



(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)



1-0049824

(51)^{2021.01} C07D 471/04; A61P 35/00; A61P 35/04; (13) B
A61P 43/00; A61K 31/4375; A61P 35/02

(21) 1-2022-04459

(22) 18/12/2020

(86) PCT/CN2020/137497 18/12/2020

(87) WO 2021/121367 24/06/2021

(30) PCT/CN2019/126687 19/12/2019 CN; PCT/CN2020/070885 08/01/2020 CN;
PCT/CN2020/073723 22/01/2020 CN; PCT/CN2020/078565 10/03/2020 CN

(45) 25/08/2025 449

(43) 26/12/2022 417A

(73) JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)

Unit 2, Building 5, BYBP, No. 88 Kechuang Street 6th, Business Development Area
Daxing, Beijing 101111, China

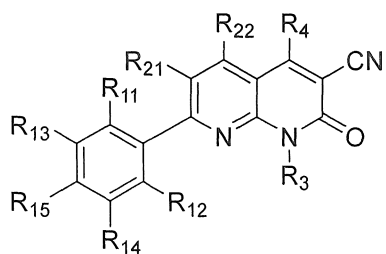
(72) LI, Amin (CN); LI, Sujing (CN); WANG, Peng (CN); DANG, Chaojie (CN); LIU,
Dan (CN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN ĐỘT BIẾN KRAS VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP
CHẤT NÀY

(21) 1-2022-04459

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế protein đột biến KRAS được trình bày dưới dạng công thức (I), chế phẩm chứa chất ức chế này và việc sử dụng nó.



(I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế protein đột biến KRAS, chế phẩm chứa chất ức chế này và việc sử dụng chất ức chế này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

RAS là quần thể protein dạng cầu monome 189 axit amin (phân tử lượng 21 kDa) liên quan đến màng huyết tương và liên kết với GDP hoặc GTP, và RAS hoạt động như một công tắc phân tử. Khi RAS chứa GDP liên kết, thì nó ở vị trí tĩnh hoặc đóng và “bất hoạt”. Khi các tế bào được cho tiếp xúc với một số tác nhân kích thích thúc đẩy sinh trưởng, thì RAS được cảm ứng để trao đổi GDP liên kết của chúng đối với GTP. Trong trường hợp liên kết với GTP, RAS “được mở ra” và có khả năng tương tác với các protein khác (“đích xuôi dòng” của nó) và hoạt hóa các protein này. Bản thân protein RAS có khả năng cố hữu thấp trong việc thủy phân GTP ngược trở lại GDP, nhờ đó chuyển chính nó thành trạng thái đóng. Việc đóng RAS đòi hỏi protein ngoại sinh gọi là protein hoạt hóa GTPase (GAP) mà tương tác với RAS và làm tăng đáng kể sự chuyển hóa GTP thành GDP. Đột biến bất kỳ trong RAS mà ảnh hưởng đến khả năng của nó trong việc tương tác với GAP hoặc chuyển hóa GTP ngược lại thành GDP sẽ dẫn đến sự hoạt hóa protein kéo dài, và vì thế truyền đến tế bào để thông báo việc truyền tín hiệu tiếp tục phát triển và phân chia của nó. Do các tín hiệu này gây phát triển và phân chia tế bào, nên việc truyền tín hiệu RAS hoạt hóa quá mức có thể cuối cùng dẫn đến ung thư.

Về mặt cấu trúc, protein RAS chứa miền G chịu trách nhiệm về hoạt tính enzym hóa của RAS, liên kết guanin nucleotit và thủy phân (phản ứng GTPase). Nó cũng chứa đoạn kéo dài đầu tận C gọi là cát-xét CAAX, mà có thể được cải biến sau dịch mã và chịu trách nhiệm hướng đích protein đó đến màng. Miền G chứa vòng liên kết phosphat (vòng P). Vòng P là túi nucleotit liên kết trong protein, và đây là phần cứng của miền có các gốc axit amin bảo toàn cần thiết cho sự liên kết nucleotit và thủy phân (glyxin 12 và lysin 16). Miền G cũng chứa vùng gọi là vùng I chuyển

đổi (các gốc 30-40) và vùng II chuyển đổi (các gốc 60-76), cả hai vùng này đều là phần động của protein, do phần động này được chuyển hóa giữa trạng thái tĩnh và được nạp. Khả năng này thường được biểu hiện dưới dạng cơ chế “nạp lò xo”. Tương tác cơ bản là liên kết hydro tạo ra bởi threonin-35 và glyxin-60 với gamma-phosphat của GTP, mà duy trì cấu hình hoạt tính của vùng 1 chuyển đổi và vùng 2 chuyển đổi, một cách tương ứng. Sau khi thủy phân GTP và giải phóng phosphat, hai vùng này rời lỏng thành cấu hình GDP bất hoạt.

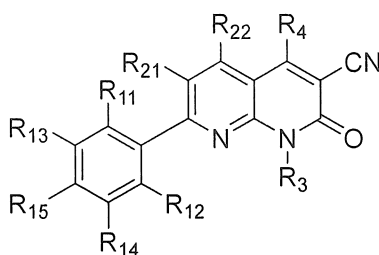
Các thành viên đáng lưu ý nhất của họ phụ RAS là HRAS, KRAS và NRAS, là chủ yếu liên quan đến nhiều loại bệnh ung thư. Đột biến của dạng đồng phân bất kỳ trong số ba dạng đồng phân chính của gen RAS (HRAS, NRAS hoặc KRAS) là một trong các sự kiện phổ biến nhất khi hình thành khối u ở người. Xấp xỉ 30% trong toàn bộ các loại khối u là khối u rắn ở người được phát hiện ra là mang một số đột biến trong gen RAS. Đáng lưu ý rằng các đột biến KRAS được phát hiện ra ở 25%-30% khối u. Ngược lại, tỷ lệ đột biến gây ung thư ở họ NRAS và HRAS lại thấp hơn nhiều (8% và 3%, một cách tương ứng). Đột biến KRAS phổ biến nhất được tìm thấy ở các gốc G12 và G13 trong vòng P cũng như ở gốc Q61.

G12C là đột biến gen KRAS xuất hiện nhiều nhất (glyxin-12 được gây đột biến thành cystein). Đột biến này được tìm thấy ở khoảng 13% trong các loại bệnh ung thư, khoảng 43% ở ung thư phổi, và gần như 100% ở đa polyp liên quan đến MYH (hội chứng ung thư ruột kết tuyến gia đình). Tuy nhiên, việc hướng đích gen này bằng các phân tử nhỏ vẫn đang là thử thách.

Vì thế, dù có các tiến bộ trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong bản chất kỹ thuật vẫn có nhu cầu về hợp chất cải thiện và phương pháp điều trị bệnh ung thư, chẳng hạn như bằng cách ức chế KRAS, HRAS hoặc NRAS. Sáng chế đáp ứng nhu cầu này và đem đến các lợi ích liên quan khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

Trong đó:

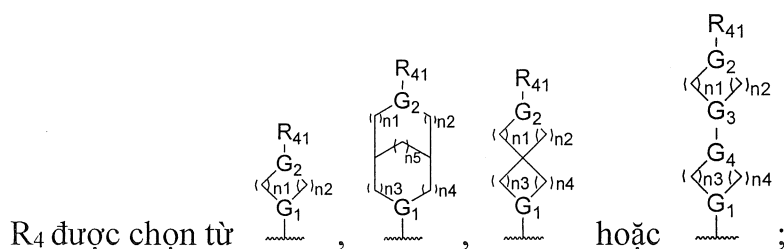
R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} hoặc R_{15} độc lập được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} hoặc R_{15} độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 (các) phần tử thế được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, oxo, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, S=O hoặc S(=O)₂;

R_{21} hoặc R_{22} độc lập được chọn từ hydro, halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_{21} hoặc R_{22} độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 (các) phần tử thế được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, oxo, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, S=O hoặc S(=O)₂;

R_3 được chọn từ $-C_{1-14}alkyl$, $-C_{2-14}alkenyl$, $-C_{2-14}alkynyl$, $-C_{6-10}aryl$, heteroaryl

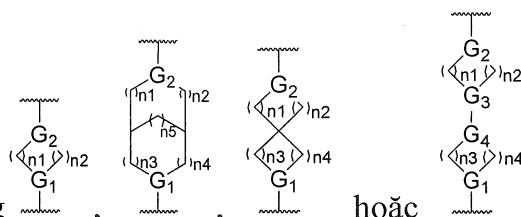
có 5 đến 10 cạnh, dị vòng có 3 đến 14 cạnh, $-C_{3-14}carboxyclic$,  hoặc , mỗi vòng C mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ $C_{3-14} carboxyclic$ hoặc vòng dị vòng có 3 đến 14 cạnh, mỗi vòng D mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ $C_{6-10} aryl$ hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_3 độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 R_{31} ; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, S=O hoặc S(=O)₂;

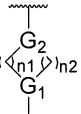
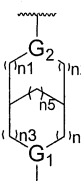
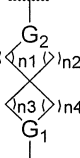
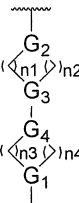
Mỗi R_{31} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_{31} độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 (các) phần tử thế được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, oxo, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, S=O hoặc S(=O)₂;

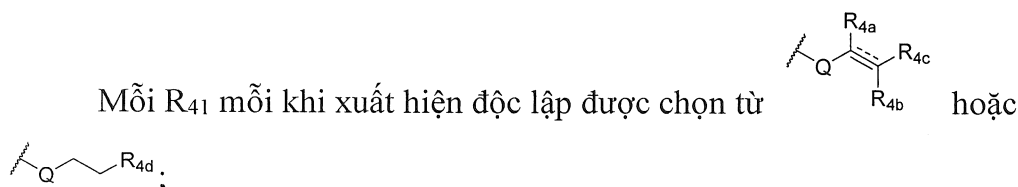


Mỗi G_1 , G_2 , G_3 hoặc G_4 mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ N hoặc CH;

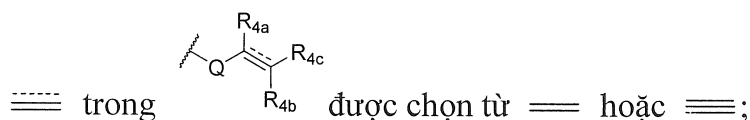
Mỗi n_1 , n_2 , n_3 , n_4 hoặc n_5 mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6, với điều kiện là n_1 và n_2 không đồng thời bằng 0, n_3 và n_4 không đồng thời bằng 0;



Mỗi nguyên tử hydro trong , ,  hoặc  độc lập tùy ý được thể bằng $1R_{42}$, $2R_{42}$, $3R_{42}$, $4R_{42}$, $5R_{42}$ hoặc $6R_{42}$;



Mỗi Q mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ $C(=O)$, $NR_5C(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc $NR_5S(=O)_2$;



khi $\equiv$ là $=$, R_{4a} , R_{4b} hoặc R_{4c} độc lập được chọn từ hydro, halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_{4a} , R_{4b} hoặc R_{4c} độc lập tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, oxo, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, $S=O$ hoặc $S(=O)_2$; hoặc

khi $\equiv$ là $=$, R_{4a} được chọn từ hydro, halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_{4a} độc lập tùy ý được thể

bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, oxo, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; và R_{4b} và R_{4c} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng đều gắn vào tạo ra vòng C_{3-10} carboxycyclic hoặc vòng dị vòng có 3 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong vòng C_{3-10} carboxycyclic hoặc vòng dị vòng có 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, oxo, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, S=O hoặc S(=O)₂; hoặc

khi $\equiv$ là $\equiv$, R_{4a} và R_{4c} cùng với nguyên tử cacbon chúng lần lượt gắn vào tạo ra vòng C_{3-10} carboxycyclic hoặc vòng dị vòng có 3 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong vòng C_{3-10} carboxycyclic hoặc vòng dị vòng có 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, oxo, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; và R_{4b} được chọn từ hydro, halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_{4b} độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{2-6}alkenyl$, $-C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{2-6}alkyl$, $-CN$, oxo, $-OC_{1-6}alkyl$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-NR_5R_6$, $-C(=O)R_5$, $-C(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-NR_5C(=O)R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2R_5$, $-S(=O)_2NR_5R_6$, $-POR_5R_6$, $-C_{3-6}carboxycyclic$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-C_{6-10}aryl$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập

chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, S=O hoặc S(=O)₂;

khi $\equiv$ là $\equiv$, thì R_{4a} không có mặt, R_{4b} không có mặt, R_{4c} được chọn từ hydro, halogen, -C₁₋₆alkyl, -C₂₋₆alkenyl, -C₂₋₆alkynyl, heteroC₂₋₆alkyl, -CN, -OC₁₋₆alkyl, -SC₁₋₆alkyl, -NR₅R₆, -C(=O)R₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=O)NR₅R₆, -NR₅C(=O)R₆, -NR₅SO₂R₆, -SO₂R₅, -S(=O)₂NR₅R₆, -POR₅R₆, -C₃₋₆carboxycyclic, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, -C₆₋₁₀aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_{4c} độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế được chọn từ halogen, -C₁₋₆alkyl, -C₂₋₆alkenyl, -C₂₋₆alkynyl, heteroC₂₋₆alkyl, -CN, oxo, -OC₁₋₆alkyl, -SC₁₋₆alkyl, -NR₅R₆, -C(=O)R₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=O)NR₅R₆, -NR₅C(=O)R₆, -NR₅SO₂R₆, -SO₂R₅, -S(=O)₂NR₅R₆, -POR₅R₆, -C₃₋₆carboxycyclic, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, -C₆₋₁₀aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, S=O hoặc S(=O)₂;

R_{4d} là halogen;

Mỗi R₄₂ mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ halogen, -C₁₋₆alkyl, -C₂₋₆alkenyl, -C₂₋₆alkynyl, heteroC₂₋₆alkyl, -CN, oxo, -OC₁₋₆alkyl, -SC₁₋₆alkyl, -NR₅R₆, -C(=O)R₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=O)NR₅R₆, -NR₅C(=O)R₆, -NR₅SO₂R₆, -SO₂R₅, -S(=O)₂NR₅R₆, -POR₅R₆, -C₃₋₆carboxycyclic, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, -C₆₋₁₀aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R₄₂ độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế được chọn từ halogen, -C₁₋₆alkyl, -C₂₋₆alkenyl, -C₂₋₆alkynyl, heteroC₂₋₆alkyl, -CN, oxo, -OC₁₋₆alkyl, -SC₁₋₆alkyl, -NR₅R₆, -C(=O)R₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=O)NR₅R₆, -NR₅C(=O)R₆, -NR₅SO₂R₆, -SO₂R₅, -S(=O)₂NR₅R₆, -POR₅R₆, -C₃₋₆carboxycyclic, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, -C₆₋₁₀aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; hoặc

Hai R₄₂ cùng với nguyên tử mà cả hai chúng đều hoặc lần lượt gắn vào tạo ra vòng C₃₋₆ carboxycyclic hoặc dị vòng có 3 đến 6 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong vòng C₃₋₆ carboxycyclic hoặc dị vòng có 3 đến 6 cạnh này độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế được chọn từ halogen, -C₁₋₆alkyl, -C₂₋₆alkenyl, -C₂₋₆alkynyl, heteroC₂₋₆alkyl, -CN, oxo, -OC₁₋₆alkyl, -SC₁₋₆alkyl, -NR₅R₆, -C(=O)R₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=O)NR₅R₆, -NR₅C(=O)R₅, -NR₅SO₂R₆, -SO₂R₅, -S(=O)₂NR₅R₆, -

$\text{PO}(\text{R}_5)_2$, $-\text{C}_{3-6}\text{carboxycyclic}$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-\text{C}_{6-10}\text{aryl}$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng và heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, $\text{S}=\text{O}$ hoặc $\text{S}(=\text{O})_2$;

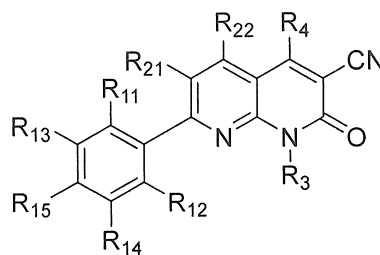
Mỗi R_5 và R_6 mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro hoặc $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; hoặc

R_5 và R_6 cùng với nguyên tử mà cả hai chúng đều hoặc lần lượt gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 10 cạnh, vòng dị vòng có 3 đến 10 cạnh tùy ý còn chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, $\text{S}(=\text{O})$ hoặc $\text{S}(=\text{O})_2$, và mỗi nguyên tử hydro trong vòng dị vòng có 3 đến 10 cạnh độc lập tùy ý được thế bằng 1R_{51} , 2R_{51} , 3R_{51} , 4R_{51} , 5R_{51} hoặc 6R_{51} ;

Mỗi R_{51} được chọn từ halogen, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $-\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$, hetero $\text{C}_{2-6}\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{POR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}_{3-6}\text{carboxycyclic}$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-\text{C}_{6-10}\text{aryl}$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi nguyên tử hydro trong R_{51} độc lập tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 (các) phần tử thế được chọn từ halogen, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $-\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$, hetero $\text{C}_{2-6}\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, oxo, $-\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{POR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}_{3-6}\text{carboxycyclic}$, dị vòng có 3 đến 6 cạnh, $-\text{C}_{6-10}\text{aryl}$, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; mỗi dị vòng hoặc heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, $\text{S}=\text{O}$ hoặc $\text{S}(=\text{O})_2$;

Mỗi R_7 và R_8 mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro hoặc $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân atrop của nó, muối được dụng của nó, muối được dụng của chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của chất đồng phân atrop của nó:



(I)

Trong đó:

R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} hoặc R_{15} độc lập được chọn từ -OH; halogen; $-NR_aR_b$; $-C_{1-6}alkyl$; $-OC_{1-6}alkyl$; $-C_{1-6}alkylen-OH$; $-C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl$; $-C_{1-6}alkyl$ được thế bằng halogen, $-NH_2$, $-CN$ hoặc $-OH$; $-O-C_{1-6}alkyl$ được thế bằng halogen, $-NH_2$, $-CN$ hoặc $-OH$; $-O-C_{1-6}alkyl$; $-SO_2R_a$; $-CN$; $-C(=O)NR_aR_b$; $-C(=O)R_a$; $-OC(=O)R_a$; $-C(=O)OR_a$; hoặc $-C_{3-6}carboxycyclic$;

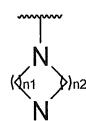
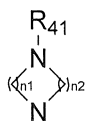
R_a hoặc R_b độc lập được chọn từ hydro hoặc $-C_{1-6}alkyl$;

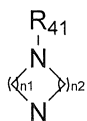
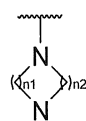
R_{21} được chọn từ hydro; halogen; $-C_{1-6}alkyl$; $-C_{1-6}alkyl$ được thế bằng halogen, $-NH_2$, $-CN$ hoặc $-OH$; $-C_{2-6}alkenyl$; hoặc $-C_{3-6}carboxycyclic$;

R_{22} được chọn từ hydro; halogen; $-C_{1-6}alkyl$; $-C_{1-6}alkyl$ được thế bằng halogen, $-NH_2$, $-CN$ hoặc $-OH$; $-C_{2-6}alkenyl$; hoặc $-C_{3-6}carboxycyclic$;

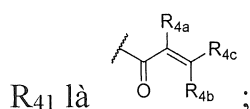
R_3 được chọn từ $-C_{6-10}aryl$ hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mỗi nguyên tử hydro trong $-C_{6-10}aryl$ hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mỗi khi xuất hiện độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{31}$, $2R_{31}$, $3R_{31}$, $4R_{31}$, $5R_{31}$ hoặc 6 R_{31} ;

Mỗi R_{31} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ halogen, $-C_{1-6}alkyl$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$ hoặc $-C_{3-6}carboxycyclic$;



R_4 là , mỗi nguyên tử hydro trong  độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{42}$, $2R_{42}$, $3R_{42}$, $4R_{42}$, $5R_{42}$ hoặc 6 R_{42} ;

n_1 hoặc n_2 độc lập được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;



R_{4a} , R_{4b} hoặc R_{4c} độc lập được chọn từ hydro, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl hoặc $-C_{1-6}$ alkylen- $N(C_{1-6}alkyl)_2$;

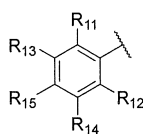
Mỗi R_{42} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ $-C_{1-6}$ alkyl; $-C_{1-6}$ alkylen-CN hoặc $-C_{1-6}$ alkyl được thế bằng halogen.

