3, 30,6, 29,2, 28,3, 25,2, 14,4. ESI-MS: $m/z = 936,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 3: 4-(4-{[2-(4-clo-2-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)- N -({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất 3-c

Trộn hợp chất **1-b** (5,16 g), tetrakis(triphenylphosphin)palađi (0,17 g), K_3PO_4 (12,74 g), DMF (60 mL), và nước (60 mL), và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau đó bổ sung axit 2-triflometyl-4-clobenzenboronic (6,72 g), và phản ứng hỗn hợp ở 100 °C trong 6 giờ trong môi trường khí N_2 đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch 5 % khối lượng NaHCO_3 và 2 % khối lượng *L*-xystein trong nước (30 mL) và etyl axetat (50 mL), khuấy trong 0,5 giờ và lọc, tiếp theo là tách chất lỏng. Tách pha nước bằng etyl axetat (60 mL $\times$ 2). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô đặc, và thực hiện sắc ký cột để thu được hợp chất **3-c** (1,6 g).

2) Điều chế hợp chất 3-1

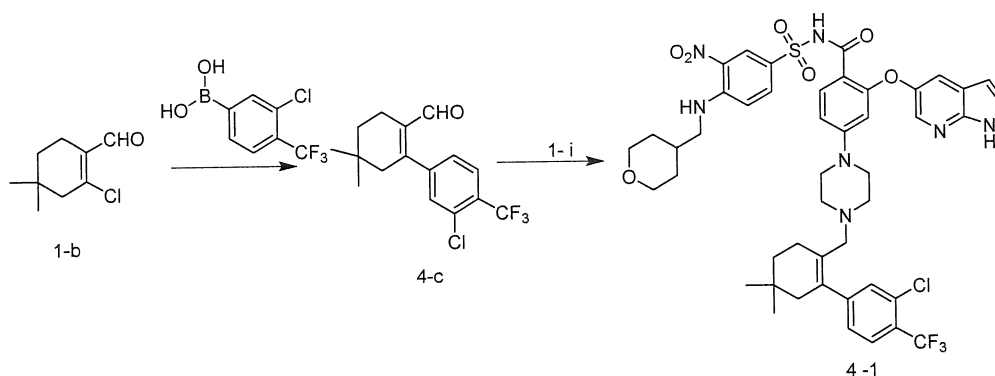
Hòa tan hợp chất **3-c** (1 g) và hợp chất **1-i** (2,01 g) trong metanol (20 mL), và khuấy dung dịch. Sau đó bổ sung natri borohydrua (0,27 g), và khuấy hỗn hợp trong 6 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 mL) để dập tắt phản ứng, tách bằng etyl axetat (20 mL $\times$ 2), rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan và lọc. Cô đặc dịch lọc và

thực hiện sắc ký cột để tạo ra hợp chất **3-1** (110 mg).

Hợp chất **3-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,73(s, 1H), 11,67(s, 1H), 8,61(m, 1H), 8,58(d, 1H), 8,05(d, 1H), 7,79(m, 2H), 7,71(d, 1H), 7,52(m, 3H), 7,29(d, 1H), 7,13(d, 1H), 6,74(d, 1H), 6,41(s, 1H), 6,26(s, 1H), 3,84(d, 2H), 3,61(d, 2H), 3,18(m, 4H), 3,05(s, 3H), 2,31(d, 1H), 1,89(m, 5H), 1,61(d, 2H), 1,51(m, 1H), 1,41(m, 1H), 1,24(d, 6H), 0,91(m, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 158,8, 158,5, 158,2, 153,9, 147,9, 146,7, 145,9, 139,1, 135,6, 134,3, 133,4, 133,1, 133,0, 132,6, 130,0, 128,3, 126,7, 124,7, 120,3, 118,5, 115,5, 114,1, 109,6, 103,3, 100,4, 67,0, 58,7, 48,4, 46,8, 44,3, 34,5, 34,3, 30,6, 29,4, 29,0, 28,9, 27,5, 27,0, 24,6, 22,5. ESI-MS: $m/z = 936,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 4: 4-(4-{[2-(3-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **4-c**

Trộn hợp chất **1-b** (5,16 g), tetrakis(triphenylphosphin)palađi (0,17 g), K_3PO_4 (12,74 g), DMF (60 mL) và nước (60 mL), và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau đó bổ sung axit 3-clo-4-triflometylphenylboronic (6,72 g) và phản ứng hỗn hợp ở 100 °C trong 6 giờ trong môi trường khí N_2 đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch 5 % khối lượng NaHCO_3 và 2 % khối lượng *L*-xystein trong nước (30 mL) và etyl axetat (50 mL), khuấy trong 0,5 giờ và lọc, tiếp theo là tách chất lỏng. Tách pha nước bằng etyl axetat (60 mL $\times$ 2). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô đặc, và thực hiện sắc ký cột để thu được hợp chất **4-c** (1,5 g).

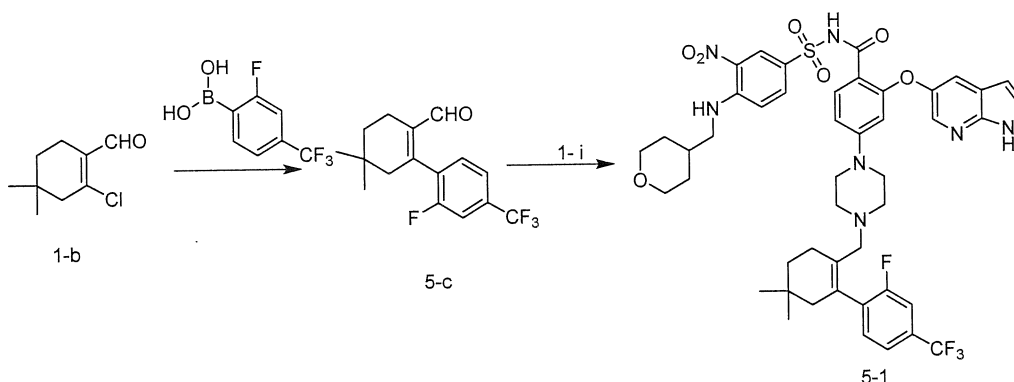
2) Điều chế hợp chất 4-1

Hòa tan hợp chất **4-c** (1 g) và hợp chất **1-i** (2,01 g) trong metanol (20 mL), và khuấy dung dịch. Sau đó bổ sung natri borohydrua (0,27 g), và khuấy hỗn hợp trong 6 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 mL) để dập tắt phản ứng, tách bằng etyl axetat (20 mL $\times$ 2), rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan và lọc. Cô đặc dịch lọc và thực hiện sắc ký cột để tạo ra hợp chất **4-1** (120 mg).

Hợp chất **4-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 1H), 11,62(s, 1H), 8,61(m, 1H), 8,57(d, 1H), 8,04(d, 1H), 7,79(m, 2H), 7,50(m, 3H), 7,43(s, 1H), 7,23(d, 1H), 7,12(d, 1H), 6,71(dd, 1H), 6,39(m, 1H), 6,25(d, 1H), 3,84(dd, 2H), 3,29(m, 4H), 3,24(m, 2H), 2,21(d, 3H), 2,03(d, 3H), 1,88(m, 1H), 1,60(m, 2H), 1,43(m, 3H), 1,22(m, 4H), 0,94(d, 9H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 158,8, 158,6, 158,3, 154,1, 147,9, 146,8, 145,9, 135,7, 134,7, 134,3, 132,5, 131,4, 130,0, 128,3, 127,8, 125,7, 124,7, 124,5, 120,2, 118,4, 115,5, 114,0, 109,5, 103,3, 100,4, 67,0, 64,6, 51,0, 48,4, 46,4, 45,2, 44,6, 34,6, 34,3, 30,6, 29,3, 29,1, 28,2, 28,1, 25,2, 24,8. ESI-MS: $m/z = 936,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 5: 4-(4-{[2-(2-fluoro-4-triflormetylphenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-enyl]methyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất 5-c

Trộn hợp chất **1-b** (5,16 g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,17 g), K_3PO_4 (12,74 g), DMF (60 mL) và nước (60 mL) và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau đó bổ sung

axit 2-flo-4-triflometylphenylboronic (6,24 g), và phản ứng hỗn hợp ở 100 °C trong 6 giờ trong môi trường khí N₂ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch 5 % khối lượng NaHCO₃ và 2 % khối lượng *L*-xystein trong nước (30 mL) và etyl axetat (50 mL), khuấy trong 0,5 giờ và lọc, tiếp theo là tách chất lỏng. Tách pha nước bằng etyl axetat (60 mL × 2). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, cô đặc, và thực hiện sắc ký cột để thu được hợp chất **5-c** (1,8 g).

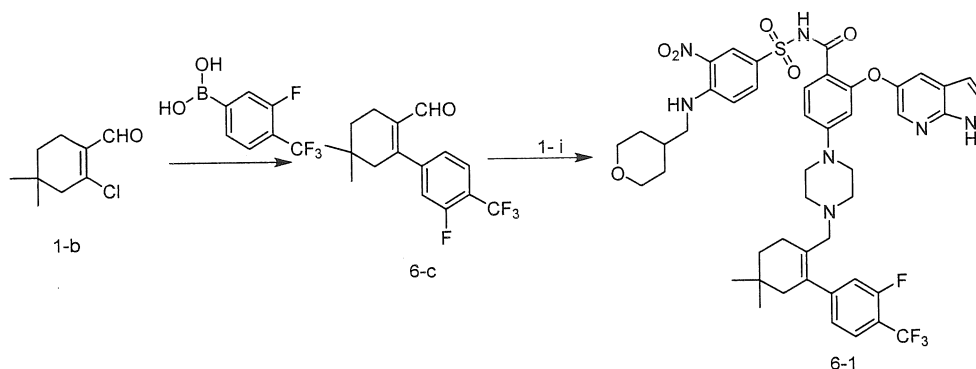
2) Điều chế hợp chất **5-1**

Hoàn tan hợp chất **5-c** (1 g) và hợp chất **1-i** (2,12 g) trong metanol (20 mL), và khuấy dung dịch. Sau đó bổ sung natri borohydrua (0,27 g), và khuấy hỗn hợp trong 6 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 mL) để dập tắt phản ứng, tách bằng etyl axetat (20 mL × 2), rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄ khan và lọc. Cô đặc dịch lọc và thực hiện sắc ký cột để tạo ra hợp chất **5-1** (90 mg).

Hợp chất **5-1**: ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ: 11,71(s, 2H), 8,61(m, 1H), 8,57(d, 1H), 8,03(d, 1H), 7,80(dd, 1H), 7,66(d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,51(dd, 3H), 7,35(m, 1H), 7,12(d, 1H), 6,73(dd, 1H), 6,39(m, 1H), 6,29(d, 1H), 3,84(m, 3H), 3,55(d, 5H), 3,24(d, 6H), 2,25(s, 2H), 1,98(m, 2H), 1,88(m, 1H), 1,60(d, 2H), 1,47(m, 2H), 1,24(m, 4H), 0,95(d, 6H).

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 163,9, 159,6, 158,7, 158,5, 158,1, 157,7, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 135,6, 134,3, 133,2, 132,5, 132,1, 130,0, 128,3, 124,9, 124,7, 122,7, 122,1, 120,2, 118,2, 115,5, 114,1, 109,6, 103,5, 100,4, 67,0, 58,6, 50,8, 48,4, 45,7, 44,3, 34,5, 34,3, 30,6, 29,1, 28,6, 27,6, 25,1. ESI-MS: *m/z* = 920,6 [M+H]⁺.

Ví dụ 6: 4-(4-{[2-(3-flo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **6-c**

Trộn hợp chất **1-b** (5,16 g), tetrakis(triphenylphosphin)palađi (0,17 g), K_3PO_4 (12,74 g), DMF (60 mL) và nước (60 mL) và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau đó bổ sung axit 3-flu-4-triflometylphenylboronic (6,24 g), và phản ứng hỗn hợp ở 100 °C trong 6 giờ trong môi trường khí N_2 đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch 5 % khối lượng $NaHCO_3$ và 2 % khối lượng *L*-xystein trong nước (30 mL) và etyl axetat (50 mL), khuấy trong 0,5 giờ và lọc, tiếp theo là tách chất lỏng. Tách pha nước bằng etyl axetat (60 mL $\times$ 2). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô đặc, và thực hiện sắc ký cột để thu được hợp chất **6-c** (1,6 g).

2) Điều chế hợp chất **6-1**

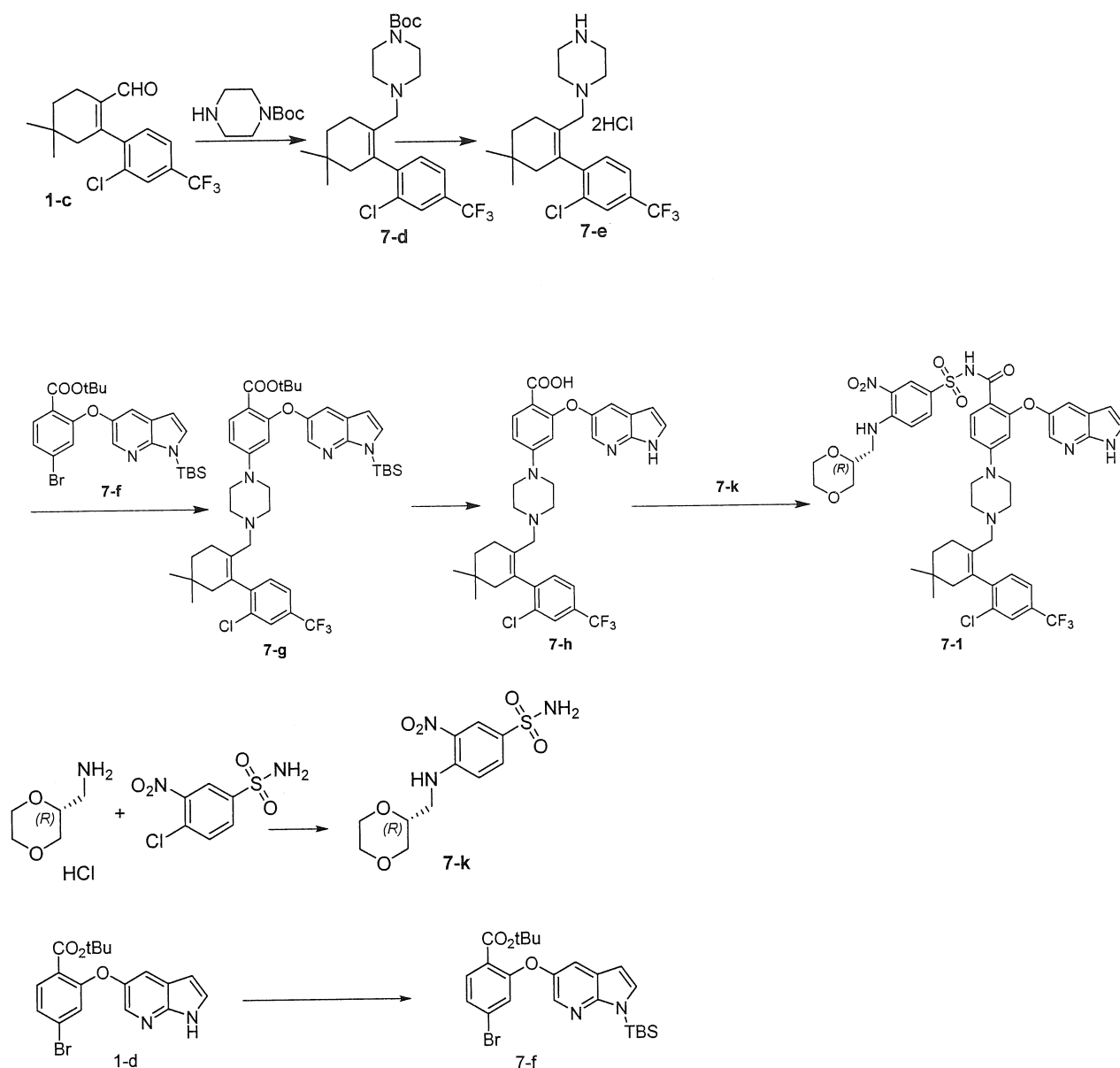
Hoàn tan hợp chất **6-c** (1 g) và hợp chất **1-i** (2,12 g) trong metanol (20 mL), và khuấy dung dịch. Sau đó bổ sung natri borohydrua (0,27 g), và khuấy hỗn hợp trong 6 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch phản ứng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 mL) để dập tắt phản ứng, tách bằng etyl axetat (20 mL $\times$ 2), rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan và lọc. Cô đặc dịch lọc và thực hiện sắc ký cột để tạo ra hợp chất **6-1** (150 mg).

Hợp chất **6-1**: 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 1H), 11,67(s, 1H), 8,61(m, 1H), 8,57(d, 1H), 8,04(d, 1H), 7,81(dd, 1H), 7,72(m, 1H), 7,52(dd, 3H), 7,24(d, 1H), 7,09(m, 2H), 6,72(dd, 1H), 6,39(m, 1H), 6,27(d, 1H), 3,87(m, 4H), 3,55(d, 2H), 3,37(d, 2H), 3,32(m, 4H), 2,27(d, 1H), 2,19(m, 2H), 2,09(s, 1H), 1,96(s, 2H), 1,89(m, 1H), 1,63(d, 2H), 1,50(m, 2H), 1,28(m, 4H), 0,98(d, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 158,8, 158,5, 158,2, 154,0, 149,2, 147,9,

146,8, 145,9, 135,6, 134,3, 132,5, 132,4, 130,1, 130,0, 128,3, 128,1, 125,1, 120,3, 118,4, 117,6, 117,2, 117,1, 115,5, 115,3, 109,6, 103,4, 100,4, 67,0, 58,3, 50,9, 48,4, 46,4, 44,3, 34,5, 34,3, 31,7, 30,6, 29,0, 28,2, 25,5, 25,1. ESI-MS: $m/z = 920,6 [M+H]^+$.

Ví dụ 7: (R)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1,4-dioxan-2-yl)metyl]amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất 7-d

Hòa tan hợp chất 1-c (198,6 g) và 1-Boc-piperazin (175,5 g) trong acetonitril (800 mL), và khuấy dung dịch và làm mát tới 0 °C. Sau đó bổ sung từ từ natri triaxetoxymorhydrua (532,6 g), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau

khi phản ứng hoàn thành, tách dung dịch phản ứng bằng nước (1 L) và etyl axetat (300 mL). Thu pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất **7-d** (269,8 g).

2) Điều chế hợp chất **7-e**

Trộn hợp chất **7-d** (269,8 g), isopropanol (800 mL) và axit clohydric (36-38 % khối lượng, 169 mL), và làm nóng hỗn hợp đến $65\text{ }^\circ\text{C}$ và phản ứng trong 3 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng để kết tủa chất rắn, lọc và làm khô để tạo ra hợp chất **7-e** (151,2 g).

Hợp chất **7-e**: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7,82(s, 1H), 7,68(d, 1H), 7,36(d, 1H), 7,10(dd, 1H), 2,98(s, 4H), 2,63(d, 2H), 2,23(m, 6H), 1,89(m, 2H), 1,43(s, 2H), 0,94(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 133,1, 132,6, 131,9, 130,9, 129,3, 128,6, 126,5, 125,7, 124,9, 124,6, 122,7, 60,2, 49,4, 44,7, 35,2, 29,4, 28,4, 27,1, 25,2, 21,4. ESI-MS: $m/z = 387,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3) Điều chế hợp chất **7-g**

Hòa tan NaH (21,1 g) trong THF (100 mL), và làm mát dung dịch đến $-20\text{ }^\circ\text{C}$ và khuấy trong 10 phút. Hòa tan *tert*-butyl 2-[(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]-4-bromobenzoat (hợp chất **1-d**, 128,3 g) trong THF (200 mL), và sau đó bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch phản ứng, với nhiệt độ bên trong được duy trì dưới $0\text{ }^\circ\text{C}$. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch phản ứng với dung dịch TBSCl (64,7 g) trong THF (200 mL), với nhiệt độ bên trong được duy trì ở khoảng $-10\text{ }^\circ\text{C}$, và phản ứng trong 30 phút sau khi bổ sung. Sau khi phản ứng hoàn thành, tách dung dịch phản ứng bằng 500 mL natri bicacbonat bão hòa và etyl axetat. Thu pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất **7-f** (150 g). ESI-MS: $m/z = 503,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Trộn hợp chất **7-e** (151,2 g), *tert*-butyl 2-[(1-*tert*-butyldimethylsilylpyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]-4-bromobenzoat (hợp chất **7-f**, 197,1 g), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (2,7 g), [(4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]di-*tert*-butylphosphin (1,6 g), natri *tert*-butoxit (187,4 g) và toluen (800 mL), và khuấy hỗn hợp, làm nóng đến $100\text{ }^\circ\text{C}$ và phản ứng trong 24 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi phản

ứng hoàn thành, tách dung dịch phản ứng bằng nước (1 L) và etyl axetat (300 mL). Thu pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc để tạo ra **7-g** (181,9 g).

Hợp chất **7-g**: ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7,95(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,65(t, 2H), 7,37(m, 4H), 6,76(d, 1H), 6,47(s, 1H), 3,14(s, 2H), 2,64(d, 1H), 2,55(d, 1H), 2,19(m, 5H), 1,92(m, 2H), 1,42(t, 2H), 1,31(t, 2H), 1,22(m, 9H), 0,95(d, 6H), 0,84(s, 10H), 0,60(s, 6H).

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 164,4, 156,8, 155,1, 150,3, 149,8, 146,2, 133,6, 133,4, 133,2, 132,0, 131,9, 131,5, 129,5, 129,0, 128,8, 126,4, 126,1, 124,4, 122,8, 114,4, 113,8, 110,2, 106,8, 103,3, 80,1, 60,6, 52,6, 47,1, 44,7, 35,2, 29,4, 27,9, 27,2, 26,7, 25,4, 19,0. ESI-MS: *m/z* = 809,4 [M+H]⁺.

4) Điều chế hợp chất **7-h**

Làm nóng hỗn hợp của hợp chất **7-g** (181,9 g), toluen (1,8 L) và axit trifloaxetic (107 mL) đến 45 °C và phản ứng trong 5 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, bổ sung với etyl axetat (1,5 L), rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Bổ sung vào dịch cô đặc toluen (1 L) và etyl aetat (200 mL), làm nóng để sự lắng trong được hòa tan, làm lạnh để kết tủa chất rắn, lọc và làm khô để tạo ra hợp chất **7-h** (83,4 g).

Hợp chất **7-h**: ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7,98(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,73(d, 1H), 7,64(d, 1H), 7,46(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,32(d, 1H), 6,73(d, 1H), 6,36(d, 1H), 6,34(s, 1H), 3,09(s, 4H), 2,64(d, 1H), 2,55(d, 1H), 2,19(m, 6H), 1,88(m, 2H), 1,42(m, 2H), 1,25(m, 2H), 0,95(m, 6H).

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 166,3, 158,9, 155,1, 148,9, 146,2, 145,3, 135,0, 133,8, 133,2, 132,0, 131,9, 131,4, 129,5, 129,2, 127,8, 126,4, 124,9, 124,4, 122,7, 120,2, 116,6, 112,0, 109,5, 105,3, 100,2, 60,5, 55,3, 52,7, 47,0, 44,7, 35,2, 29,4, 27,2, 25,4. ESI-MS: *m/z* = 639,2 [M+H]⁺.

5) Điều chế hợp chất **7-k**

Hòa tan 3-nitro-4-clobenzensulfonamit (0,64 g), (*R*)-(1,4-dioxan)-2-metylamin hydroclorua (0,5 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,58 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6,5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng

ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc để tạo ra hợp chất **7-k** (0,65 g). ESI-MS: $m/z = 316,2$ $[M-H]^-$.

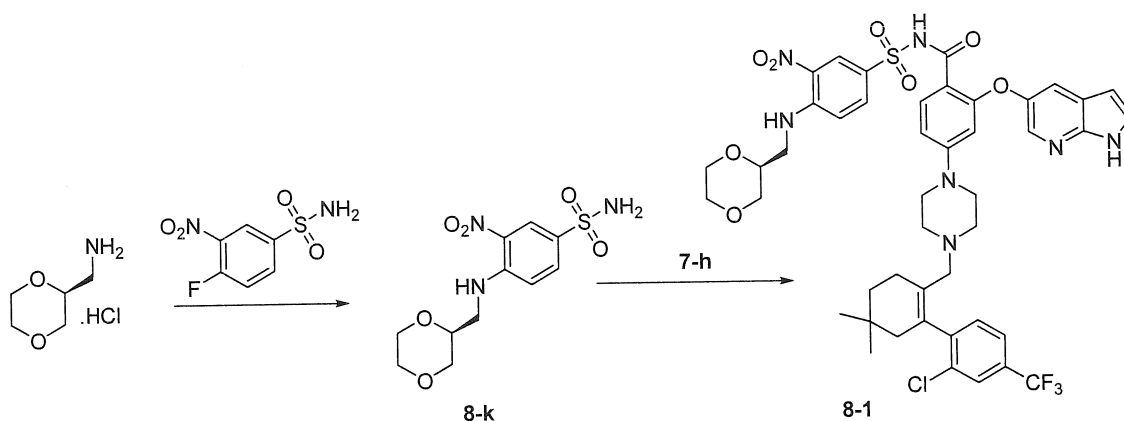
6) Điều chế hợp chất **7-1**

Trộn hợp chất **7-h** (1 g) và diclometan (10 mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Sau đó bổ sung 4-dimethylaminopyridin (0,28 g) và 1-ethyl-(3-dimethylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (0,44 g) và hòa tan bằng cách khuấy. Bổ sung vào hỗn hợp thu được hợp chất **7-k** (0,5 g) và triethylamin (0,44 g), và phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Rửa dung dịch phản ứng liên tục bằng 5 % khối lượng axit clohydric, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất **7-1** (0,8 g).

Hợp chất **7-1**: 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,66 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,67 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,88 (dd, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 159,2, 159,0, 158,7, 158,4, 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,8, 144,2, 139,0, 135,5, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,1, 130,0, 128,3, 128,2, 127,0, 125,1, 124,9, 124,4, 122,75, 120,3, 118,3, 117,5, 115,7, 115,2, 114,2, 122,8, 109,7, 103,6, 100,4, 58,5, 45,2, 44,3, 43,8, 34,6, 29,2, 29,1, 27,1, 24,8. ESI-MS: $m/z = 938,5$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 8: (*S*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(1,4-dioxan-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **8-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (3,58 g), (*S*)-2-(aminometyl)-1,4-dioxan hydroclorua (3,0 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (9,47 g) trong axetonitril (50 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **8-k** (4,70 g). ESI-MS: $m/z = 316.1$ $[M-H]^-$.

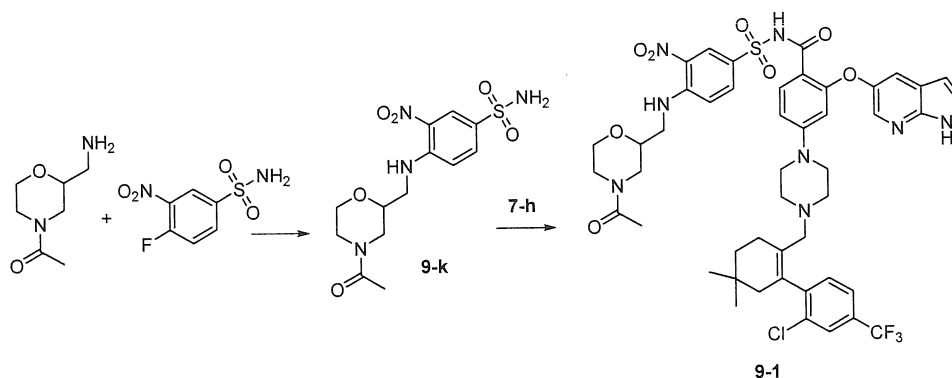
2) Điều chế hợp chất **8-1**

Hợp chất **8-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **8-k**.

Hợp chất **8-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,66 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,67 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,88 (dd, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,2, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,3, 135,6, 134,3, 132,9, 132,6, 131,8, 130,2, 130,0, 128,3, 128,2, 127,0, 125,2, 125,0, 122,8, 120,3, 118,3, 115,7, 114,1, 109,7, 103,6, 100,4, 73,4, 68,5, 66,4, 66,2, 58,6, 45,1, 44,4, 43,9, 34,6, 29,3, 29,1, 27,2, 24,8. ESI-MS: $m/z = 939,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 9: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-axetylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **9-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (0,56 g), [(4-axetylmocpholin-2-yl)metyl]amin (0,48 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,65 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **9-k** (1,2 g). ESI-MS: $m/z = 359,0$ $[M+H]^+$.

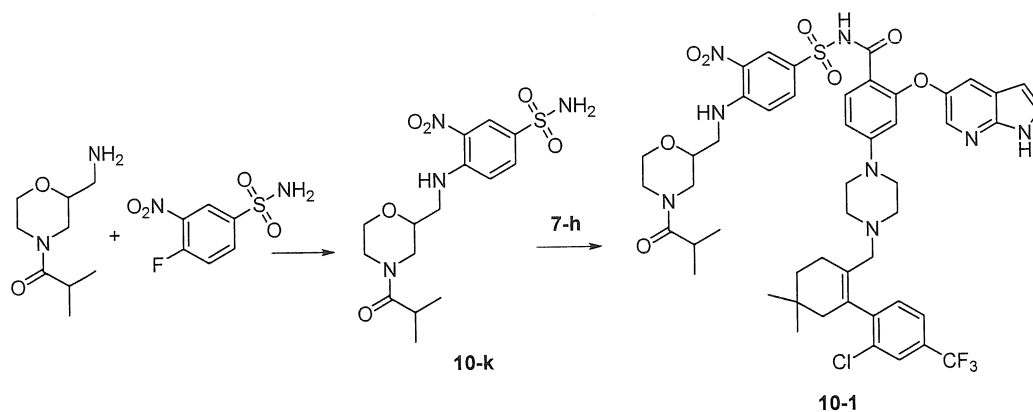
2) Điều chế hợp chất **9-1**

Hợp chất **9-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **9-k**.

Hợp chất **9-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11,71(s, 2H), 8,63 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (d, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,87(m, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,19(m, 1H), 1,96 (d, 2H), 1,49 (t, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,97 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 169,1, 164,0, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,2, 135,5, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,2, 128,3, 128,2, 127,0, 125,2, 124,9, 122,8, 120,3, 118,3, 117,4, 115,8, 115,1, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 73,8, 66,4, 58,5, 48,5, 46,0, 45,1, 44,9, 44,3, 43,8, 34,6, 29,3, 29,1, 27,2, 24,8, 21,6, 21,6.ESI-MS: $m/z = 979,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 10: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-isobutyrylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **10-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (1,48 g), [(4-isobutyrylmocpholin-2-yl)methyl]amin (1,5 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,2 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **10-k** (1,8 g). ESI-MS: $m/z = 387,0$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **10-1**

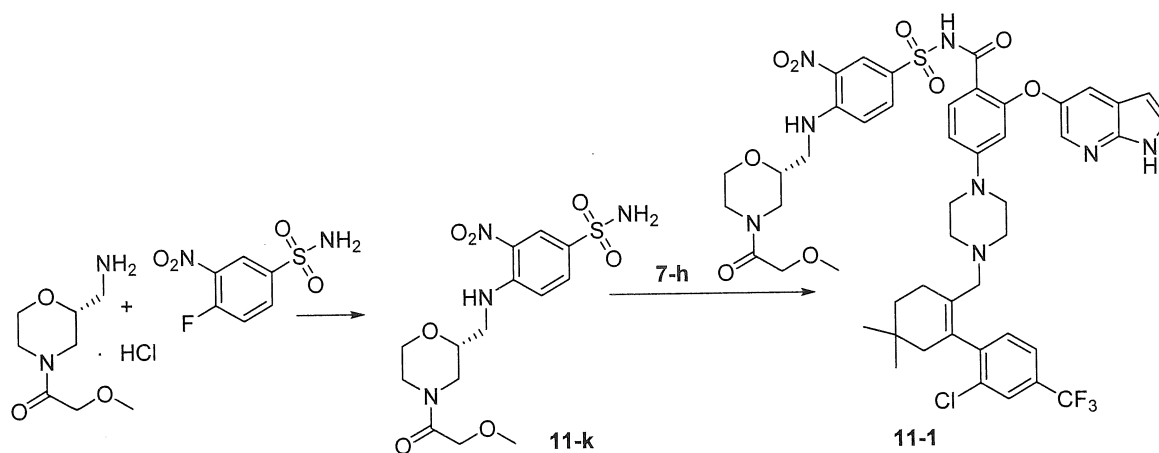
Hợp chất **10-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **10-k**.

Hợp chất **10-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71 (s, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (d, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,47 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,97 (s, 12H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 175,2, 164,0, 158,8, 158,6, 158,2, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,2, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,8, 130,2, 130,0, 128,3, 128,2, 127,0, 125,2, 124,9, 122,8, 120,3, 118,3, 117,9, 115,8, 115,6, 114,1, 109,7, 103,6, 100,4, 74,2, 74,0, 66,6, 58,5, 47,8, 45,2, 45,1, 44,3, 44,1, 34,6, 29,5, 29,3, 29,1, 27,2, 24,8, 20,0, 19,5. ESI-MS: $m/z = 1007,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 11: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(*R*)-(4-metoxaxetylmocpholin-2-

yl)methylamino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **11-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamid (0,36 g), (*R*)-2-(aminometyl)-4-metoxaxetylmocpholin hydroclorua (0,45 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,97 g) trong axetonitril (20 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **11-k** (0,39 g). ESI-MS: $m/z = 387,1$ $[M-H]^-$.