Theo một số phương án, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} hoặc R_{15} độc lập được chọn từ -OH; -F; -Cl; -Br; $-NR_aR_b$; $-C_{1-3}$ alkyl; $-OC_{1-3}$ alkyl; $-C_{1-3}$ alkylen-OH; $-C_{1-3}$ alkylen-O- C_{1-3} alkyl; $-C_{1-3}$ alkyl được thế bằng -F hoặc -Cl; $-O-C_{1-3}$ alkyl được thế bằng -F hoặc -Cl; $-SO_2R_a$; -CN; $-C(=O)NR_aR_b$; $-C(=O)R_a$; $-OC(=O)R_a$; $-C(=O)OR_a$; carboxylic có 3 cạnh; carboxylic có 4 cạnh; carboxylic có 5 cạnh hoặc carboxylic có 6 cạnh;

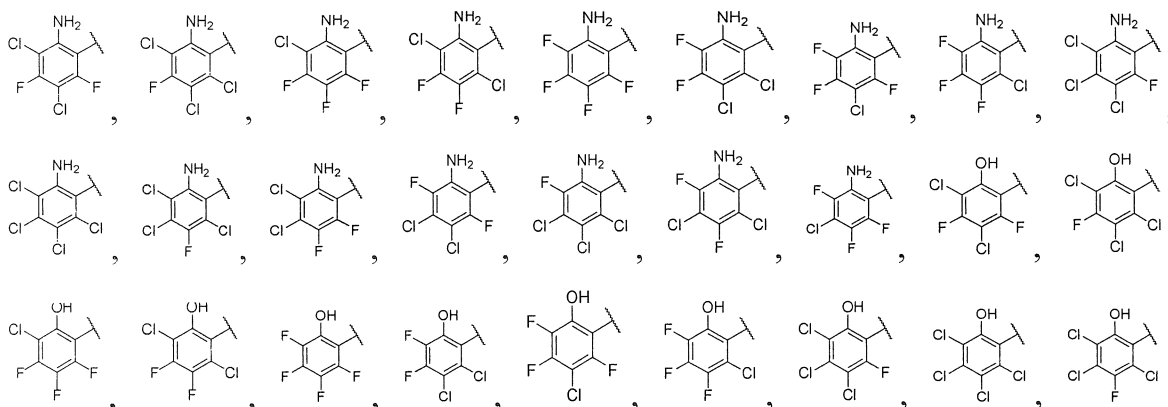
R_a hoặc R_b độc lập được chọn từ hydro hoặc $-C_{1-3}$ alkyl.

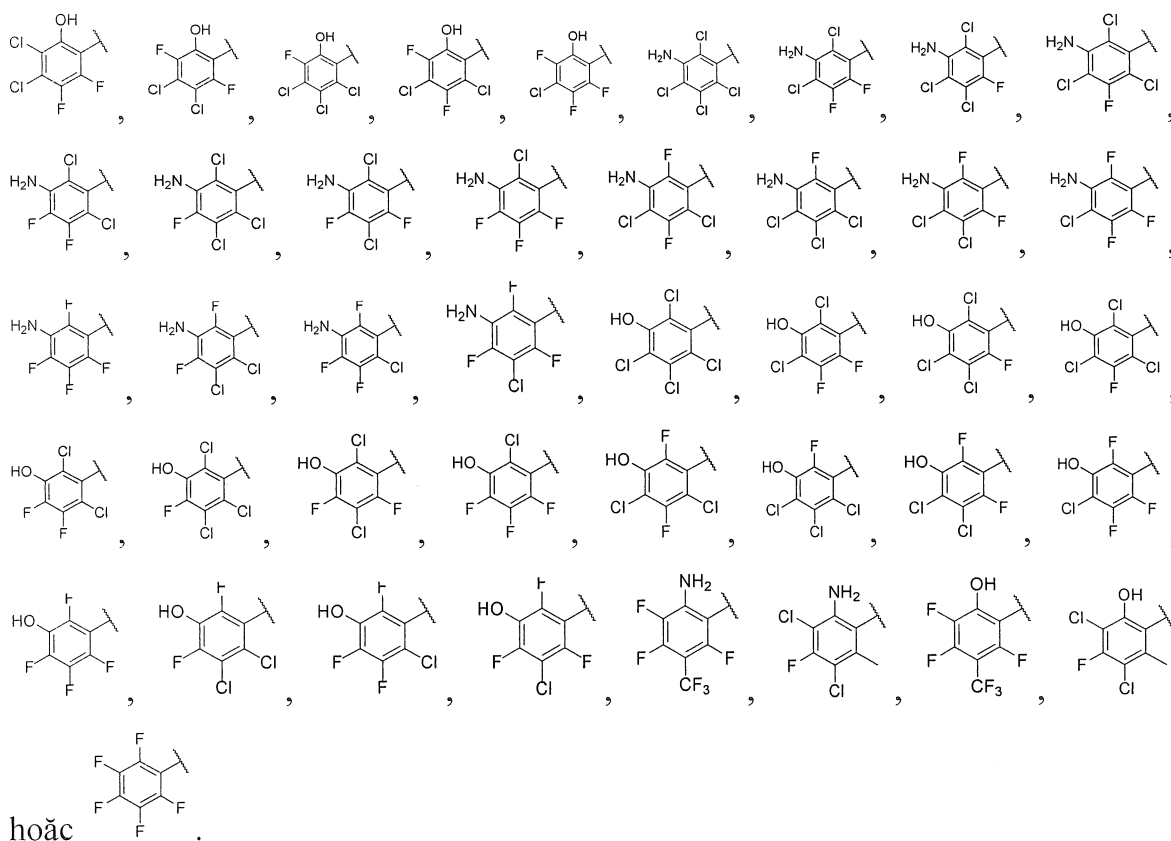
Theo một số phương án, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} hoặc R_{15} độc lập được chọn từ -OH, -F, -Cl, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SO_2CH_3$, -CN, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ hoặc carboxylic có 3 cạnh.

Theo một số phương án, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} hoặc R_{15} độc lập được chọn từ -OH, -F, -Cl, $-NH_2$, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$.



Theo một số phương án, trong công thức (I) được chọn từ:





Theo một số phương án, R₂₁ được chọn từ hydro; -F; -Cl; -Br; -C₁₋₃alkyl; -C₁₋₃alkyl được thế bằng -F hoặc -Cl; -C₂₋₃alkenyl; hoặc -C₃₋₆carboxylic.

Theo một số phương án, R₂₁ được chọn từ hydro; -F; -Cl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metyl được thế bằng -F; etyl được thế bằng -F; propyl được thế bằng -F; isopropyl được thế bằng -F; etenyl; propenyl; carboxylic có 3 cạnh; carboxylic có 4 cạnh; carboxylic có 5 cạnh; hoặc carboxylic có 6 cạnh.

Theo một số phương án, R₂₁ là -Cl.

Theo một số phương án, R₂₂ được chọn từ hydro; -F; -Cl; -Br; -C₁₋₃alkyl; -C₁₋₃alkyl được thế bằng -F hoặc -Cl; -C₂₋₃alkenyl; hoặc -C₃₋₆carboxylic.

Theo một số phương án, R₂₂ được chọn từ hydro; -F; -Cl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metyl được thế bằng -F; etyl được thế bằng -F; propyl được thế bằng -F; isopropyl được thế bằng -F; etenyl; propenyl; carboxylic có 3 cạnh; carboxylic có 4 cạnh; carboxylic có 5 cạnh; hoặc carboxylic có 6 cạnh.

Theo một số phương án, R₂₂ là hydro.

Theo một số phương án, R₃ được chọn từ phenyl, naphtyl, heteroaryl có 5 cạnh,

heteroaryl 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh hoặc heteroaryl có 10 cạnh, mỗi heteroaryl mỗi khi xuất hiện độc lập chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, mỗi nguyên tử hydro trong R_3 mỗi khi xuất hiện độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{31}$, $2R_{31}$, $3R_{31}$, $4R_{31}$ hoặc $5R_{31}$.

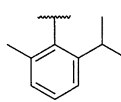
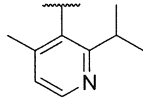
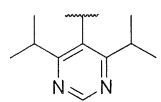
Theo một số phương án, R_3 được chọn từ phenyl hoặc heteroaryl 6 cạnh, heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, mỗi nguyên tử hydro trong phenyl hoặc heteroaryl 6 cạnh mỗi khi xuất hiện độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{31}$, $2R_{31}$, $3R_{31}$ hoặc $4R_{31}$.

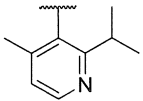
Theo một số phương án, R_3 được chọn từ ,  hoặc , mỗi nguyên tử hydro trong R_3 mỗi khi xuất hiện độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{31}$, $2R_{31}$, $3R_{31}$ hoặc $4R_{31}$.

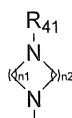
Theo một số phương án, mỗi R_{31} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -C₁₋₃alkyl, -CN, -OH, -O-C₁₋₃alkyl, -NH₂, -NH(C₁₋₃alkyl), -N(C₁₋₃alkyl)₂ hoặc -C₃₋₆carboxylic.

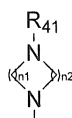
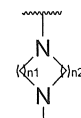
Theo một số phương án, mỗi R_{31} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ -F, -Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, -CN, -OH, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂CH₂CH₃), -NH(CH(CH₃)₂), -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), carboxylic có 3 cạnh, carboxylic có 4 cạnh, carboxylic có 5 cạnh hoặc carboxylic có 6 cạnh.

Theo một số phương án, mỗi R_{31} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ metyl hoặc isopropyl.

Theo một số phương án, R_3 được chọn từ ,  hoặc .

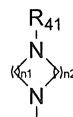
Theo một số phương án, R_3 là .

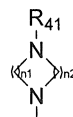


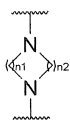
Theo một số phương án, R_4 là , mỗi nguyên tử hydro trong  độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{42}$, $2R_{42}$, $3R_{42}$ hoặc $4R_{42}$;

n_1 được chọn từ 1, 2 hoặc 3;

n_2 được chọn từ 1, 2 hoặc 3.



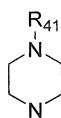
Theo một số phương án, R_4 được chọn từ , mỗi nguyên tử hydro trong

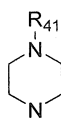
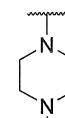


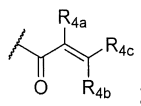
độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{42}$ hoặc $2R_{42}$;

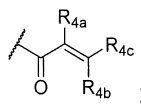
n_1 được chọn từ 1 hoặc 2;

n_2 được chọn từ 1 hoặc 2.



Theo một số phương án, R_4 là , mỗi nguyên tử hydro trong  độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{42}$ hoặc $2R_{42}$.



Theo một số phương án, R_{41} là  ;

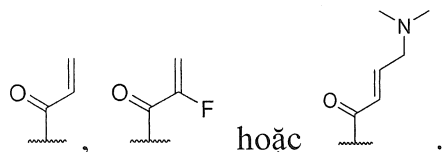
R_{4a} , R_{4b} , hoặc R_{4c} độc lập được chọn từ hydro, -F, -Cl, -Br, -C₁₋₃alkyl hoặc -C₁₋₃alkylen-N(C₁₋₃alkyl)₂.

Theo một số phương án, R_{4a} , R_{4b} hoặc R_{4c} độc lập được chọn từ hydro, -F, -Cl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂ hoặc -CH₂-N(CH₃)(CH₂CH₃).

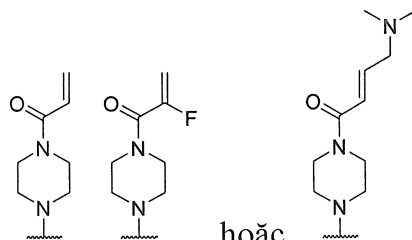
Theo một số phương án, R_{4a} , R_{4b} hoặc R_{4c} độc lập được chọn từ hydro, -F, methyl hoặc -CH₂-N(CH₃)₂.

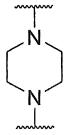
Theo một số phương án, R_{4a} được chọn từ hydro hoặc -F; R_{4b} là hydro; R_{4c} được chọn từ hydro hoặc -CH₂-N(CH₃)₂.

Theo một số phương án, R_{41} được chọn từ:



Theo một số phương án, R_4 được chọn từ



nguyên tử hydro trong  mỗi khi xuất hiện độc lập tùy ý được thế bằng $1R_{42}$ hoặc $2R_{42}$.

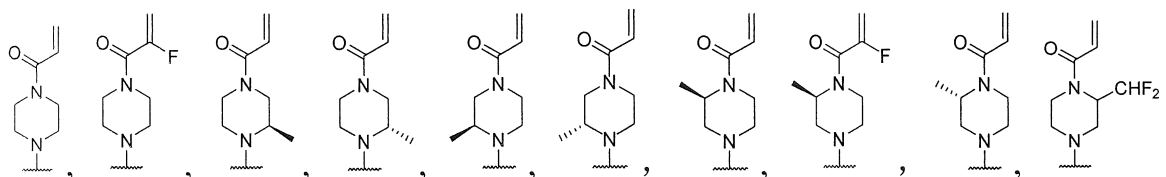
Theo một số phương án, mỗi R_{42} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ $-C_{1-3}$ alkyl; $-C_{1-3}$ alkylen-CN; hoặc $-C_{1-3}$ alkyl được thế bằng -F hoặc -Cl.

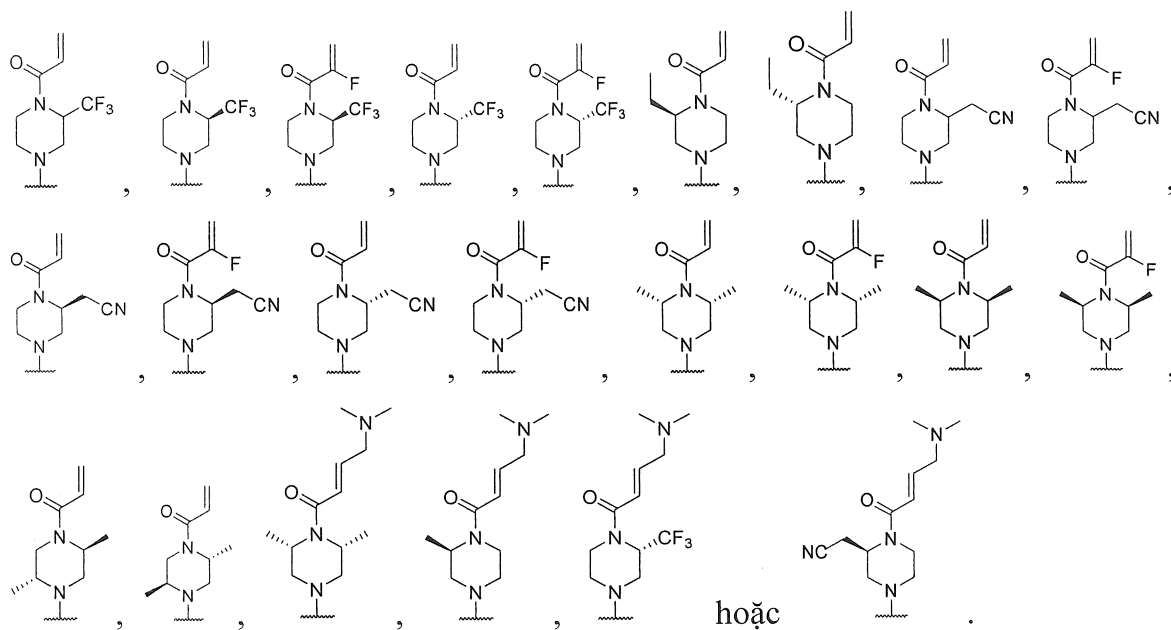
Theo một số phương án, mỗi R_{42} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ methyl; ethyl; propyl; isopropyl; -metylen-CN; -etylen-CN; -propylen-CN; methyl được thế bằng -F; ethyl được thế bằng -F; propyl được thế bằng -F; hoặc isopropyl được thế bằng -F.

Theo một số phương án, mỗi R_{42} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ methyl; ethyl; -metylen-CN hoặc methyl được thế bằng -F.