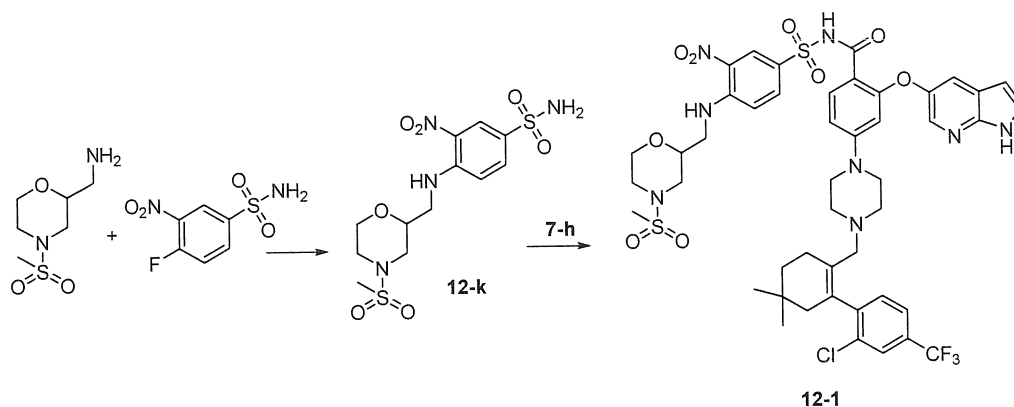
2) Điều chế hợp chất **11-1**

Hợp chất **11-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **11-k**.

Hợp chất **11-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72 (s, 2H), 8,64 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,47 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,27 (m, 5H), 2,27 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,98 (d, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,24 (m, 7H), 0,97 (s, 9H).

ESI-MS: $m/z = 1010,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 12: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-metylsulfonylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **12-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (0,66 g), [(4-methylsulfonylmorpholin-2-yl)methyl]amin (0,7 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,97 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **12-k** (1,2 g). ESI-MS: $m/z = 395,0$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **12-1**

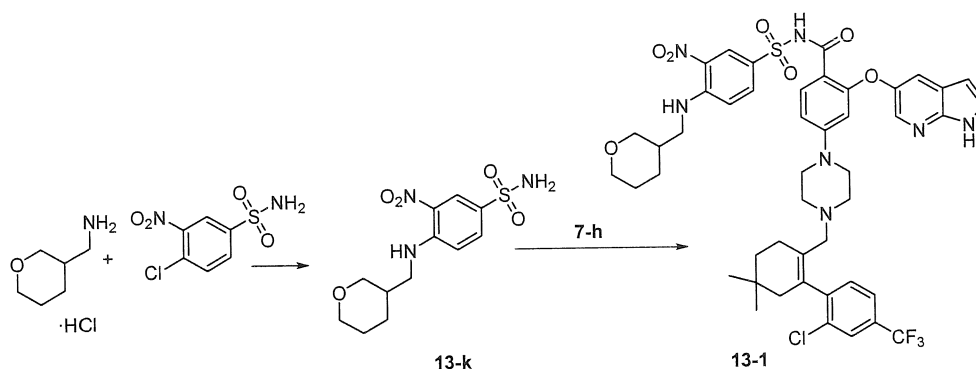
Hợp chất **12-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **12-k**.

Hợp chất **12-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71 (s, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,79 (d, 2H), 3,63 (m, 5H), 3,50 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,97 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,9, 158,6, 158,3, 154,0, 147,8, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,8, 130,3, 128,3, 128,2, 127,0, 125,2, 124,4, 122,8, 120,3, 118,3, 117,6, 115,8, 115,2, 114,1, 109,7, 103,6, 100,4, 73,7, 66,0, 58,5, 47,8, 45,4, 45,2, 45,0, 44,3, 34,6, 34,3, 29,3, 29,3, 29,1, 27,2, 24,8.

ESI-MS: $m/z = 1015,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 13: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **13-k**

Hòa tan 3-nitro-4-clobenzensulfonamit (1,0 g), 3-aminometyl tetrahydropyran hydroclorua (0,77 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,18 g) trong axetonitril (20 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **13-k** (1,3 g). ESI-MS: $m/z = 314,1$ $[M-H]^-$.

2) Điều chế hợp chất **13-1**

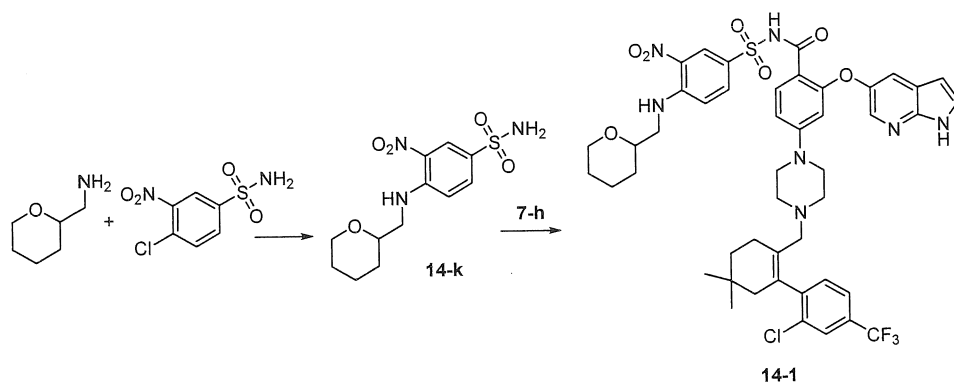
Hợp chất **13-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **13-k**.

Hợp chất **13-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,33 (m, 5H), 3,18 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (d, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (t, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,2, 130,1, 130,0, 128,3, 127,0, 124,9, 124,8, 124,4, 122,8, 120,3, 118,3, 117,6, 115,5, 115,3, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 70,5, 68,0, 58,5, 45,1, 44,9, 44,3, 35,3, 34,6, 29,3, 29,1, 27,2, 27,1, 25,0, 24,8.

ESI-MS: $m/z = 937,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 14: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamit



1) Điều chế hợp chất **14-k**

Hòa tan 3-nitro-4-clobenzensulfonamit (1,2 g), 2-aminometyl tetrahydropyran (0,7 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,64 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 8 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **14-k** (1,92 g). ESI-MS: $m/z = 316,0$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **14-1**

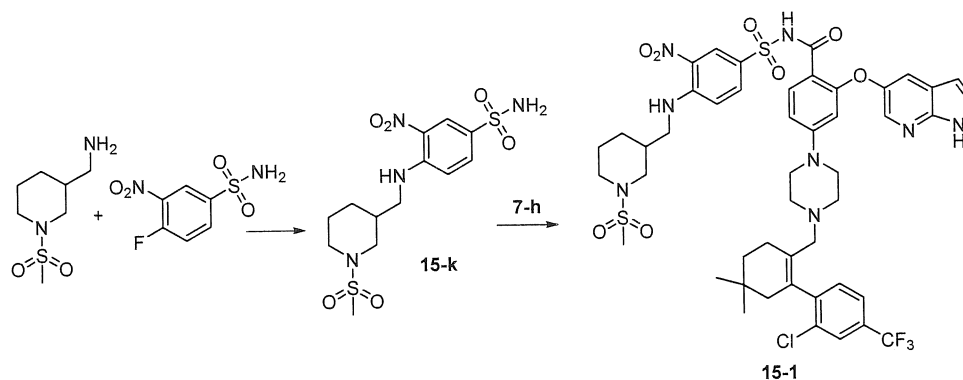
Hợp chất **14-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **14-k**.

Hợp chất **14-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72 (s, 2H), 8,62 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,37 (m, 5H), 2,85 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (d, 1H), 1,50 (m, 5H), 1,28 (m, 2H), 0,97 (d, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,8, 130,2, 130,0, 128,3, 128,2, 127,0, 125,0, 124,4, 122,8, 120,3, 118,3, 115,8, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 75,6, 68,0, 58,5, 47,9, 45,2, 44,3, 34,6, 29,3, 29,2, 29,1, 27,2, 26,0, 24,8, 22,9.

ESI-MS: $m/z = 936,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 15: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **15-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (1,57 g), 3-aminometyl-1-metylsulfonylpiperidin (1,65 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,31 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **15-k** (2,40 g). ESI-MS: $m/z = 393,1$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **15-1**

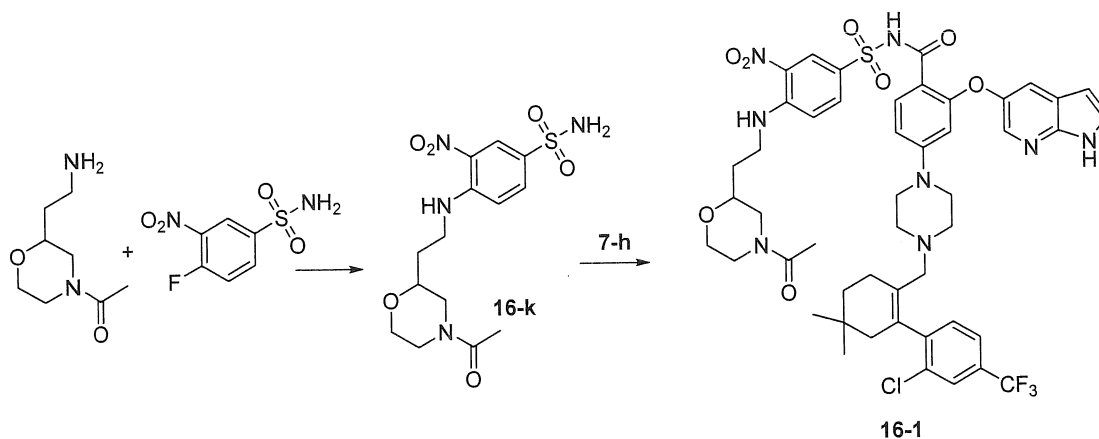
Hợp chất **15-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **15-k**.

Hợp chất **15-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72 (d, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (t, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,36 (m, 6H), 2,85 (s, 4H), 2,76 (t, 2H), 2,59 (t, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,96 (s, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,24 (m, 3H), 0,97 (d, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,8, 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,9, 144,2, 135,6, 134,4, 132,8, 132,6, 131,8, 130,2, 128,3, 127,0, 125,0, 122,8, 120,3, 118,3, 115,6, 114,1, 109,7, 103,5, 100,4, 58,5, 49,3, 46,4, 45,7, 45,2, 44,4, 35,0, 34,6, 34,5, 29,3, 29,1, 27,4, 27,2, 24,8, 24,1.

ESI-MS: $m/z = 1013,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 16: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(2-(4-axetylmocpholin-2-yl)etyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **16-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (2,13 g), 2-aminoethyl-4-axetylmocpholin (2 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,13 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **16-k** (3,40 g). ESI-MS: $m/z = 373,1 [M+H]^+$.

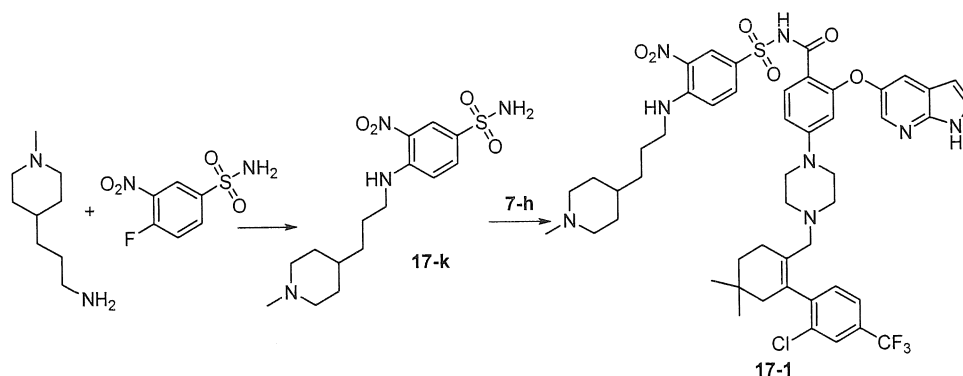
2) Điều chế hợp chất **16-1**

Hợp chất **16-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **16-k**.

Hợp chất **16-1**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,70(s, 2H), 8,78(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,82(m, 2H), 7,69(d, 1H), 7,52(s, 1H), 7,44(m, 2H), 7,38(d, 1H), 7,23(m, 1H), 6,75(d, 1H), 6,39(s, 1H), 6,29(s, 1H), 4,87(m, 2H), 3,89(d, 2H), 3,43(m, 8H), 3,03(m, 4H), 2,90(m, 2H), 2,67(m, 2H), 2,20(m, 4H), 1,96(m, 3H), 1,47(m, 2H), 1,24(m, 1H), 0,96(s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 168,9, 163,9, 163,5, 153,9, 147,6, 145,9, 135,5, 134,4, 133,2, 132,8, 131,7, 130,1, 129,6, 128,3, 127,5, 124,9, 120,2, 115,2, 109,3, 100,4, 74,3, 66,6, 66,4, 58,5, 49,8, 50,4, 45,7, 45,3, 44,2, 41,2, 34,6, 31,6, 31,4, 29,3, 29,1, 27,2, 24,8, 21,6. ESI-MS: $m/z = 993,3 [M+H]^+$.

Ví dụ 17: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(3-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **17-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (2,34 g), 4-aminopropyl-1-metylpiperidin (2 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,56 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **17-k** (3,56 g). ESI-MS: $m/z = 357,2$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **17-1**

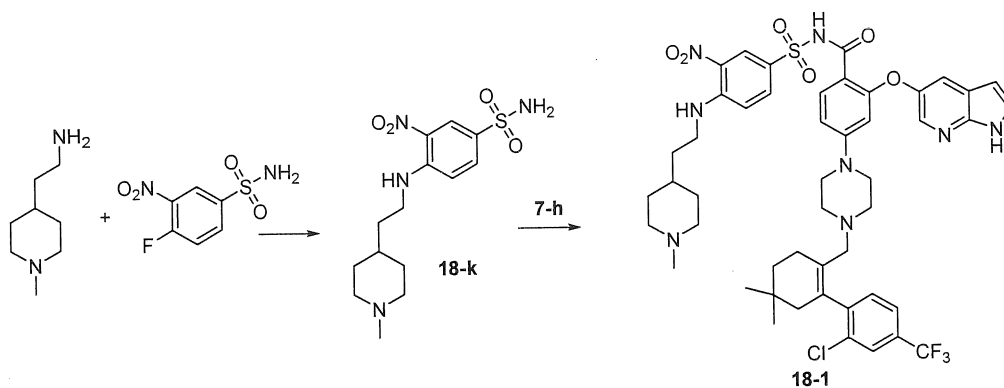
Hợp chất **17-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **17-k**.

Hợp chất **17-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,54 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,34 (m, 3H), 2,98 (m, 6H), 2,75 (t, 2H), 2,65 (d, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,20 (m, 6H), 1,90 (t, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,23 (s, 1H), 1,17 (t, 3H), 0,96 (d, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 169,2, 164,0, 156,9, 153,4, 149,3, 146,2, 145,2, 135,3, 135,1, 133,2, 132,5, 132,0, 131,5, 129,8, 129,5, 129,2, 127,5, 126,5, 126,2, 125,0, 124,4, 122,8, 121,5, 120,1, 116,6, 114,1, 109,7, 105,8, 100,1, 60,6, 52,8, 51,4, 51,3, 47,7, 44,7, 35,3, 34,3, 31,3, 29,4, 29,3, 27,3, 25,4, 9,8.

ESI-MS: $m/z = 977,6$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 18: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(2-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **18-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (2,58 g), 4-aminoethyl-1-metylpiiperidin (2 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,78 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **18-k** (3,68 g). ESI-MS: $m/z = 343,1$ $[M+H]^+$.

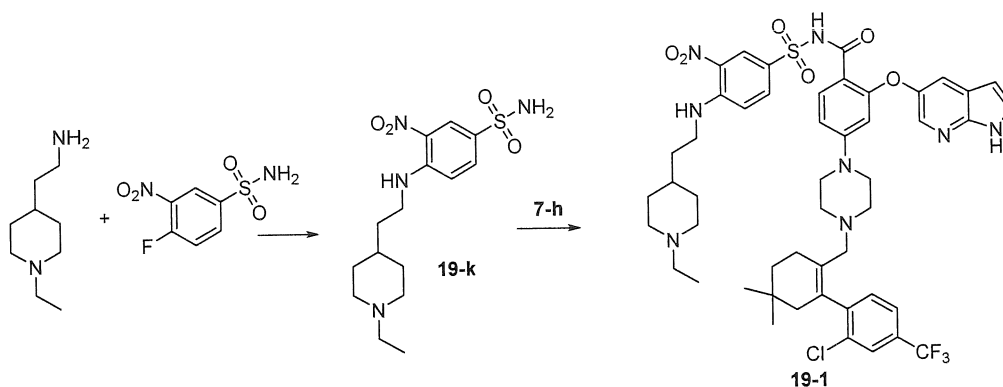
2) Điều chế hợp chất **18-1**

Hợp chất **18-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **18-k**.

Hợp chất **18-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72 (d, 2H), 8,58 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,42 (m, 6H), 3,10 (m, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,77 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,94 (d, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (d, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 147,6, 146,9, 145,9, 144,3, 135,6, 134,4, 132,9, 132,5, 131,8, 130,1, 128,3, 125,0, 124,8, 120,3, 118,3, 115,6, 115,4, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 58,5, 53,9, 45,2, 44,3, 43,1, 34,6, 34,3, 30,8, 29,4, 29,3, 29,1, 28,0, 24,8. ESI-MS: $m/z = 963,8$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 19: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(2-(1-etylpiiperidin-4-yl)etyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **19-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (2,34 g), 4-aminoethyl-1-etylpiperidin (2 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,43 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **19-k** (3,35 g). ESI-MS: $m/z = 357,2$ $[M+H]^+$.

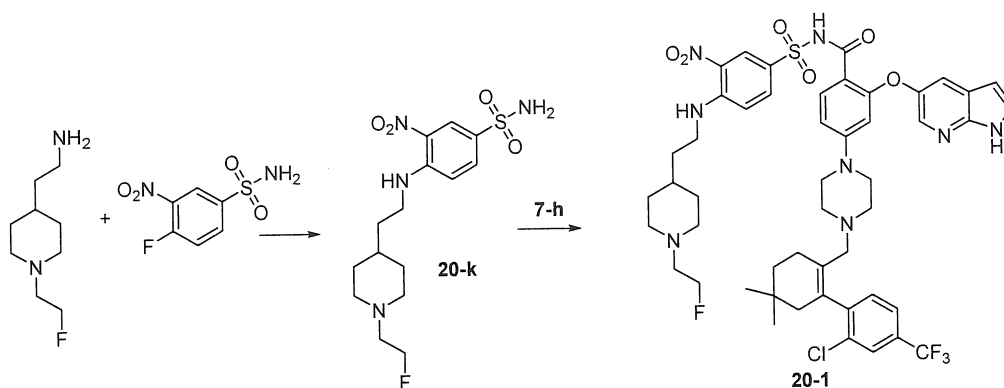
2) Điều chế hợp chất **19-1**

Hợp chất **19-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **19-k**.

Hợp chất **19-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,61 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,31 (m, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,81 (t, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,15 (m, 5H), 1,90 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,27 (m, 8H), 0,95 (d, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 168,1, 157,2, 153,8, 148,7, 146,6, 146,2, 145,3, 135,4, 135,0, 133,2, 132,5, 132,0, 131,5, 129,7, 129,5, 127,7, 126,6, 126,5, 125,0, 124,7, 124,5, 122,8, 120,1, 117,0, 114,3, 109,6, 105,1, 100,2, 53,8, 52,8, 47,6, 44,7, 43,1, 42,8, 35,3, 32,6, 31,8, 31,6, 30,3, 29,4, 29,2, 27,3, 25,7, 25,4, 22,6, 14,4. ESI-MS: $m/z = 977,7$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 20: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(2-(1-(2-floetyl)piperidin-4-yl)etyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **20-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (2,11 g), 4-aminoetyl-1-(2-floetyl)piperidin (2 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,09 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, và lọc trong chân không để tạo ra hợp chất **20-k** (3,29 g). ESI-MS: $m/z = 375,1$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **20-1**

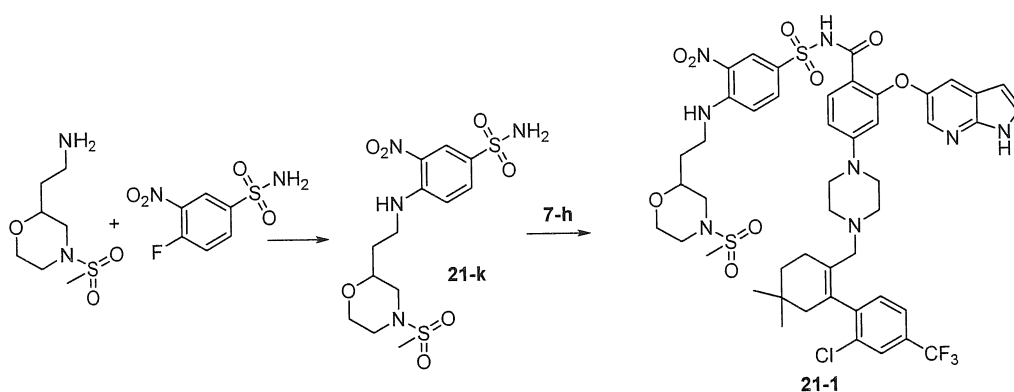
Hợp chất **20-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **20-k**.

Hợp chất **20-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,62 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,12 (d, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,89 (d, 2H), 1,78 (d, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,29 (m, 3H), 0,96 (d, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 163,6, 157,7, 154,4, 148,0, 147,0, 146,2, 145,6, 135,6, 134,8, 133,2, 132,5, 132,0, 131,4, 129,9, 129,5, 129,3, 128,2, 127,9, 127,3, 126,5, 124,9, 124,4, 122,8, 120,2, 117,6, 116,7, 114,7, 109,4, 104,1, 100,3, 81,6, 80,2, 60,5, 57,4, 57,3, 53,3, 52,7, 47,3, 44,7, 35,3, 34,7, 32,2, 30,7, 29,4, 25,4. ESI-MS: $m/z = 995,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 21: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(2-(4-(metylsulfonyl)mocpholin-2-

yl)ethyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **21-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (2,2 g), 2-aminoethyl-4-methylsulfonylmorpholin (2,52 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,26 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **21-k** (3,52 g). ESI-MS: $m/z = 409,1$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **21-1**

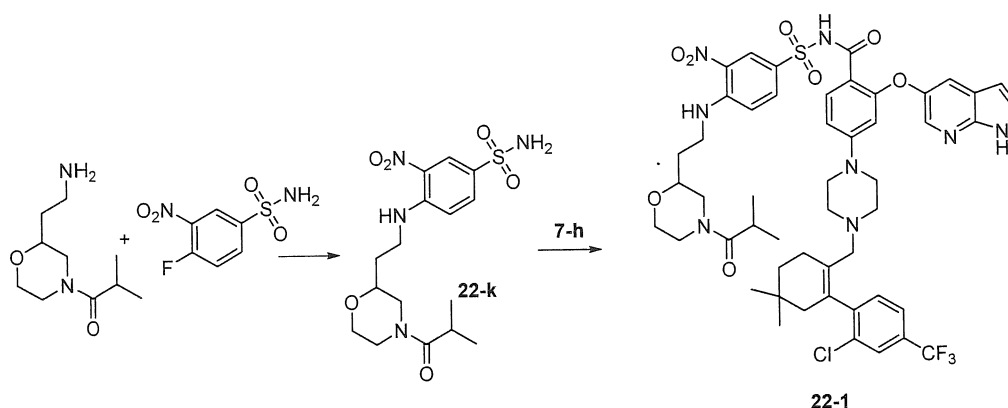
Hợp chất **21-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **21-k**.

Hợp chất **21-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 2H), 8,59(d, 1H), 8,18(d, 1H), 8,04(d, 1H), 7,89(m, 2H), 7,69(dd, 1H), 7,56(d, 1H), 7,52(m, 2H), 7,40(m, 1H), 7,27(m, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(m, 1H), 6,30(m, 1H), 4,00(m, 3H), 3,67(m, 1H), 3,59(m, 3H), 3,46(m, 1H), 3,35(m, 5H), 3,15(m, 3H), 2,28(m, 3H), 2,05(m, 5H), 1,84(m, 1H), 1,71(m, 1H), 1,60(m, 1H), 1,49(m, 2H), 1,24(m, 1H), 0,96(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,2, 154,0, 146,9, 146,6, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,5, 132,9, 132,5, 131,8, 130,6, 130,0, 128,3, 128,2, 127,0, 125,7, 124,9, 124,5, 122,8, 120,3, 118,3, 115,6, 114,2, 109,7, 103,6, 100,5, 66,0, 62,1, 58,5, 58,5, 48,0, 47,9, 45,2, 44,3, 34,6, 29,3, 29,2, 29,1, 27,9, 27,5, 27,1, 24,8. ESI-MS: $m/z = 1029,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 22: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(2-(4-isobutyrylmocpholin-2-

yl)ethyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **22-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (2,2 g), 2-aminoethyl-4-isobutyrylmocpholin (2,42 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,26 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **22-k** (3,42 g). ESI-MS: $m/z = 401,1$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **22-1**

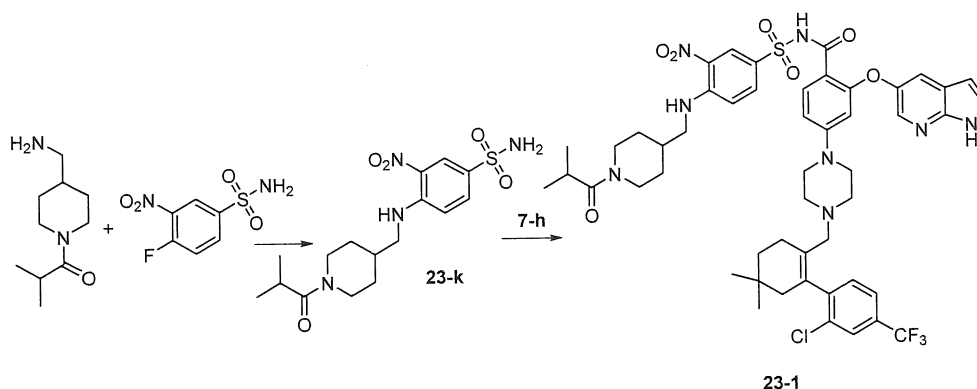
Hợp chất **22-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **22-k**.

Hợp chất **22-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,69(s, 2H), 8,79(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,82(m, 2H), 7,65(d, 1H), 7,55(s, 1H), 7,50(m, 2H), 7,33(d, 1H), 7,06(m, 1H), 6,69(d, 1H), 6,39(s, 1H), 6,20(s, 1H), 3,89(d, 2H), 3,42(m, 8H), 3,17(m, 4H), 2,88(m, 2H), 2,66(m, 2H), 2,22(m, 4H), 1,92(m, 3H), 1,42(m, 2H), 1,23(m, 1H), 0,96(s, 12H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 174,9, 163,9, 163,5, 158,3, 155,0, 147,6, 146,9, 145,9, 135,7, 134,4, 133,2, 132,6, 131,9, 130,1, 129,6, 129,3, 128,2, 126,5, 124,9, 124,5, 122,8, 120,2, 118,3, 115,2, 112,8, 109,3, 102,8, 100,4, 74,5, 74,4, 66,6, 66,4, 60,3, 52,4, 49,8, 46,7, 46,0, 45,3, 44,8, 41,5, 35,2, 31,6, 31,4, 29,4, 29,2, 27,3, 25,3, 20,1, 19,5. ESI-MS: $m/z = 1021,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 23: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(1-isobutyrylpiperidin-4-

yl)methylamino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **23-k**

Hòa tan 3-nitro-4-florobenzensulfonamid (1,99 g), 4-aminometyl-1-isobutyrylpiperidin (2,0 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,91 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **23-k** (3,24 g). ESI-MS: $m/z = 385,2$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **23-1**

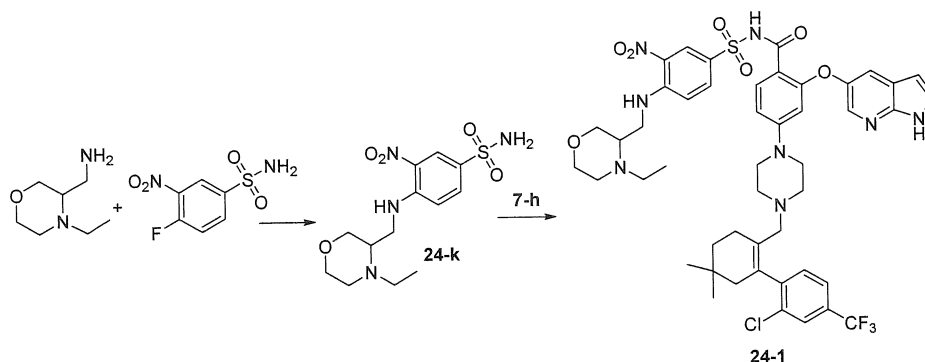
Hợp chất **23-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **23-k**.

Hợp chất **23-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,73(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,64(t, 1H), 8,58(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,82(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(d, 1H), 7,14(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,29(s, 1H), 4,42(d, 1H), 3,96(d, 2H), 3,74(m, 1H), 3,58(d, 1H), 3,40(d, 1H), 3,32(t, 4H), 2,98(t, 3H), 2,86(m, 2H), 2,47(s, 1H), 2,29(m, 1H), 2,20(m, 1H), 1,93(m, 4H), 1,74(m, 2H), 1,49(m, 2H), 1,24(m, 1H), 1,14(m, 1H), 0,97(s, 12H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 174,5, 164,0, 159,2, 158,9, 158,6, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,2, 130,1, 130,0, 128,3, 127,0, 124,8, 124,4, 122,8, 120,3, 118,4, 117,5, 115,6, 115,2, 114,2, 109,7, 103,5, 100,4, 58,5, 48,0, 45,2, 45,0, 44,3, 41,4, 35,5, 34,6, 30,7, 29,7, 29,5, 29,3, 29,1, 27,2, 24,8, 20,0, 19,9. ESI-MS: $m/z = 1005,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 24: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-

piperazin-1-yl)-*N*-(3-nitro-4-(((4-ethylmoppholin-3-yl)metyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **24-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamid (2,54 g), 3-aminometyl-4-ethylmoppholin (2,0 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,72 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **24-k** (3,51 g). ESI-MS: $m/z = 345,1$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **24-1**

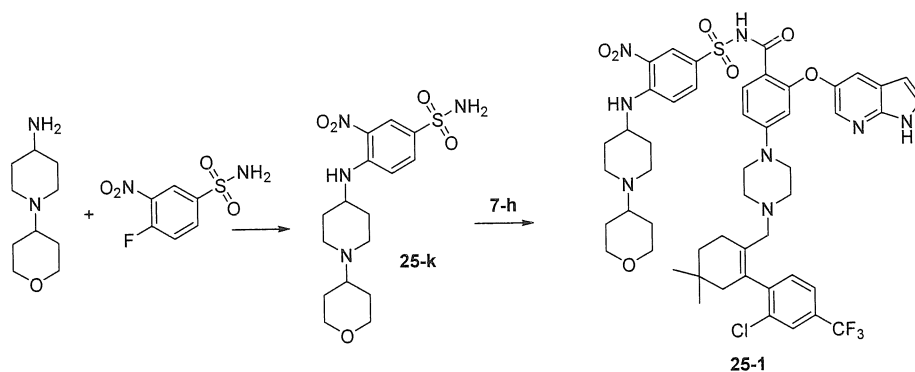
Hợp chất **24-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **24-k**.

Hợp chất **24-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,73(s, 2H), 8,68(t, 1H), 8,61(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,92(d, 1H), 7,88(s, 1H), 7,70(d, 1H), 7,58(s, 1H), 7,53(m, 2H), 7,40(d, 1H), 6,75(d, 2H), 6,41(s, 1H), 6,29(s, 1H), 4,05(d, 3H), 3,61(m, 8H), 3,35(m, 6H), 3,12(m, 3H), 2,25(m, 2H), 2,00(s, 2H), 1,49(m, 2H), 1,23(m, 4H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 159,0, 158,7, 158,4, 158,3, 154,0, 146,8, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,6, 132,8, 132,6, 131,8, 131,3, 130,2, 128,4, 128,1, 127,0, 125,9, 125,0, 124,4, 122,8, 120,3, 118,5, 117,5, 115,4, 115,2, 114,0, 109,6, 103,5, 100,5, 58,5, 47,9, 45,2, 44,3, 34,6, 29,5, 29,3, 29,1, 27,1, 24,8.

ESI-MS: $m/z = 965,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 25: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-(3-nitro-4-[(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **25-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (1,67 g), 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin (2,0 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,91 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **25-k** (2,91 g). ESI-MS: $m/z = 385,2$ $[M+H]^+$.

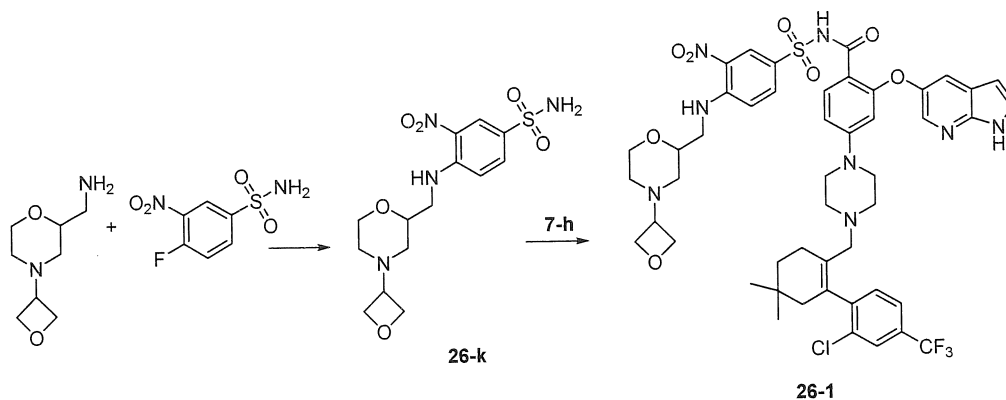
2) Điều chế hợp chất **25-1**

Hợp chất **25-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **25-k**.

Hợp chất **25-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,62(s, 1H), 11,58(s, 1H), 8,66(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,99(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,75(d, 1H), 7,66(d, 1H), 7,52(d, 1H), 7,47(s, 1H), 7,43(s, 1H), 7,34(d, 1H), 6,95(d, 1H), 6,66(d, 1H), 6,35(s, 1H), 6,22(s, 1H), 3,97(d, 1H), 3,61(t, 1H), 3,50(m, 4H), 3,36(d, 1H), 3,03(s, 4H), 3,90(s, 2H), 2,83(t, 1H), 2,61(m, 2H), 2,54(s, 1H), 2,16(m, 6H), 1,90(m, 4H), 1,74(m, 1H), 1,42(t, 2H), 1,24(m, 4H), 0,96(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 146,2, 145,6, 135,5, 134,7, 133,2, 132,5, 132,1, 132,0, 131,4, 130,1, 130,0, 127,9, 126,5, 125,0, 124,5, 122,8, 120,2, 109,4, 100,3, 74,0, 65,9, 60,5, 52,7, 49,8, 47,3, 45,4, 44,7, 35,6, 35,3, 34,2, 31,5, 29,5, 29,4, 29,2, 29,0, 27,3, 25,4, 22,6, 14,4. ESI-MS: $m/z = 1005,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 26: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(3-oxetanyl)-mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamit



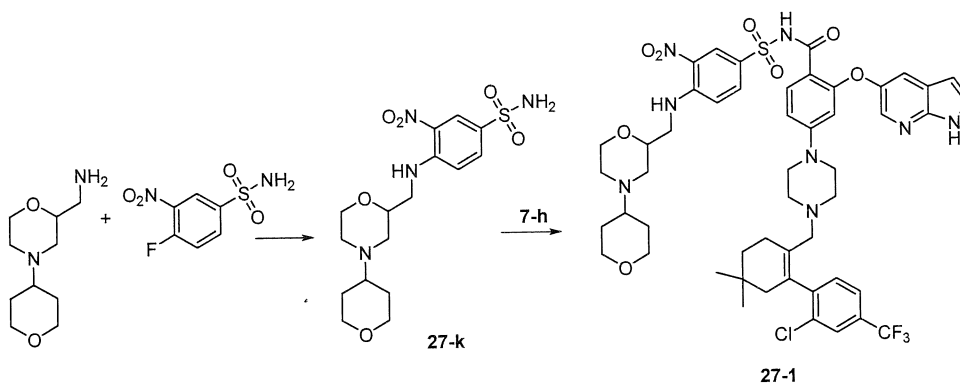
1) Điều chế hợp chất **26-k**

Hợp chất **26-k** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 4-(3-oxetanyl)-2-aminometylmocpholin.

2) Điều chế hợp chất **26-1**

Hợp chất **26-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **26-k**.

Ví dụ 27: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[[(4-(tetrahydropyran-4-yl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamit



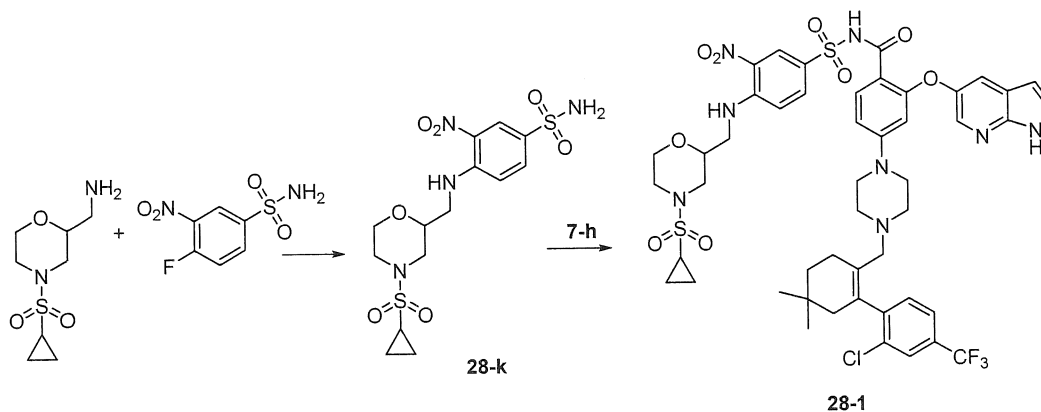
1) Điều chế hợp chất **27-k**

Hợp chất **27-k** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 4-(tetrahydropyran-4-yl)-2-aminometylmocpholin.

2) Điều chế hợp chất **27-1**

Hợp chất **27-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **27-k**.

Ví dụ 28: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-xyclopropylsulfonylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **28-k**

Hợp chất **28-k** (1,01 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 4-xyclopropylsulfonyl-2-aminometylmocpholin.

2) Điều chế hợp chất **28-1**

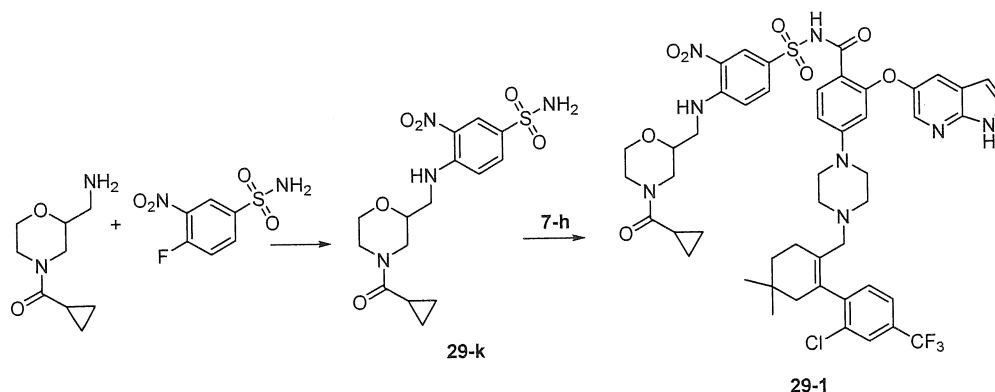
Hợp chất **28-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **28-k**.

Hợp chất **28-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11,71(s, 1H), 11,67(s, 1H), 8,64(m, 1H), 8,58(s, 1H), 8,05(d, 1H), 7,89(s, 1H), 7,84(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,55(m, 3H), 7,38(d, 1H), 7,17(d, 1H), 6,76(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,29(s, 1H), 3,55(m, 7H), 3,42(m, 4H), 2,99(m, 4H), 2,83(m, 2H), 2,65(m, 1H), 2,27(m, 2H), 1,96(m, 2H), 1,50(s, 2H), 1,24(s, 1H), 0,98(m, 10H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ : 164,0, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,3, 128,3, 128,2, 125,2, 124,9, 124,4, 120,3, 118,4, 117,4, 115,8, 115,1, 114,1, 109,7, 103,5, 100,4, 73,8, 66,1, 58,5, 48,3, 45,8, 45,1, 44,9, 44,3, 34,6, 29,3, 29,1, 27,2, 25,1, 24,8, 4,4, 4,3.

Ví dụ 29: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-

piperazin-1-yl)-*N*-(3-nitro-4-(((4-xylopropanoyl)mocpholin-2-yl)methyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất 29-k

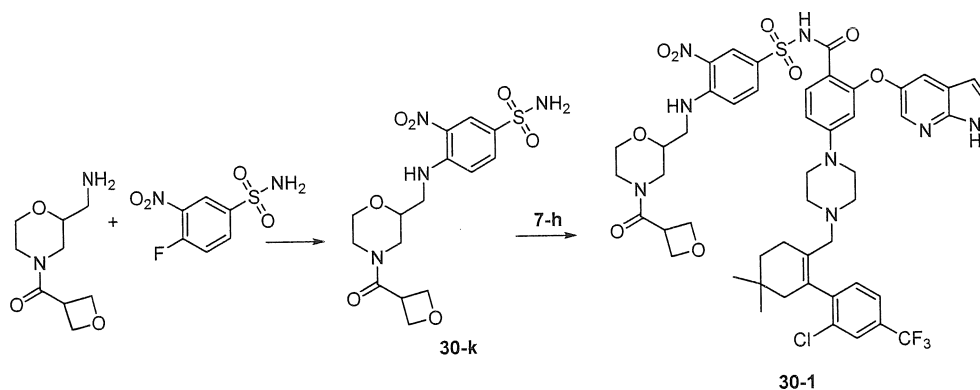
Hợp chất **29-k** (0,85 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminomethyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 4-xylopropanoyl-2-aminometylmocpholin.

2) Điều chế hợp chất 29-1

Hợp chất **29-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **29-k**.

Hợp chất **29-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*6), δ : 11,72(s, 1H), 11,70(s, 1H), 8,62(m, 2H), 8,05(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,84(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,55(m, 3H), 7,39(d, 1H), 7,16(d, 1H), 6,76(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,95(d, 2H), 3,62(m, 4H), 3,49(m, 3H), 3,39(m, 3H), 2,91(m, 2H), 2,75(m, 2H), 2,33(m, 6H), 2,02(m, 1H), 1,50(s, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H), 0,78 (d, 4H).

Ví dụ 30: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-(3-nitro-4-(((4-(oxetan-3-yl)focmylmocpholin-2-yl)methyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



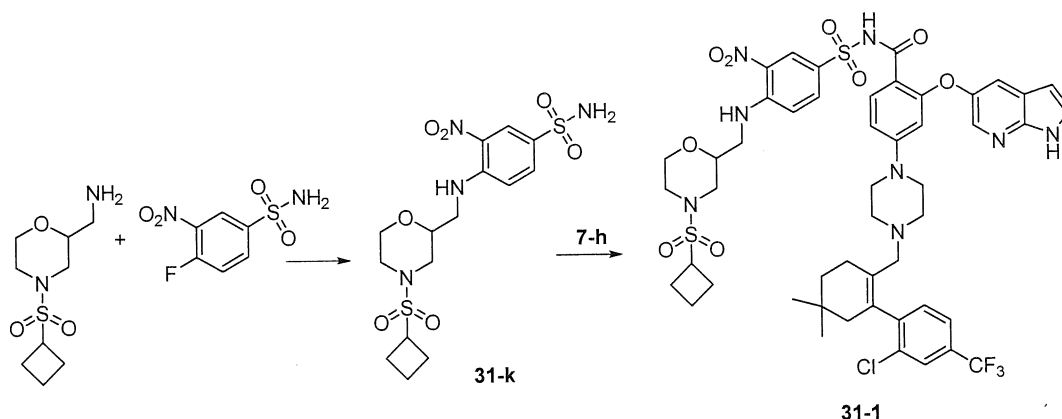
1) Điều chế hợp chất **30-k**

Hợp chất **30-k** (0,85 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng 4-(oxetan-3-yl)focmyl-2-aminometylmocpholin.

2) Điều chế hợp chất **30-1**

Hợp chất **30-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **30-k**.

Ví dụ 31: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(4-xyclobutylsulfonylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **31-k**

Hợp chất **31-k** (0,98 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng 4-xyclobutylsulfonyl-2-aminometylmocpholin.

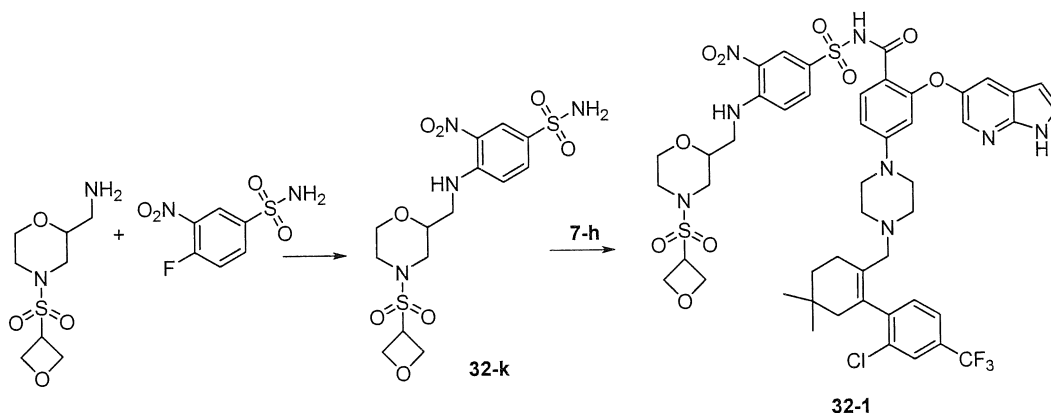
2) Điều chế hợp chất **31-1**

Hợp chất **31-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **31-k**.

Hợp chất **31-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,61(m, 2H), 8,05(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,83(d, 1H), 7,71(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(d, 1H), 7,17(d, 1H), 6,76(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,29(s, 1H), 3,95(d, 2H), 3,62(m, 6H), 3,49(m, 3H), 3,39(m, 3H), 2,91(m, 2H), 2,75(m, 2H), 2,33(m, 6H), 2,02(m, 4H), 1,50(s, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,9, 144,2, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,8, 130,3, 128,3, 128,2, 127,0, 125,2, 124,9, 122,8, 120,3, 118,3, 115,8, 114,1, 109,7, 103,5, 100,4, 74,0, 66,3, 58,5, 50,9, 48,0, 45,6, 45,1, 44,9, 44,3, 34,6, 29,3, 29,1, 27,2, 24,8.

Ví dụ 32: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(oxetan-3-yl)sulfonylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **32-k**

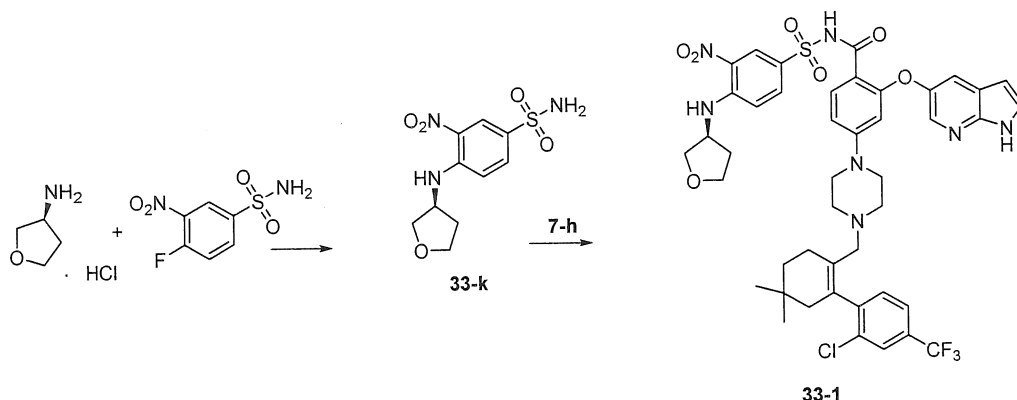
Hợp chất **32-k** (1,01 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 4-(oxetan-3-yl)sulfonyl-2-aminometylmocpholin.

2) Điều chế hợp chất **32-1**

Hợp chất **32-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **32-k**.

Ví dụ 33: (*S*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-

piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **33-k**

Hợp chất **33-k** (1,72 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng (*S*)-4-aminotetrahydrofuran hydroclorua.

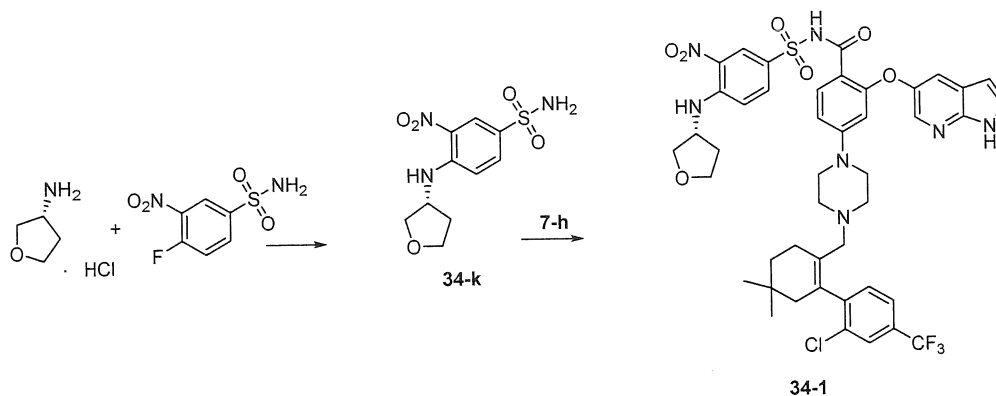
2) Điều chế hợp chất **33-1**

Hợp chất **33-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **33-k**.

Hợp chất **33-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11,70(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,32(d, 1H), 8,03(s, 1H), 7,87(t, 2H), 7,70(d, 1H), 7,54(d, 3H), 7,40(d, 1H), 7,13(d, 1H), 6,76(d, 1H), 6,39(s, 1H), 6,31(s, 1H), 3,93(m, 3H), 3,78(m, 2H), 3,73(d, 2H), 3,58(d, 1H), 3,41(d, 1H), 3,04(m, 3H), 2,78(s, 1H), 2,34(m, 2H), 2,28(m, 1H), 2,08(s, 1H), 1,96(s, 2H), 1,90(m, 1H), 1,49(m, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ : 164,0, 159,1, 158,9, 158,6, 158,3, 158,1, 154,0, 147,0, 146,9, 145,9, 144,2, 135,5, 134,5, 132,8, 132,5, 131,8, 130,5, 128,3, 128,1, 127,0, 125,6, 125,0, 122,8, 120,2, 118,1, 115,8, 114,3, 109,7, 103,7, 100,4, 72,7, 66,9, 58,5, 53,7, 45,2, 44,3, 34,6, 33,0, 29,3, 29,1, 27,1, 24,8.

Ví dụ 34: (*R*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **34-k**

Hợp chất **34-k** (1,65 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng (R)-4-aminotetrahydrofuran hydroclorua.

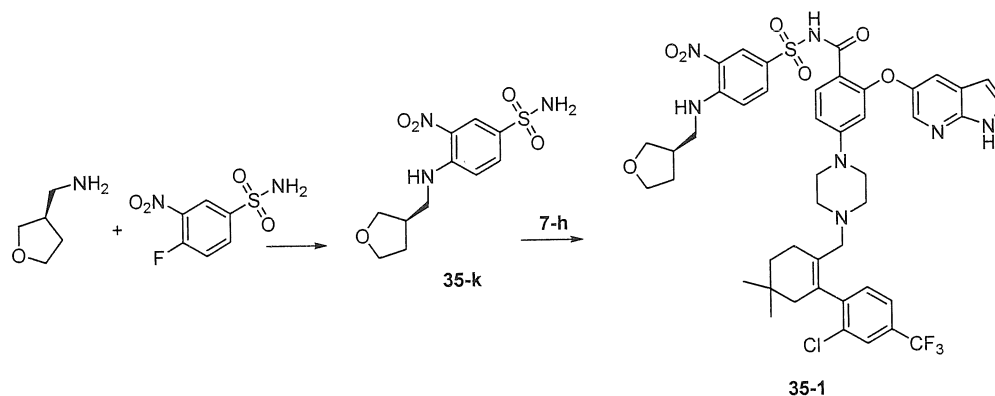
2) Điều chế hợp chất **34-1**

Hợp chất **34-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **34-k**.

Hợp chất **34-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,32(d, 1H), 8,03(s, 1H), 7,87(t, 2H), 7,71(d, 1H), 7,54(d, 3H), 7,40(d, 1H), 7,13(s, 1H), 6,76(d, 1H), 6,39(s, 1H), 6,31(s, 1H), 3,95(m, 1H), 3,89(m, 1H), 3,79(m, 2H), 3,73(d, 2H), 3,60(d, 1H), 3,42(d, 1H), 3,29(m, 2H), 3,05(m, 3H), 2,78(m, 1H), 2,33(m, 2H), 2,21(m, 1H), 1,96(s, 2H), 1,91(m, 1H), 1,49(m, 2H), 1,23(s, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 159,2, 158,9, 158,7, 158,4, 158,1, 154,0, 147,0, 146,9, 145,8, 144,2, 139,0, 135,4, 134,5, 132,8, 132,5, 131,7, 130,5, 128,3, 128,1, 127,1, 125,6, 124,9, 124,4, 120,3, 118,1, 117,3, 115,8, 114,9, 114,4, 109,8, 103,7, 100,4, 72,7, 66,9, 58,5, 53,7, 45,1, 44,3, 34,6, 33,0, 29,2, 29,1, 27,1, 24,8.

Ví dụ 35: (R)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **35-k**

Hợp chất **35-k** (1,10 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng (3R)-tetrahydrofuran-3-metylamin.

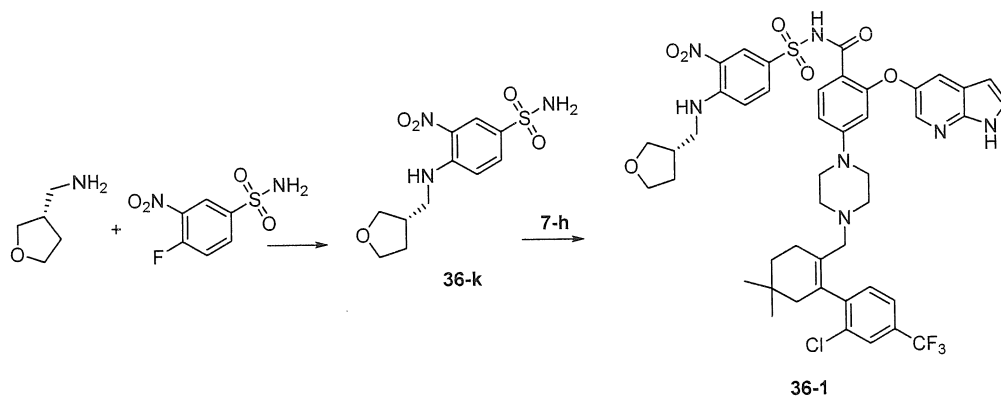
2) Điều chế hợp chất **35-1**

Hợp chất **35-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **35-k**.

Hợp chất **35-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,64(m, 1H), 8,58(d, 1H), 8,05(d, 1H), 7,88(s, 1H), 7,82(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(d, 3H), 7,39(d, 1H), 7,12(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,80(m, 2H), 3,71(m, 2H), 3,63(m, 2H), 3,52(m, 2H), 3,40(m, 4H), 2,58(m, 1H), 2,28(m, 2H), 2,08(s, 2H), 1,98(m, 4H), 1,67(m, 1H), 1,50(m, 2H), 1,24(m, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,9, 144,2, 138,9, 135,6, 134,3, 132,9, 132,5, 131,8, 130,2, 130,1, 128,3, 127,0, 124,9, 124,5, 122,8, 120,3, 118,5, 118,3, 117,8, 115,5, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 70,8, 67,3, 58,5, 45,8, 45,2, 44,3, 38,1, 34,6, 29,8, 29,3, 29,1, 27,2, 24,8, 1,6.

Ví dụ 36: (S)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-benzamit



1) Điều chế hợp chất **36-k**

Hợp chất **36-k** (1,39 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng (3*S*)-tetrahydrofuran-3-metylamin (0,64 g).

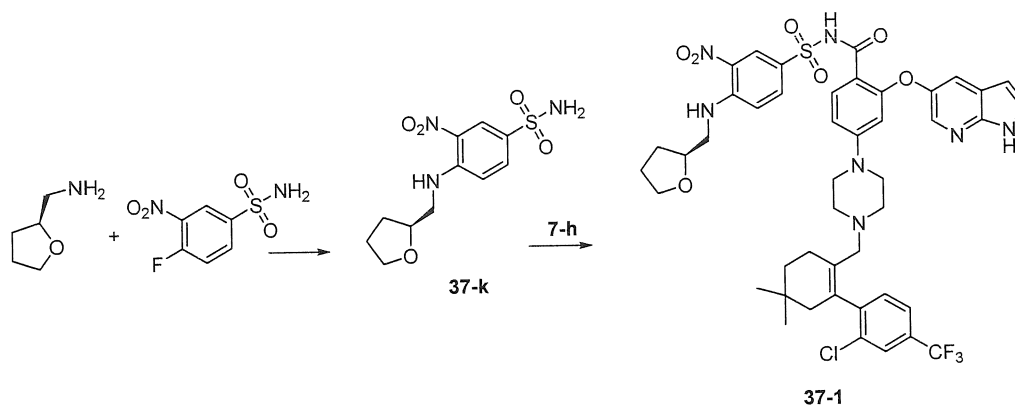
2) Điều chế hợp chất **36-1**

Hợp chất **36-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **36-k**.

Hợp chất **36-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*6), δ : 11,72(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,65(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,83(d, 1H), 7,71(d, 1H), 7,54(d, 3H), 7,40(d, 1H), 7,12(d, 1H), 6,76(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,81(m, 1H), 3,73(m, 2H), 3,61(m, 3H), 3,53(m, 1H), 3,41(m, 4H), 3,05(m, 3H), 2,58(m, 1H), 2,31(m, 1H), 2,27(m, 1H), 2,08(s, 1H), 1,96(m, 3H), 1,65(m, 1H), 1,49(s, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*6), δ : 159,2, 158,9, 158,6, 158,4, 158,1, 154,0, 147,7, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,5, 134,3, 132,8, 132,5, 131,7, 130,1, 128,3, 128,2, 127,0, 124,9, 124,4, 122,7, 120,3, 118,3, 117,5, 115,4, 115,1, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 70,8, 67,3, 58,5, 45,8, 45,1, 44,3, 38,1, 34,6, 29,8, 29,3, 29,1, 27,1, 24,8.

Ví dụ 37: (*S*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **37-k**

Hợp chất **37-k** (1,35 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng (*S*)-2-tetrahydrofurfurylamin.

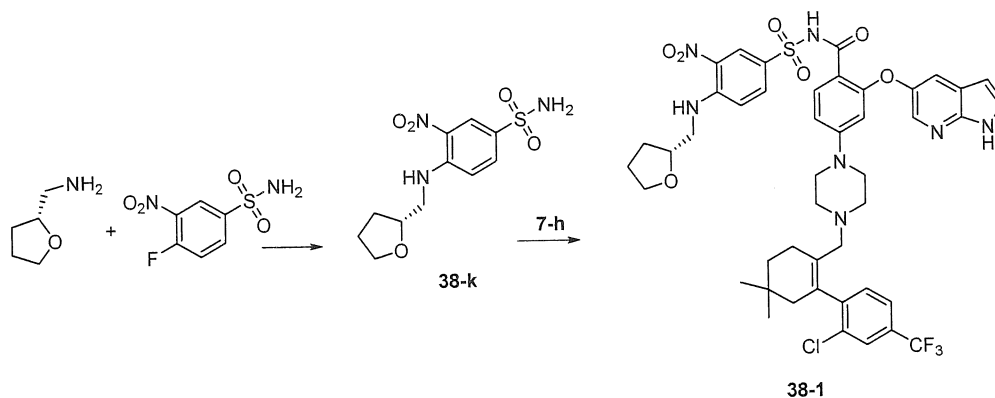
2) Điều chế hợp chất **37-1**

Hợp chất **37-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **37-k**.

Hợp chất **37-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 2H), 8,62(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,04(s, 1H), 7,89(d, 1H), 7,81(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,52(m, 3H), 7,40(m, 1H), 7,13(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,83(m, 2H), 3,69(m, 2H), 3,55(m, 2H), 3,40(m, 2H), 3,29(m, 2H), 3,04(m, 3H), 2,77(m, 1H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 1H), 2,00(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,87(m, 2H), 1,66(m, 2H), 1,50(m, 2H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 159,2, 158,9, 158,1, 154,0, 148,0, 146,2, 145,9, 144,2, 139,0, 135,5, 134,3, 132,8, 130,2, 130,0, 128,3, 127,0, 125,0, 122,8, 118,3, 117,5, 115,8, 115,2, 114,2, 109,7, 100,4, 76,9, 67,9, 58,5, 46,9, 45,2, 44,3, 34,6, 29,3, 27,1, 24,8.

Ví dụ 38: (*R*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **38-k**

Hợp chất **38-k** (1,38 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng (R)-2-tetrahydrofurfurylamin.

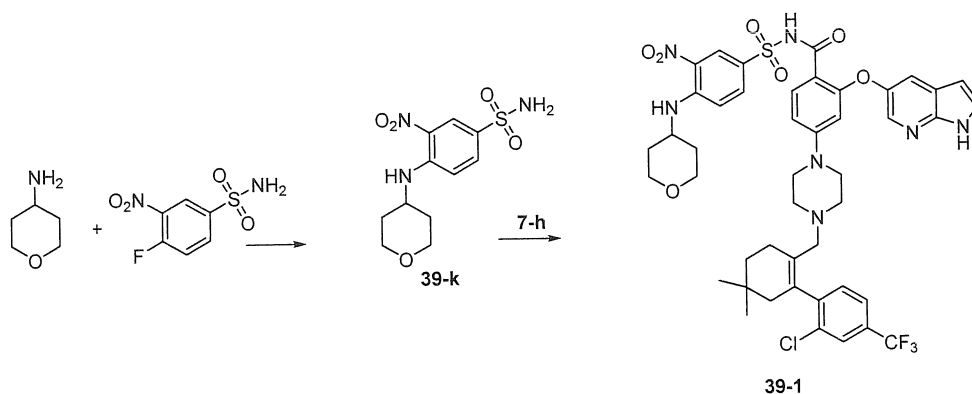
2) Điều chế hợp chất **38-1**

Hợp chất **38-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **38-k**.

Hợp chất **38-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11,72(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,61(m, 2H), 8,04(d, 1H), 7,88(s, 1H), 7,82(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(d, 1H), 7,13(d, 1H), 6,76(d, 1H), 6,39(s, 1H), 6,29(s, 1H), 3,82(m, 2H), 3,70(m, 2H), 3,56(m, 2H), 3,41(m, 2H), 3,38(m, 1H), 3,04(m, 3H), 2,79(m, 1H), 2,31(m, 2H), 2,18(s, 1H), 1,98(m, 3H), 1,89(m, 2H), 1,65(m, 1H), 1,49(m, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ : 164,0, 158,9, 158,7, 158,1, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,5, 134,3, 132,6, 131,7, 130,0, 128,3, 127,0, 125,0, 124,9, 124,4, 122,7, 120,3, 118,3, 117,5, 115,8, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 76,9, 67,9, 58,5, 46,9, 45,1, 44,3, 34,6, 29,2, 27,1, 25,7, 24,8.

Ví dụ 39: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydropyran-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **39-k**

Hợp chất **39-k** (1,70 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng 4-aminotetrahydropyran.

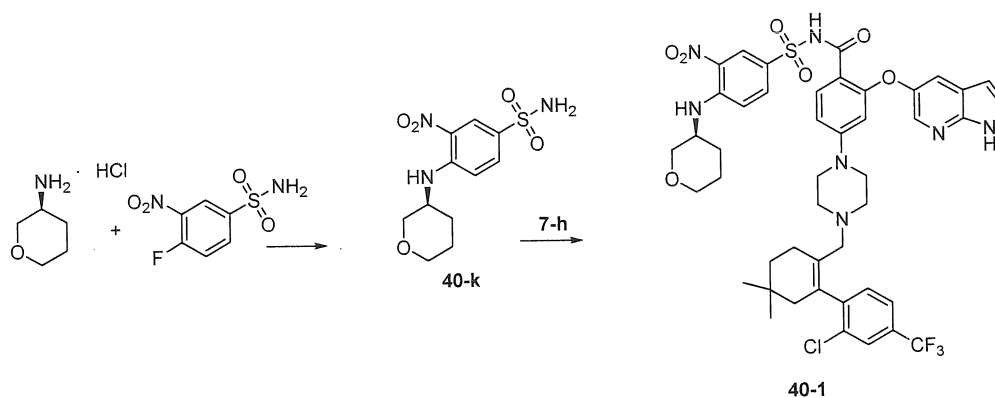
2) Điều chế hợp chất **39-1**

Hợp chất **39-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **39-k**.

Hợp chất **39-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 2H), 8,58(m, 1H), 8,26(m, 1H), 8,04(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,82(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,52(m, 3H), 7,40(m, 1H), 7,20(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,88(m, 3H), 3,58(m, 2H), 3,47(m, 2H), 3,39(m, 2H), 3,30(m, 2H), 3,04(m, 3H), 2,77(m, 1H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,90(m, 2H), 1,65(m, 2H), 1,50(m, 2H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 159,2, 158,9, 158,1, 154,0, 146,9, 146,7, 145,8, 144,2, 139,0, 135,5, 134,4, 132,8, 131,7, 130,1, 128,4, 127,1, 125,1, 122,8, 118,3, 117,3, 115,7, 115,0, 114,3, 109,7, 103,6, 100,4, 66,0, 58,5, 49,0, 45,1, 44,3, 34,6, 29,3, 27,1, 24,8.

Ví dụ 40: (S)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydropyran-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **40-k**

Hợp chất **40-k** (1,08 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng (*S*)-3-aminotetrahydropyran hydroclorua.