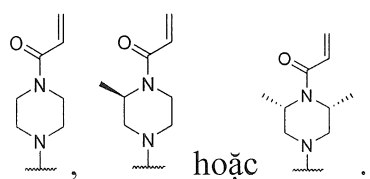
Theo một số phương án, mỗi R_{42} mỗi khi xuất hiện độc lập được chọn từ $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$ hoặc $-CF_3$.

Theo một số phương án, R_4 được chọn từ:

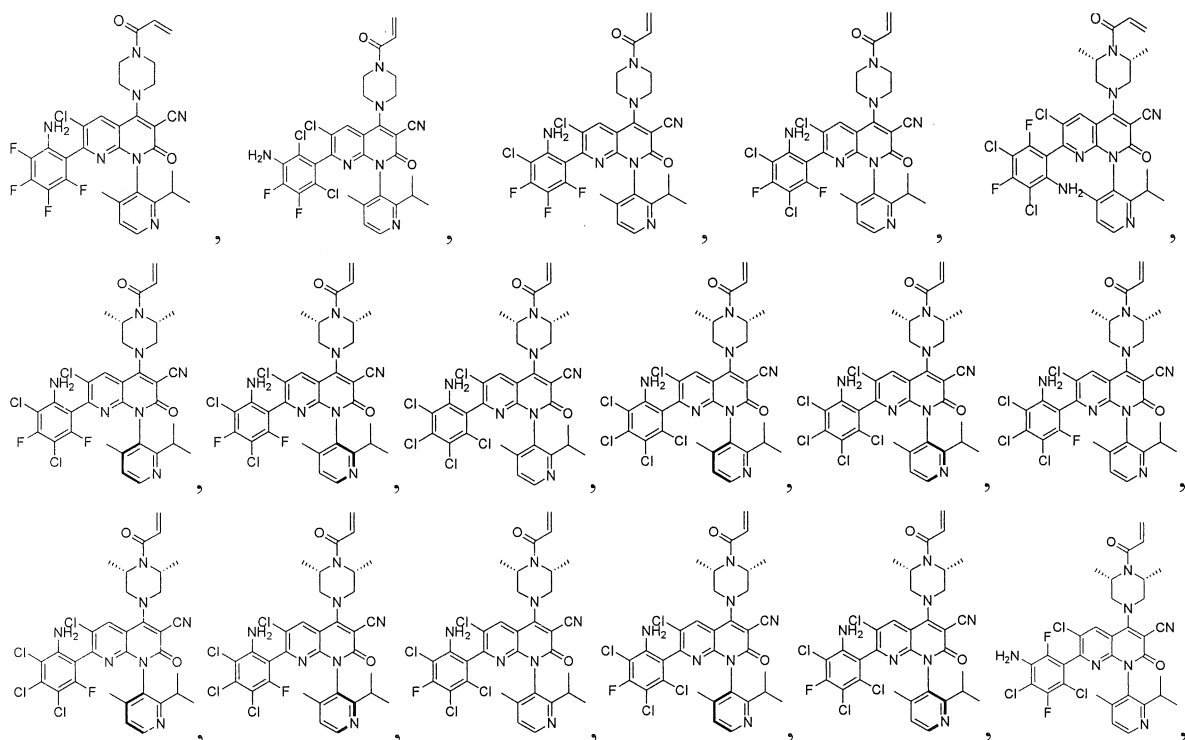


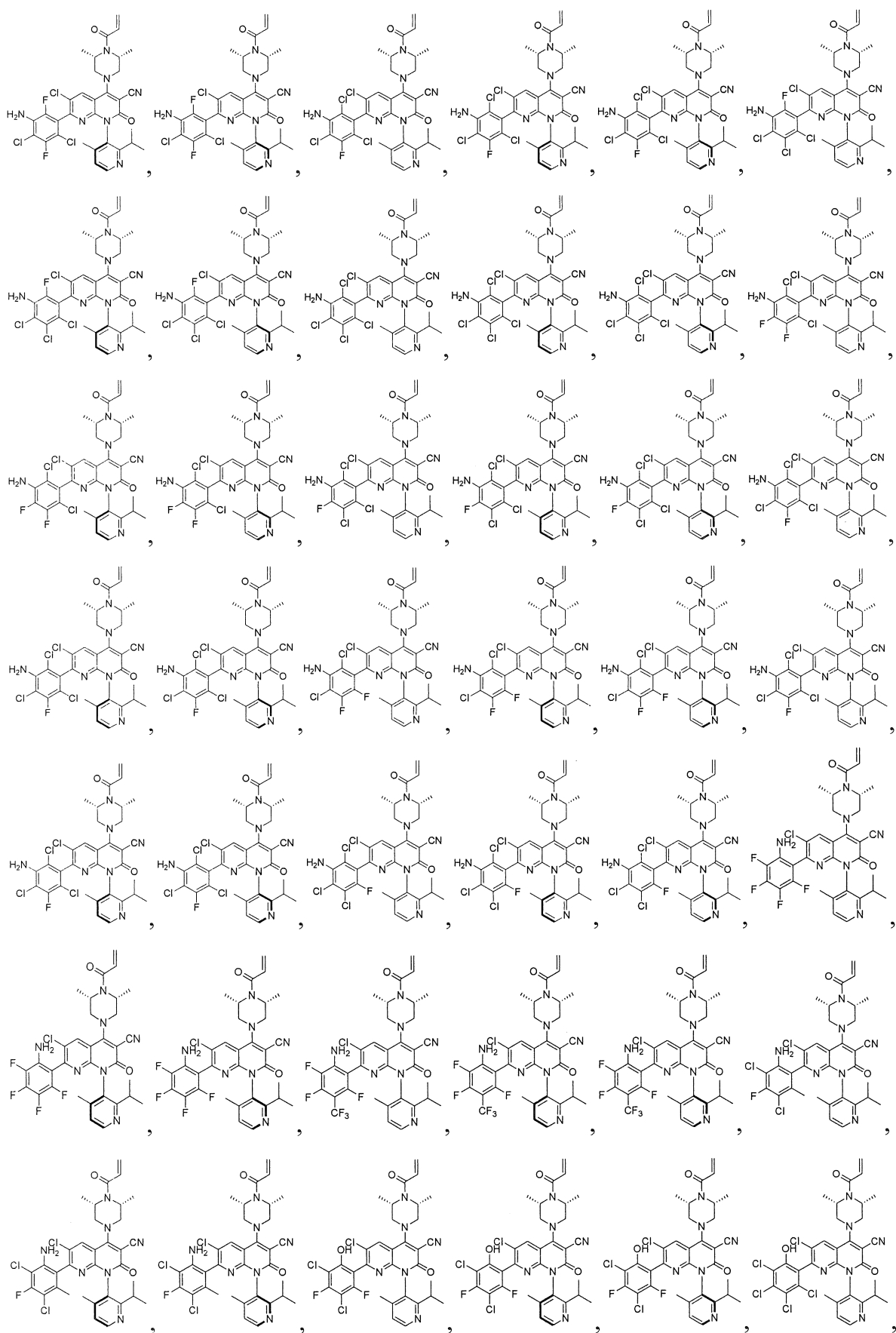


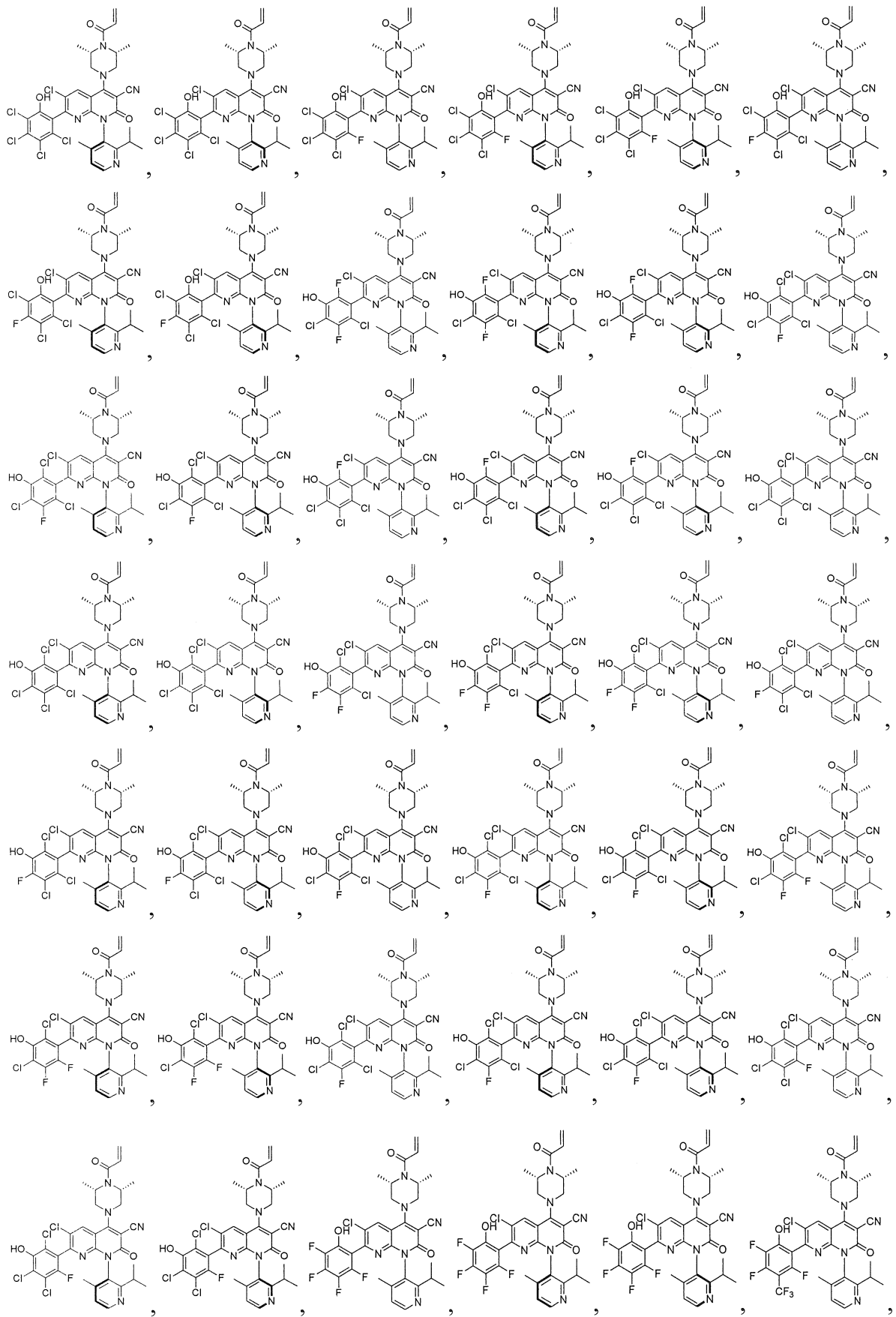
Theo một số phương án, R₄ được chọn từ:

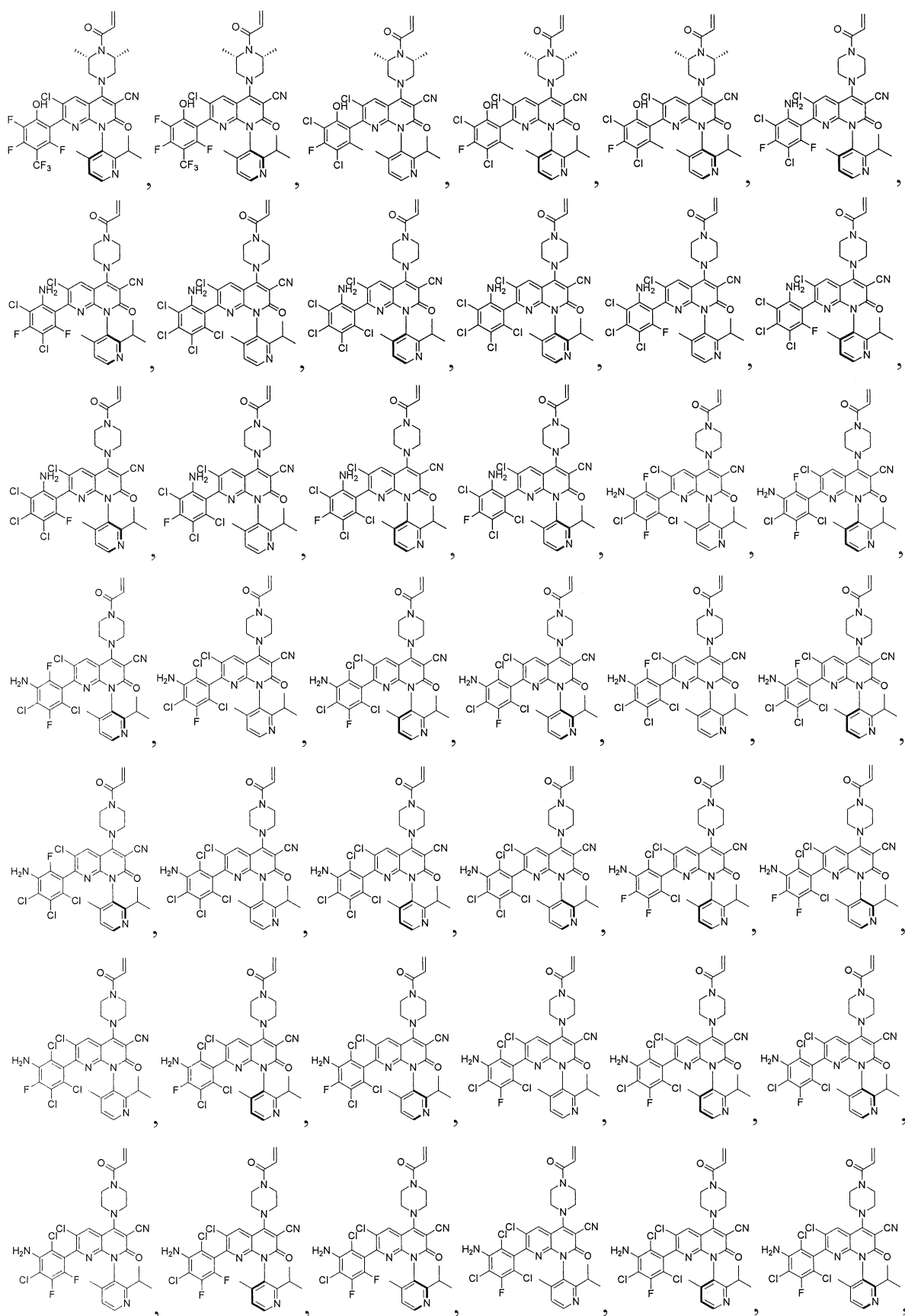


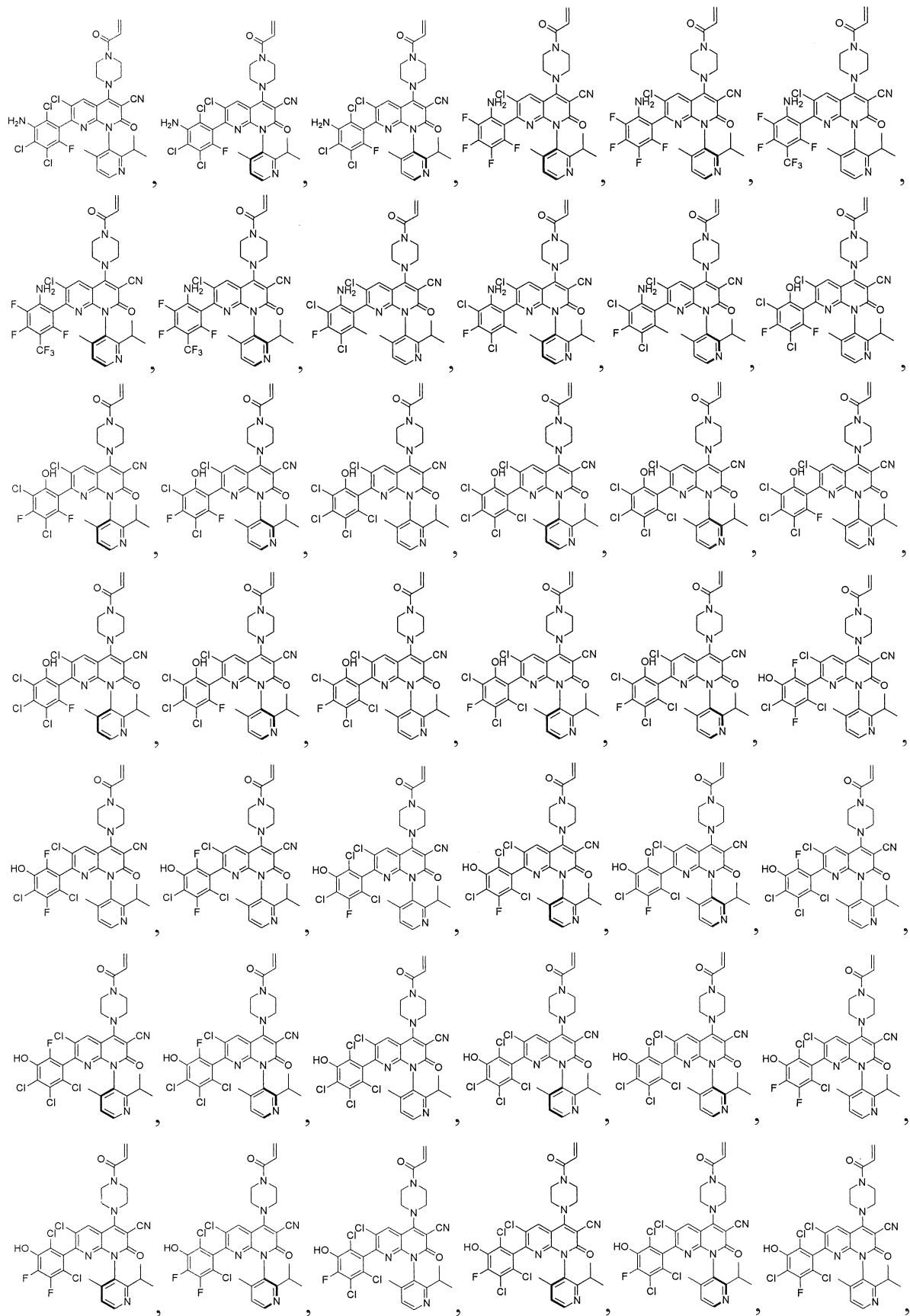
Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ:

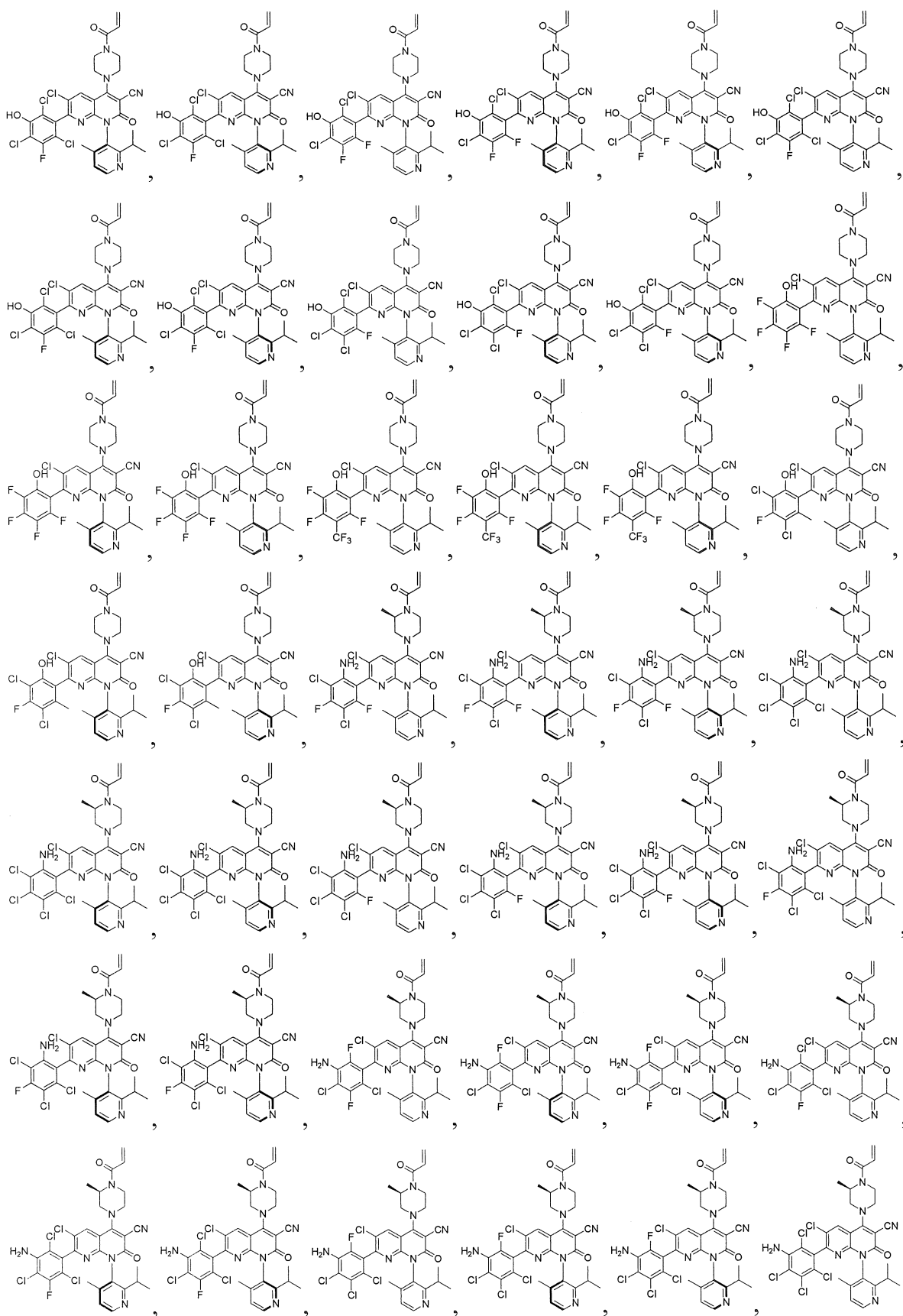


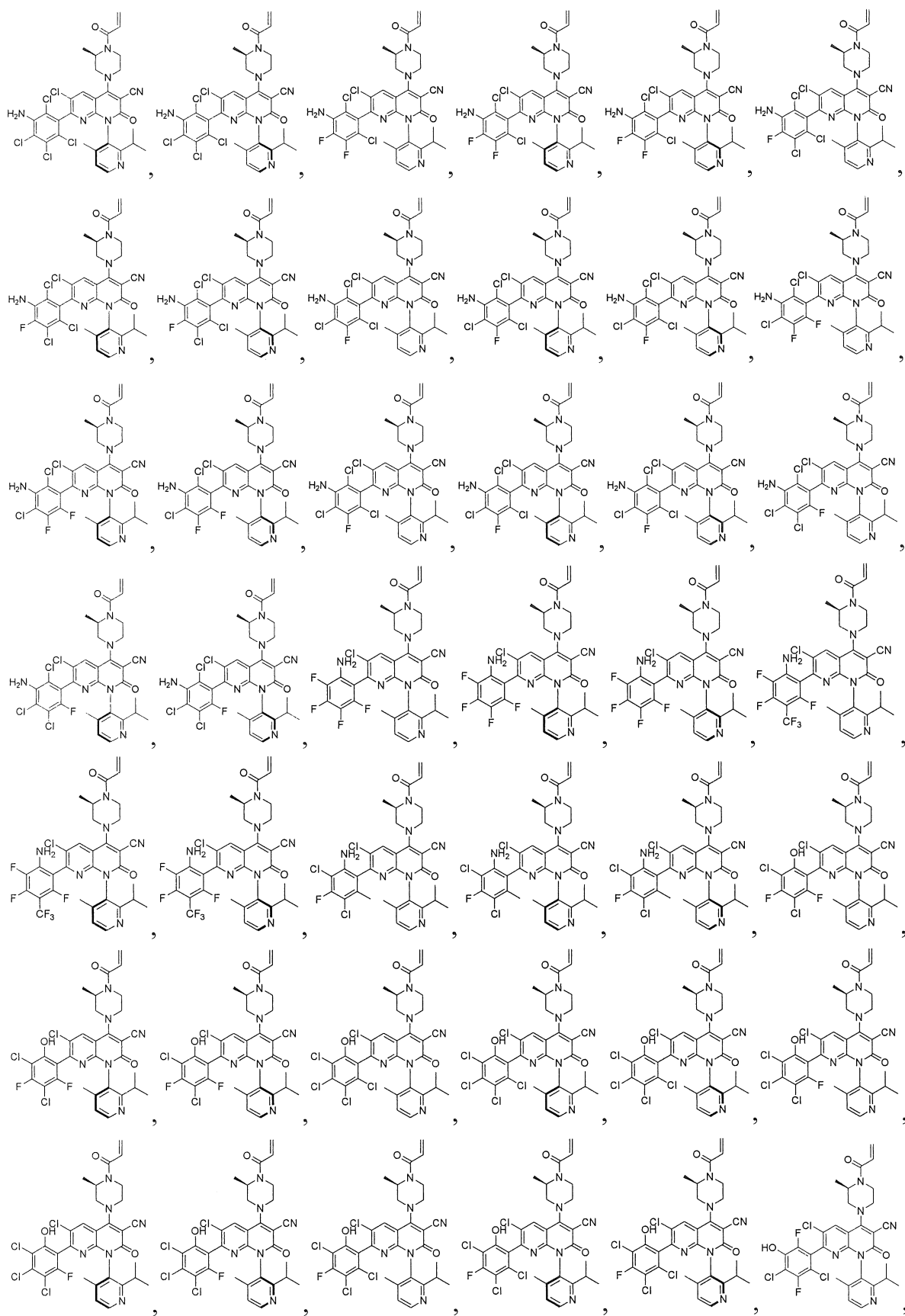


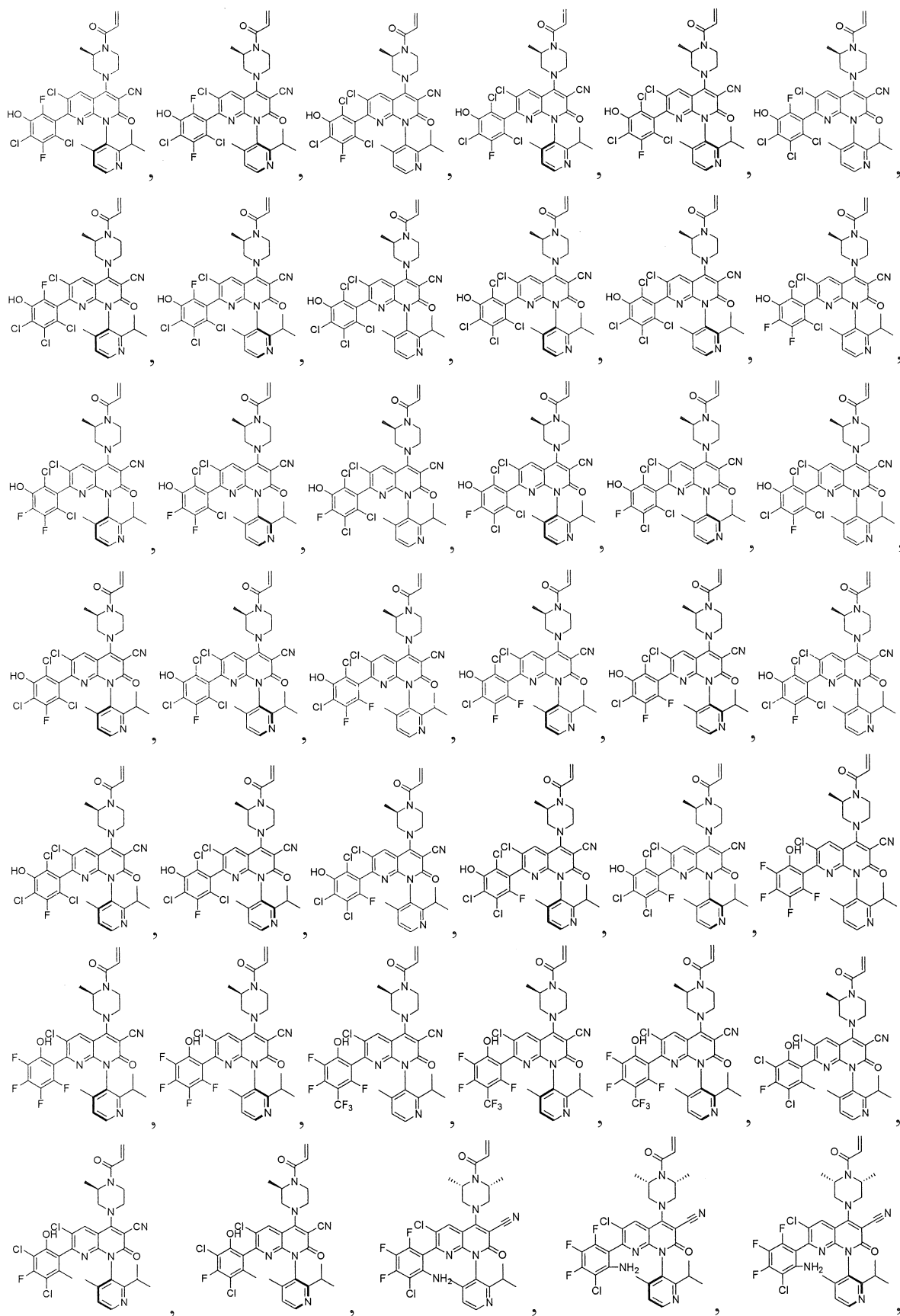


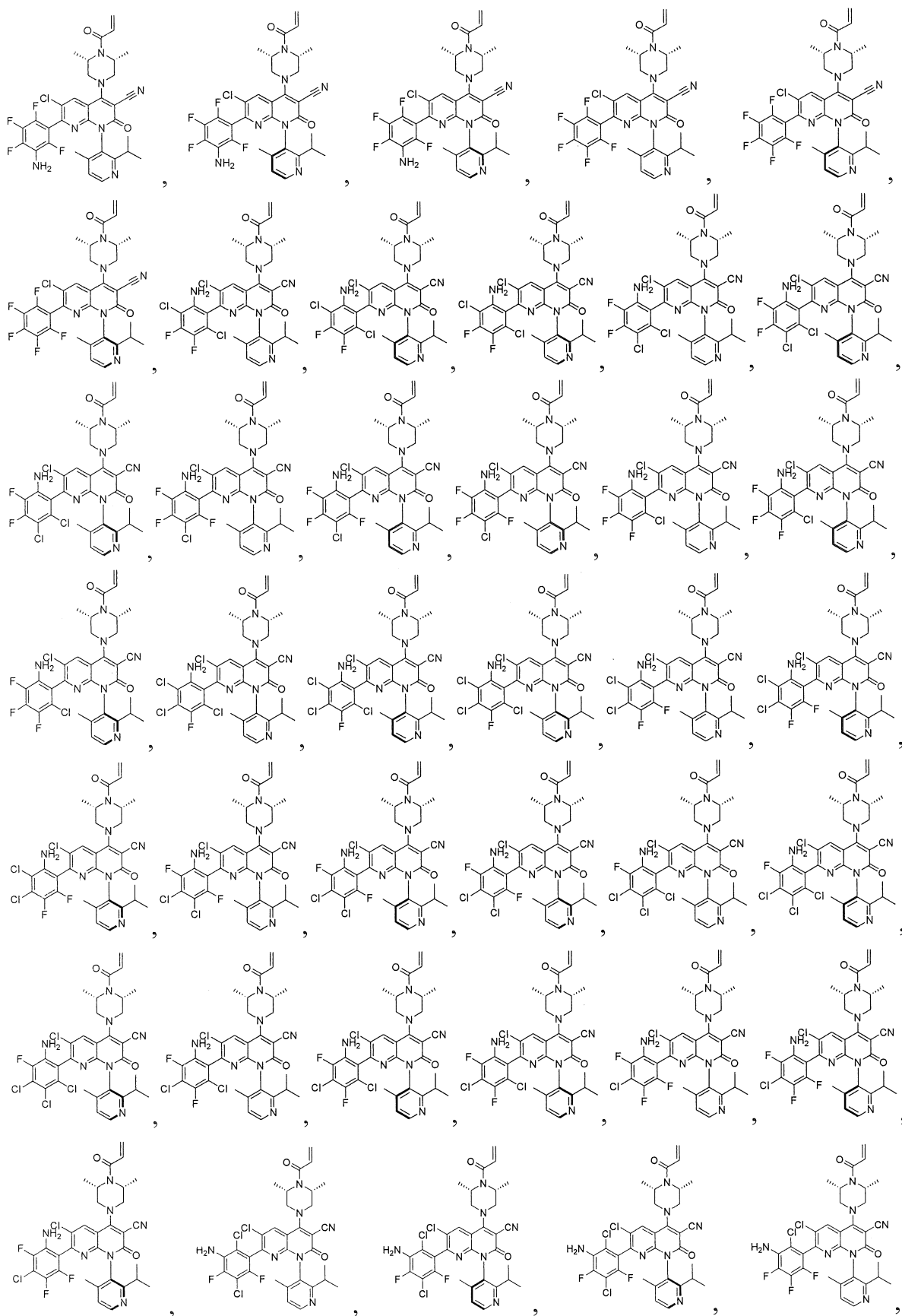


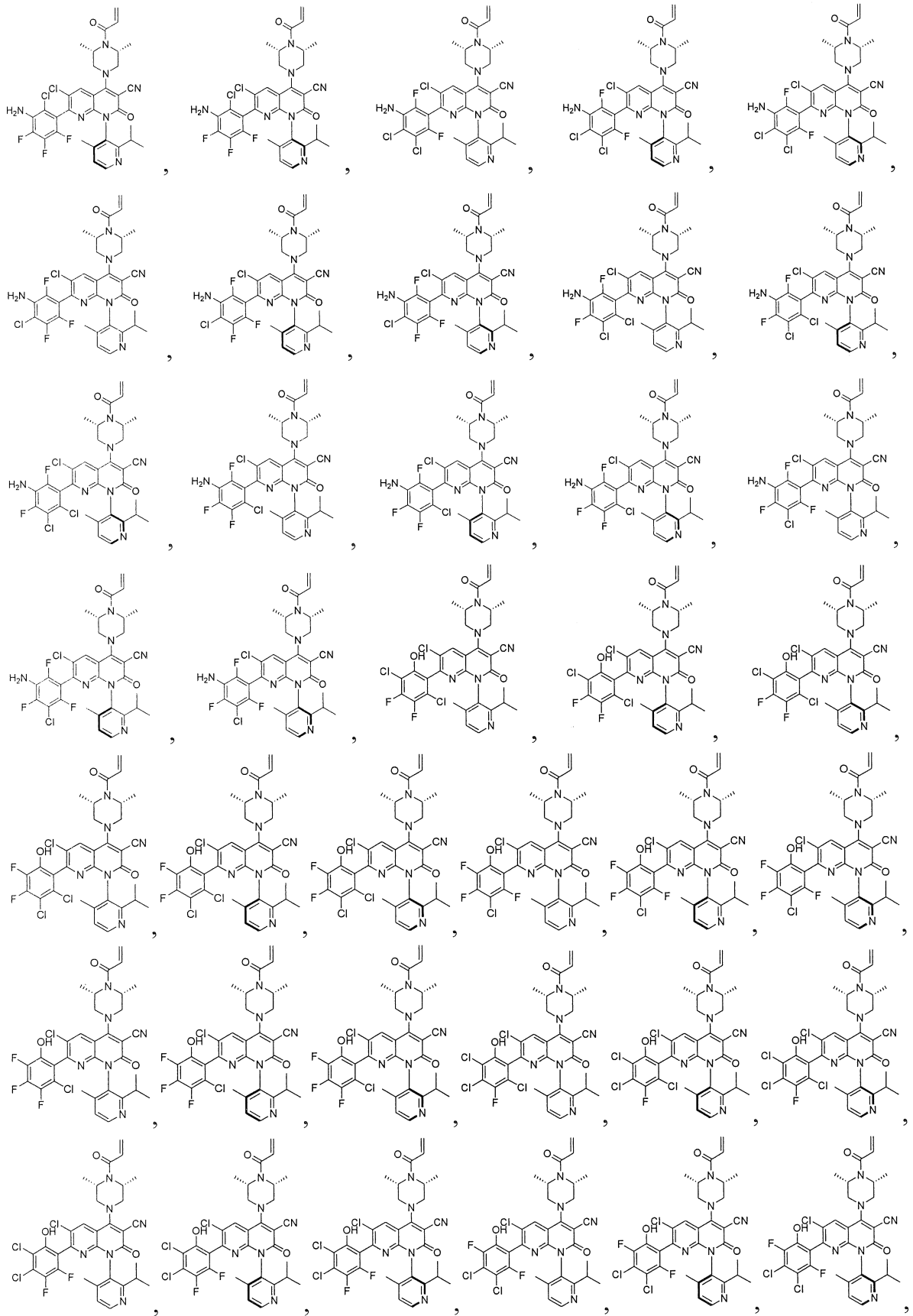


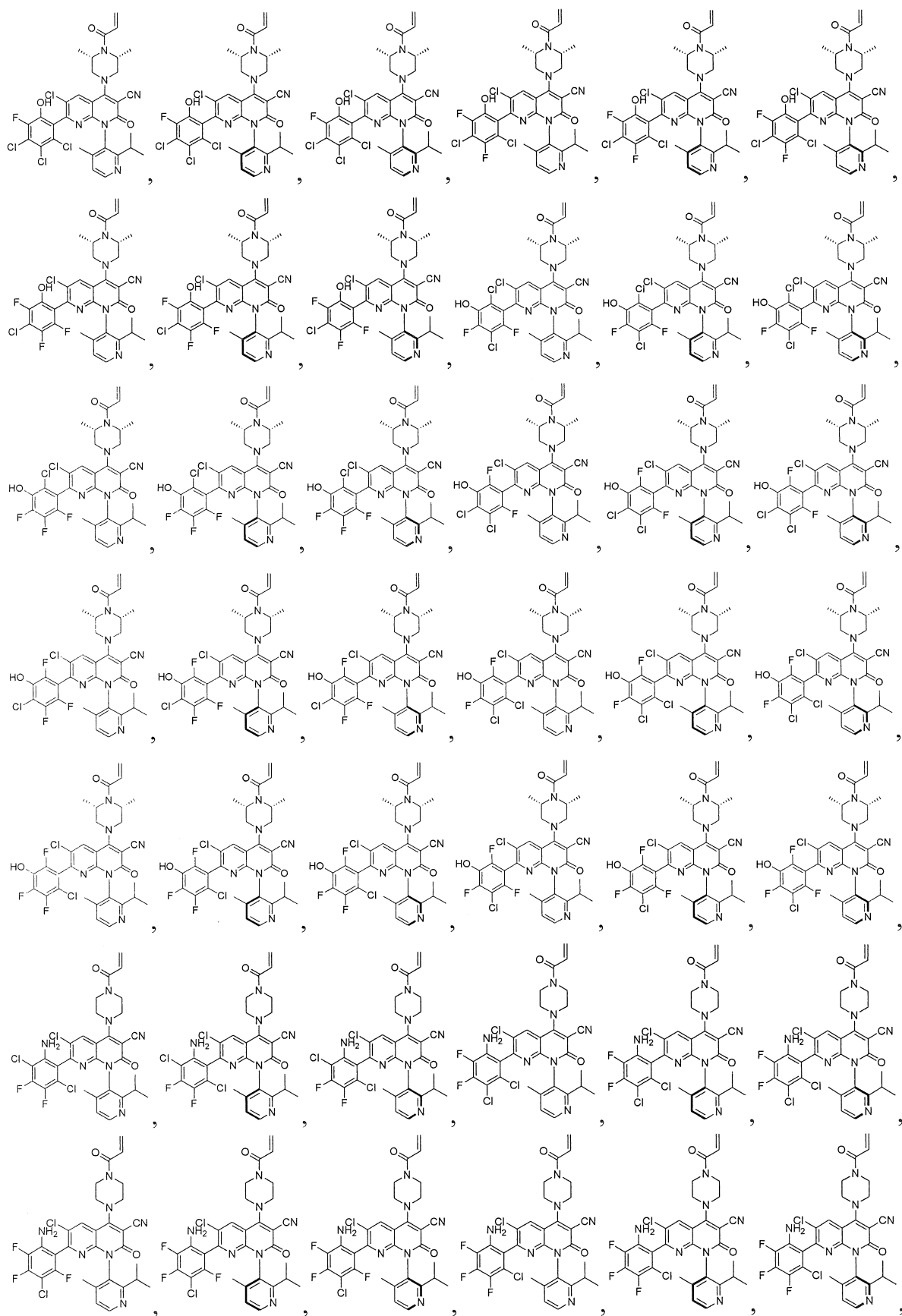


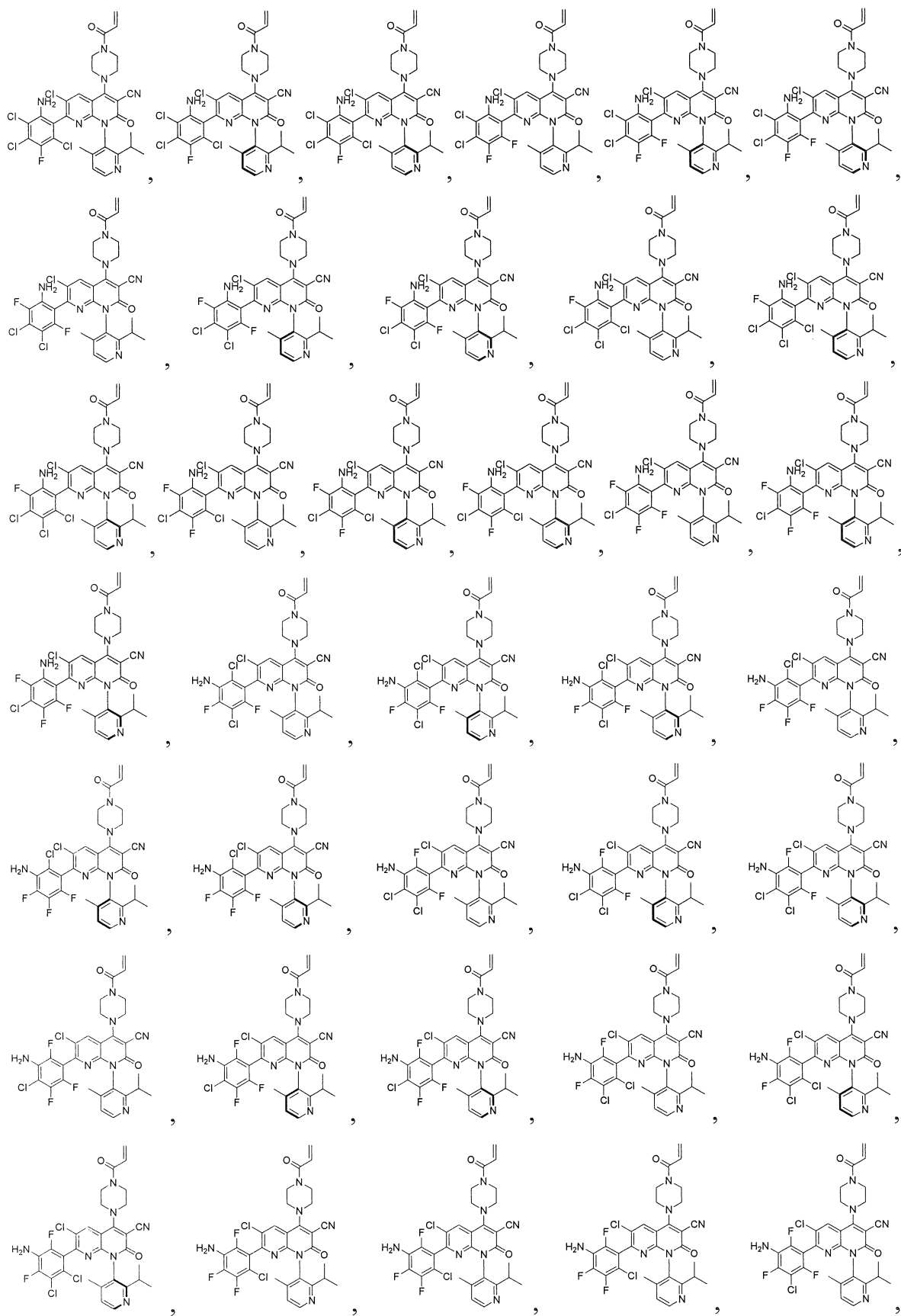


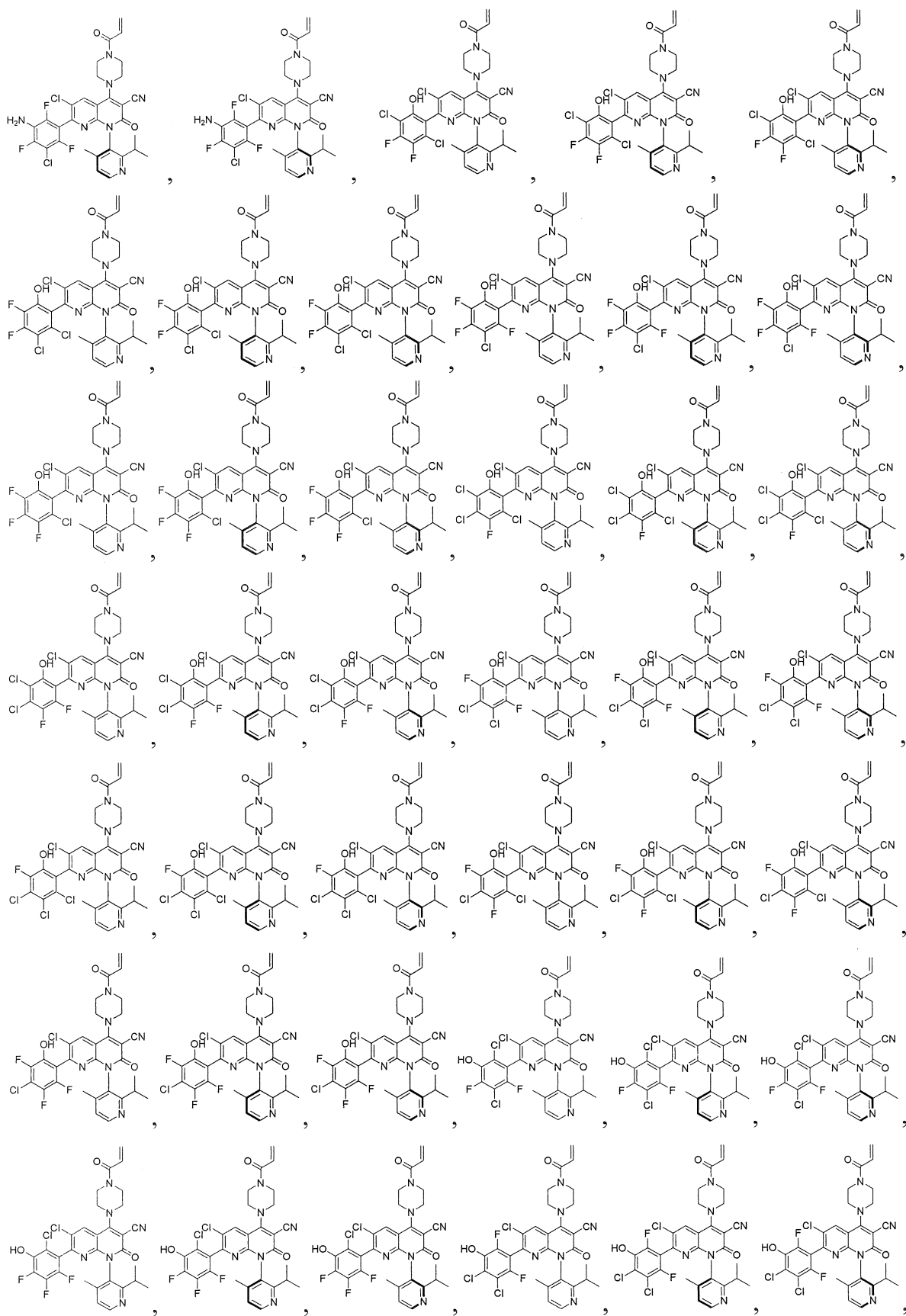


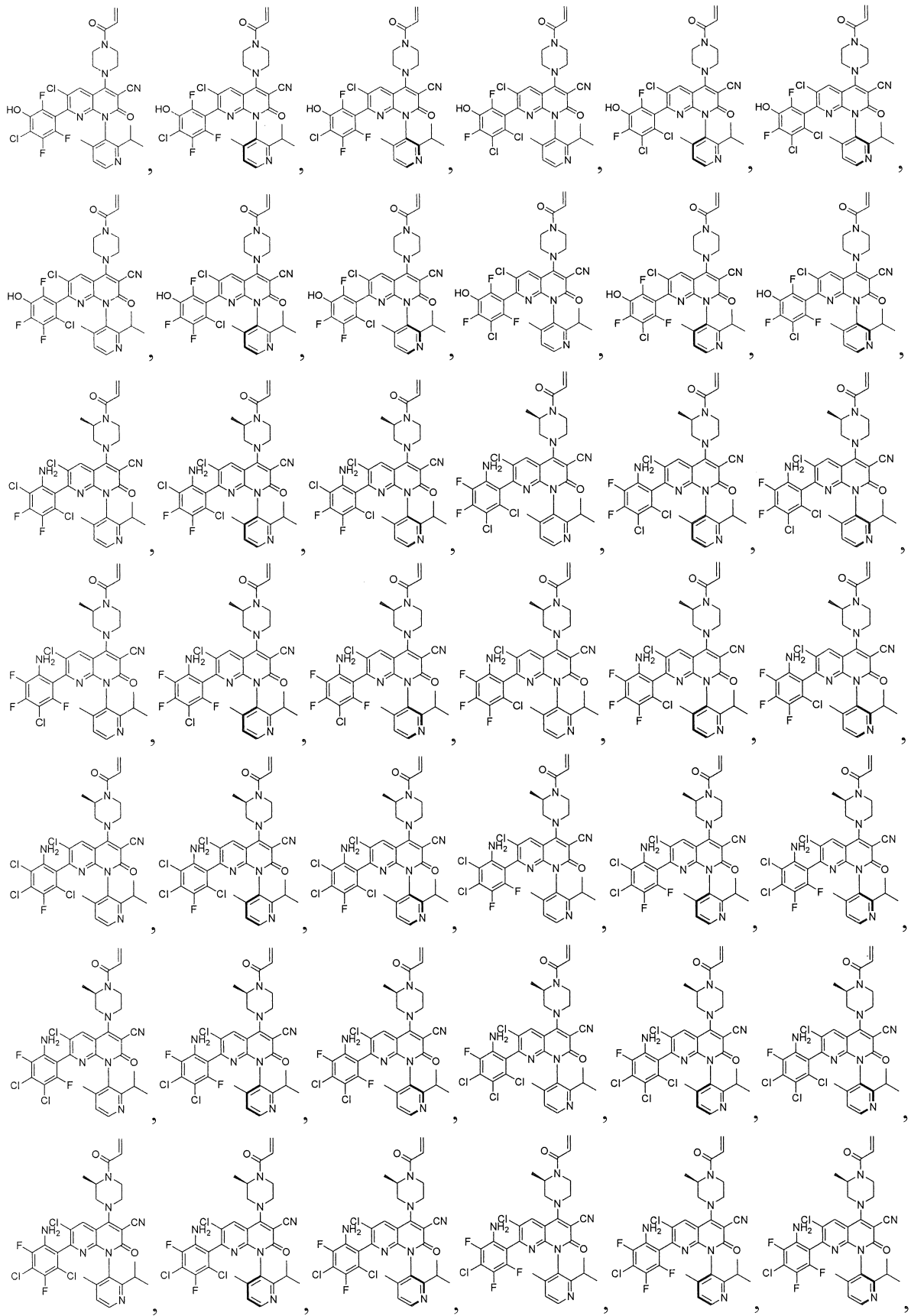


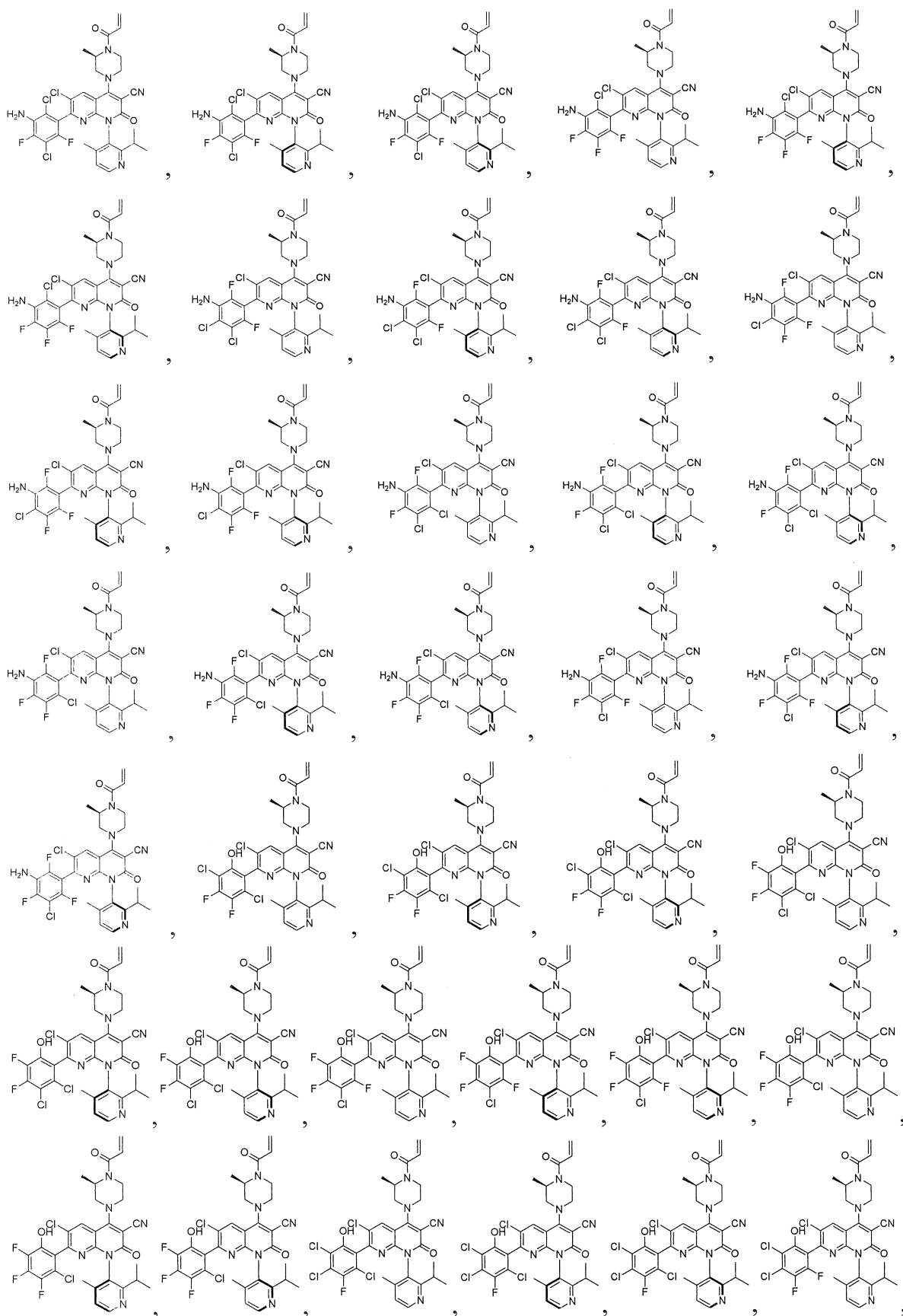


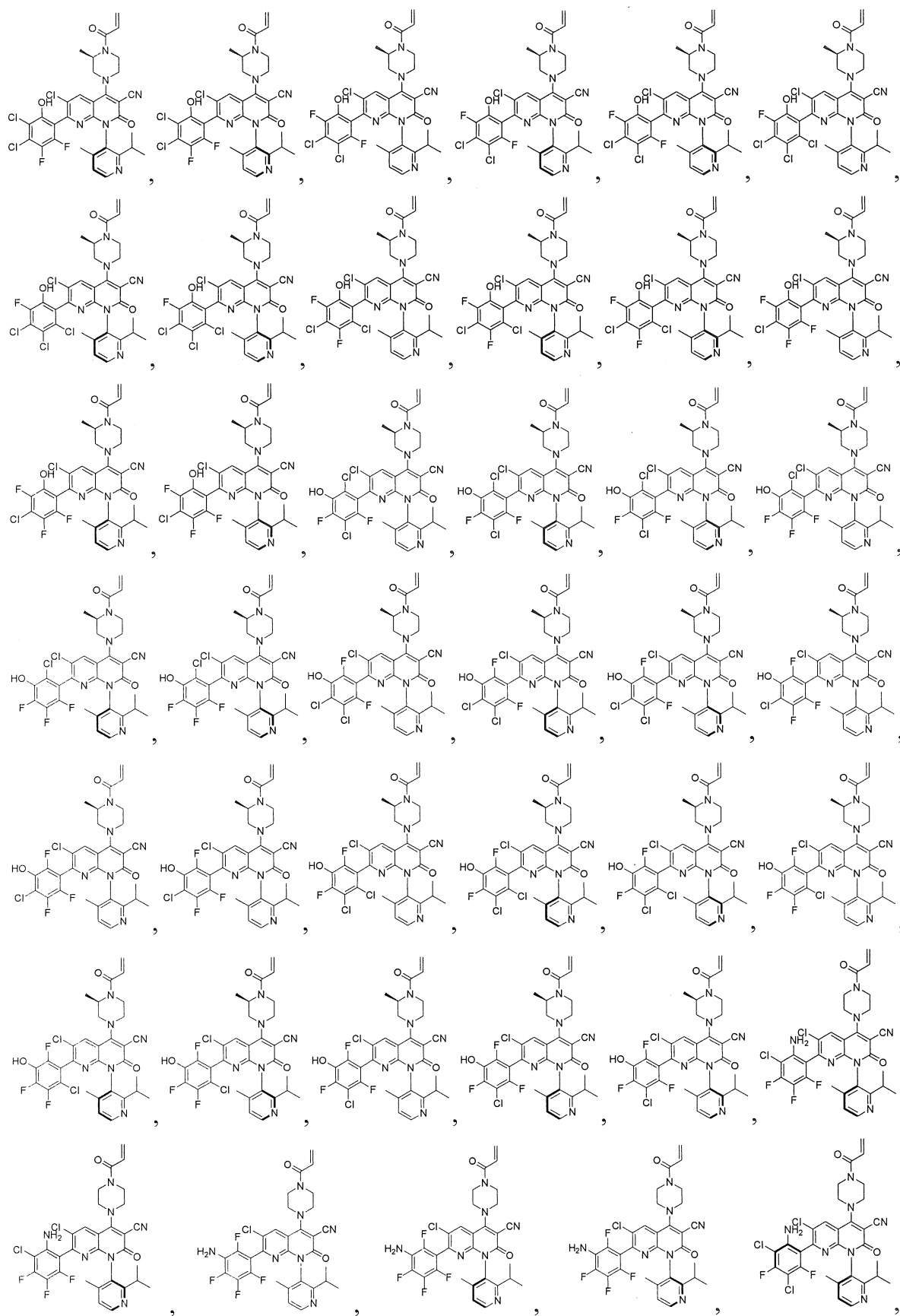


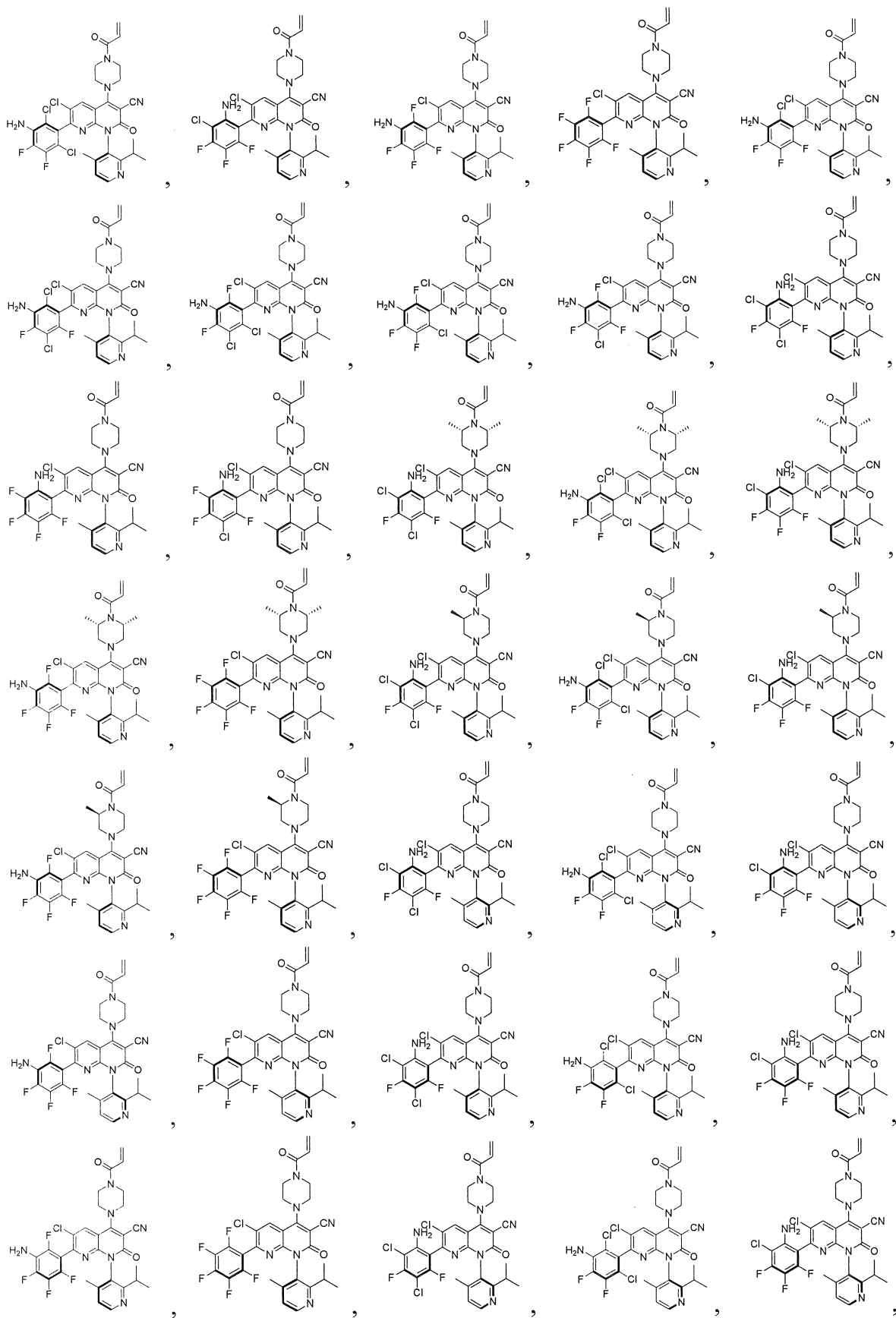


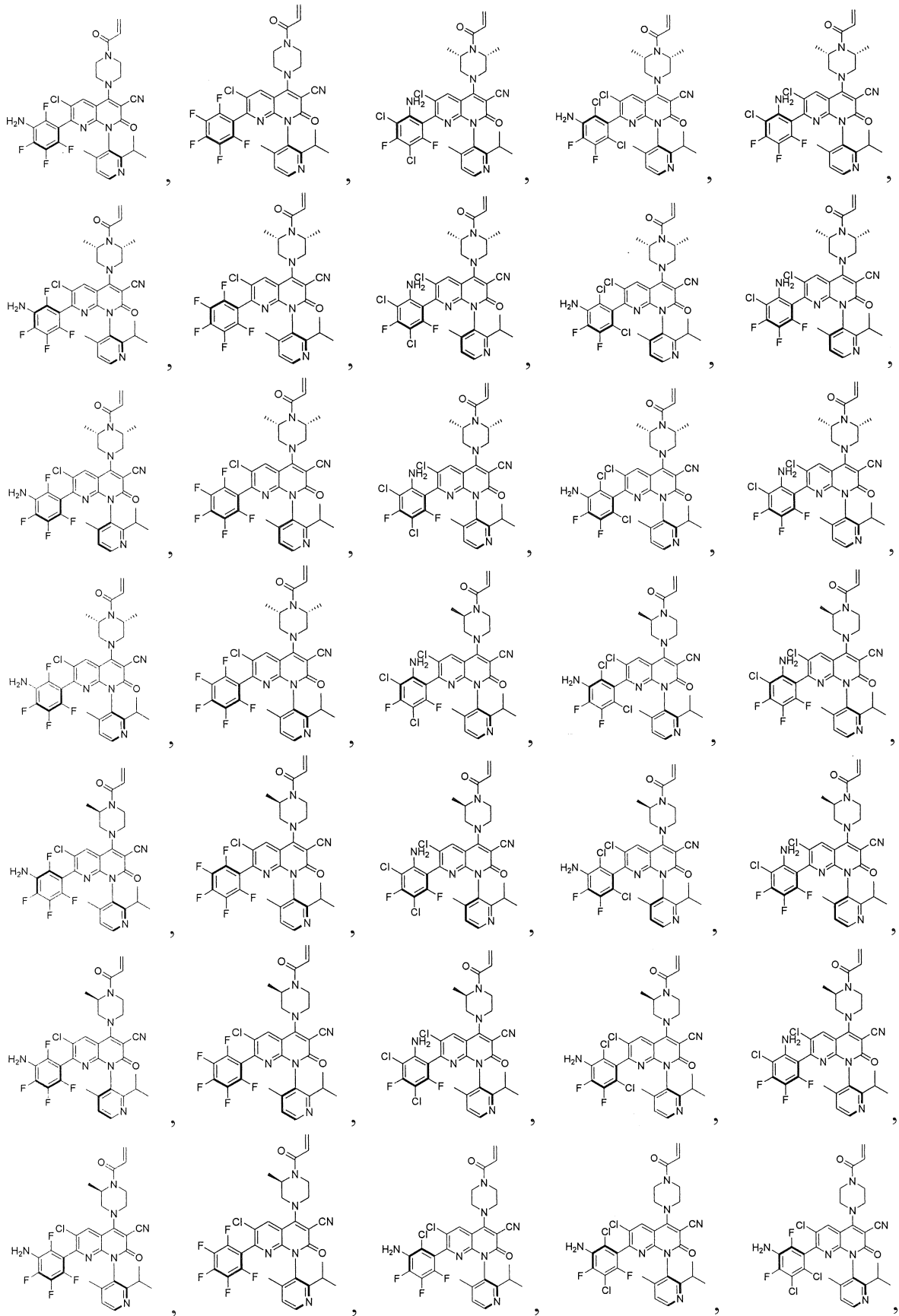


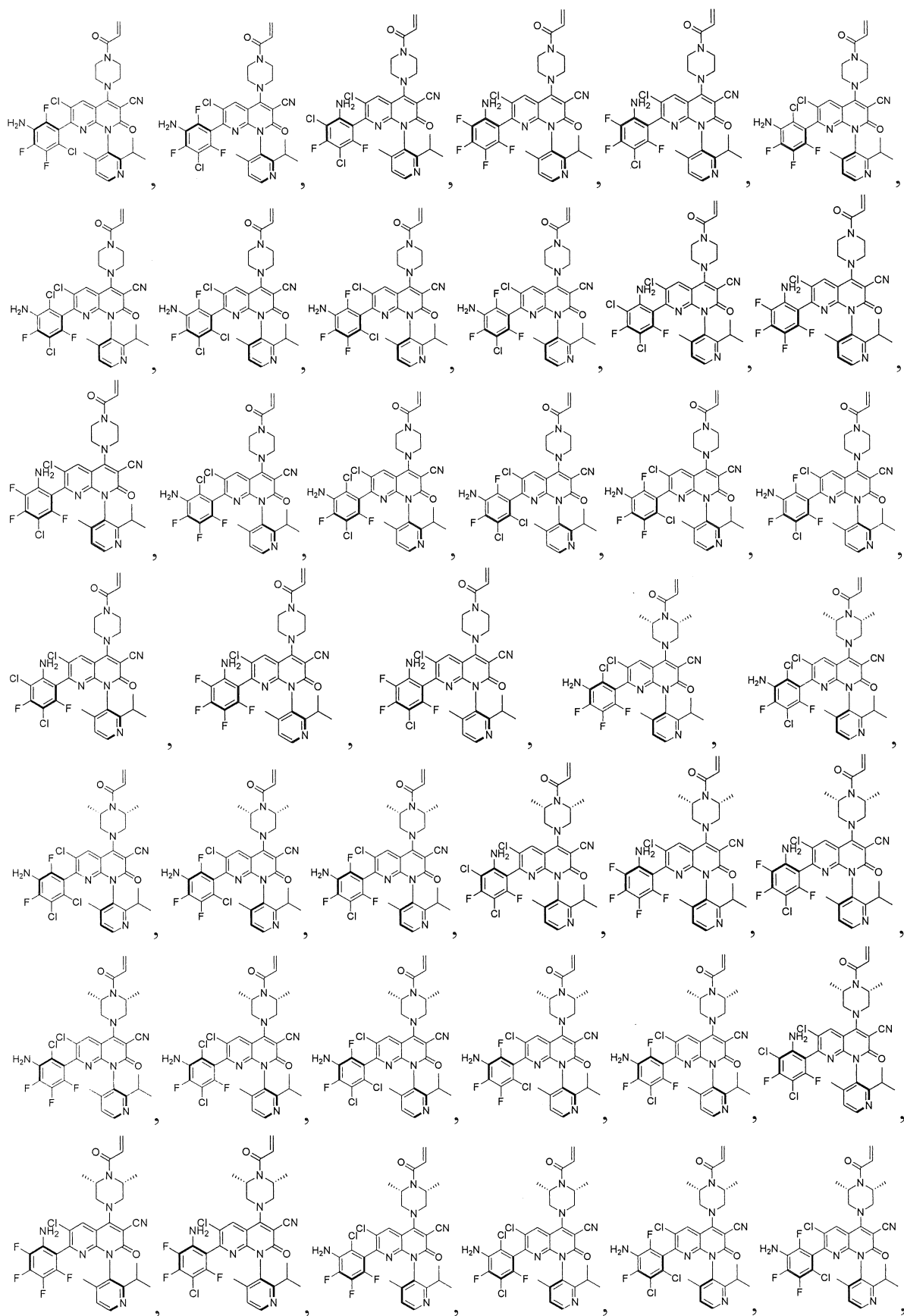


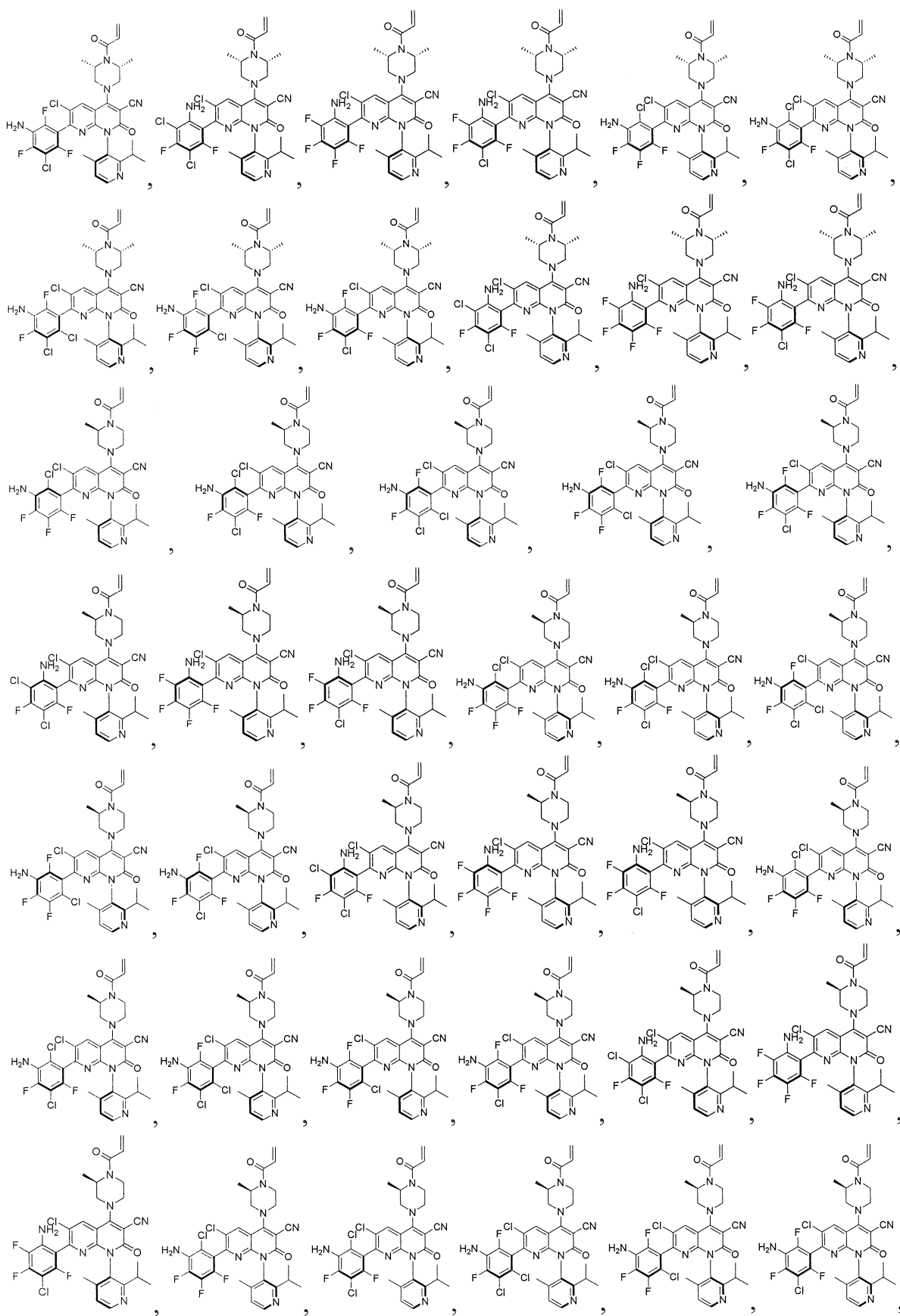


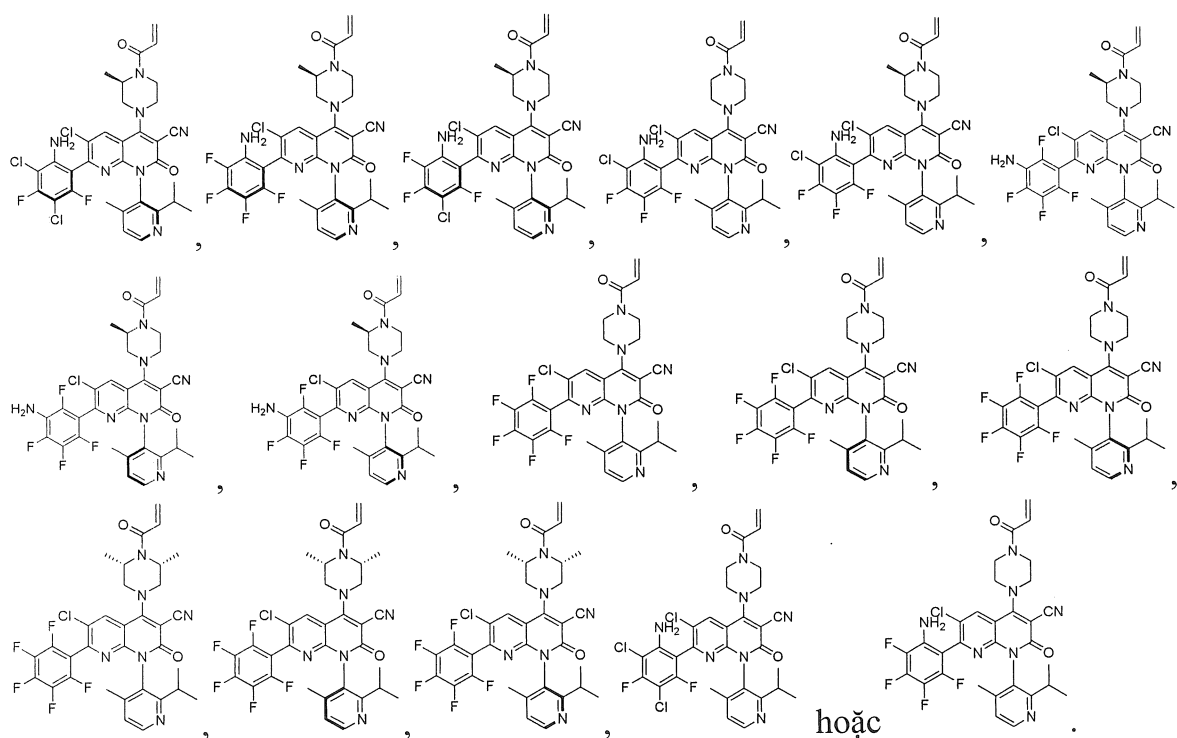






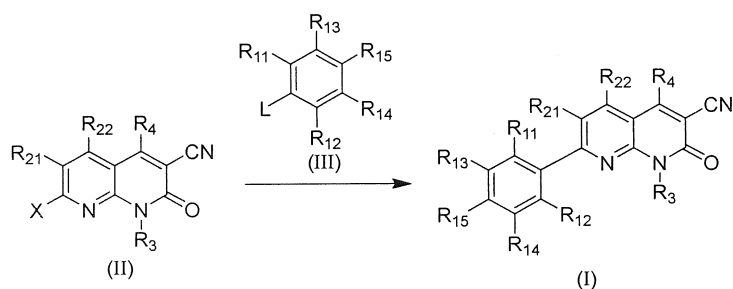




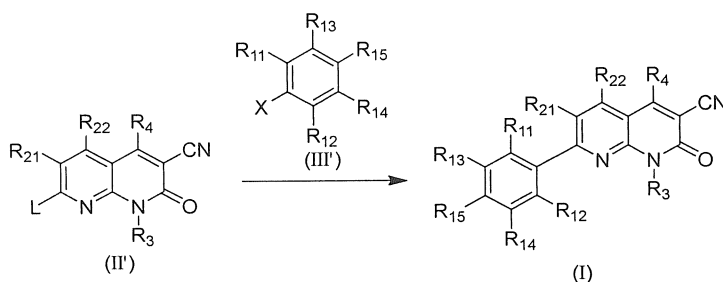


Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân atrop của nó, muối được dụng của nó, muối được dụng của chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của chất đồng phân atrop của nó, phương pháp này bao gồm phản ứng kết hợp giữa hợp chất có công thức (II) và hợp chất có công thức(III) theo sơ đồ phản ứng 1 dưới đây hoặc giữa hợp chất có công thức (II') và hợp chất có công thức(III') theo sơ đồ phản ứng 2 dưới đây được xúc tác bằng paladi kim loại chuyển tiếp hoặc chất phản ứng niken:

Sơ đồ 1:



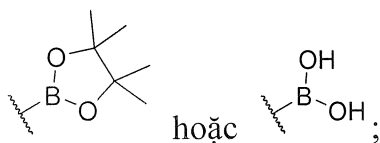
Sơ đồ 2:



Trong đó

L trong hợp chất có công thức (III) hoặc công thức (II') là nhóm rời chuyển; tốt hơn là, nhóm rời chuyển được chọn từ halogen, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ hoặc $-\text{OT}$; tốt hơn nữa là, halogen được chọn từ $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, hoặc $-\text{I}$; tốt hơn nữa là, nhóm rời chuyển là $-\text{Cl}$ hoặc $-\text{Br}$;

X trong hợp chất có công thức (II) hoặc công thức (III') được chọn từ axit boronic, borat este hoặc organotin; tốt hơn nữa là, X được chọn từ $\text{---}\text{Sn}(\text{n-Bu})_3$,



tốt hơn là, phản ứng kết hợp là phản ứng kết hợp Suzuki hoặc phản ứng kết hợp Stille;

tốt hơn là, phản ứng kết hợp được xúc tác bởi chất phản ứng paladi kim loại chuyển tiếp; tốt hơn nữa là, chất phản ứng paladi kim loại chuyển tiếp này là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân atrop của nó, muối được dụng của nó, muối được dụng của chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của chất đồng phân atrop của nó theo sáng chế, và ít nhất một tá được dụng dụng. Theo một số phương án, hợp chất này ở tỷ lệ trọng lượng so với tá được dụng này nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10.

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

đồng phân atrop của nó theo sáng chế; hoặc được phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein đột biến KRAS. Theo một số phương án, các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein đột biến KRAS là các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein đột biến KRAS G12C. Theo một số phương án, các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein đột biến KRAS G12C là bệnh ung thư liên quan đến protein đột biến KRAS G12C. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư máu, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư đại trực tràng hoặc bệnh ung thư phổi. Theo một số phương án, bệnh ung thư máu được chọn từ bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính hoặc bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính; bệnh ung thư phổi được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ hoặc bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng có các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein đột biến KRAS, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng này dùng lượng có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân atrop của nó, muối được dụng của nó, muối được dụng của chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của chất đồng phân atrop của nó theo sáng chế; hoặc được phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein đột biến KRAS là các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein đột biến KRAS G12C. Theo một số phương án, các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein đột biến KRAS G12C là bệnh ung thư liên quan đến protein đột biến KRAS G12C. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư máu, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư đại trực tràng hoặc ung thư phổi. Theo một số phương án, bệnh ung thư máu được chọn từ bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính hoặc bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính; bệnh ung thư phổi được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ hoặc bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là mô hình bóng và thanh của cấu hình tuyệt đối của Hợp chất 1-2;

Fig.2 là mô hình elip của cấu hình tuyệt đối của Hợp chất 1-2;

Fig.3 là biểu đồ của cấu trúc ô đơn vị của nhiều xạ tinh thể đơn đối với Hợp chất 1-2;

Fig.4 là biểu đồ của liên kết hydro của nhiều xạ tinh thể đơn đối với Hợp chất 1-2;

Fig.5 là biểu đồ của hướng cấu trúc 3D-a của nhiều xạ tinh thể đơn đối với Hợp chất 1-2;

Fig.6 là biểu đồ của hướng cấu trúc 3D-b của nhiều xạ tinh thể đơn đối với Hợp chất 1-2;

Fig.7 là biểu đồ của hướng cấu trúc 3D-c của nhiều xạ tinh thể đơn đối với Hợp chất 1-2.

Fig.8 thể hiện độ hữu hiệu của Hợp chất 1-2 và Hợp chất 12-2 trong mô hình dị ghép NCI-H1373.

Fig.9 thể hiện độ an toàn của Hợp chất 1-2 trong mô hình MIA-PaCa-2.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được nêu khác đi, nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot. Các nhóm halogen được ưu tiên bao gồm -F, -Cl và -Br. Các nhóm halogen được ưu tiên bao gồm -F và -Cl.

Thuật ngữ “alkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được nêu khác đi, bao gồm gốc hydrocarbon no hóa trị một có mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, gốc alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, 3-(2-metyl)butyl, 2-pentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, n-hexyl, 2-hexyl và 2-metylpentyl. Tương tự, C₁₋₆, như trong C₁₋₆alkyl được định nghĩa để nhận

biết nhóm là có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon theo cách sắp xếp mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ “alkylen” nghĩa là nhóm hai chức thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ nhóm alkyl được định nghĩa ở trên. Ví dụ, metylen (tức là, $-\text{CH}_2-$), etylen (tức là, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$) và propylen (tức là, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