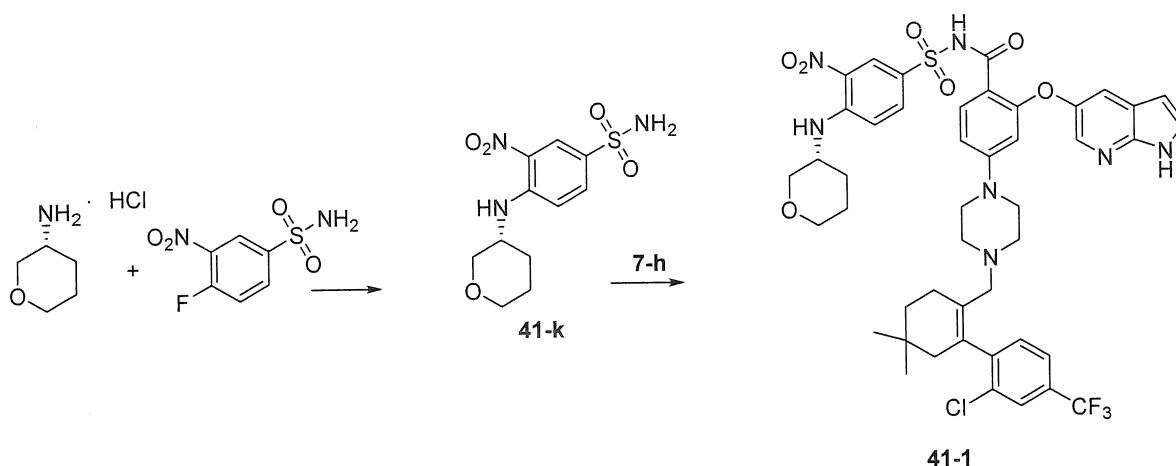
2) Điều chế hợp chất **40-1**

Hợp chất **40-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **40-k**.

Hợp chất **40-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11,72(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,59(s, 1H), 8,52(d, 1H), 8,05(s, 1H), 7,85(m, 2H), 7,70(s, 1H), 7,53(m, 3H), 7,40(d, 1H), 7,16(d, 1H), 6,74(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,29(s, 1H), 3,85(m, 3H), 3,59(m, 4H), 3,41(d, 1H), 3,05(m, 5H), 2,28(m, 2H), 2,08(s, 1H), 1,96(s, 3H), 1,74(m, 2H), 1,52(m, 3H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ : 164,0, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 146,9, 145,9, 144,2, 135,6, 134,6, 132,8, 131,8, 130,2, 130,0, 128,4, 127,0, 125,3, 124,9, 124,4, 120,3, 118,3, 117,6, 115,7, 115,3, 114,2, 109,7, 103,5, 100,4, 70,1, 67,8, 58,5, 48,1, 45,2, 44,3, 34,6, 29,3, 29,1, 27,7, 27,1, 24,8, 23,0, 1,6.

Ví dụ 41: (*R*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydropyran-3-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **41-k**

Hợp chất **41-k** (0,95 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng (*R*)-3-aminotetrahydropyran hydrochlorua.

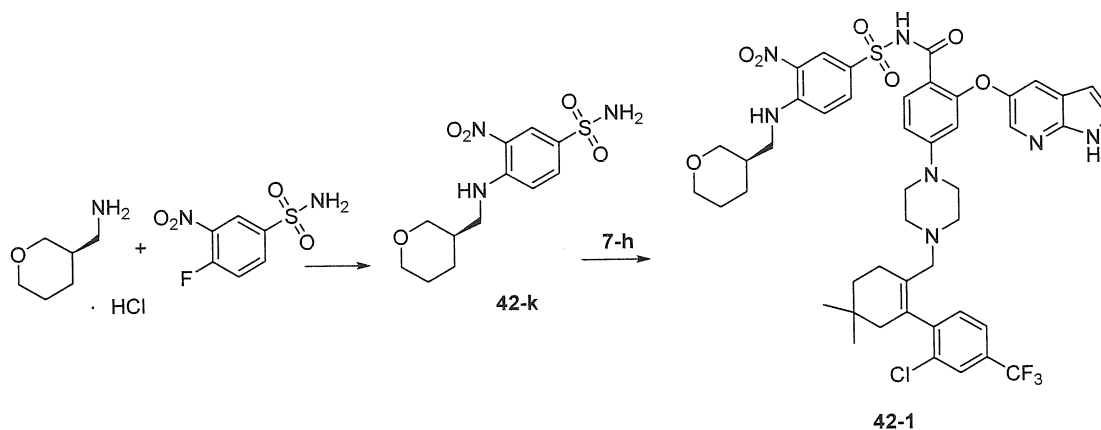
2) Điều chế hợp chất **41-1**

Hợp chất **41-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **41-k**.

Hợp chất **41-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 2H), 8,59(m, 1H), 8,53(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,53(m, 3H), 7,40(m, 1H), 7,17(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,85(m, 3H), 3,59(m, 2H), 3,47(m, 2H), 3,39(m, 2H), 3,30(m, 2H), 3,04(m, 2H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 1H), 2,08(m, 2H), 1,96(m, 2H), 1,90(m, 2H), 1,69(m, 2H), 1,50(m, 2H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 146,9, 145,9, 144,2, 135,6, 134,6, 132,8, 131,8, 130,2, 128,4, 127,0, 125,3, 125,0, 120,3, 118,5, 118,3, 115,7, 114,2, 109,7, 103,5, 100,4, 70,1, 67,8, 58,5, 48,2, 45,2, 44,3, 34,6, 29,3, 27,7, 24,8, 23,0.

Ví dụ 42: (*R*)-4-(4-([2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl)-piperazin-1-yl)-*N*-((3-nitro-4-(((tetrahydropyran-3-yl)metyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **42-k**

Hợp chất **42-k** (0,36 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng (*R*)-3-aminometyltetrahydropyran hydroclorua.

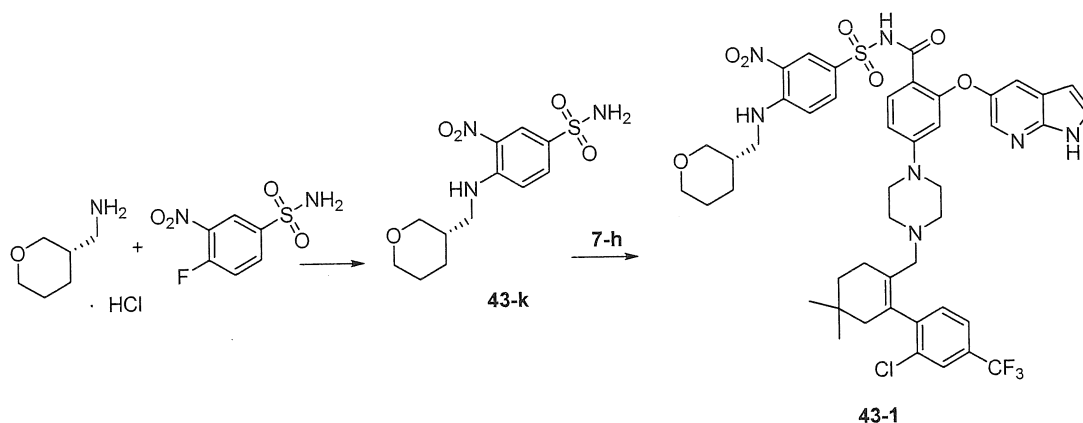
2) Điều chế hợp chất **42-1**

Hợp chất **42-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **42-k**.

Hợp chất **42-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*6), δ : 11,72(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,57(m, 2H), 8,05(d, 1H), 7,88(s, 1H), 7,81(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,53(d, 3H), 7,40(d, 1H), 7,10(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,29(s, 1H), 3,78(m, 3H), 3,59(m, 1H), 3,32(m, 7H), 2,92(m, 3H), 2,28(m, 2H), 2,08(s, 1H), 1,95(m, 4H), 1,63(m, 1H), 1,49(m, 3H), 1,31(m, 2H), 0,98(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*6), δ : 163,9, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,9, 132,6, 131,8, 130,2, 130,0, 128,3, 127,0, 124,9, 124,8, 122,8, 120,3, 118,3, 117,7, 115,5, 115,4, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 70,6, 68,0, 58,5, 45,2, 44,9, 44,3, 35,3, 34,6, 29,3, 29,1, 27,2, 27,1, 25,0, 24,8, 1,6.

Ví dụ 43: (*S*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydropyran-3-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **43-k**

Hợp chất **43-k** (0,39 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng (*S*)-3-aminometyltetrahydropyran hydroclorua.

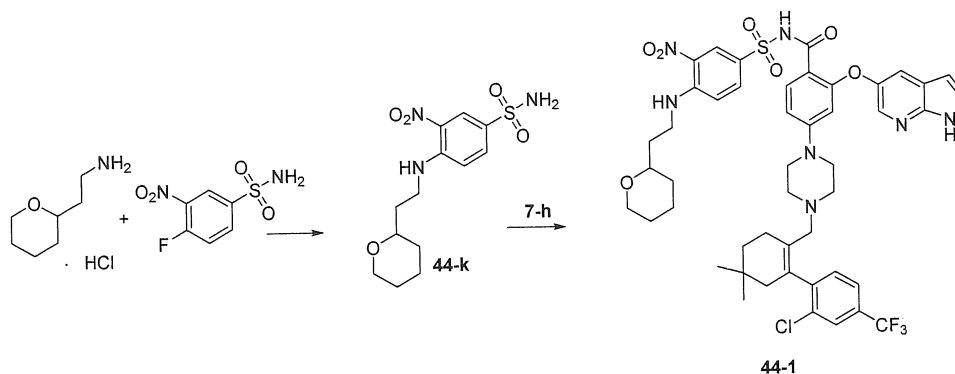
2) Điều chế hợp chất **43-1**

Hợp chất **43-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **43-k**.

Hợp chất **43-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11,71(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,58(m, 2H), 8,05(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,83(d, 1H), 7,69(d, 1H), 7,53(m, 3H), 7,39(d, 1H), 7,11(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,28(s, 1H), 3,78(m, 4H), 3,34(m, 6H), 3,15(m, 2H), 2,30(m, 1H), 2,20(m, 1H), 2,08(s, 2H), 1,95(m, 4H), 1,84(m, 1H), 1,63(m, 1H), 1,48(s, 3H), 1,31(m, 2H), 0,98(d, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ : 163,9, 158,7, 158,2, 154,2, 147,8, 146,9, 146,0, 135,7, 134,3, 132,9, 132,6, 131,8, 130,2, 128,3, 127,0, 124,9, 124,8, 122,8, 120,3, 118,5, 118,3, 115,5, 109,6, 103,4, 100,4, 70,5, 68,0, 44,9, 35,3, 29,3, 29,2, 27,2, 27,1, 25,0, 1,6.

Ví dụ 44: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(2-tetrahydropyran-2-yl)etyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất 44-k

Hợp chất 44-k (1,18 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất 25-k trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)etylamin hydroclorua.

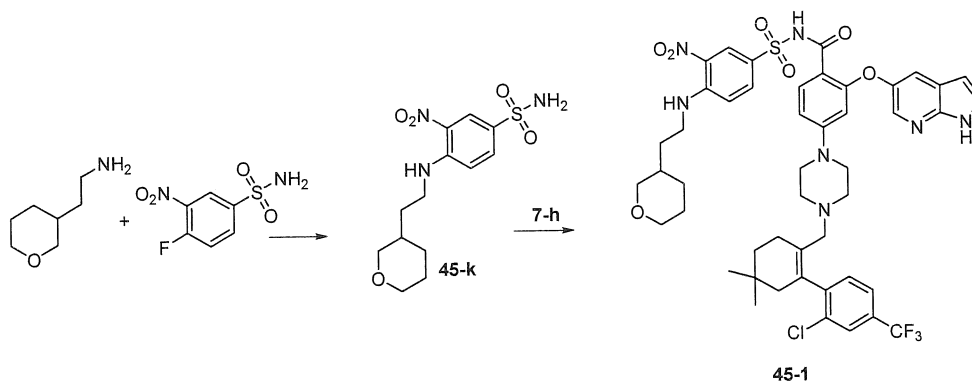
2) Điều chế hợp chất 44-1

Hợp chất 44-1 thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất 7-1 trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất 7-k được thay thế bằng hợp chất 44-k.

Hợp chất 44-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,86(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,83(d, 1H), 7,71(m, 1H), 7,54(m, 3H), 7,40(m, 1H), 7,03(m, 1H), 6,76(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,29(s, 1H), 3,93(m, 1H), 3,78(m, 1H), 3,59(d, 1H), 3,41(m, 7H), 3,05(m, 4H), 2,55(s, 2H), 2,31(m, 1H), 2,21(m, 1H), 1,96(s, 2H), 1,76(m, 3H), 1,59(d, 1H), 1,49(m, 4H), 1,29(m, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 158,9, 158,6, 158,4, 158,2, 154,0, 147,7, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,5, 134,4, 132,8, 132,6, 131,7, 130,2, 130,0, 128,3, 127,0, 124,9, 124,6, 124,4, 122,8, 120,3, 118,3, 117,5, 115,2, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 76,3, 67,9, 58,5, 45,2, 44,3, 34,7, 34,6, 31,8, 29,3, 29,1, 27,1, 26,0, 24,8, 23,4.

Ví dụ 45: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahydropyran-3-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **45-k**

Hợp chất **45-k** (1,06 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)etylamin.

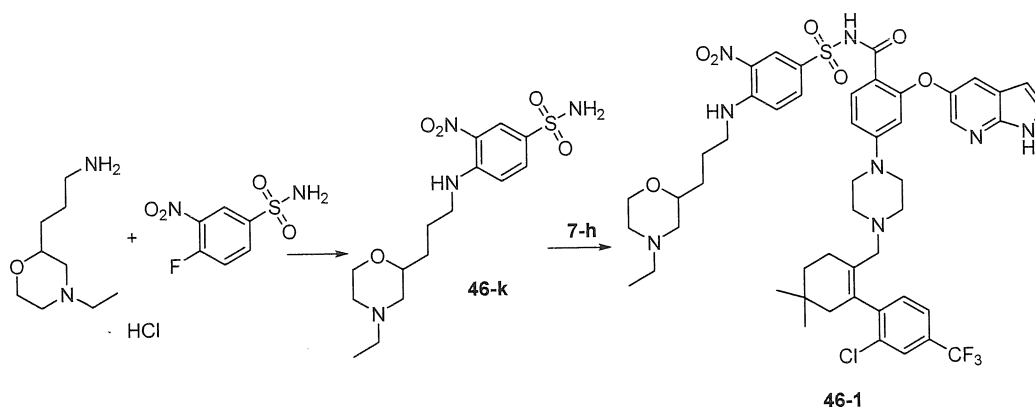
2) Điều chế hợp chất **45-1**

Hợp chất **45-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **45-k**.

Hợp chất **45-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 2H), 8,56(m, 2H), 8,05(s, 1H), 7,84(t, 2H), 7,68(d, 1H), 7,52(m, 3H), 7,37(d, 1H), 7,05(d, 1H), 6,72(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,25(s, 1H), 3,37(m, 10H), 3,28(m, 2H), 3,03(m, 2H), 2,28(d, 1H), 2,17(d, 1H), 1,93(s, 2H), 1,85(d, 1H), 1,51(m, 8H), 1,23(m, 2H), 0,96(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 158,4, 158,3, 154,5, 147,6, 146,9, 146,0, 135,7, 134,4, 133,0, 132,5, 131,8, 130,0, 128,3, 128,2, 126,8, 124,9, 124,8, 122,8, 120,3, 118,3, 115,4, 109,5, 103,2, 100,4, 72,5, 67,9, 51,6, 45,0, 34,9, 33,9, 31,2, 29,7, 29,3, 29,2, 27,2, 25,7, 25,1.

Ví dụ 46: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(3-(*N*-etylmcopholin-2-yl)propyl)amino]phenyl} sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



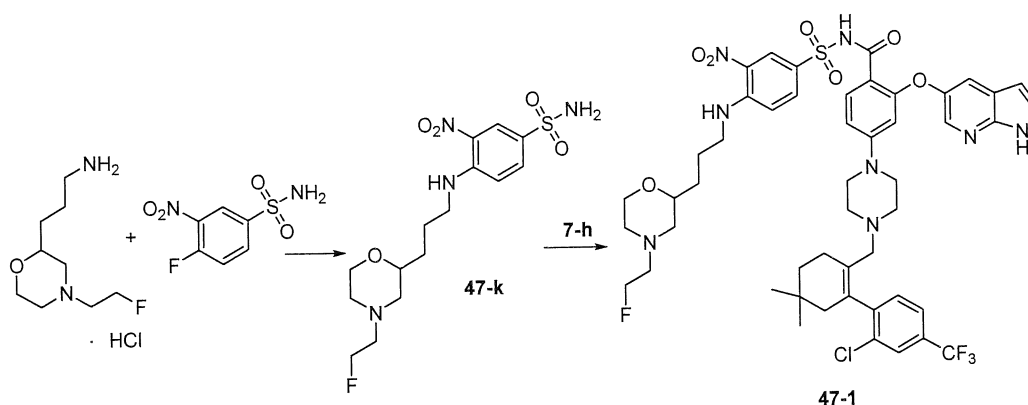
1) Điều chế hợp chất **46-k**

Hợp chất **46-k** (2,03 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng *N*-etyl-2-propylaminomocpholin hydroclorua.

2) Điều chế hợp chất **46-1**

Hợp chất **46-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **46-k**.

Ví dụ 47: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(3-(*N*-(2-floetyl)mocpholin-2-yl)propyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



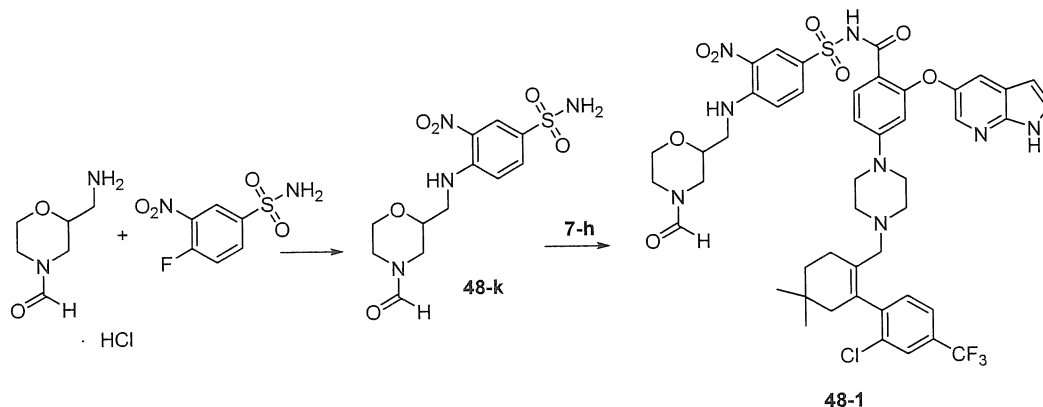
1) Điều chế hợp chất **47-k**

Hợp chất **47-k** (2,03 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng *N*-(2-floetyl)-2-propylaminomocpholin hydroclorua.

2) Điều chế hợp chất 47-1

Hợp chất **47-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **47-k**.

Ví dụ 48: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(*N*-focmylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất 48-k

Hợp chất **48-k** (0,50 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng *N*-focmyl-2-aminometylmocpholin hydroclorua.

2) Điều chế hợp chất 48-1

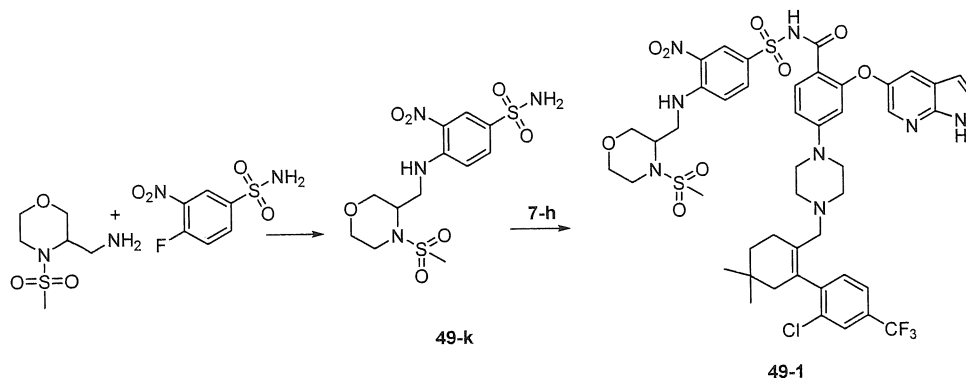
Hợp chất **48-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **48-k**.

Hợp chất **48-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 2H), 8,65(s, 1H), 8,57(m, 1H), 8,04(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,16(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,90(m, 1H), 3,75(m, 2H), 3,60(m, 4H), 3,51(m, 1H), 3,45(m, 1H), 3,21(m, 1H), 3,06(m, 2H), 2,81(m, 1H), 2,67(m, 1H), 2,27(m, 2H), 2,07(m, 4H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,24(m, 2H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 162,4, 160,1, 157,4, 156,6, 152,4, 146,3, 145,3, 144,2, 142,6, 137,5, 133,9, 132,7, 131,2, 130,2, 130,1, 128,7, 126,8, 123,6, 122,8, 118,8, 116,8, 115,6, 114,1, 108,1, 98,7, 72,8, 65,4, 56,9, 46,1, 43,6, 42,7, 33,0, 27,5, 23,2.

Ví dụ 49: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-

piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(*N*-metylsulfonylmocpholin-3-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



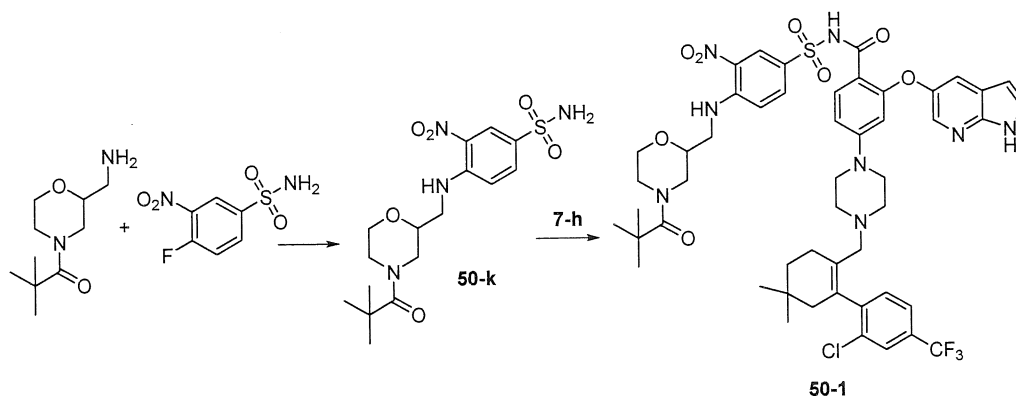
1) Điều chế hợp chất **49-k**

Hợp chất **49-k** (0,63 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng *N*-metylsulfonyl-3-aminometylmocpholin.

2) Điều chế hợp chất **49-1**

Hợp chất **49-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **49-k**.

Ví dụ 50: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-pivaloylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **50-k**

Hợp chất **50-k** (1,71 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp

chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-aminometyl-4-pivaloylmocpholin.

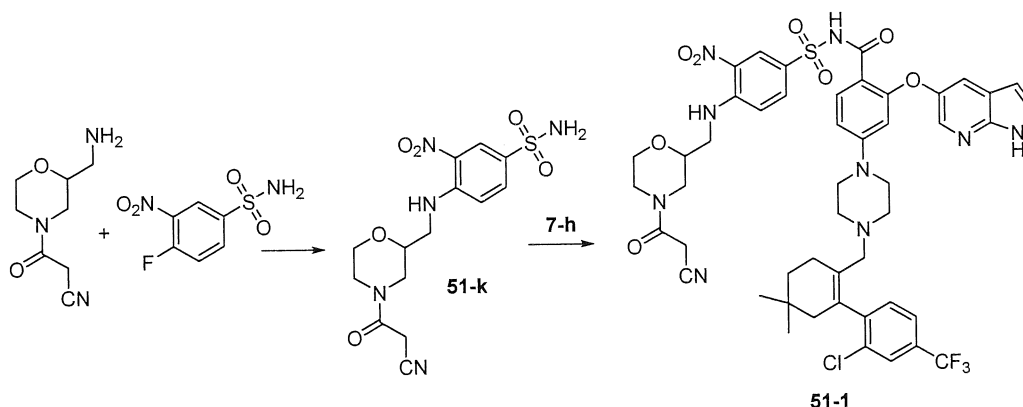
2) Điều chế hợp chất **50-1**

Hợp chất **50-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **50-k**.

Hợp chất **50-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 1H), 11,67(s, 1H), 8,78(m, 1H), 8,57(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,83(t, 1H), 7,70(d, 1H), 7,52(d, 3H), 7,39(d, 1H), 7,06(t, 1H), 6,74(d, 1H), 6,39(s, 1H), 6,30(s, 1H), 4,25(d, 1H), 4,10(d, 1H), 3,88(d, 1H), 3,59(m, 6H), 3,50(m, 6H), 3,02(m, 2H), 2,82(m, 2H), 2,21(m, 2H), 1,98(s, 2H), 1,49(m, 2H), 1,18(s, 9H), 0,87(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 175,8, 163,9, 159,2, 158,9, 158,6, 158,3, 158,2, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,8, 130,2, 129,9, 128,3, 128,2, 127,0, 125,2, 124,9, 124,5, 122,8, 120,3, 118,4, 117,7, 115,8, 115,4, 114,1, 113,0, 109,7, 103,5, 100,4, 74,1, 66,5, 58,5, 45,2, 45,0, 44,3, 34,6, 29,3, 29,1.

Ví dụ 51: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(4-(2-cyanoaxetyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **51-k**

Hợp chất **51-k** (1,61 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-aminometyl-4-(2-cyanoaxetyl)mocpholin.

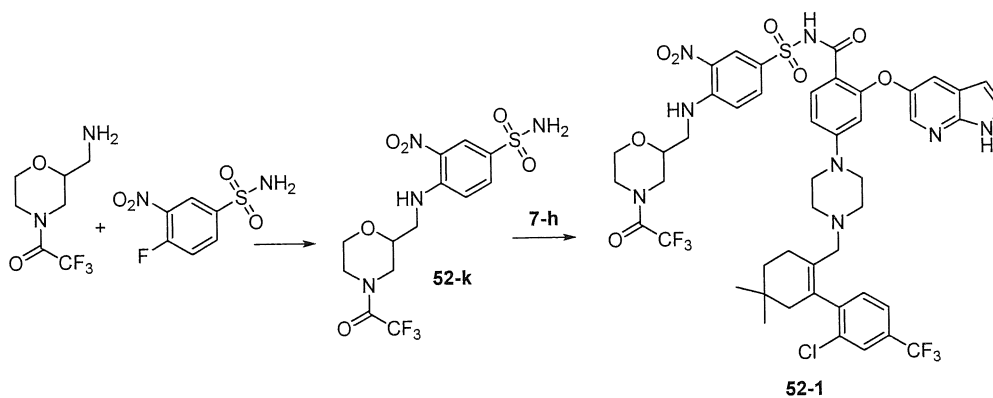
2) Điều chế hợp chất **51-1**

Hợp chất **51-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **51-k**.

Hợp chất **51-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,83(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 4H), 7,39(m, 2H), 7,15(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,90(m, 1H), 3,60(m, 9H), 3,31(m, 2H), 3,18(m, 1H), 3,03(m, 3H), 2,83(t, 1H), 2,66(m, 1H), 2,27(m, 2H), 2,07(s, 1H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,24(t, 2H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 163,9, 162,3, 159,0, 154,0, 146,9, 145,8, 139,1, 135,4, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,3, 130,2, 128,2, 127,0, 125,2, 124,9, 124,3, 120,4, 117,1, 109,7, 103,6, 100,5, 73,7, 66,0, 58,5, 48,2, 45,7, 44,9, 44,5, 34,6, 29,3, 29,1, 27,1, 25,3, 24,8.

Ví dụ 52: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(2,2,2-trifloaxetyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **52-k**

Hợp chất **52-k** (1,75 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-aminometyl-4-(2,2,2-trifloaxetyl)mocpholin.

2) Điều chế hợp chất **52-1**

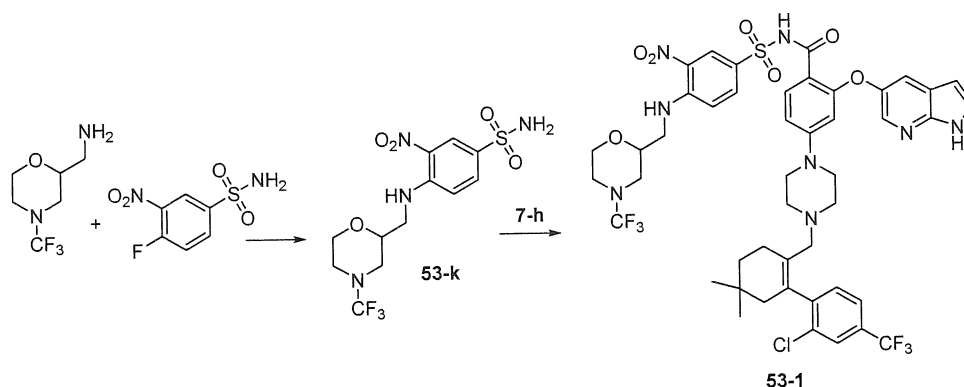
Hợp chất **52-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **52-k**.

Hợp chất **52-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 2H), 8,65(s, 1H), 8,58(m,

1H), 8,05(s, 1H), 7,85(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,17(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,79(m, 4H), 3,58(m, 3H), 3,32(m, 4H), 3,05(m, 4H), 2,66(m, 1H), 2,27(m, 2H), 1,96(m, 3H), 1,50(m, 2H), 1,24(t, 2H), 0,97(s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ: 164,0, 158,6, 154,0, 147,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,8, 130,3, 130,0, 128,3, 127,0, 125,3, 125,0, 120,3, 118,3, 117,5, 115,8, 109,7, 103,5, 100,4, 73,9, 66,0, 58,5, 51,1, 48,0, 45,5, 44,6, 43,1, 40,3, 34,6, 29,3.

Ví dụ 53: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(triflometyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



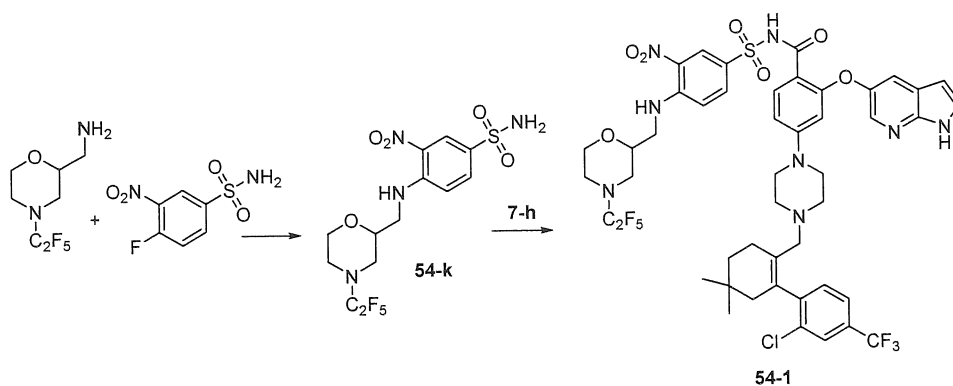
1) Điều chế hợp chất **53-k**

Hợp chất **53-k** (1,64 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-aminometyl-4-(triflometyl)mocpholin.

2) Điều chế hợp chất **53-1**

Hợp chất **53-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **53-k**.

Ví dụ 54: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(perfloetyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



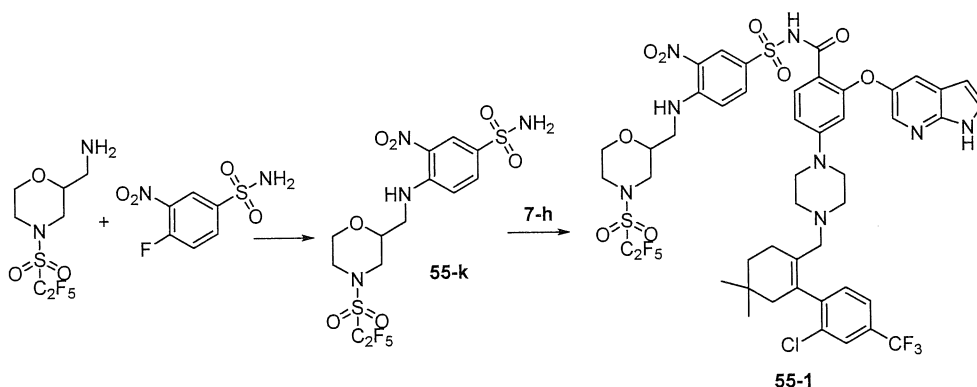
1) Điều chế hợp chất **54-k**

Hợp chất **54-k** (1,93 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-aminometyl-4-(perfloetyl)mocpholin.

2) Điều chế hợp chất **54-1**

Hợp chất **54-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **54-k**.

Ví dụ 55: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[4-((perfloetyl)sulfonyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-benzamid



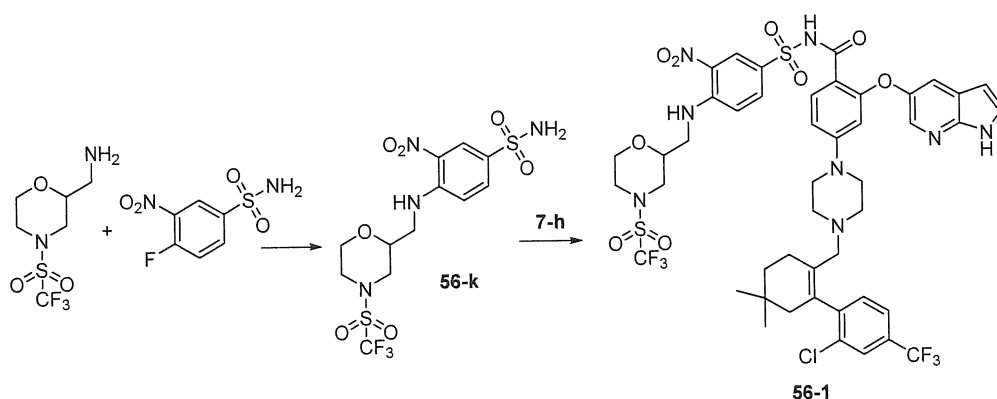
1) Điều chế hợp chất **55-k**

Hợp chất **55-k** (2,05 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2H-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-aminometyl-4-((perfloetyl)sulfonyl)mocpholin.

2) Điều chế hợp chất **55-1**

Hợp chất **55-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **55-k**.

Ví dụ 56: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-((triflometyl)sulfonyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **56-k**

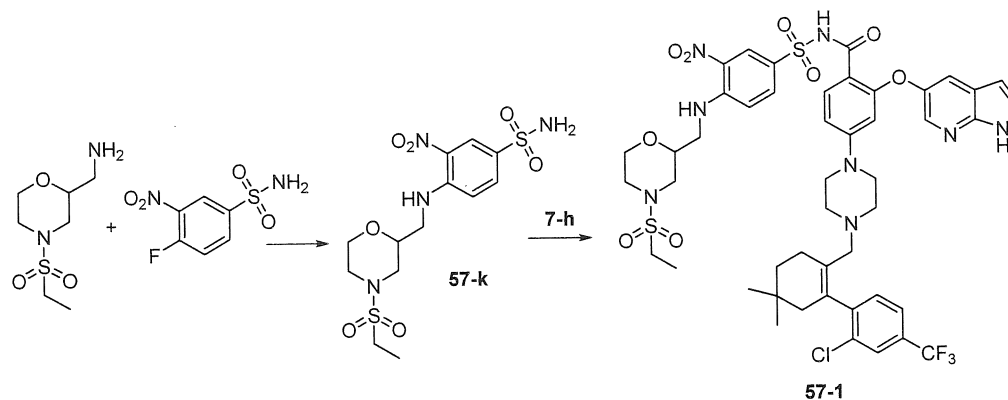
Hợp chất **56-k** (1,75 g) thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-aminometyl-4-((perfloetyl)sulfonyl)mocpholin.

2) Điều chế hợp chất **56-1**

Hợp chất **56-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **56-k**.

Hợp chất **56-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71 (s, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,64 (m, 5H), 3,52 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 57: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(etyl)sulfonyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **57-k**

Hợp chất **57-k** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **25-k** trong bước 1) của ví dụ 25, với 4-aminometyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran)piperidin được thay thế bằng 2-aminometyl-4-(ethylsulfonyl)mocpholin.

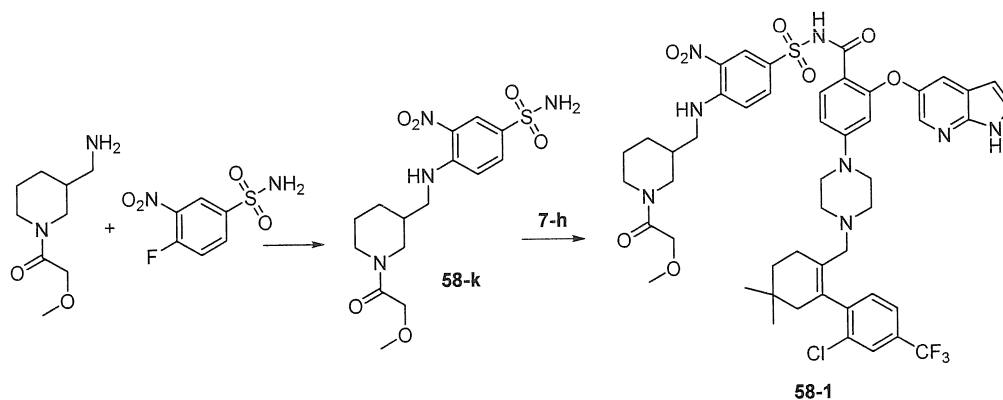
2) Điều chế hợp chất **57-1**

Hợp chất **57-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **57-k**.

Hợp chất **57-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 2H), 8,64(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,89(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,16(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,95(m, 1H), 3,75(m, 2H), 3,52(m, 6H), 3,42(m, 2H), 3,39(m, 2H), 3,12(m, 3H), 2,96(m, 2H), 2,77(m, 1H), 2,28(m, 2H), 2,08(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,24(t, 4H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,9, 154,0, 147,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,5, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,3, 130,0, 128,3, 127,0, 125,2, 124,9, 120,3, 118,5, 117,3, 115,8, 109,7, 103,6, 100,5, 73,9, 66,3, 58,5, 47,7, 45,3, 44,9, 42,9, 34,6, 29,3, 27,4, 24,8.

Ví dụ 58: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(1-(2-metoxi-axetyl)piperidin-3-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **58-k**

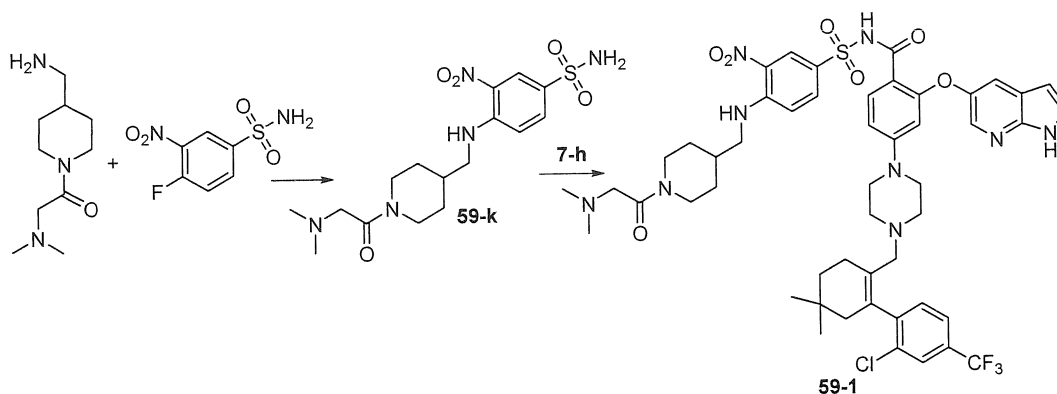
Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (1,03 g), 3-aminomethyl-1-(2-methoxyacetyl)piperidin (1,04 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,51 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **58-k** (1,51 g). ESI-MS: $m/z = 387,0$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **58-1**

Hợp chất **58-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **58-k**.

Hợp chất **58-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,64(m, 1H), 8,58(d, 1H), 8,05(d, 1H), 7,88(s, 1H), 7,83(m, 1H), 7,71(d, 1H), 7,55(m, 3H), 7,40(d, 1H), 7,16(d, 1H), 6,76(m, 1H), 6,40(m, 1H), 6,30(d, 1H), 3,93(m, 2H), 3,76(m, 8H), 3,39(m, 4H), 3,05(m, 4H), 2,79(m, 2H), 2,27(m, 2H), 2,09(s, 1H), 1,96(s, 2H), 1,62(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,37(m, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H). ESI-MS: $m/z = 1007,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 59: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(1-(metylglyxyl)piperidin-4-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrulo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **59-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (0,91 g), 4-aminomethyl-1-(methylglyxyl)piperidin (0,99 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,34 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **59-k** (1,62 g). ESI-MS: $m/z = 400,1 [M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **59-1**

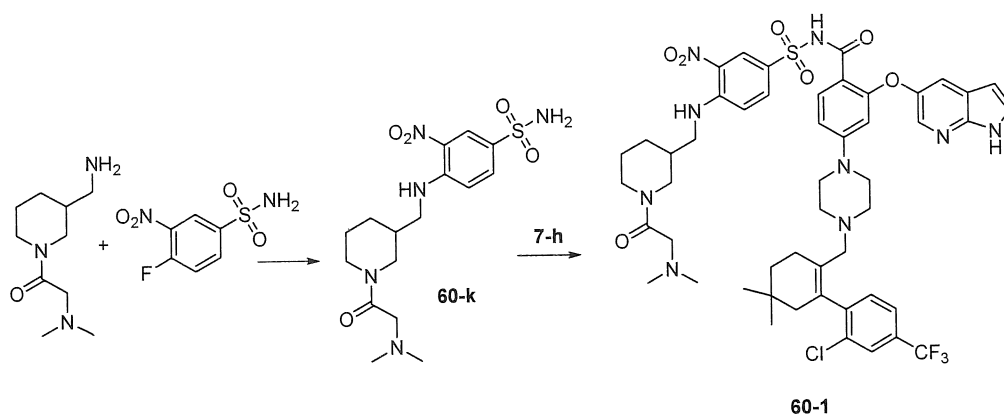
Hợp chất **59-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **59-k**.

ESI-MS: $m/z = 1020,4 [M+H]^+$.

Hợp chất **59-1**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,74(s, 2H), 8,67(s, 1H), 8,59(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,69(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,16(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,61(m, 4H), 3,38(m, 5H), 3,02(m, 4H), 2,81(m, 7H), 2,67(m, 2H), 2,28(m, 2H), 2,02(m, 3H), 1,78(m, 2H), 1,49(m, 2H), 1,20(m, 4H), 0,97(s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 158,9, 154,0, 147,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,6, 134,3, 132,8, 132,6, 131,8, 130,2, 130,1, 128,3, 127,0, 124,9, 124,5, 120,3, 118,4, 117,6, 115,6, 114,2, 109,7, 103,5, 100,4, 58,5, 47,7, 45,3, 44,9, 41,7, 34,6, 29,4, 27,1, 24,8.

Ví dụ 60: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(1-(methylglyxyl)piperidin-3-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **60-k**

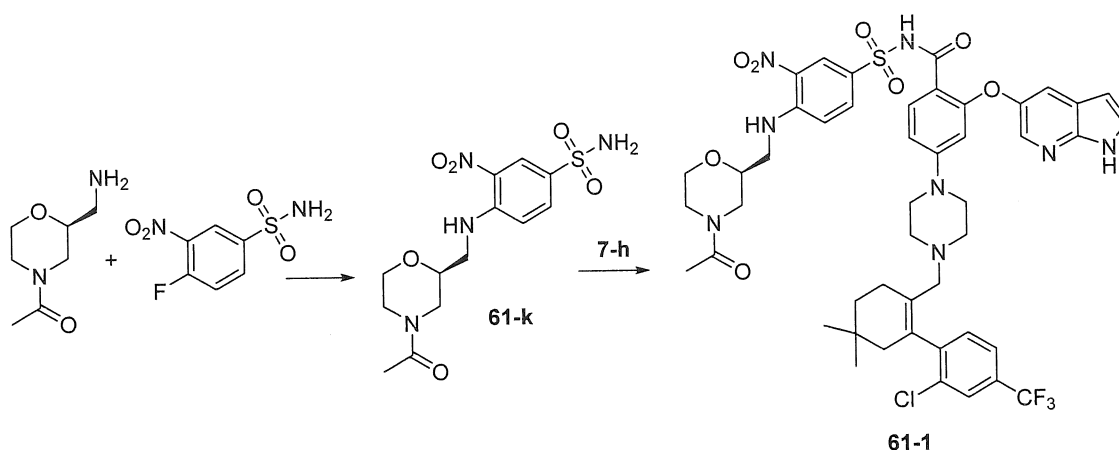
Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (0,90 g), 3-aminometyl-1-(metylglyxyl)piperidin (0,98 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,32 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **60-k** (1,58 g). ESI-MS: $m/z = 400,0$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **60-1**

Hợp chất **60-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **60-k**.

Hợp chất **60-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 2H), 8,63(m, 1H), 8,59(d, 1H), 8,04(d, 1H), 7,88(s, 1H), 7,84(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,40(d, 1H), 7,17(d, 1H), 6,76(m, 1H), 6,40(m, 1H), 6,29(d, 1H), 3,89(m, 2H), 3,66(m, 7H), 3,33(m, 4H), 3,04(m, 4H), 2,89(s, 6H), 2,27(m, 3H), 2,09(s, 1H), 1,96(s, 2H), 1,62(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,24(s, 2H), 0,97(s, 6H). ESI-MS: $m/z = 1020,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 61: (*S*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-axetylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **61-k**

Hòa tan 3-nitro-4-florobenzensulfonamit (0,68 g), (*S*)-2-aminometyl-4-axetylmocpholin (0,59 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **61-k** (0,89 g). ESI-MS: $m/z = 359,0$ $[M+H]^+$.

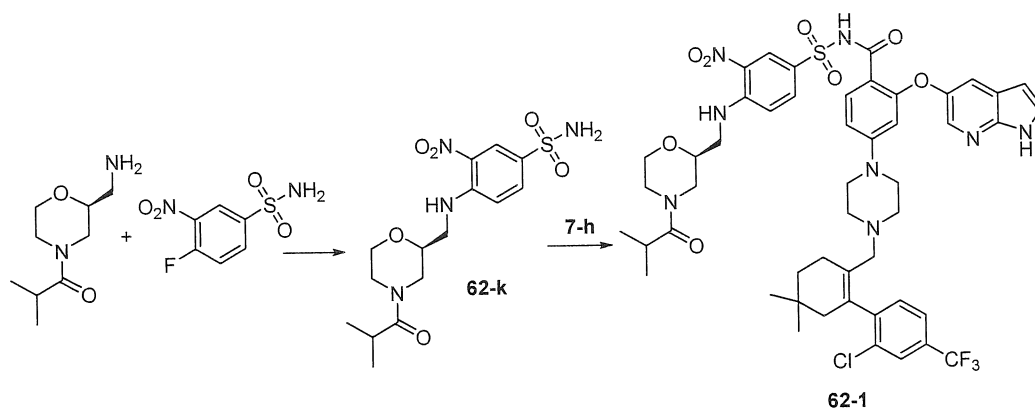
2) Điều chế hợp chất **61-1**

Hợp chất **61-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **61-k**.

Hợp chất **61-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 2H), 8,64(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,87(d, 1H), 7,84(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,15(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,91(m, 1H), 3,67(m, 2H), 3,60(m, 4H), 3,47(m, 2H), 3,42(m, 2H), 3,30(m, 2H), 3,17(m, 1H), 3,02(m, 2H), 2,72(m, 1H), 2,55(m, 1H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 2H), 2,01(m, 3H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 169,1, 164,0, 158,9, 158,6, 154,0, 147,9, 146,9, 145,9, 144,2, 135,5, 132,8, 131,7, 130,2, 128,3, 128,2, 125,2, 120,3, 118,3, 117,4, 115,8, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 73,8, 66,4, 58,5, 48,5, 45,2, 44,3, 41,2, 34,6, 29,3, 27,1, 24,8, 21,6. ESI-MS: $m/z = 979,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 62: (*S*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-isobutyrylmocpholin-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **62-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (0,68 g), (*S*)-2-aminomethyl-4-isobutyrylmorpholin (0,69 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **62-k** (0,87 g). ESI-MS: $m/z = 387,0 [M+H]^+$.

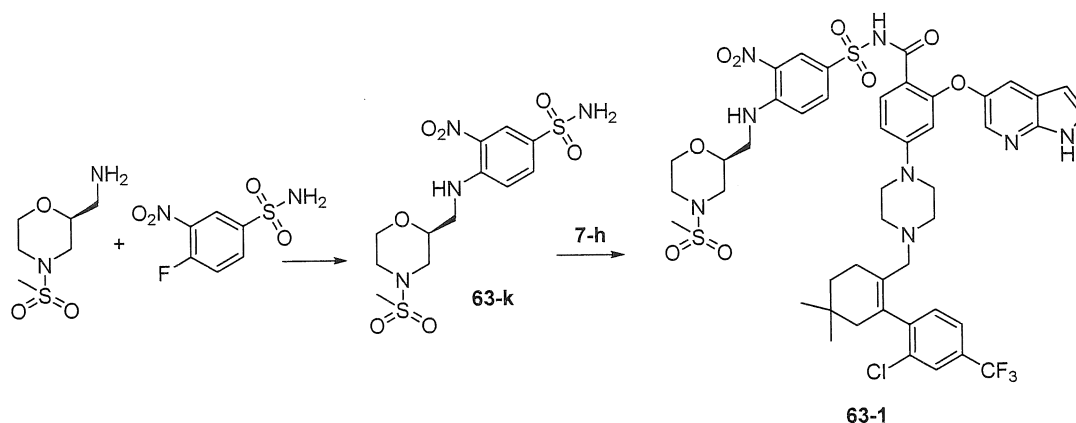
2) Điều chế hợp chất **62-1**

Hợp chất **62-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **62-k**.

Hợp chất **62-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,16(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,92(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,60(m, 4H), 3,47(m, 2H), 3,39(m, 2H), 3,30(m, 2H), 3,19(m, 1H), 2,86(m, 5H), 2,72(m, 1H), 2,57(m, 1H), 2,27(m, 2H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,00(s, 6H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 158,9, 154,0, 147,9, 145,6, 144,2, 139,0, 135,5, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,2, 130,0, 128,3, 127,0, 125,2, 125,0, 120,3, 118,4, 117,3, 115,8, 109,7, 103,6, 100,4, 74,0, 66,6, 58,5, 45,3, 44,3, 42,9, 34,6, 29,3, 27,1, 24,8, 20,0. ESI-MS: $m/z = 1007,4[M+H]^+$.

Ví dụ 63: (*S*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(metylsulfonyl)mocpholin)-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **63-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (0,68 g), (*S*)-2-aminometyl-4-(metylsulfonyl)mocpholin (0,72 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **63-k** (0,68 g). ESI-MS: $m/z = 395,0$ $[M+H]^+$.

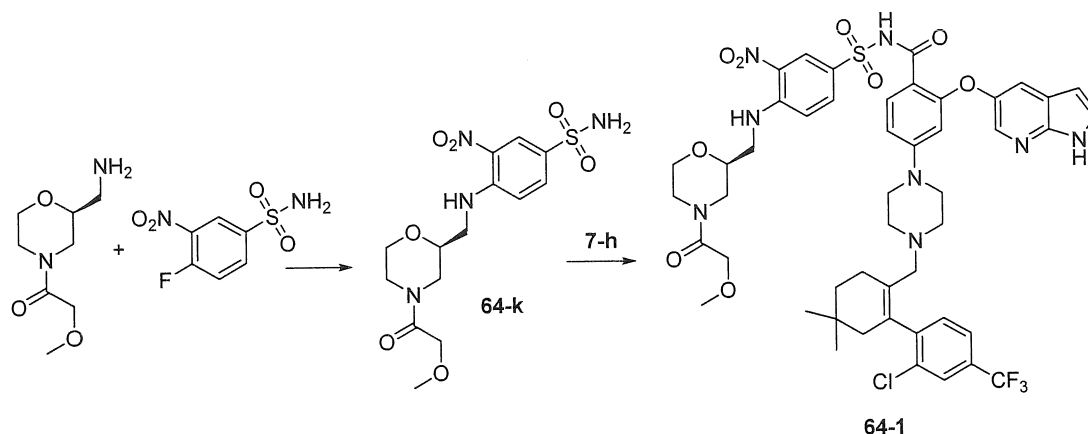
2) Điều chế hợp chất **63-1**

Hợp chất **63-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **63-k**.

Hợp chất **63-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,65(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,89(d, 1H), 7,84(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,16(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,98(m, 1H), 3,79(m, 3H), 3,66(m, 2H), 3,58(m, 3H), 3,49(m, 1H), 3,44(m, 1H), 3,35(m, 2H), 2,92(m, 4H), 2,85(m, 2H), 2,69(m, 2H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 1H), 1,96(m, 3H), 1,50(m, 2H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,9, 158,6, 154,0, 147,8, 146,9, 145,9, 144,2, 135,6, 132,8, 131,7, 130,3, 128,3, 128,2, 125,2, 120,3, 118,3, 115,8, 115,1, 114,1, 109,7, 103,6, 100,4, 73,7, 66,0, 58,5, 47,9, 45,4, 44,3, 34,6, 29,3, 27,2, 24,8. ESI-MS: $m/z = 1015,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 64: (*S*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(2-metoxyaxetyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **64-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (0,68 g), (*S*)-2-aminometyl-4-(2-metoxiyaxetyl)mocpholin (0,70 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **64-k** (0,68 g). ESI-MS: $m/z = 389,0$ $[M+H]^+$.

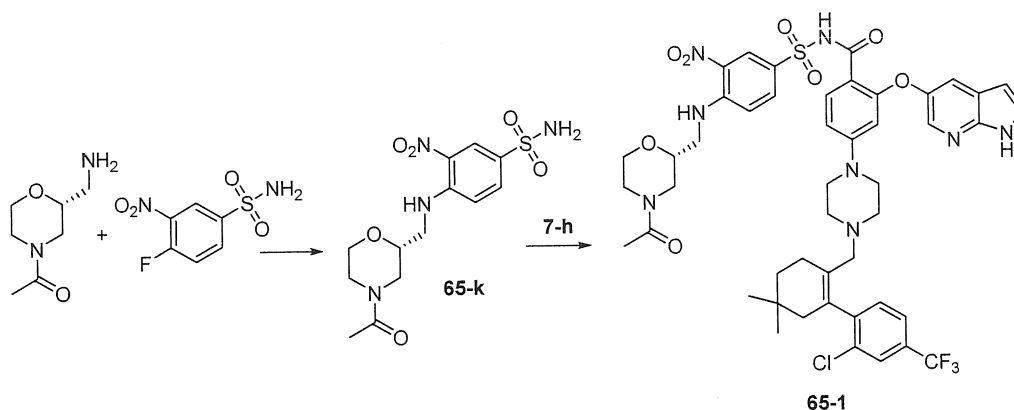
2) Điều chế hợp chất **64-1**

Hợp chất **64-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất 7-1 trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất 7-k được thay thế bằng hợp chất **64-k**.

Hợp chất **64-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,76(s, 1H), 11,73(s, 1H), 8,65(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,85(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,40(m, 1H), 7,15(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,67(m, 5H), 3,36(m, 7H), 2,99(m, 5H), 2,78(m, 1H), 2,28(m, 3H), 1,96(m, 3H), 1,50(m, 3H), 0,97(s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,9, 159,3, 158,9, 158,7, 158,4, 153,0, 147,9, 145,9, 144,2, 139,1, 135,5, 134,3, 132,8, 131,7, 130,2, 128,4, 127,1, 125,0, 124,9, 124,4, 122,8, 120,5, 119,4, 117,0, 115,1, 114,8, 112,4, 109,6, 100,5, 76,7, 66,6, 58,5, 45,2, 44,7, 40,9, 34,6, 29,3, 29,1, 27,2, 24,9. ESI-MS: $m/z = 1009,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 65: (*R*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-axetylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **65-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (0,68 g), (*R*)-2-aminometyl-4-acetylmocpholin (0,59 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **65-k** (0,89 g). ESI-MS: $m/z = 359,0$ $[M+H]^+$.

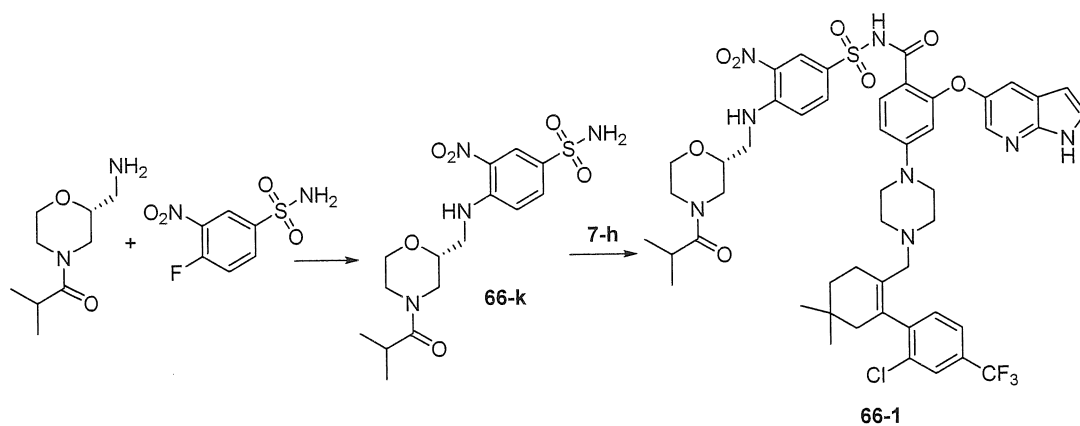
2) Điều chế hợp chất **65-1**

Hợp chất **65-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **65-k**.

Hợp chất **65-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,84(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,55(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,15(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,89(m, 2H), 3,67(m, 2H), 3,58(m, 3H), 3,49(m, 3H), 3,30(m, 2H), 3,17(m, 2H), 3,02(m, 2H), 2,72(m, 1H), 2,56(m, 1H), 2,27(m, 2H), 2,21(m, 1H), 2,02(m, 3H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 169,1, 164,0, 158,9, 158,6, 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,8, 144,2, 139,0, 135,5, 132,8, 131,7, 130,2, 128,3, 128,2, 124,4, 120,3, 118,3, 115,8, 114,9, 114,1, 109,7, 103,6, 100,4, 73,8, 66,4, 58,5, 48,5, 45,4, 44,3, 41,2, 34,6, 29,3, 29,1, 27,1, 24,8, 21,6. ESI-MS: $m/z = 979,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 66: (*R*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-isobutyrylmocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **66-k**

Hòa tan 3-nitro-4-florobenzensulfonamit (0,68 g), (*R*)-2-aminometyl-4-axetylmocpholin (0,69 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **66-k** (0,87 g). ESI-MS: $m/z = 387,0 [M+H]^+$.

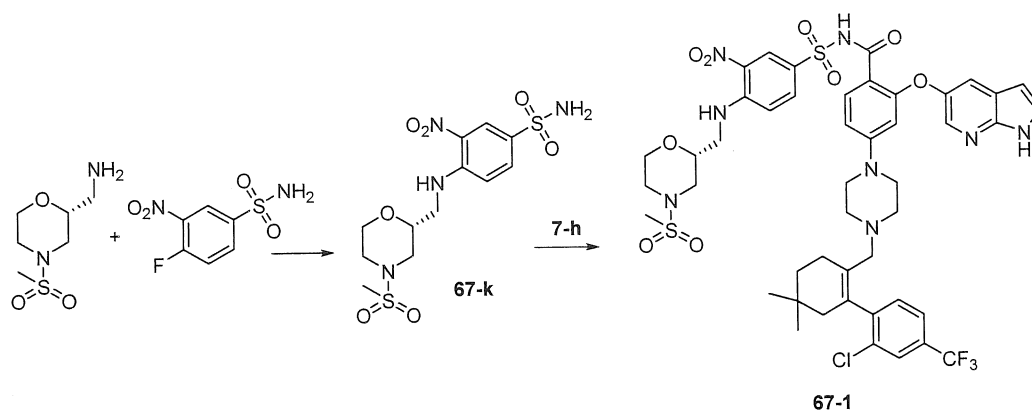
2) Điều chế hợp chất **66-1**

Hợp chất **66-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **66-k**.

Hợp chất **66-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,84(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,56(m, 3H), 7,40(m, 1H), 7,16(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,91(m, 2H), 3,81(m, 1H), 3,60(m, 4H), 3,45(m, 2H), 3,39(m, 2H), 3,30(m, 2H), 3,18(m, 1H), 3,03(m, 2H), 2,87(m, 2H), 2,72(m, 1H), 2,57(m, 1H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,00(s, 6H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 175,2, 164,0, 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,9, 144,2, 139,0, 135,5, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,2, 128,3, 125,2, 124,4, 120,3, 118,3, 115,8, 114,1, 109,7, 103,6, 100,4, 74,0, 66,6, 58,5, 56,5, 45,3, 44,3, 41,5, 34,6, 29,4, 29,3, 27,1, 24,3, 20,0. ESI-MS: $m/z = 1007,4[M+H]^+$.

Ví dụ 67: (*R*)-4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[[[(4-(metylsulfonyl)mocpholin)-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **67-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (0,68 g), (*R*)-2-aminometyl-4-(metylsulfonyl)mocpholin (0,72 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **67-k** (0,68 g). ESI-MS: $m/z = 395,0$ $[M+H]^+$.

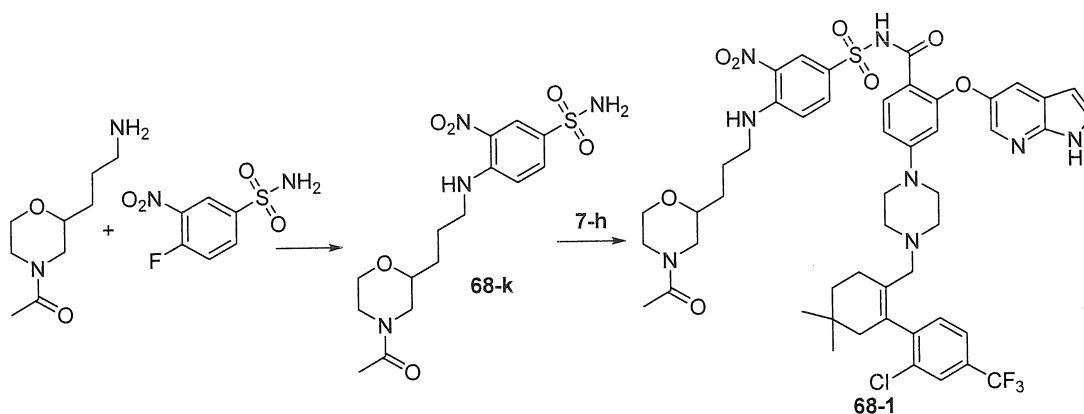
2) Điều chế hợp chất **67-1**

Hợp chất **67-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **67-k**.

Hợp chất **67-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,85(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,16(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,98(m, 2H), 3,79(m, 2H), 3,66(m, 2H), 3,56(m, 3H), 3,49(m, 2H), 3,38(m, 3H), 2,92(m, 3H), 2,88(m, 2H), 2,70(m, 2H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,24(t, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 159,3, 159,0, 158,7, 158,2, 154,0, 147,8, 146,9, 145,8, 144,2, 139,0, 135,5, 132,8, 131,7, 130,2, 128,3, 128,2, 124,3, 120,4, 118,4, 115,8, 114,8, 114,1, 109,7, 103,6, 100,5, 73,7, 66,0, 58,5, 47,8, 45,4, 44,3, 34,6, 29,3, 29,1, 27,1, 24,8. ESI-MS: $m/z = 1015,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 68: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(3-(4-axetylmocpholin-2-yl)propyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **68-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (1,20 g), 2-aminopropyl-3-(4-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)propan-1-amine (1,22 g) và *N,N*-diisopropylethylamin (4,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **68-k** (1,67 g). ESI-MS: $m/z = 387,0$ $[M+H]^+$.

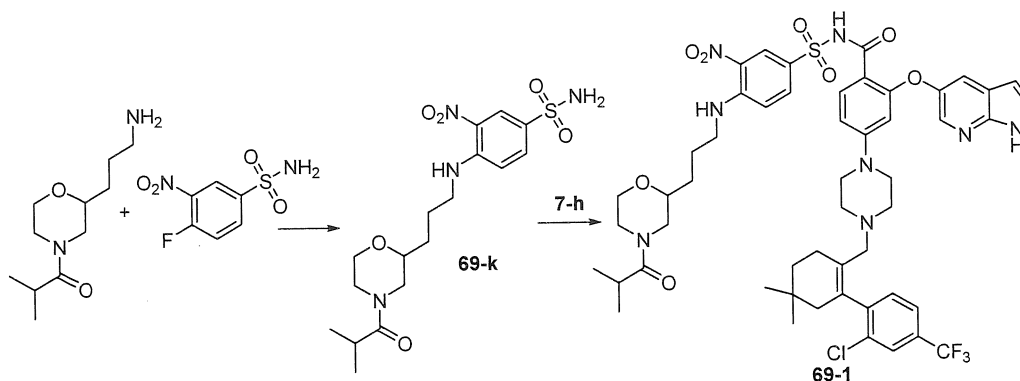
2) Điều chế hợp chất **68-1**

Hợp chất **68-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **68-k**.

Hợp chất **68-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,74(s, 2H), 8,61(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,85(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,07(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,83(m, 1H), 3,66(m, 2H), 3,59(m, 1H), 3,40(m, 4H), 3,32(m, 2H), 3,10(m, 2H), 3,05(m, 2H), 2,83(m, 1H), 2,63(m, 1H), 2,27(m, 2H), 2,21(m, 1H), 2,00(m, 3H), 1,71(m, 3H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 4H), 1,24(t, 1H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 168,8, 164,0, 159,3, 159,0, 158,7, 154,0, 147,7, 145,8, 144,2, 139,0, 135,5, 132,8, 131,7, 130,1, 128,3, 124,4, 120,4, 117,3, 115,4, 114,9, 109,7, 100,5, 75,1, 66,3, 58,5, 46,1, 45,1, 44,3, 42,8, 41,3, 34,6, 29,3, 29,1, 27,1, 24,8, 21,6. ESI-MS: $m/z = 1007,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 69: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(3-(4-isobutyrylmocpholin-2-yl)propyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **69-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (1,20 g), 2-aminopropyl-3-(4-isobutyryl)morpholin (1,40 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **69-k** (1,69 g). ESI-MS: $m/z = 415,1$ $[M+H]^+$.