Thuật ngữ “alkenyl” nghĩa là gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và thường có chiều dài nằm trong khoảng từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon. Ví dụ, “ C_{2-6} alkenyl” chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, 2-metyl-2-buten-1-yl, heptenyl, octenyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkynyl” chứa gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết ba và thường có chiều dài nằm trong khoảng từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon. Ví dụ, “ C_{2-6} alkynyl” chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl tiêu biểu bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ví dụ, etynyl, 1-propynyl, 1-butylnyl, heptynyl, octynyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ gốc “alkoxy” là oxy ete tạo ra từ nhóm alkyl được mô tả ở trên.

Thuật ngữ “aryl” hoặc “vòng aryl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được nêu khác đi, dùng để chỉ hệ vòng thơm không được thế hoặc được thế một vòng hoặc nhiều vòng chỉ chứa nguyên tử vòng cacbon. Các aryl được ưu tiên là hệ vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh. Phenyl và naphtyl là các aryl được ưu tiên.

Thuật ngữ “dị vòng” hoặc “vòng dị vòng”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được nêu khác đi, dùng để chỉ hệ vòng không thơm một vòng hoặc nhiều vòng không được thế và được thế chứa một hoặc nhiều (các) nguyên tử khác loại của vòng, mà bao gồm (vòng) dị vòng một vòng, (vòng) dị vòng hai vòng, (vòng) dị vòng bắc cầu, (vòng) dị vòng dung hợp hoặc (vòng) dị vòng xoắn. Các nguyên tử khác loại được ưu tiên bao gồm N, O, và S, bao gồm N-oxit, lưu huỳnh oxit, và dioxit. Tốt hơn là (vòng) dị vòng này có từ ba đến mười cạnh và no hoàn toàn hoặc có một hoặc nhiều

độ không no. Nhiều độ thế, tốt hơn là một, hai hoặc ba, được bao gồm trong định nghĩa này của (vòng) dị vòng. Các ví dụ về nhóm dị vòng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxopiperazinyl, oxopiperidinyl, oxoazepinyl, azepinyl, tetrahydrofuranyl, dioxolanyl, tetrahydroimidazolyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon và oxadiazolyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” hoặc “vòng heteroaryl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được nêu khác đi, là hệ vòng thơm chứa (các) nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại. Heteroaryl hoặc vòng heteroaryl có thể là một vòng hoặc nhiều vòng, được thế hoặc không được thế. Nhóm heteroaryl một vòng có thể có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, trong khi heteroaryl nhiều vòng có thể chứa từ 1 đến 10 nguyên tử khác loại. Vòng heteroaryl nhiều vòng có thể chứa phần nối vòng dung hợp, xoắn hoặc bắc cầu, ví dụ, bicyclic heteroaryl là heteroaryl nhiều vòng. Vòng heteroaryl hai vòng có thể chứa từ 8 đến 12 nguyên tử cacbon. Vòng heteroaryl một vòng có thể chứa từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon (nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại). Các ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở thienyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyridazinyl, indolyl, azaindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl adeninyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl.