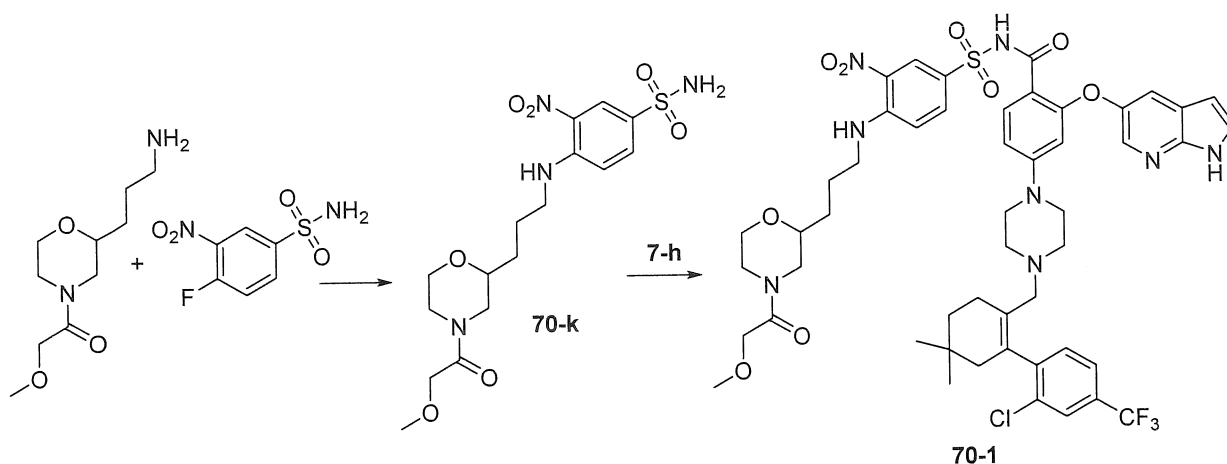
2) Điều chế hợp chất **69-1**

Hợp chất **69-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **69-k**.

Hợp chất **69-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,73(s, 1H), 11,67(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,07(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,83(m, 3H), 3,58(m, 2H), 3,40(m, 5H), 3,32(m, 3H), 3,15(m, 1H), 3,05(m, 3H), 2,85(m, 1H), 2,64(m, 1H), 2,40(m, 1H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,70(m, 2H), 1,50(m, 4H), 1,01(s, 6H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 174,9, 164,0, 159,0, 158,7, 158,2, 154,0, 147,7, 146,9, 145,8, 144,2, 139,0, 135,5, 132,8, 131,7, 130,0, 128,3, 124,9, 124,4, 120,3, 118,4, 115,4, 109,7, 100,4, 75,2, 66,6, 58,5, 46,3, 45,2, 44,3, 42,9, 34,6, 29,4, 29,1, 27,1, 24,8, 24,3, 20,6. ESI-MS: $m/z = 1035,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 70: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(3-(4-(2-metoxyaxetyl)mocpholin-2-yl)propyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **70-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (1,20 g), 2-aminopropyl-3-(4-(2-metoxyaxetyl))mocpholin (1,42 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **70-k** (1,71 g). ESI-MS: $m/z = 417,1$ $[M+H]^+$.

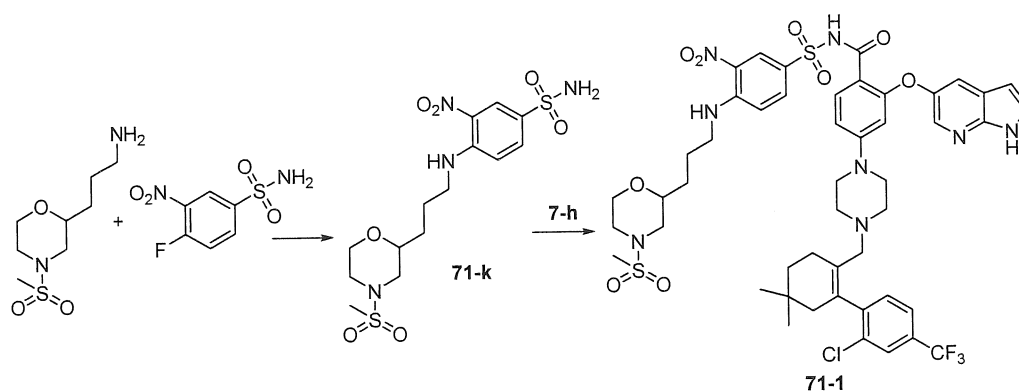
2) Điều chế hợp chất **70-1**

Hợp chất **70-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất 7-1 trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **70-k**.

Hợp chất **70-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,73(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,64(m, 1H), 8,58(d, 1H), 8,05(d, 1H), 7,89(s, 1H), 7,83(m, 1H), 7,71(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,40(d, 1H), 7,18(d, 1H), 6,76(m, 1H), 6,39(m, 1H), 6,30(d, 1H), 4,26(m, 2H), 3,64(m, 6H), 3,54(m, 2H), 3,49(m, 2H), 3,39(m, 4H), 3,05(m, 4H), 2,79(m, 2H), 2,27(m, 1H), 2,21(m, 1H), 2,09(s, 1H), 1,96(s, 2H), 1,62(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,37(m, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H).

ESI-MS: $m/z = 1037,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 71: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(3-(4-(2-metylsulfonyl)mocpholin-2-yl)propyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamidit



1) Điều chế hợp chất **71-k**

Hòa tan 3-nitro-4-florobenzensulfonamit (1,13 g), 2-aminopropyl-3-(4-(2-methylsulfonyl)mocpholin (1,36 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **71-k** (1,51 g). ESI-MS: $m/z = 423,0$ $[M+H]^+$.

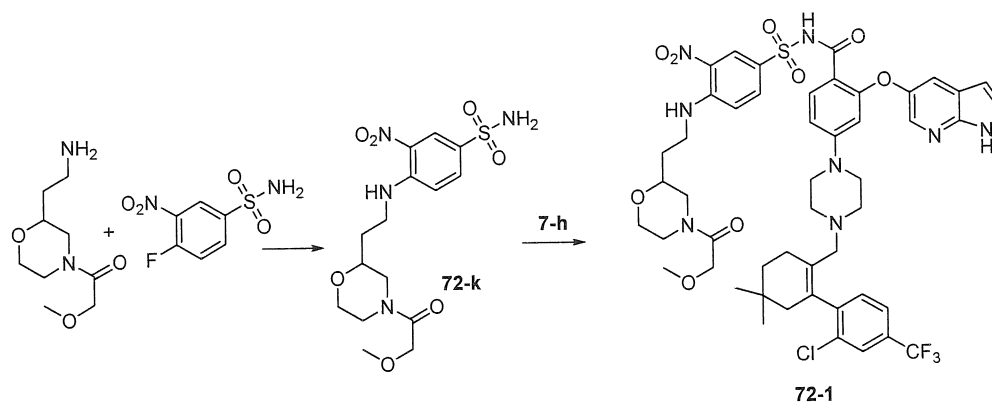
2) Điều chế hợp chất **71-1**

Hợp chất **71-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **71-k**.

Hợp chất **71-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 2H), 8,62(s, 1H), 8,57(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,89(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,07(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,92(m, 1H), 3,78(m, 2H), 3,53(m, 4H), 3,35(m, 7H), 2,89(m, 7H), 2,55(m, 1H), 2,21(m, 2H), 1,96(m, 2H), 1,70(m, 2H), 1,52(m, 4H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,9, 154,0, 147,7, 145,9, 144,2, 136,0, 134,3, 132,9, 132,6, 131,8, 130,2, 130,0, 128,4, 127,0, 125,0, 124,7, 122,8, 120,3, 118,3, 115,4, 114,2, 109,7, 103,6, 100,4, 74,7, 65,9, 58,5, 50,1, 45,1, 44,3, 42,8, 34,6, 29,3, 27,2, 24,8. ESI-MS: $m/z = 1043,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 72: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(2-(4-(2-metoxaxetyl)mocpholin-2-yl)etyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **72-k**

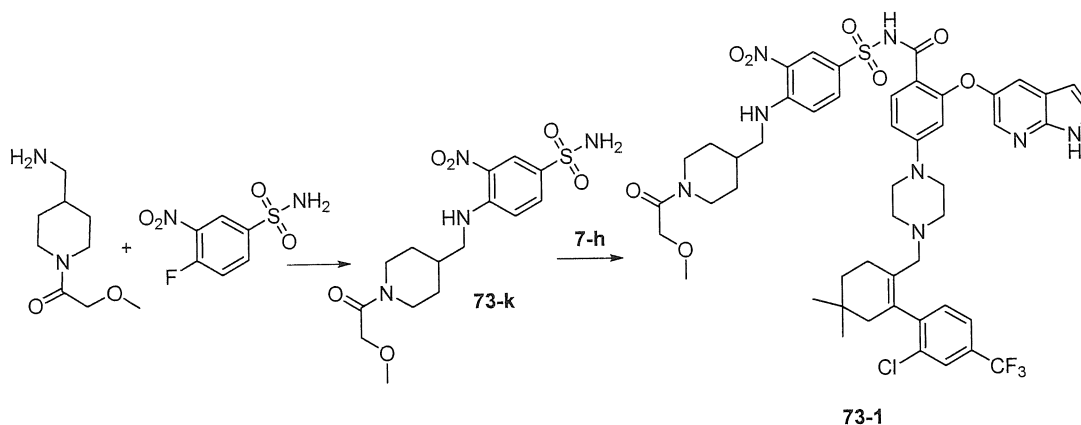
Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (1,20 g), 2-aminoethyl-2-(4-(2-methoxyacetyl)piperidin-1-yl)acetate (1,33 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **72-k** (1,56 g). ESI-MS: $m/z = 403,0$ $[M+H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **72-1**

Hợp chất **72-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **72-k**.

Hợp chất **72-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,72(s, 2H), 8,64(m, 1H), 8,58(d, 1H), 8,04(d, 1H), 7,88(s, 1H), 7,84(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,55(m, 3H), 7,39(d, 1H), 7,16(d, 1H), 6,76(m, 1H), 6,39(m, 1H), 6,29(d, 1H), 3,89(m, 2H), 3,70(m, 6H), 3,55(m, 2H), 3,51(m, 2H), 3,40(m, 4H), 3,04(m, 4H), 2,79(m, 2H), 2,28(m, 1H), 2,21(m, 1H), 2,11(s, 1H), 1,96(s, 2H), 1,62(m, 2H), 1,35(m, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H). ESI-MS: $m/z = 1023,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 73: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(1-(2-methoxyacetyl)piperidin-4-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid



1) Điều chế hợp chất **73-k**

Hòa tan 3-nitro-4-fluorobenzenesulfonamid (1,56 g), 4-aminomethyl-1-(2-methoxyacetyl)piperidin (1,59 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,30 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **73-k** (2,58 g). ESI-MS: $m/z = 387,0$ $[M+H]^+$.

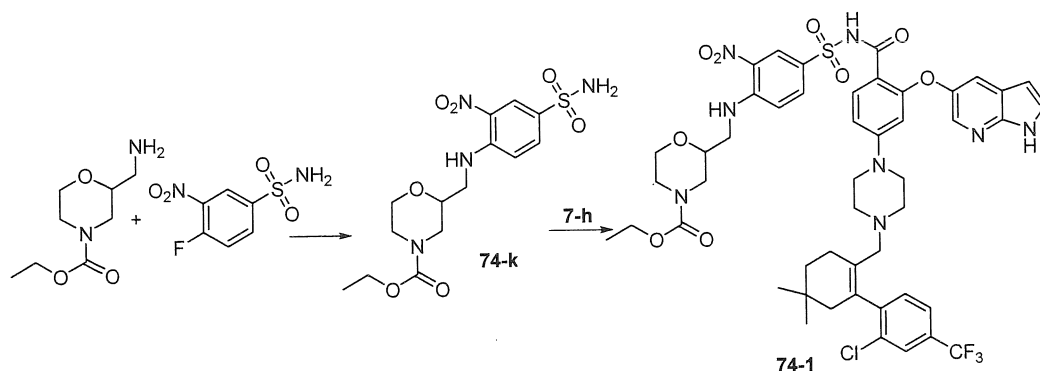
2) Điều chế hợp chất **73-1**

Hợp chất **73-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất **7-1** trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **73-k**.

Hợp chất **73-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,74(s, 1H), 11,69(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,58(m, 1H), 8,05(s, 1H), 7,89(d, 1H), 7,82(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,54(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,14(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 4,08(m, 2H), 3,76(m, 3H), 3,58(m, 1H), 3,31(m, 6H), 2,93(m, 4H), 2,54(m, 2H), 2,27(m, 2H), 1,96(m, 4H), 1,74(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,24(m, 4H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164,0, 158,9, 154,0, 147,9, 146,9, 145,8, 144,2, 139,0, 135,5, 134,3, 132,8, 132,6, 131,7, 130,2, 130,1, 128,3, 127,0, 124,8, 120,4, 118,5, 117,2, 115,8, 114,9, 109,7, 103,6, 100,5, 71,2, 58,7, 48,0, 45,2, 44,4, 41,3, 35,3, 30,3, 29,6, 27,4. ESI-MS: $m/z = 1007,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 74: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(etoxyfocmyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamid (Hợp chất **74-1**)



1) Điều chế hợp chất 74-k

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (1,20 g), 2-aminometyl-4-(etoxyfocmyl)mocpholin (1,23 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất 74-k (1,80 g). ESI-MS: $m/z = 387,1$ $[M-H]^-$.

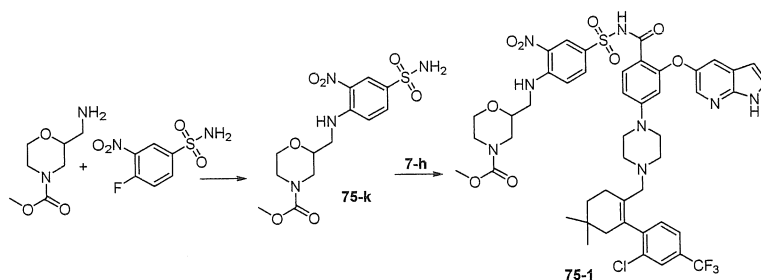
2) Điều chế hợp chất 74-1

Hợp chất 74-1 thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất 7-1 trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất 7-k được thay thế bằng hợp chất 74-k.

Hợp chất 74-1: 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11,70(s, 2H), 8,64(s, 1H), 8,57(m, 1H), 8,04(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,83(m, 1H), 7,70(d, 1H), 7,53(m, 3H), 7,39(m, 1H), 7,15(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(s, 1H), 6,30(s, 1H), 4,08(m, 2H), 3,89(m, 3H), 3,65(m, 2H), 3,51(m, 7H), 2,96(m, 3H), 2,79(m, 2H), 2,21(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,23(m, 1H), 1,18(m, 3H), 0,97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 162,4, 156,0, 153,6, 152,5, 146,3, 145,3, 144,3, 142,8, 134,0, 132,7, 131,3, 131,0, 130,2, 128,6, 126,7, 126,6, 125,4, 123,6, 123,3, 118,7, 116,7, 114,2, 108,1, 101,9, 98,8, 72,1, 64,5, 59,8, 56,9, 43,5, 42,8, 33,1, 27,5, 25,6, 23,3. ESI-MS: $m/z = 1009,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 75: 4-(4-{[2-(2-clo-4-triflometylphenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl]metyl}-piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(4-(metoxyfocmyl)mocpholin-2-yl)metyl]amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamit (Hợp chất 75-1)



1) Điều chế hợp chất **75-k**

Hòa tan 3-nitro-4-flobenzensulfonamit (1,20 g), 2-aminometyl-4-(metoxyfocmyl)mocpholin (1,14 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,59 g) trong axetonitril (10 mL), và làm nóng dung dịch đến 85 °C và phản ứng trong 6 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, để qua đêm, cô đặc và làm khô để tạo ra hợp chất **75-k** (1,73 g). ESI-MS: $m/z = 373,1$ $[M-H]^+$.

2) Điều chế hợp chất **75-1**

Hợp chất **75-1** thu được bằng cách tham khảo phương pháp điều chế hợp chất 7-1 trong bước 6) của ví dụ 7, với hợp chất **7-k** được thay thế bằng hợp chất **75-k**.

Hợp chất **75-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11,71(s, 1H), 11,68(s, 1H), 8,64(m, 1H), 8,58(d, 1H), 8,05(d, 1H), 7,88(s, 1H), 7,83(m, 1H), 7,71(d, 1H), 7,55(m, 3H), 7,40(d, 1H), 7,16(d, 1H), 6,76(m, 1H), 6,40(m, 1H), 6,30(d, 1H), 3,93(m, 2H), 3,76(m, 8H), 3,49(m, 4H), 3,02(m, 4H), 2,79(m, 2H), 2,28(m, 2H), 2,08(s, 1H), 1,96(s, 2H), 1,51(m, 2H), 1,24(s, 1H), 0,97(s, 6H).

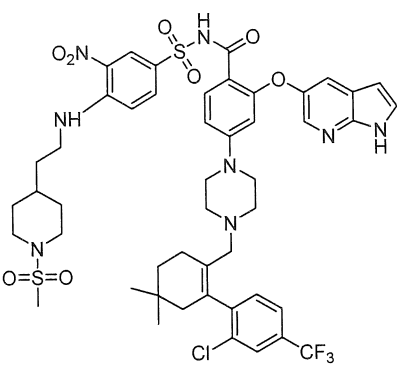
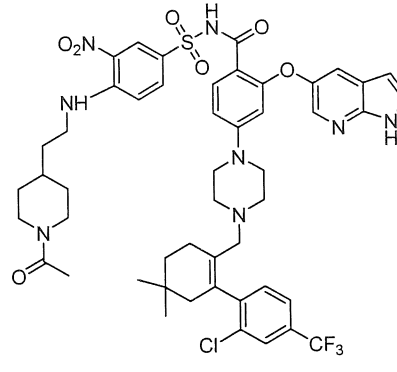
^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 162,4, 157,6, 157,3, 157,0, 156,6, 154,0, 152,4, 146,3, 145,3, 144,3, 142,6, 137,4, 133,9, 132,7, 131,2, 131,0, 130,1, 128,6, 126,7, 126,6, 123,6, 123,4, 122,8, 118,7, 116,7, 115,9, 114,2, 113,6, 112,6, 108,1, 102,0, 98,8, 72,1, 64,5, 56,9, 51,3, 43,6, 43,4, 42,7, 33,0, 27,7, 27,5, 25,5, 23,2.

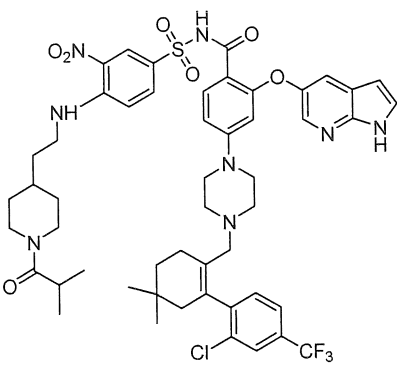
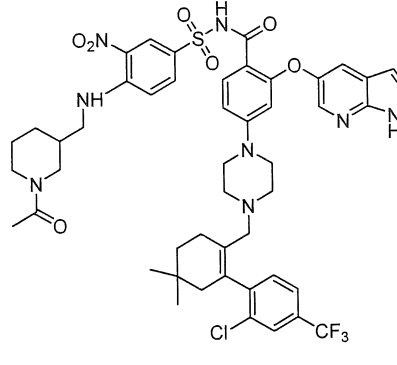
ESI-MS: $m/z = 995,3$ $[M+H]^+$.

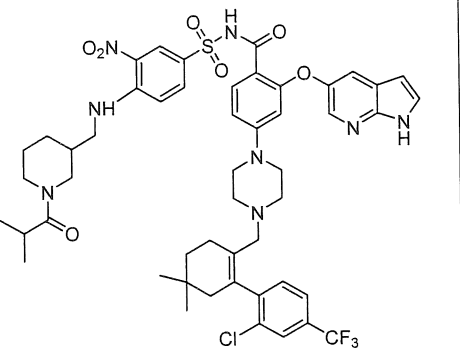
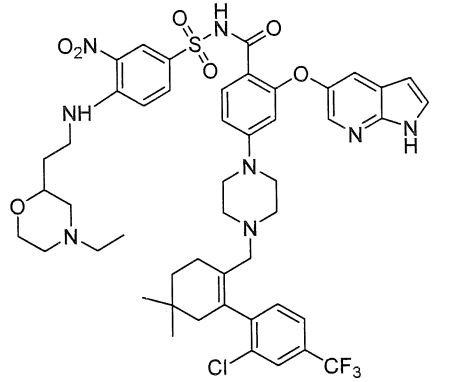
Ví dụ 76-Ví dụ 82

Các hợp chất dưới đây thu được bằng cách tham khảo quy trình điều chế của ví dụ 7:

Số	Cấu tạo	Sự biểu thị đặc tính
----	---------	----------------------

76-1		¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,62 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,01 (m, 6H), 2,87 (s, 1H), 2,81 (t, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,27 (m, 8H), 0,97 (s, 6H). ESI-MS: m/z = 1027,3 [M+H]⁺.
77-1		¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,61 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,31 (m, 3H), 3,01 (m, 6H), 2,81 (t, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,27 (m, 7H), 0,97 (s, 6H). ESI-MS: m/z = 991,4 [M+H]⁺.

78-1	 Chemical structure of compound 78-1: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-(4-nitrophenyl)benzamide group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylcyclohexyl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-nitrophenyl)benzamide group and a 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylcyclohexyl group.	^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6), δ: 11,62 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,30 (m, 6H), 2,69 (t, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,27 (m, 2H), 1,10 (s, 6H), 0,97 (s, 6H). ESI-MS: m/z = 1019,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
79-1	 Chemical structure of compound 79-1: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-(4-nitrophenyl)benzamide group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylcyclohexyl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-nitrophenyl)benzamide group and a 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylcyclohexyl group.	^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6), δ: 11,61 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,81 (t, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,43 (m, 3H), 1,27 (m, 5H), 0,97 (s, 6H). ESI-MS: m/z = 977,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

80-1		¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11,63 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,30 (m, 6H), 2,69 (t, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,27 (m, 2H), 1,10 (s, 6H), 0,97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =1005,4 [M+H]⁺.
81-1		¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆), δ: 11,72 (s, 2H), 8,64 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,55 (m, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =979,4 [M+H]⁺.

Pha loãng dung dịch gốc protein Tag1-BCL-XL 300 nM và dung dịch gốc protein Tag2-BAK 10 μ M lần lượt thành 2 nM và 80 nM bằng đệm pha loãng trong bộ kit (mô hình: BCL-XL/BAK (BH3) BINDING ASSAY KITS, từ Cisbio). Bổ sung 5 μ L chất pha loãng protein Tag1-BCL-XL vào mỗi giếng, sau đó bổ sung các hợp chất khác nhau đã được hòa tan bằng DMSO vào các giếng bằng nanoliter pipettor, cho phép các nồng độ cuối của hợp chất là 2000 nM xuống 0,488 nM (gradient 4 lần cho tổng số 7 nồng độ). Thiết lập các giếng đối chứng trống (không có enzym) và các giếng đối chứng âm (có enzym, cộng với dung môi DMSO), và thiết lập 2 giếng lặp lại. Cuối cùng, bổ sung 5 μ L chất pha loãng protein Tag2-BAK vào mỗi giếng, và trộn đều hỗn hợp bằng cách ly tâm và ủ ở 25 °C trong 15 phút. Pha loãng cả anti-Tag1-Eu³⁺ 100× và anti-Tag2-XL665 100× thành nồng độ hoạt động 1× bằng đệm phát hiện trong bộ kit. Trộn đều anti-Tag1-Eu³⁺ và anti-Tag2-XL665 theo tỷ lệ 1:1, và bổ sung hỗn hợp vào các giếng với lượng 5 μ L/giếng, và ủ ở 25 °C trong 2 giờ hoặc hơn. Đọc tấm sử dụng máy PE Envision multi-functional microplate reader (kích thích: 620 nm, phát xạ: 665 nm) và tính toán IC₅₀ (thể hiện trong bảng 1) bằng cách khớp 4 thông số.

Bảng 1. Hoạt tính ức chế của các hợp chất trong việc liên kết với BCL-2/BAK và BCL-XL/BAK

Hợp chất	BCL-2/BAK	BCL-XL/BAK	Hợp chất	BCL-2/BAK	BCL-XL/BAK
	IC ₅₀ (nM)			IC ₅₀ (nM)	
1-1	2,7	133	37-1	1,59	142,1
3-1	0,86	>2000	38-1	2,81	187
4-1	0,80	>2000	42-1	2,81	220,3
6-1	5,7	1972	43-1	1,8	121
7-1	3,5	289	45-1	2,18	242,7

Hợp chất	BCL-2/BAK	BCL-XL/BAK	Hợp chất	BCL-2/BAK	BCL-XL/BAK
	IC ₅₀ (nM)			IC ₅₀ (nM)	
8-1	2,8	155	48-1	1,4	118
9-1	1,8		50-1	2,59	211,1
10-1	2,8	194	51-1	1,9	
11-1	1,6	140	52-1	3,9	175
12-1	1,4	113	56-1	3,55	381
13-1	3,6	387	57-1	3,4	268
14-1	5,1	338	58-1	2,35	145,2
15-1	3,83	729	59-1	1,1	
16-1	3,09	653	60-1	1,1	
17-1	2,0		61-1	1,52	
18-1	2,7		62-1	2,35	144,9
19-1	2,5		63-1	2,3	217
20-1	2,1		65-1	1,5	134
21-1	2,40		66-1	2,6	273
23-1	5,10	302	67-1	0,6	199

Hợp chất	BCL-2/BAK	BCL- XL/BAK	Hợp chất	BCL-2/BAK	BCL- XL/BAK
	IC ₅₀ (nM)			IC ₅₀ (nM)	
24-1	5,11	556	71-1	0,76	109
28-1	3,7	266	72-1	2,32	121,6
29-1	2,1		73-1	1,6	204
31-1	4,6	485	74-1	1,66	252,3
35-1	1,61	232,5	75-1	3,5	322
36-1	1,78	157,4			

Ví dụ thử nghiệm 2: Tác dụng ức chế của các hợp chất đối với sự tăng sinh của các tế bào RS4;11

Bổ sung các tế bào RS4;11 (từ Nanjing Cobioer) ở pha tăng trưởng lôgarit và điều kiện tế bào tốt vào ống ly tâm và ly tâm ở 1500 rpm trong 3 phút trong máy ly tâm tốc độ thấp. Loại bỏ phần dịch nổi, và bổ sung 5 mL môi trường hoàn chỉnh (môi trường cơ bản RPMI + 10 % khối lượng huyết thanh bào thai bò (FBS- fetal bovine serum) sử dụng pipette để làm lơ lửng lại tế bào. Đếm tế bào sử dụng máy đếm tế bào, pha loãng bằng môi trường hoàn chỉnh đến mật độ tế bào 2×10^5 tế bào/mL, và bổ sung với lượng tương đương của môi trường cơ bản RPMI để điều chỉnh nồng độ huyết thanh đến 5% và mật độ tế bào đến 1×10^5 tế bào/mL để gây mầm đĩa. Gây mầm tế bào trên đĩa 96 giếng với lượng 100 μ L/giếng sử dụng pipettor, và ủ trong tủ ủ ở 37 °C, CO₂ 5% với độ ẩm bão hòa. Sau khi ủ 24 giờ, tải các hợp chất sử dụng nanoliter pipettor, thiết lập 2 giếng lặp lại cho mỗi nồng độ, và sử dụng các tế bào không có hợp chất làm các đối chứng âm. Sau 72 giờ, bổ sung thuốc thử CCK-8 với lượng 10 μ L/giếng để ủ trong 4 giờ, sau đó đo độ hấp thụ ở 450 nm bằng máy Envision plate reader, và tính toán tỷ lệ

ức chế. Tỷ lệ ức chế (%) = (giá trị trung bình của nhóm đối chứng dương – giá trị trung bình của nhóm thử nghiệm) / (giá trị trung bình của nhóm đối chứng âm – giá trị trung bình của nhóm trống) $\times 100\%$. Đường cong đáp ứng liều lượng được khớp bằng sự phân tích bốn thông số, với lôgarit của nồng độ hợp chất đóng vai trò là trục hoành và tỷ lệ ức chế đóng vai trò là trục tung, do đó tính toán IC_{50} (FIG. 2).

Bảng 2. Tác dụng ức chế của các hợp chất đối với sự tăng sinh của các tế bào RS4;11

Hợp chất	Tế bào RS4;11	Hợp chất	Tế bào RS4;11
	$IC_{50}(nM)$		$IC_{50}(nM)$
1-1	2,3	31-1	3,0
6-1	2,4	35-1	9,6
7-1	4,6	38-1	6,6
8-1	2,5	42-1	6,8
9-1	2,7	43-1	1,9
10-1	5,6	48-1	1,4
11-1	2,5	50-1	4,3
12-1	1,7	51-1	1,1
13-1	8,1	52-1	0,9
14-1	8,6	57-1	2,3
15-1	7,2	58-1	5,3

Hợp chất	Tế bào RS4;11	Hợp chất	Tế bào RS4;11
	IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)
16-1	7,8	59-1	1,0
17-1	2,9	60-1	1,3
18-1	4,3	61-1	3,2
19-1	3,5	62-1	4,1
20-1	3,9	63-1	1,4
21-1	4,1	65-1	1,8
23-1	10	66-1	3,3
28-1	3,0	67-1	0,8
29-1	1,3	71-1	6,1
74-1	6,9	73-1	1,5
75-1	3,9		

Ví dụ thử nghiệm 3: Độ ổn định *in vitro* trong vi lập thể gan

300 μ L hệ thống ủ cuối chứa 30 μ L các vi lập thể gan (nồng độ protein: 5 mg/mL), 30 μ L NADPH + MgCl₂, 3 μ L hợp chất thử nghiệm (trong axetonitril), và 237 μ L đệm PBS (pH 7,4), trong đó phần trăm của dung môi hữu cơ (axetonitril) là 1% (tỷ lệ thể tích). Chuẩn bị các mẫu lặp lại 2 lần cho mỗi loài (chuột nhà, chuột cống và con người) và mỗi mẫu là 0,3 mL. Mỗi ống mà đã được bổ sung với 270 μ L dung dịch trộn của cơ chất và enzym, và NADPH, sau khi được ủ trước ở 37 °C trong 5 phút, được bổ sung

với 30 μL NADPH + MgCl_2 và trộn. Sau đó lấy hỗn hợp ở 0 phút, 15 phút, 30 phút và 60 phút, và bổ sung với 300 μL axetonitril băng chứa chất chuẩn nội để kết thúc phản ứng.

Bổ sung 50 μL mẫu ủ với 300 μL axetonitril băng chứa chất chuẩn nội (diazepam 20 ng/mL) để kết tủa, xoáy trong 5 phút, và ly tâm (13,000 rpm, 20 °C) trong 10 phút. Lấy 70 μL dịch nổi và pha loãng với 70 μL nước siêu tinh khiết. Sau khi trộn đều, bơm 1 μL mẫu thu được để phân tích. Các thông số về việc loại bỏ các hợp chất trong vi lập thể gan ở người chuột cống và chuột nhà được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3: Độ ổn định trao đổi chất *in vitro* của các hợp chất trong vi lập thể gan (1 μM)

Số của hợp chất	Chuột nhà	Chuột cống	Người
	Hàm lượng còn lại sau 60 phút (%)	Hàm lượng còn lại sau 60 phút 60 min (%)	Hàm lượng còn lại sau 60 phút (%)
1-1	78,9%	88,4%	70,8%
6-1	65,3%	61,2%	65,9%
8-1	73,9%	90,9%	86,3%
9-1	55,7%	101,7%	69,8%
10-1	30,1%	69,9%	78,0%
11-1	62,9%	66,3%	67,4%
12-1	93,4%	80,2%	91,3%

Ví dụ thử nghiệm 4: Dược động học *in vivo*

4.1 Dược động học ở chuột cống

Chia nhóm ngẫu nhiên các chuột SD nặng 180-220 g với 3 con chuột mỗi nhóm sau 3-5 ngày nuôi thích nghi, và cho dùng trong dạ dày với hợp chất **1-1** và **8-1** với liều lượng 5 mg/kg.

Các động vật được thử nghiệm (chuột SD) được cho nhịn ăn trong 12 giờ trước khi dùng và cho ăn 4 giờ sau khi dùng, và cho uống nước tự do trước, sau và trong khi thử nghiệm.

Sau khi dùng trong dạ dày, thu thập khoảng 0,2 mL máu từ ổ mắt ở 0 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ và 24 giờ, và sau khi chống đông bằng EDTA-K2, chuyển mẫu máu vào máy ly tâm trong 30 phút, và ly tâm ở 4000 rpm trong 10 phút ở 4 °C để tách huyết tương. Thu tất cả các mẫu huyết tương và bảo quản ngay lập tức ở -20 °C để thử nghiệm.

Bổ sung 50 µL mẫu huyết tương để thử nghiệm với 300 µL dung dịch axetonitril chứa chất chuẩn nội (20 mg/mL diazepam), lắc và trộn đều trong 5 phút, và ly tâm ở 13,000 rpm trong 10 phút. Lấy 75 µL dịch nổi và pha loãng bằng 75 µL nước siêu tinh khiết. Sau khi trộn đều, lấy 2 µL mẫu thu được để xác định LC/MS/MS, và ghi lại sắc ký đồ.

Tiếp xúc đường miệng với các hợp chất được bộc lộ ở đây được đánh giá bằng các thử nghiệm dược động học *in vivo* ở chuột. Các thông số dược động học đối với các hợp chất được khớp sử dụng phần mềm DAS3.2.5 trong bảng dưới đây.

Dữ liệu dược động học của các hợp chất **1-1** và **8-1** được thể hiện trong bảng 4-1 dưới đây.

Bảng 4-1. Các thông số dược động học đối với các hợp chất

Thông số PK	1-1 IG 5mg/kg	8-1 IG 5mg/kg
T _{max} (giờ)	4,00±0,00	4,00±0,00

$C_{\max}$ (ng/mL)	378±83,5	739±226
AUC(0-24 giờ) (ng*giờ/mL)	3705±848	5973±2021
AUC(0-∞) (ng*giờ/mL)	4456±1335	6558±1805
$t_{1/2}$ (giờ)	8,73±0,31	7,62±2,78
MRT(0-t) (giờ)	8,95±4,99	7,35±0,45

4.2 Dược động học ở chó beagle

3 con chó beagle đực nặng 9-12 kg được dùng trong ruột với các hợp chất thử nghiệm với liều lượng 2,5 mg/kg sau khi nuôi thích nghi trong một khoảng thời gian.

Các động vật được thử nghiệm (chó beagle đực) được cho nhịn ăn trong 12 giờ trước khi dùng và cho ăn 4 giờ sau khi dùng, và cho uống nước tự do trước, sau và trong khi thử nghiệm.

Sau khi dùng trong dạ dày, thu thập khoảng 0,5 mL máu từ tĩnh mạch chi trước ở 0,25 giờ (15 phút), 0,5 giờ (30 phút), 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 48 giờ và 72 giờ, và đặt trong ống EDTA-K2. Chuyển mẫu máu vào máy ly tâm trong 30 phút, và ly tâm ở 4000 rpm trong 10 phút ở 4 °C để tách huyết tương. Thu tất cả các mẫu huyết tương và bảo quản ngay lập tức ở -20 °C để thử nghiệm.

Bổ sung 50 µL mẫu huyết tương để thử nghiệm với 300 µL dung dịch axetonitril chứa chất chuẩn nội (20 mg/mL diazepam), lắc và trộn đều trong 5 phút, và ly tâm ở 13,000 rpm trong 10 phút. Lấy 75 µL dịch nổi và pha loãng bằng 75 µL nước siêu tinh khiết. Sau khi trộn đều, lấy 2 µL mẫu thu được để xác định LC/MS/MS, và ghi lại sắc ký đồ.

Tiếp xúc đường miệng của các hợp chất được bộc lộ ở đây được đánh giá bằng các thử nghiệm dược động học *in vivo* ở chó beagle. Các thông số dược động học đối với các hợp chất được khớp sử dụng phần mềm DAS3.2.5 trong bảng 4-2 dưới đây.

Bảng 4-2. Các thông số dược động học đối với các hợp chất ở chó beagle

Hợp chất thử nghiệm	8-1
Liều lượng	2,5mg/kg
T _{1/2} (giờ)	19,47±1,64
T _{max} (giờ)	3,33±1,16
C _{max} (ng/mL)	1429±769
AUC _{0-72h} (giờ *ng/mL)	26269±13586
AUC _{0-∞} (giờ *ng/mL)	27692±14182
MRT _{last} (giờ)	17,2±1,62

Ví dụ thử nghiệm 5: Dược động học của các hợp chất trong mô hình ghép ngoại lai dưới da RS4;11 bệnh bạch cầu tế bào B ở người

Chuột NOD/SCID, cái, 9-10 tuần tuổi (tuổi sau khi ghép tế bào khối u), trọng lượng cơ thể 16,3-22,0 g, mua từ Beijing AniKeeper Biotech Co., Ltd.; số giấy phép sản xuất: SCXK (Jing) 2017-0006, và số chứng nhận động vật: 11402400013155. Môi trường nuôi: cấp độ SPF. Chuột được ghép dưới da ở mặt lưng trước bên phải với 1×10^7 RS4;11 tế bào. Ngày ghép được xác định như ngày 0. Khi thể tích khối u trung bình là 240 mm³, chuột được chia nhóm ngẫu nhiên theo kích thước khối u. Quá trình dùng được thực hiện như trong bảng 5 dưới đây.

Bảng 5. Đường dùng, liều dùng, phác đồ dùng cho mô hình ghép ngoại lai dưới da RS4;11 bệnh bạch cầu tế bào B ở người

Nhóm	n	Nhóm dùng	Liều lượng	Đường	Thời gian
------	---	-----------	------------	-------	-----------

			(mg/kg)	dùng	dùng
1	6	Dung môi		Đường uống	Một liều
2	6	1-1	25	Đường uống	Một liều
3	6	1-1	50	Đường uống	Một liều
4	6	8-1	25	Đường uống	Một liều

Lưu ý: n: số lượng động vật; thể tích dùng là 10 μ L/g.

Các triệu chứng lâm sàng quan sát được trong quá trình thí nghiệm được ghi lại trong dữ liệu thô. Công thức tính thể tích khối u: Thể tích khối u (mm^3) = $1/2 \times (a \times b^2)$ (trong đó a đại diện cho đường kính dài và b đại diện cho đường kính ngắn). Dữ liệu được thu thập bằng cách sử dụng phần mềm StudyDirector™ (phiên bản số 3.1.399.19, nhà cung cấp: Studylog System, Inc., S.San Francisco, CA, USA) trong thí nghiệm, bao gồm các phép đo đường kính dài và ngắn của khối u và kết quả cân của động vật. Dữ liệu thô thu được từ cân và thước cặp được nhập trực tiếp vào phần mềm, và mọi thay đổi trong dữ liệu đều được ghi lại. Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối (T/C%) dùng để chỉ phần trăm thể tích khối u hoặc trọng lượng khối u tương đối của nhóm điều trị và nhóm đối chứng tại thời điểm nhất định. Công thức tính như sau:

$T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : RTV trung bình cho nhóm điều trị; C_{RTV} : RTV trung bình cho nhóm đối chứng dung môi; $RTV = V_t / V_0$, trong đó V_0 là thể tích khối u của động vật khi chia nhóm, và V_t là thể tích khối u của động vật sau khi điều trị).

Tỷ lệ ức chế sự phát triển khối u (TGI%) được tính theo công thức sau đây: $TGI\% = (1 - T/C) \times 100\%$. (T và C là thể tích khối u tương đối (RTV - relative tumor volume) hoặc trọng lượng khối u (TW - tumor weight) tại thời điểm cụ thể lần lượt đối với nhóm điều trị và nhóm đối chứng).

Tất cả các kết quả thí nghiệm được biểu thị dưới dạng thể tích khối u trung bình $\pm$ SEM (sai số chuẩn của giá trị trung bình). Thể tích khối u tương đối của nhóm điều trị được so sánh với thể tích khối u của nhóm đối chứng về bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào bằng phương pháp kiểm định T mẫu độc lập. Tất cả dữ liệu đã được phân tích bằng cách sử dụng SPSS 18.0. $p < 0.05$ được xác định là có sự khác biệt đáng kể. Kết quả được hiển thị trong bảng 6.

Bảng 6. Dược động học cho mỗi nhóm của mô hình dưới da RS4;11 bệnh bạch cầu tế bào B ở người

Ngày 17 sau khi kết thúc quá trình dùng						
Nhóm thử nghiệm	Liều	Thể tích khối u ($\bar{x} \pm S$)	Thể tích khối u tương đối ($\bar{x} \pm S$)	TGI (%)	T/C (%)	Giá trị p (so với nhóm đối chứng)
	lượng mg/kg					
Nhóm đối chứng dung môi		2086,72±368,80	8,51±1,21			
1-1	25	1024,97±160,59	4,39±0,83	48,5	51,5	0,35
1-1	50	465,78±95,68	1,92±0,36	77,5	22,5	<0,001
8-1	25	600,39±32,88	2,54±0,19	70,2	29,8	<0,001

Lưu ý: 1. Dữ liệu được biểu thị dưới dạng "giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn";

2. $T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$; $TGI\% = (1 - T/C) \times 100\%$.

Ví dụ thử nghiệm 6: Thí nghiệm độc tính tiêu cầu ở người (Thử nghiệm hoạt động của Caspaza-3)

Thu 10 mL máu toàn phần ở người sử dụng ống chống đông máu heparin natri, trộn đều bằng cách đảo ngược, và ly tâm ở 90 g trong 10 phút. Thu dịch nổi và ly tâm ở 1950 g trong 10 phút. Loại bỏ dịch nổi, làm lơ lửng lại phần lắng trong 4 mL PBS, và ly tâm

ở 1190 g trong 5 phút, và lặp lại quy trình một lần nữa. Loại bỏ dịch nổi, làm lơ lửng lại tiểu cầu trong PBS và điều chỉnh đến mật độ $2-3 \times 10^8$ tế bào/mL. Gây mầm tế bào vào đĩa 96 giếng với mật độ $2-3 \times 10^7$ tế bào/mL và 100 μL /giếng. Bổ sung 50 μL đệm đối chứng vào mỗi giếng đối chứng âm, và bổ sung 50 μL hợp chất với nồng độ tương ứng vài mỗi giếng hợp chất, sao cho nồng độ cuối của hợp chất là 2,5 μM , 2 μM , 1 μM hoặc 0,5 μM , tiếp theo là ủ trong tủ ủ ở 37 °C trong 90 phút. Chuyển lần lượt các chất lỏng trong đĩa 96 giếng vào các ống ly tâm 1,5 mL. Ly tâm các ống ở 4 °C và 6000 g trong 5 phút, và được đặt trên đá để sử dụng sau này sau khi loại bỏ dịch nổi phía trên. Pha loãng đệm ly giải $5\times$ thành đệm ly giải $1\times$ bằng nước trong bộ kit, và bổ sung dung dịch hỗn hợp ức chế proteaza với tỷ lệ 1:200 để tạo ra hỗn hợp ly giải để sử dụng sau này. Bổ sung 40 μL hỗn hợp ly giải vào mỗi ống ly tâm, và làm lơ lửng lại tiểu cầu ở đáy ống sử dụng pipette. Thể huyền phù này được ly giải trên đá trong 15-20 phút và ly tâm ở 4 °C và 14,000 g trong 10 phút. Đóng gói phụ mẫu để sử dụng sau này. Pha loãng đệm phân tích $10\times$ thành đệm phân tích $1\times$ bằng nước trong bộ kit, và bổ sung cơ chất Ac-DEVD-AMC với tỷ lệ 1:600 để tạo ra hỗn hợp phản ứng. Bổ sung 5 μL đệm phân tích và 40 μL hỗn hợp phản ứng vào mỗi giếng đối chứng trống. Bổ sung 5 μL chất ly giải tiểu cầu đối chứng và 40 μL hỗn hợp vào mỗi giếng đối chứng âm. Bổ sung 5 μL chất ly giải tiểu cầu và 40 μL hỗn hợp phản ứng vào mỗi giếng hợp chất. Trong quy trình này, bổ sung 40 μL hỗn hợp phản ứng cuối cùng. Trộn nhẹ nhàng hỗn hợp thu được, và đọc đĩa bằng máy PE Envision multi-functional microplate reader (kích thích: 360 nm, phát xạ: 460 nm) 10 phút một lần trong 6 lần. Xác định hoạt động của Caspaza-3 dựa trên cường độ huỳnh quang AMC được giải phóng, đó là độ dốc của đường được khớp mà mỗi giếng tương ứng đại diện cho hoạt động của Caspaza (tất cả dữ liệu đã được chuẩn hóa và tham chiếu là ABT-199). Kết quả được hiển thị trong bảng 7-8.

Bảng 7. Tác dụng của các hợp chất đối với hoạt động của Caspaza-3 tiểu cầu ở người

Hợp chất	Độ độc		Hợp chất	Độ độc	
	Nồng độ hợp chất 2,5 μ M	Nồng độ hợp chất 1 μ M		Nồng độ hợp chất 2,5 μ M	Nồng độ hợp chất 1 μ M
Đối chứng âm	0,03	0,04	17-1	0,43	0,48
1-1	0,28	0,67	18-1	0,46	0,31
6-1	0,22	0,45	19-1	0,18	0,12
8-1	0,94	0,59	20-1	0,71	0,37
7-1	0,67	0,48			

Lưu ý: Dữ liệu đã được chuẩn hóa.

Bảng 8. Tác dụng của các hợp chất đối với hoạt động của Caspaza-3 tiểu cầu ở người

Hợp chất	Độ độc		Hợp chất	Độ độc	
	Nồng độ hợp chất 0,5 μ M	Nồng độ hợp chất 2 μ M		Nồng độ hợp chất 0,5 μ M	Nồng độ hợp chất 2 μ M
Negative	0,15	0,09	43-1	0,19	0,09
11-1	0,42	0,57	57-1	0,08	0,04
12-1	0,27	0,33	65-1	0,44	0,43

28-1	0,04	0,03			
------	------	------	--	--	--

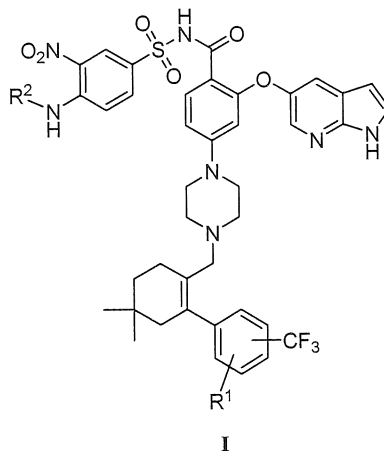
Lưu ý: Dữ liệu đã được chuẩn hóa.

Tham khảo chéo đến các đơn liên quan

Sáng chế yêu cầu hưởng quyền ưu tiên và lợi ích đối với Đơn đăng ký sáng chế số 201811268572.2 đã được nộp cho Cục sở hữu trí tuệ Quốc gia Trung Quốc ngày 29 tháng 03 năm 2019, và Đơn đăng ký sáng chế số 201910933513.0 đã được nộp cho Cục sở hữu trí tuệ Quốc gia Trung Quốc ngày 29 tháng 09 năm 2019, nội dung của mỗi đơn được đưa vào đây bằng cách tham chiếu toàn bộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó,



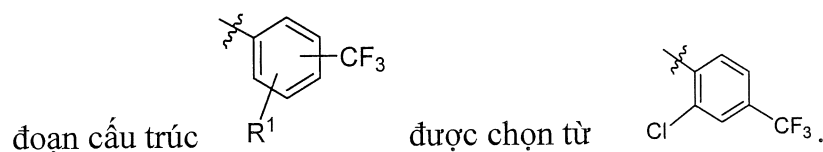
trong đó,

R^1 được chọn từ clo;

R^2 được chọn từ $-(CH_2)_n-R^3$, trong đó n được chọn từ 1, 2 và 3;

R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, C_{3-4} xycloalkyl, $-COR^a$, $-SO_2R^b$, $-COOC_{1-6}$ alkyl, và C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng halogen;

mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, heteroxycloalkyl 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng halogen, $-CN$, $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $-NHC_{1-6} \text{ alkyl}$ hoặc $-OC_{1-6} \text{ alkyl}$; và



2. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R^2 được chọn từ $-(CH_2)_n-R^3$, trong đó n được chọn từ 1 và 2.

3. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R^2 được chọn từ $-(CH_2)_n-R^3$, trong đó n là 1.

4. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl

5-6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm ở nguyên tử N của vòng.

5. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, $-COR^a$, $-SO_2R^b$, $-COOC_{1-4}$ alkyl, và C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bằng halogen.

6. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, heteroxycloalkyl 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bằng halogen, $-CN$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-NHC_{1-4} \text{ alkyl}$ hoặc $-OC_{1-4} \text{ alkyl}$.

7. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 6, trong đó mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl và monooxaxyclobutyl, trong đó metyl hoặc etyl được thế tùy ý bằng flo, $-CN$, $-OCH_3$ hoặc $-N(CH_3)_2$.

8. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 7, trong đó mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, isopropyl, *tert*-butyl, triflometyl, pentaflöetyl, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$ và $-CH_2N(CH_3)_2$, xyclopropyl, xyclobutyl và monooxaxyclobutyl.

9. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 6, trong đó mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bằng $-OC_{1-4} \text{ alkyl}$.

10. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 9, trong đó mỗi R^a hoặc R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, và $-CH_2OCH_3$.

11. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ heteroxycloalkyl 5-6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl 5-6 cạnh được thế tùy ý bằng $-C(O)H$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-COCF_3$, $-COCH_2CN$, $-COCH_2OCH_3$, $-COCH_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2F_5$, metyl, etyl, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-C_2F_5$, tetrahydropyran, monooxaxyclobutan, $-SO_2$ -xyclopropan, $-CO$ -xyclopropan, $-CO$ -monooxaxyclobutan, $-SO_2$ -

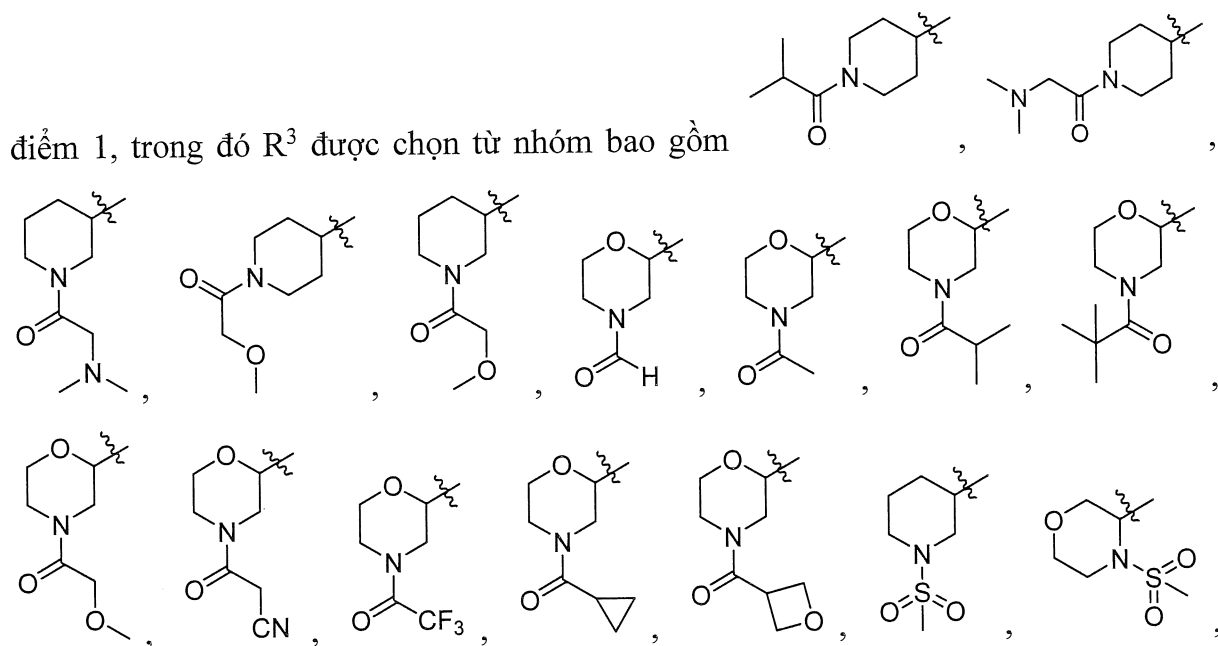
monooxacyclobutan, $-\text{SO}_2\text{-xyclobutan}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ hoặc $-\text{COOCH}_3$.

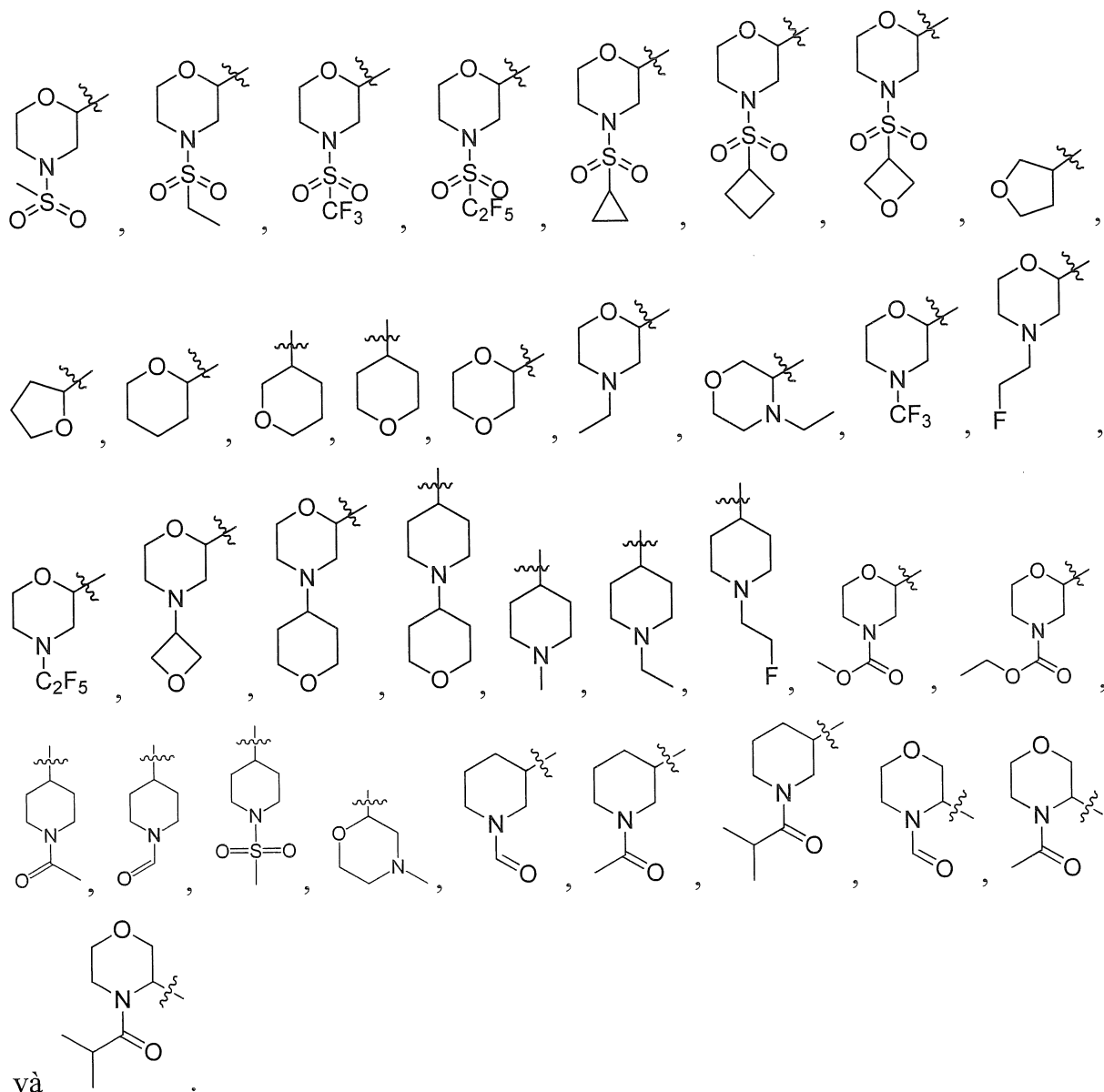
12. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 11, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, piperidin, mocpholin và dioxan, trong đó tetrahydropyran, piperidin, mocpholin hoặc dioxan được thế tùy ý bằng $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO-xyclopropan}$, $-\text{COCH}_2\text{CN}$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, metyl, etyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ hoặc $-\text{COOCH}_3$.

13. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 12, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, piperidin, mocpholin và dioxan, trong đó tetrahydropyran, piperidin, mocpholin hoặc dioxan được thế tùy ý bằng $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, metyl, etyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ hoặc $-\text{COOCH}_3$.

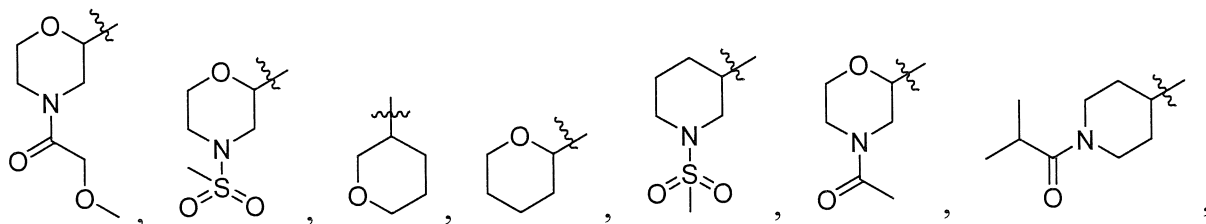
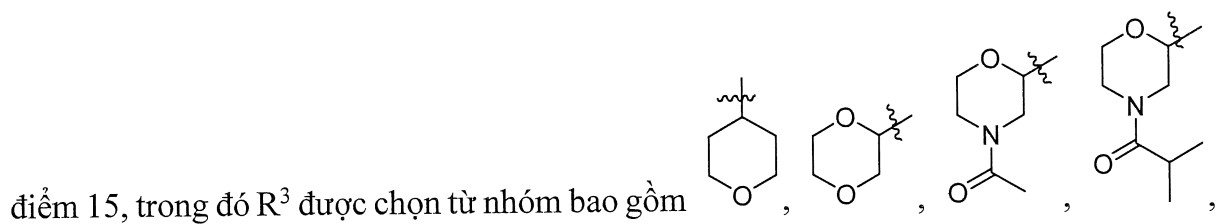
14. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 13, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, piperidin, mocpholin và dioxan, trong đó tetrahydropyran, piperidin, mocpholin hoặc dioxan được thế tùy ý bằng $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, etyl, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ hoặc $-\text{COOCH}_3$.

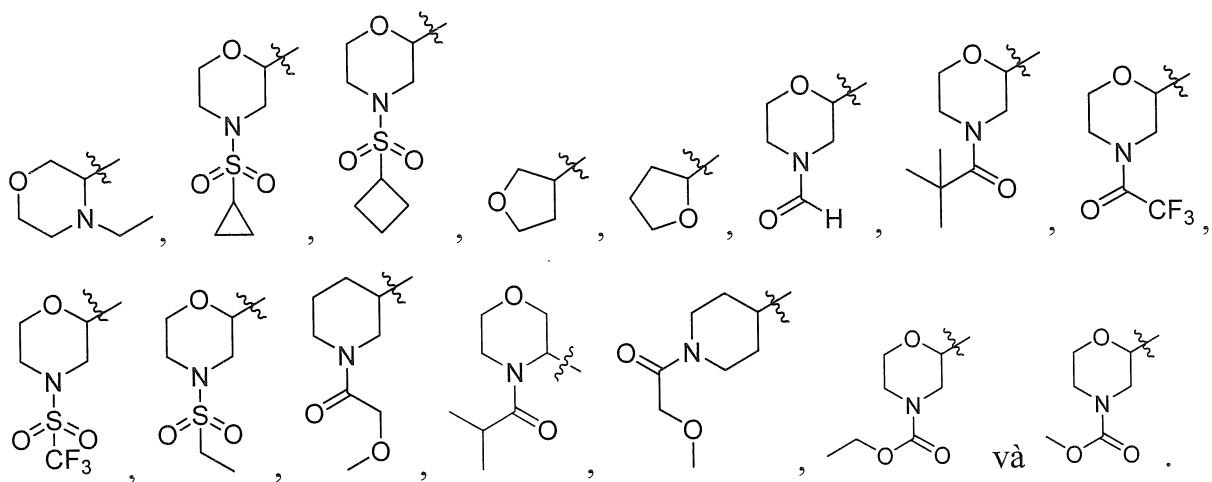
15. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo



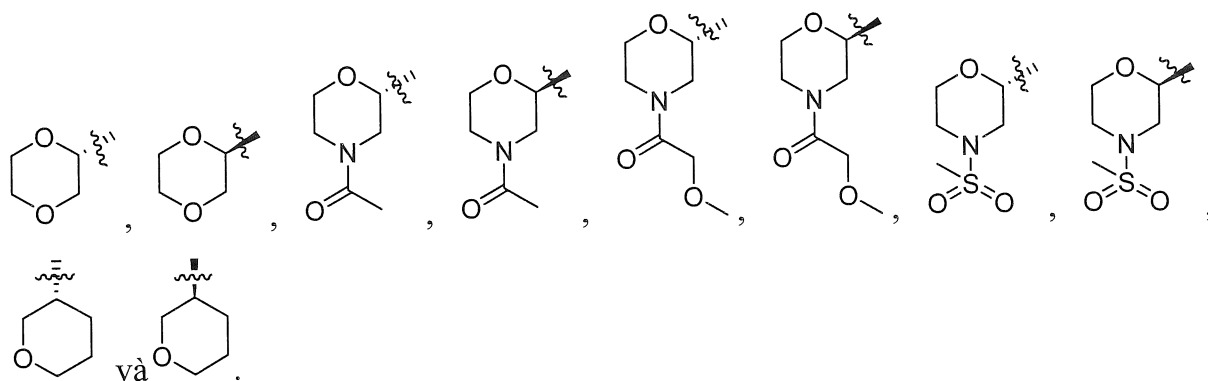


16. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dựng của nó theo

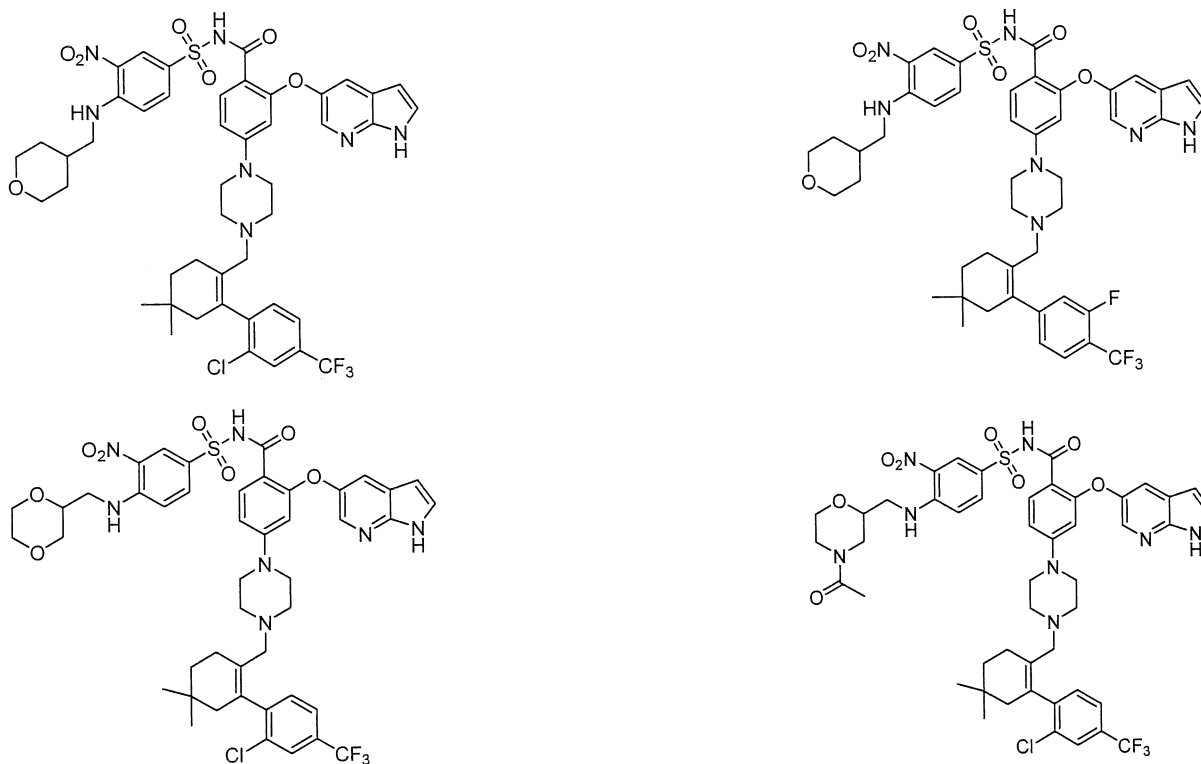


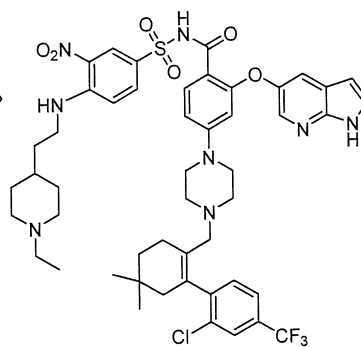
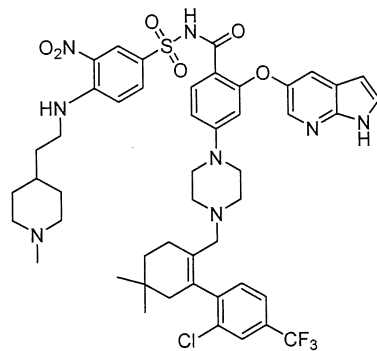
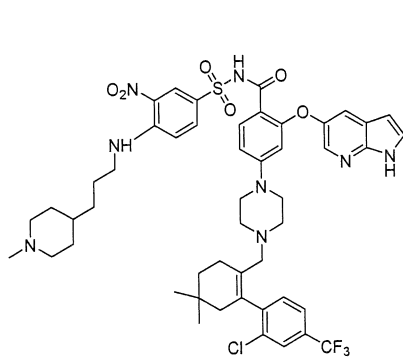
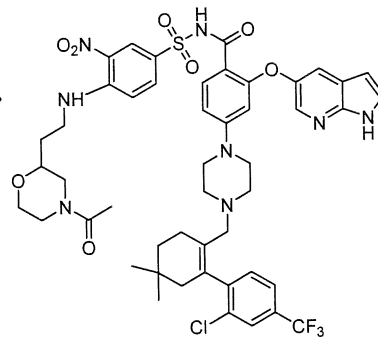
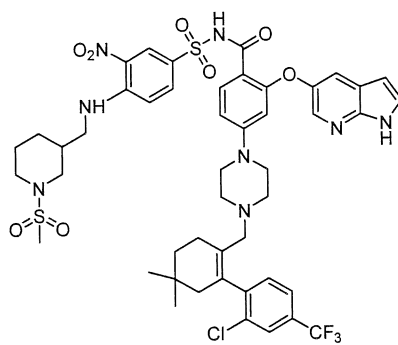
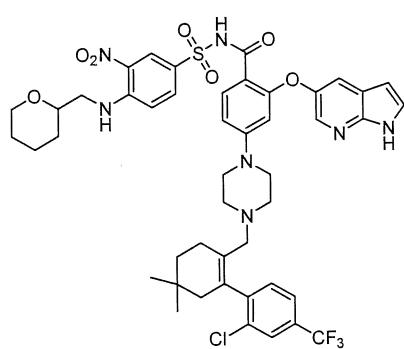
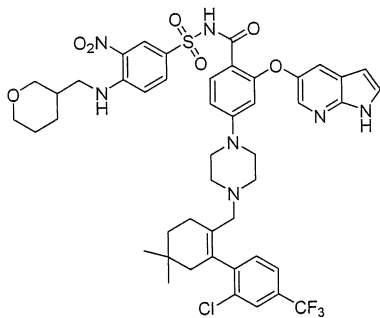
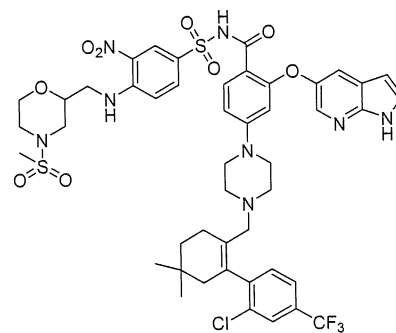
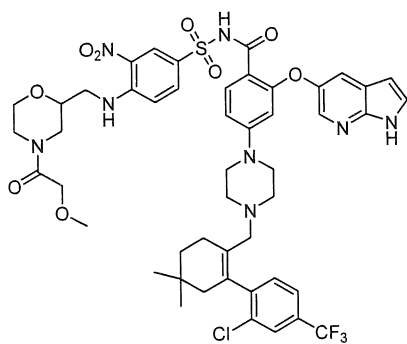
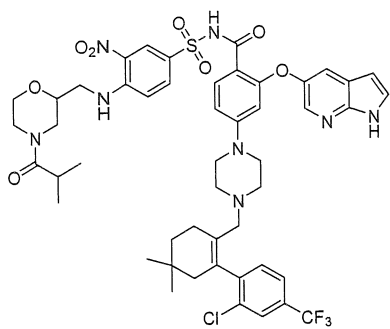