Thuật ngữ “carboxycyclic” hoặc “vòng carboxycyclic” dùng để chỉ hệ vòng không thơm dạng vòng một vòng, vòng hai vòng, vòng bắc cầu, vòng dung hợp, vòng xoắn được thế hoặc không được thế chỉ chứa nguyên tử cacbon. (Vòng) carboxycyclic chứa xycloalkyl không có độ thế và carboxycyclic có một hoặc nhiều độ thế. Nhóm “xycloalkyl” lấy làm ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và v.v..

Thuật ngữ “oxo” dùng để chỉ nguyên tử oxy cùng với nguyên tử cacbon được

gắn và tạo ra nhóm .

Thuật ngữ “-C₁₋₆alkylen-N(C₁₋₆alkyl)₂” dùng để chỉ -C₁₋₆alkyl như được định nghĩa ở trên được thế bằng -N(C₁₋₆alkyl)₂.

Thuật ngữ “-C₁₋₆alkylen-CN” dùng để chỉ -C₁₋₆alkyl như được định nghĩa ở trên được thế bằng -CN.

Thuật ngữ “heteroalkyl” dùng để chỉ sự có mặt của các nguyên tử khác loại giữa hai nguyên tử cacbon bất kỳ trong nhóm alkyl như được định nghĩa ở trên, chẳng hạn như nguyên tử N hoặc nguyên tử O. Ví dụ, “heteroC₂₋₆alkyl” nghĩa là có nguyên tử N hoặc nguyên tử O giữa hai nguyên tử cacbon bất kỳ trong nhóm C₂₋₆ alkyl, bao gồm nhưng không giới hạn ở -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₃, hoặc -CH₂N(CH₃)₂ và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “chế phẩm”, như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định là bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể ở các lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ mà thu được, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ tổ hợp của các thành phần cụ thể ở các lượng cụ thể. Theo đó, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế dưới dạng thành phần hoạt tính cũng như phương pháp điều chế các hợp chất này cũng là một phần của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể có mặt dưới dạng (các) muối dược dụng. Để sử dụng trong thuốc, các muối của hợp chất theo sáng chế này dùng để chỉ “(các) muối dược dụng” không độc. Các dạng muối dược dụng bao gồm các muối axit/anion hoặc bazơ/cation dược dụng. Muối axit/anion dược dụng thường có dạng trong đó nitơ bazơ được proton hóa với axit vô cơ hoặc hữu cơ.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó là tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế này. Nhìn chung, các tiền dược chất này là các dẫn xuất chức năng của hợp chất mà dễ dàng chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất được yêu cầu. Vì thế, trong phương pháp điều chế trong sáng chế, thuật ngữ “sử dụng” sẽ bao gồm sự điều trị các rối loạn khác nhau được mô tả bằng hợp chất được bộc lộ đặc hiệu hoặc bằng hợp chất mà có thể không được bộc lộ đặc hiệu, nhưng chuyển hóa thành hợp chất đặc

hiệu *in vivo* sau khi sử dụng cho đối tượng. Quy trình thông thường để chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả trong, ví dụ, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Dự định rằng định nghĩa về phân tử thể hoặc biến số bất kỳ ở vị trí cụ thể trong phân tử độc lập với các định nghĩa của nó ở bất cứ đâu trong phân tử đó. Cần hiểu rằng các phân tử thể và mô hình thể trên hợp chất theo sáng chế này có thể được chọn lọc bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra hợp chất ổn định hóa học và có thể dễ dàng được tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng như các phương pháp nêu ở đây.