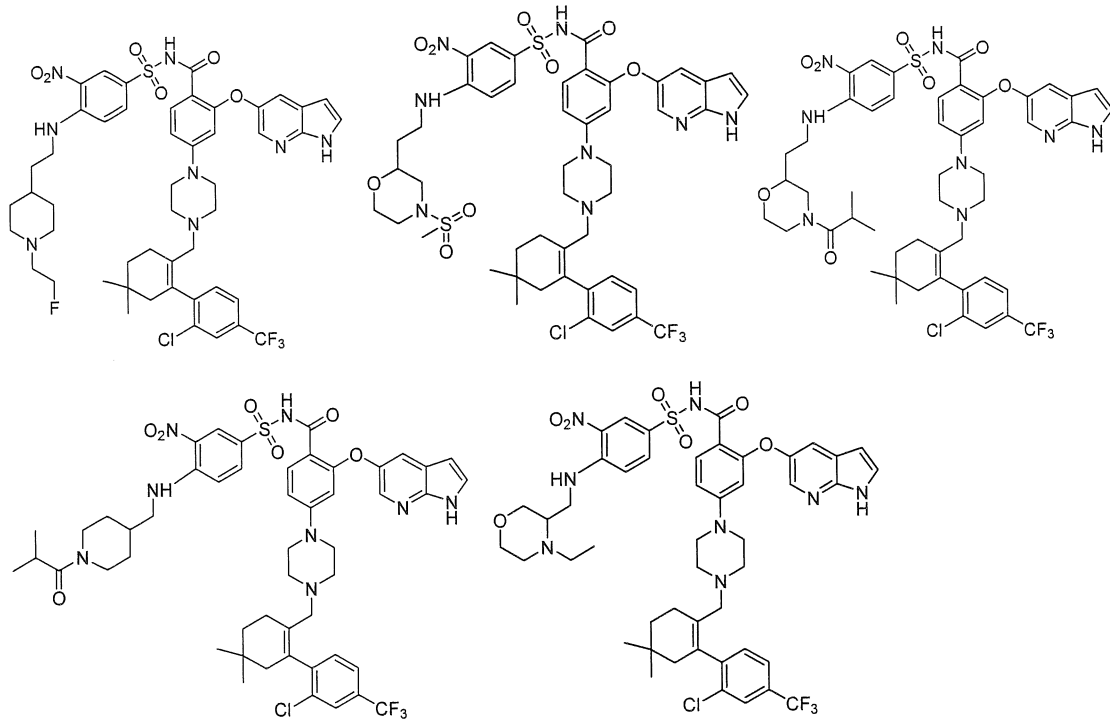
17. Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dùng của nó theo điểm 16, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm



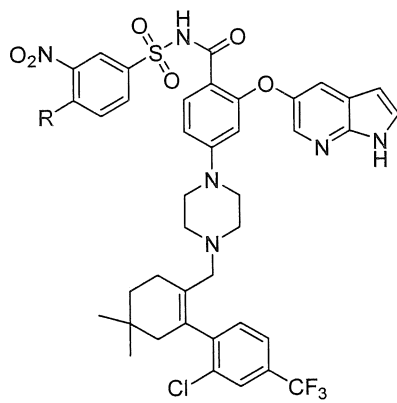
18. Hợp chất có các công thức sau, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dùng của chúng:



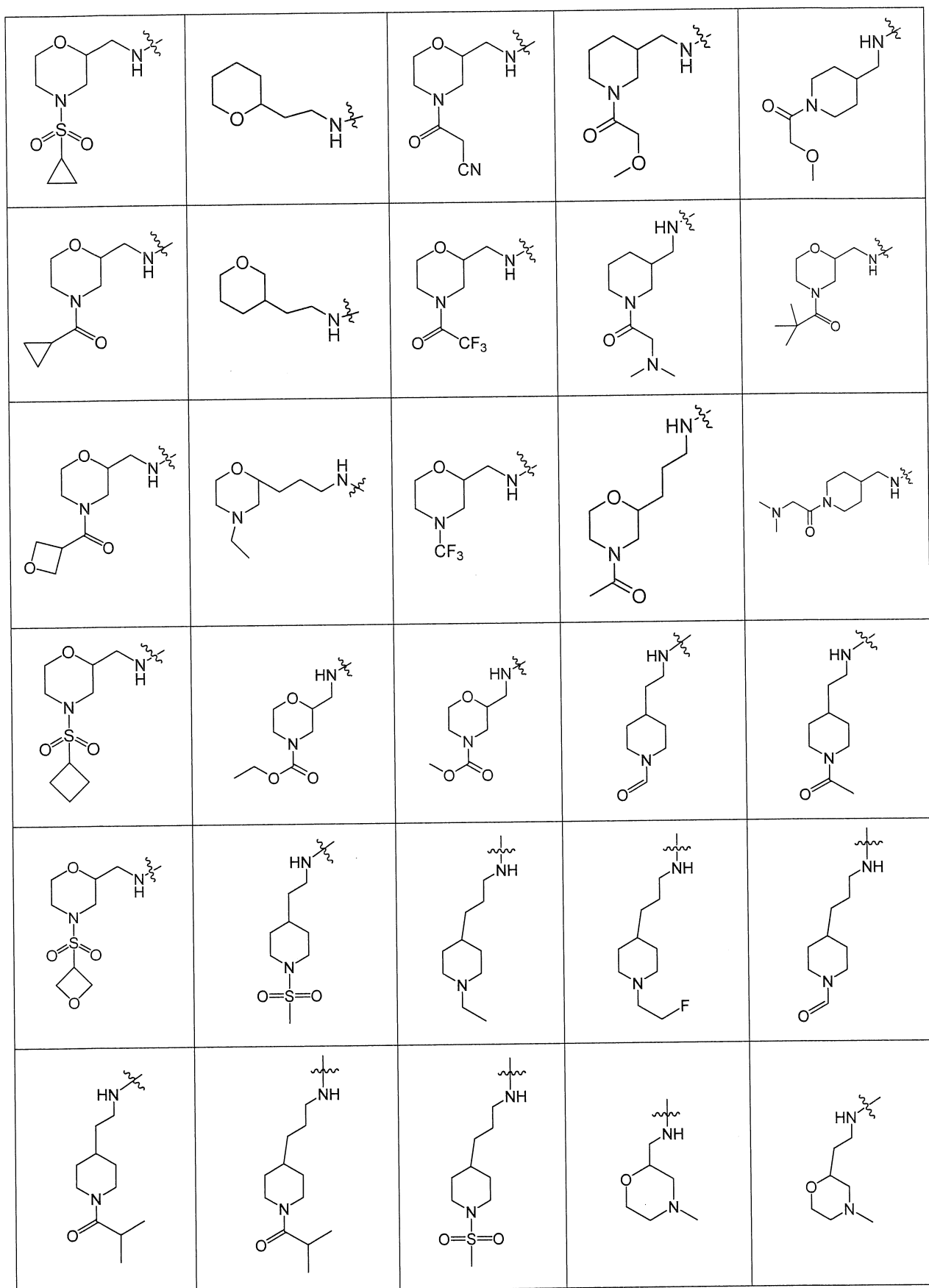




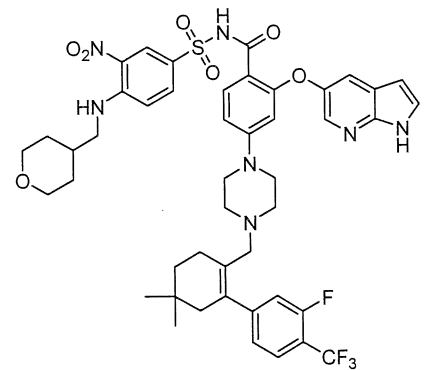
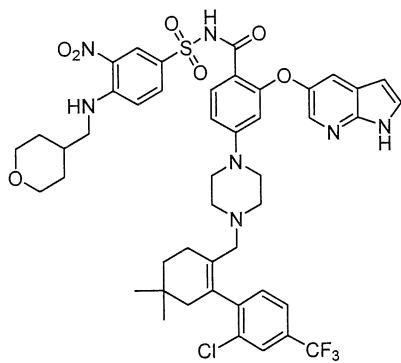
; hoặc hợp chất có công thức sau:

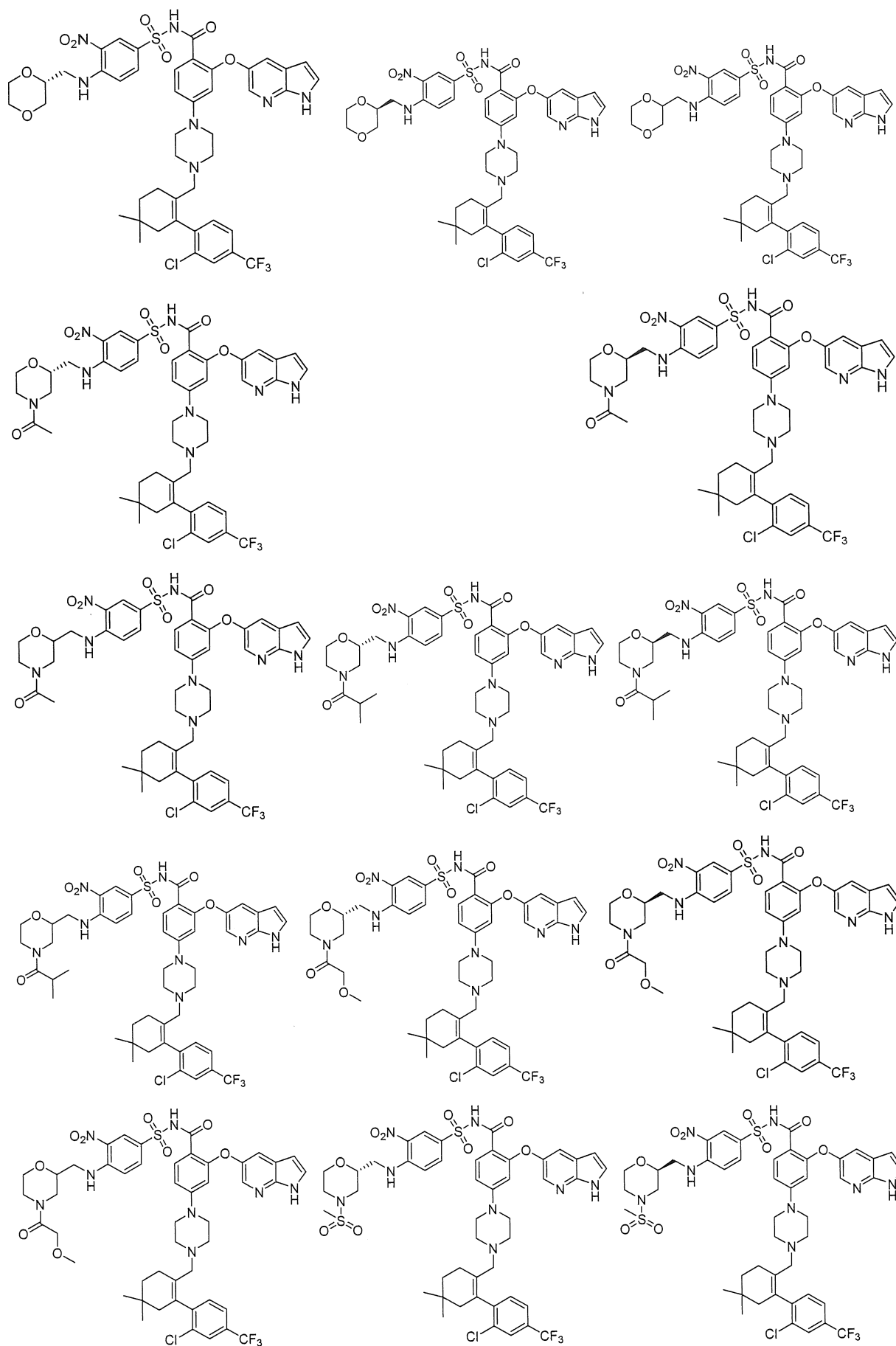


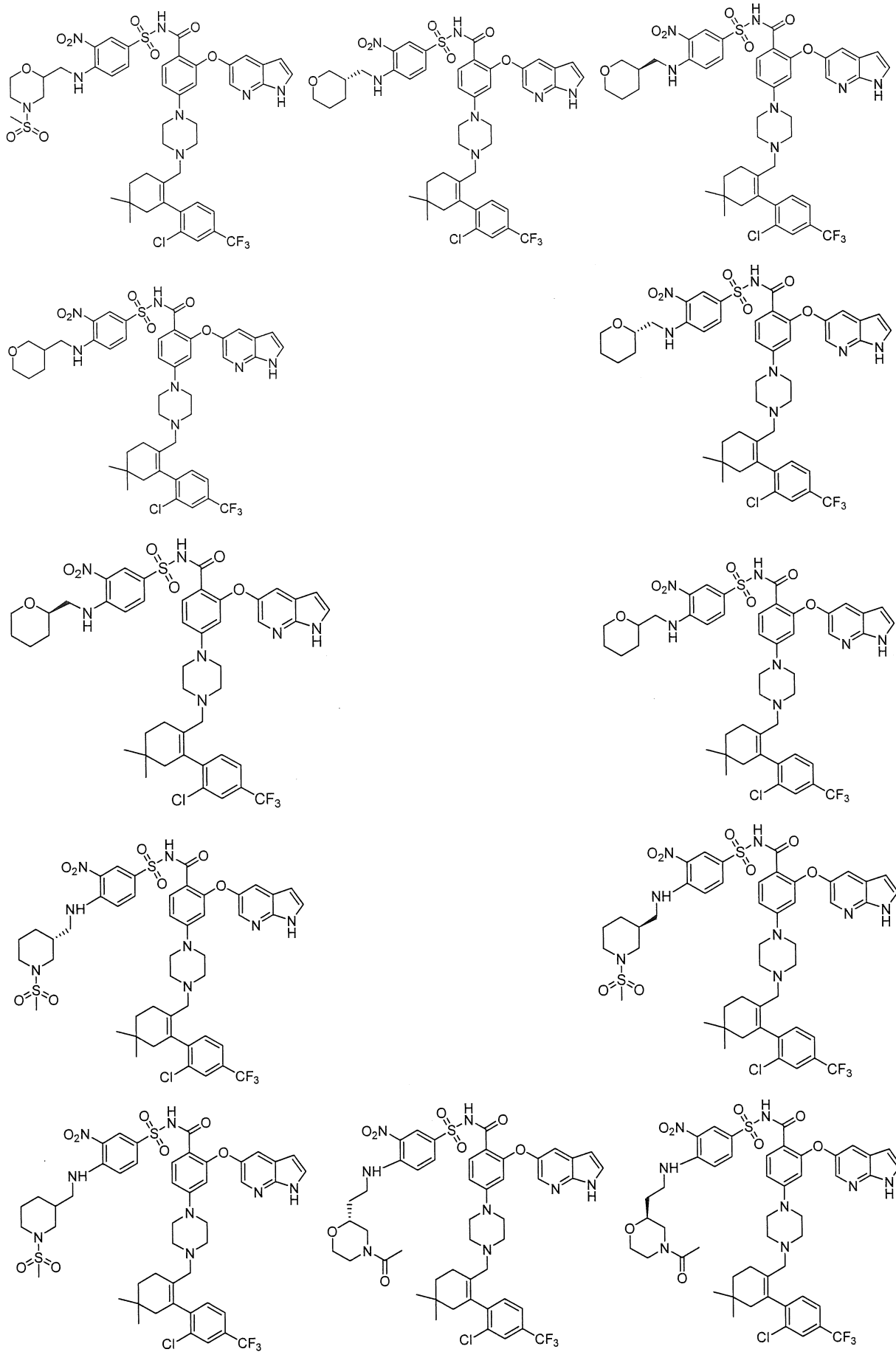
, trong đó R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:

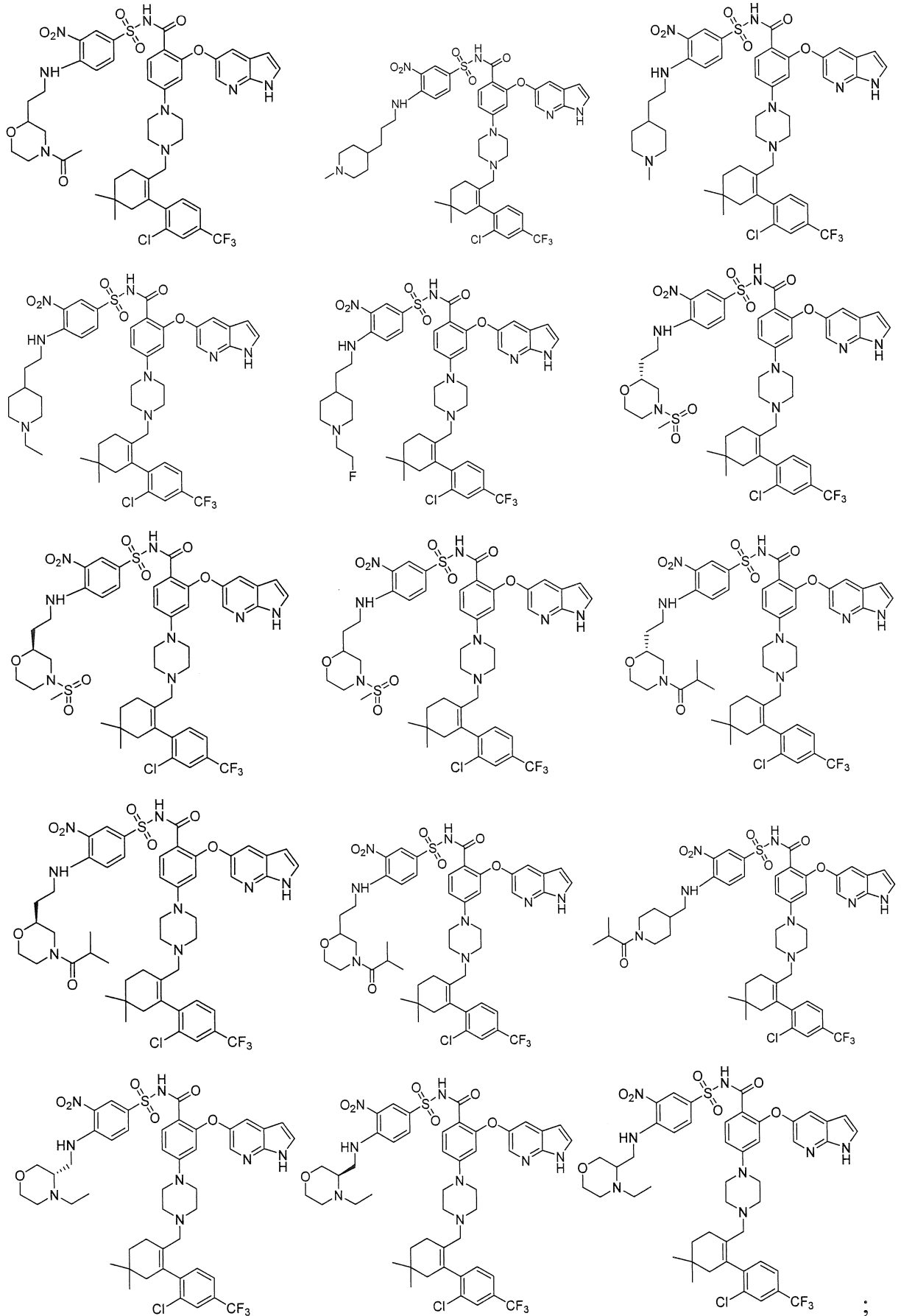


19. Hợp chất có các công thức sau hoặc muối được dùng của chúng:

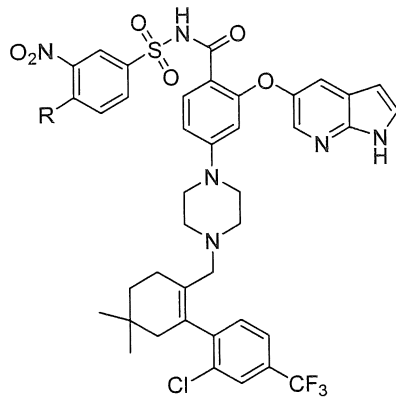




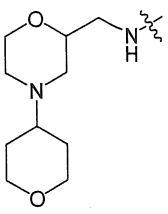
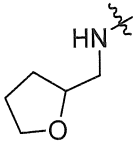
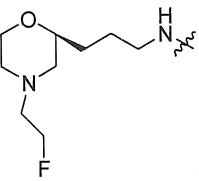
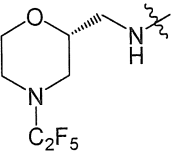
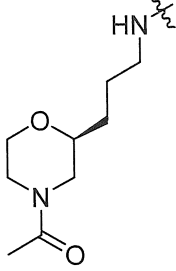
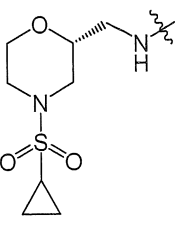
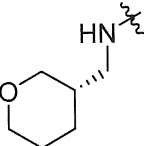
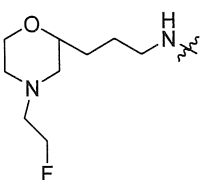
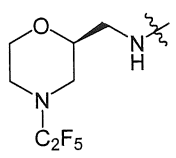
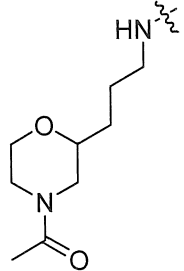
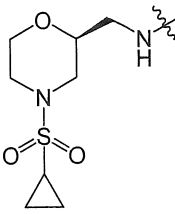
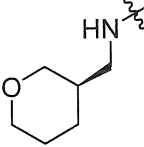
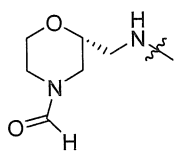
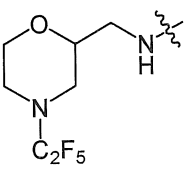
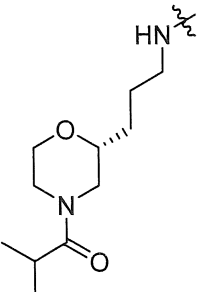
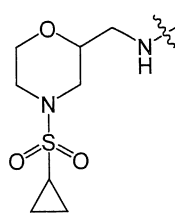
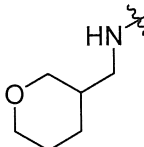
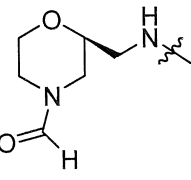
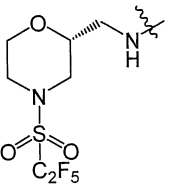
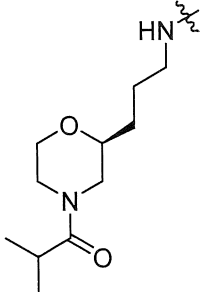
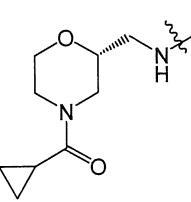
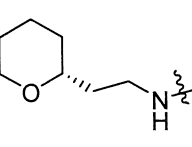
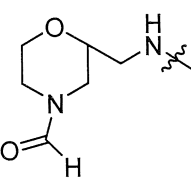
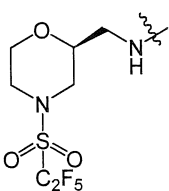
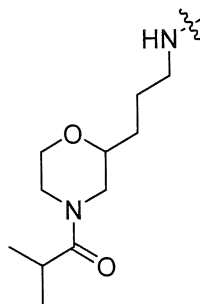


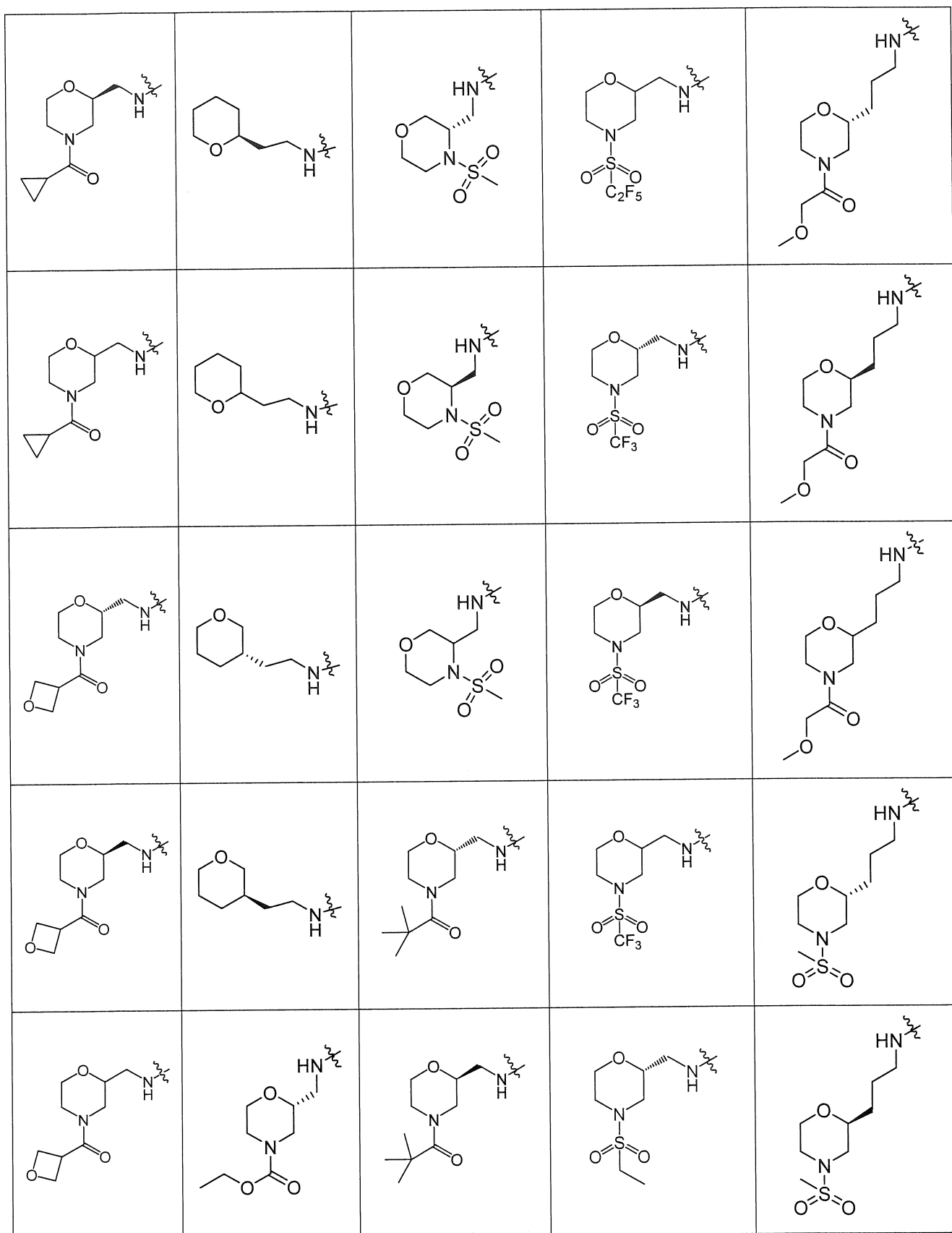


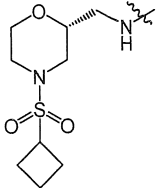
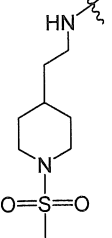
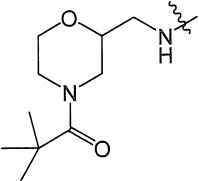
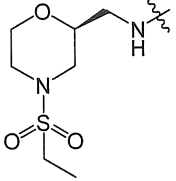
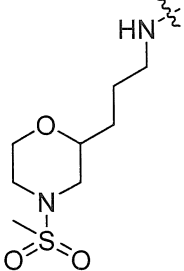
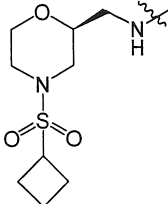
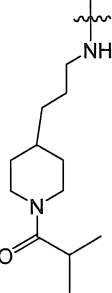
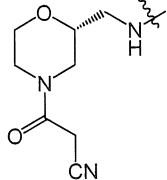
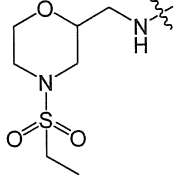
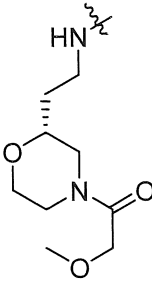
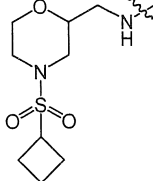
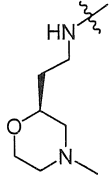
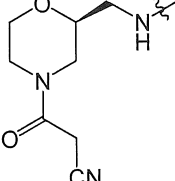
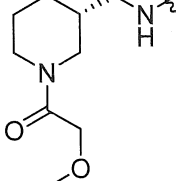
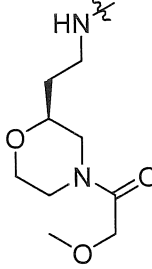
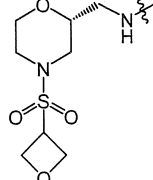
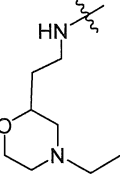
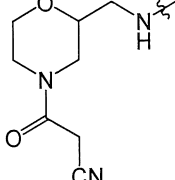
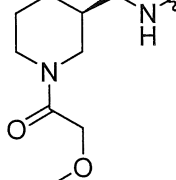
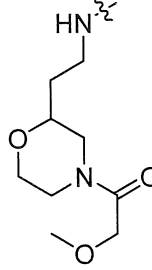
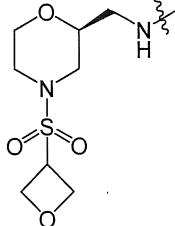
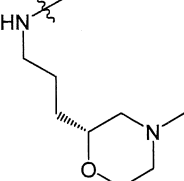
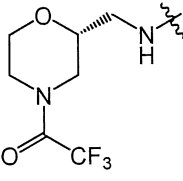
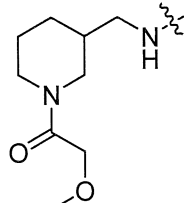
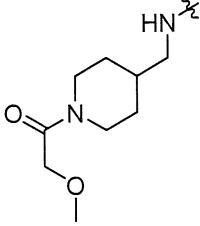
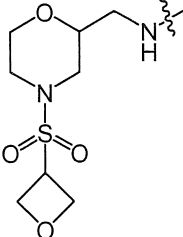
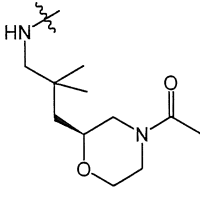
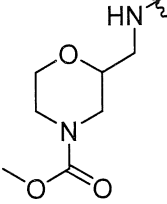
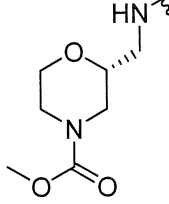
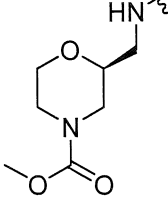
hoặc hợp chất có công thức sau:

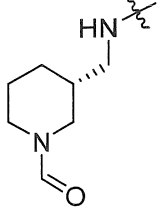
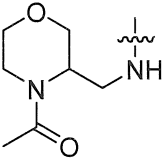
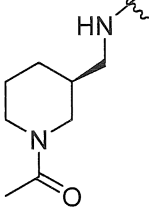
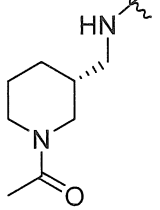
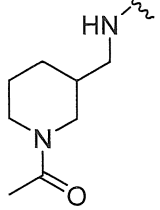
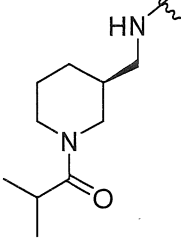
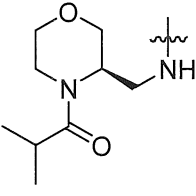
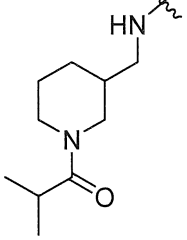
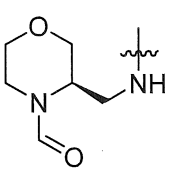
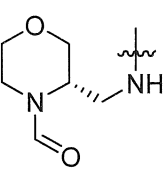


, trong đó R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



20. Dược phẩm chứa hợp chất, chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19.