Sáng chế bao gồm hợp chất được mô tả có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và vì thế có thể khiến tạo ra chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân quang học. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang có thể có như vậy cũng như các hỗn hợp triệt quang của chúng, chất đồng phân đối ảnh được phân giải gần như tinh khiết của chúng, tất cả các chất đồng phân hình học có thể có, và muối được dụng của chúng.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất và muối được dụng của nó. Ngoài ra, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể cũng như các chất đồng phân lập thể được phân lập cụ thể cũng được bao gồm. Trong suốt tiến trình của quy trình tổng hợp được sử dụng để điều chế hợp chất này hoặc trong sử dụng quy trình triệt quang hóa hoặc epime hóa đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, sản phẩm của các quy trình này có thể là hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” như được sử dụng trong sáng chế dùng để chỉ chất đồng phân trong đó các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử trong phân tử được nối với nhau theo cùng một thứ tự nhưng khác về cách sắp xếp trong không gian, bao gồm chất đồng phân cấu hình và chất đồng phân cấu hình. Các chất đồng phân cấu hình bao gồm chất đồng phân hình học và chất đồng phân quang học, và chất đồng phân quang học chủ yếu bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có của hợp chất.

Một số hợp chất được đề cập ở đây có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân atrop, mà là chất đồng phân lập thể cấu hình xuất hiện khi quay quanh liên kết đơn trong phân tử được cản lại, hoặc được làm chậm nhiều, do các tương tác trong không gian với các phần khác của phân tử. Hợp chất được đề cập ở đây bao gồm tất cả các chất đồng phân atrop, đều dưới dạng chế phẩm chất đồng phân atrop đơn lẻ tinh khiết, chế phẩm được làm giàu của từng chất, hoặc hỗn hợp không đặc hiệu của từng chất. Khi màng chắn quay quanh liên kết đơn đủ cao, và sự chuyển hóa qua lại giữa các cấu hình đủ chậm, thì sự tách và phân lập của các loại đồng phân có thể được cho phép.

Sáng chế được dự định là bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử có trong hợp chất theo sáng chế. Chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác số khối. Là ví dụ tổng quát và không giới hạn, các chất đồng vị của hydro bao gồm deuteri và triti. Các chất đồng vị của hydro có thể được ký hiệu dưới dạng ^1H (hydro), ^2H (deuteri) và ^3H (triti). Chúng cũng được ký hiệu chung là D cho deuteri và T cho triti. Theo sáng chế, CD_3 chỉ nhóm metyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro đều là deuteri. Chất đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả ở đây, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu.

Khi chất hồ biến của hợp chất tồn tại, sáng chế bao gồm các chất hồ biến có thể có bất kỳ và muối dược dụng của chúng, và hỗn hợp của chúng, trừ khi được nêu cụ thể khác đi.

Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất (hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân atrop của nó, muối dược dụng của nó, muối dược dụng của chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chất đồng phân atrop) dưới dạng thành phần hoạt tính, và chất mang dược dụng và tùy ý các chất phụ trợ khác. Các dược phẩm bao gồm dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, trực tràng, cục bộ, và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch), mặc dù đường thích

hợp nhất trong trường hợp cho trước bất kỳ phụ thuộc vào vật chủ cụ thể, và bản chất và độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý mà thành phần hoạt tính được sử dụng cho. Dược phẩm có thể được trình bày thuận tiện ở dạng liều đơn vị và được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm.

Trong thực tiễn, hợp chất hoặc tiền dược chất hoặc chất chuyển hóa hoặc muối dược dụng của nó, theo sáng chế này có thể được kết hợp dưới dạng thành phần hoạt tính trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang dược theo kỹ thuật tạo hợp chất dược thông thường. Chất mang có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng dược phẩm mong muốn được sử dụng, ví dụ qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch). Vì thế, dược phẩm theo sáng chế có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng rẽ thích hợp để dùng qua đường miệng chẳng hạn như viên nang, viên nhện hoặc viên nén mỗi dạng chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính. Ngoài ra, dược phẩm có thể được trình bày dưới dạng bột, dưới dạng cốm, dưới dạng dung dịch, dưới dạng hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước, dưới dạng chất lỏng không chứa nước, dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng nước trong dầu. Ngoài các dạng liều thông dụng nêu ở trên, hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, cũng có thể được sử dụng bằng phương tiện giải phóng có kiểm soát và/hoặc thiết bị phân phối. Các dược phẩm có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp trong ngành dược. Nhìn chung, các phương pháp này bao gồm bước cho thành phần hoạt tính kết hợp với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần cần thiết. Nhìn chung, dược phẩm này được bào chế bằng cách trộn đều và kỹ thành phần hoạt tính với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn đã nghiền mịn hoặc cả hai. Sau đó sản phẩm này có thể được tạo hình một cách thuận lợi thành dạng trình bày mong muốn.

Chất mang dược được sử dụng có thể là, ví dụ, chất rắn, chất lỏng hoặc chất khí. Các ví dụ về chất mang rắn bao gồm lactoza, terra alba, sucroza, bột talc, gelatin, thạch, pectin, acacia, magie stearat, và axit stearic. Các ví dụ về chất mang lỏng là sirô đường, dầu đậu phộng, dầu oliu, và nước. Các ví dụ về chất mang khí bao gồm cacbon dioxit và nitơ. Khi bào chế dược phẩm đối với dạng liều dùng qua đường miệng, thì môi trường dược thuận lợi bất kỳ có thể được sử dụng. Ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương, chất bảo quản, chất tạo màu, và chất tương tự có thể được

sử dụng để tạo ra dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng chẳng hạn như hỗn dịch, cồn ngọt và dung dịch; còn các chất mang như tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất liên kết, chất phân rã, và chất tương tự có thể được sử dụng để tạo ra dược phẩm rắn dùng qua đường miệng chẳng hạn như bột, viên nang và viên nén. Do chúng dễ sử dụng, nên viên nén và viên nang là các đơn vị liều dùng qua đường miệng được ưu tiên từ đó chất mang được rắn được sử dụng. Tùy ý, viên nén có thể được bao bằng kỹ thuật chứa nước hoặc không chứa nước tiêu chuẩn.

Viên nén chứa chế phẩm theo sáng chế này có thể được điều chế bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần cần thiết hoặc chất phụ trợ. Viên nén được nén có thể được điều chế bằng cách nén, trong máy thích hợp, thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do chẳng hạn như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với chất liên kết, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc trong máy thích hợp, hỗn hợp của hợp chất dạng bột được tạo ẩm với chất pha loãng lỏng trợ. Mỗi viên nén tốt hơn là chứa khoảng từ 0,05mg đến 5g thành phần hoạt tính và mỗi viên nhện hoặc viên nang tốt hơn là chứa khoảng từ 0,05mg đến 5g thành phần hoạt tính. Ví dụ, dạng phối trộn được dự định để dùng qua đường miệng cho người có thể chứa khoảng từ 0,5mg đến 5g hoạt chất, được tạo hợp chất với lượng thích hợp và thuận tiện của nguyên liệu chất mang mà có thể thay đổi trong khoảng từ 0,05 đến 95 phần trăm tổng lượng dược phẩm. Dạng liều đơn vị thường là chứa khoảng từ 0,01mg đến 2g thành phần hoạt tính, thường là 0,01mg, 0,02mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg, 1000mg, 1500mg hoặc 2000mg.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được điều chế dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch của hợp chất hoạt tính trong nước. Chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể được bao gồm chẳng hạn như, ví dụ, hydroxypropylxenluloza. Dạng phân tán cũng có thể được điều chế trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và hỗn hợp của chúng trong dầu. Ngoài ra, chất bảo quản có thể được bao gồm để ngăn cản sự phát triển bất lợi của các vi sinh vật.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng để tiêm bao gồm dung dịch hoặc dạng phân tán chứa nước vô trùng. Ngoài ra, dược phẩm có thể có dạng bột vô trùng đối với chế phẩm tùy ứng của dung dịch hoặc dạng phân tán tiêm vô trùng như vậy. Trong tất cả các trường hợp, dạng tiêm cuối cùng phải vô trùng và phải lỏng một cách hiệu quả để dễ bơm bằng xi lanh. Dược phẩm phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản; vì thế, tốt hơn là nên được bảo quản chống lại tác động làm nhiễm bẩn của vi sinh vật chẳng hạn như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng), dầu thực vật, và hỗn hợp thích hợp của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng cục bộ chẳng hạn như, ví dụ, khí dung, kem, thuốc mỡ, thuốc xức, bột rắc hoặc dạng tương tự. Ngoài ra, dược phẩm có thể ở dạng thích hợp để sử dụng trong các thiết bị áp da. Các dạng phối trộn này có thể được điều chế, bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế này hoặc muối được dùng của nó, thông qua các phương pháp xử lý thông thường. Ví dụ, kem hoặc thuốc mỡ được bào chế bằng cách trộn nguyên liệu ưa nước và nước, cùng với khoảng từ 0,05% trọng lượng đến 10% trọng lượng hợp chất, để tạo ra kem hoặc thuốc mỡ có độ nhất quán mong muốn.

Dược phẩm theo sáng chế này có thể có dạng thích hợp để dùng qua trực tràng trong đó chất mang là chất rắn. Tốt hơn là hỗn hợp này tạo ra thuốc đạn liều đơn vị. Các chất mang thích hợp bao gồm bơ cacao và các nguyên liệu khác thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thuốc đạn có thể được tạo ra một cách thuận lợi bằng cách đầu tiên trộn chế phẩm với (các) chất mang được làm mềm hoặc làm nóng chảy sau đó đến làm lạnh và tạo hình trong khuôn đúc.

Ngoài các thành phần chất mang nêu trên, thì dược phẩm được mô tả ở trên có thể bao gồm, nếu thích hợp, một hoặc nhiều thành phần chất mang bổ sung chẳng hạn như chất pha loãng, chất đệm, chất tạo hương, chất liên kết, chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, chất làm trơn, chất bảo quản (bao gồm chất chống oxy hóa) và chất tương tự. Ngoài ra, các chất phụ trợ khác có thể được bao gồm để mang đến cho dược phẩm đó sự đẳng trương với máu của đối tượng nhận được dự định. Dược phẩm chứa

hợp chất hoặc muối được dụng của nó, cũng có thể được điều chế ở dạng bột hoặc cô đặc lỏng đậm đặc.

Nhìn chung, mức liều lượng theo thứ tự này nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 150mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày là hữu ích trong điều trị các tình trạng bệnh lý được chỉ định ở trên hoặc theo cách khác nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 7g mỗi bệnh nhân mỗi ngày. Ví dụ, bệnh viêm, bệnh ung thư, bệnh vảy nến, dị ứng/hen suyễn, bệnh và các tình trạng bệnh lý của hệ miễn dịch, bệnh và các tình trạng bệnh lý của hệ thần kinh trung ương (CNS), có thể được điều trị một cách hiệu quả bằng cách dùng khoảng từ 0,001 đến 50mg hợp chất mỗi kilogam của trọng lượng cơ thể mỗi ngày hoặc theo cách khác khoảng từ 0,05mg đến 3,5g mỗi bệnh nhân mỗi ngày.

Tuy nhiên, cần hiểu rằng mức liều cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm độ tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, tổ hợp thuốc và độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang trải qua liệu pháp.

Phương pháp điều chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp từ các chất phản ứng bán trên thị trường bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này. Các ví dụ phác họa đường tổng hợp cụ thể dưới đây là nhằm cung cấp chỉ dẫn cho chuyên gia hóa học tổng hợp có hiểu biết trung bình, người sẽ dễ dàng hiểu ra rằng dung môi, nồng độ, chất phản ứng, nhóm bảo vệ, thứ tự các bước tổng hợp, thời gian, nhiệt độ, và yếu tố tương tự có thể được cải biến nếu cần, đã biết rõ thuộc kỹ năng và đánh giá của người có hiểu biết trung bình.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được nêu nhằm minh họa sáng chế tốt hơn. Tất cả các phần và phần trăm là theo trọng lượng và tất cả các nhiệt độ là độ Celsius, trừ khi được nêu rõ ràng khác đi. Các chữ viết tắt sau đây trong Bảng 1 được sử dụng trong các ví dụ đó:

Bảng 1

MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
DCM	Diclometan
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
DMF	N,N-Dimetylformamit
DMA	N,N -dimetylaxetamit
THF	Tetrahydrofuran
MeCN/ACN	Axetonitril
HATU	2-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat
EDCI	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
LiHMDS	Lithi Hexametyldisilazit
Bazơ Hunig /DIEA/DIPEA	N,N-Diisopropyletylamin
EA	Etyl axetat
min	Phút
h	Giờ
Pre-TLC	Sắc ký điều chế lớp mỏng
prep-HPLC	Sắc ký điều chế lỏng hiệu năng cao
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
R.T./r.t.	Nhiệt độ trong phòng (20°C~30°C)
AcOH	Axit axetic
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphin)paladi
NCS	N-Closucxinimit
Hex	n-Hexan
PPTS	Pyridinium 4-toluensulfonat
IPA	Isopropanol
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran
a.q./aq	Chứa nước
AcOK/KOAc	Kali axetat
NMP	Metyl-2-pyrolidinon

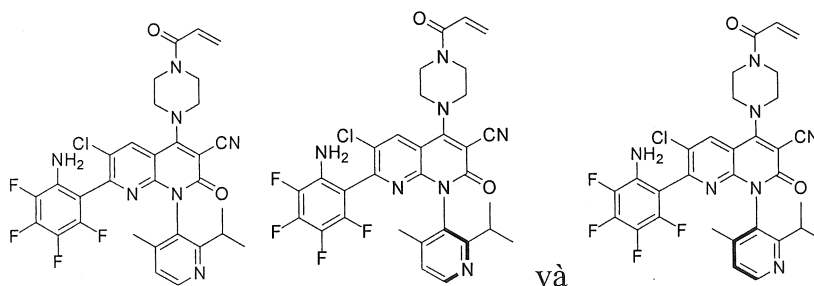
Ví dụ 1

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 1”);

(P)-4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-

isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 1-1”); và

(M)-4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 1-2”)



Bước 1. 4-metyl-2-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-amin

Ống bít kín dung tích 350 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 2-bromo-4-methylpyridin-3-amin (BD, APL099) (15,01 g, 80,25 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (BD, AQA827) (13,62 g, 81,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5,95 g, 8,03 mmol), K₂CO₃ (33,52 g, 240 mmol), dioxan (150 mL) và nước (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích:thể tích=2:3). Bước này thu được 11,2 g (94%) 4-metyl-2-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-amin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: $m/z = 149$ [M+1]⁺.

Bước 2. 2-isopropyl-4-methylpyridin-3-amin (Chất trung gian A).

Bình đáy tròn dung tích 250 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 4-metyl-2-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-amin (11,2 g, 75,67 mmol) và MeOH (100 mL). Paladi trên cacbon (2,81 g) được bổ sung vào với ba phần. Hỗn hợp này được khử khí trong môi trường chân không và sau đó được dẫn lọc bằng H₂ (khí) trong ba chu kỳ. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được lọc, dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Bước này thu được 11 g (thô) 2-isopropyl-4-methylpyridin-3-amin mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: $m/z = 151$ [M+1]⁺.

Bước 3. 2-xyano-N-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)axetamit.

Bình đáy tròn dung tích 100 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt axit 2-xyanoaxetic (3 g, 35,27 mmol) và DCM (40 mL). Oxalyl clorua (6,2 g, 48,85 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, DMF (0,1 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 25°C. Dung dịch thu được được cô trong môi trường chân không. Bước này thu được 3,10 g (thô) 2-xyanoaxetylclorua mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bình đáy tròn dung tích 100 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 2-isopropyl-4-methylpyridin-3-amin (2,00 g, 13,31 mmol), TEA (5,40 g, 53,36 mmol) và DCM (40 mL) và được khuấy. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và sau đó 2-xyanoaxetylclorua (3,10 g, thô) được bổ sung từng giọt vào. Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (100 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng diclometan (3 × 50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được lọc, dịch lọc được cô trong môi trường chân không và được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích:thể tích=3:2). Bước này thu được 1,00 g (34%) 2-xyano-N-(2-isopropyl-4-methyl pyridin-3-yl)axetamit dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 218 [M+1]^+$.

Bước 4. 2-xyano-N-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-3-oxo-3-(2,5,6-triclopyridin-3-yl) propanamit

Bình đáy tròn dung tích 100 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt axit 2,5,6-triclonicotinic (5,01 g, 22,12 mmol) và SOCl₂ (30 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch này được cô trong môi trường chân không. Bước này thu được 5,10 g (thô) 2,5,6-triclonicotinoyl clorua mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bình đáy tròn dung tích 250 mL, được đặt 2-xyano-N-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)axetamit (3,01g, 13,85 mmol) và THF (40 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C. NaH (1,16 g, 28,99 mmol) được bổ sung vào trong ba mẻ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 40 phút nữa. Sau đó 2,5,6-triclonicotinoyl clorua (3,19g, 13,03 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng cột C₁₈ được rửa giải với ACN/H₂O (thể tích/thể tích= 1/3). Bước này thu được 5,89 g (thô) 2-xyano-N-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-3-oxo-3-(2,5,6-triclopypiridin-3-yl)propanamit dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 425$ [M+1]⁺.

Bước 5. 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (Chất trung gian B)

Bình đáy tròn dung tích 250 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 2-xyano-N-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-3-oxo-3-(2,5,6-triclopypiridin-3-yl)propanamit (5,89 g, 13,83 mmol) và THF (70 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. NaH (2,73g, 68,25 mmol) được bổ sung từng mẻ vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong 100 mL nước và điều chỉnh độ pH đến 7 bằng AcOH. Chất rắn thu được được lọc và làm khô trong môi trường chân không để thu được 5,85 g (108% trong hai bước) 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 389$ [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Hỗn hợp của 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (10,59 g, “Chất trung gian B”) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: Cột, CHIRALPAK IC, 3,0 x 100 mm, 3 μm; pha động, IPA/ACN=(thể tích/thể tích=1/1); bước sóng phát hiện, UV 210 nm. Bước này thu được 4,99 g(47%) 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Chất trung gian B-1”, chất đồng phân atrop M hoặc P) dưới dạng chất rắn màu nâu;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J =$

6,8 Hz, 3H).

Và 4,60 g (43%) 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Chất trung gian B-2”, chất đồng phân atrop P hoặc M) dưới dạng chất rắn màu nâu;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 – 1,00 (m, 3H).

Bước 6. 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (Chất trung gian B, 980 mg, 2,51 mmol), POCl_3 (1150 mg, 7,50 mmol), DIEA (1,32 g, 10,21 mmol) và axetonitril (12 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong môi trường chân không. Bước này thu được thô 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 7. tert-butyl 4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bình đáy tròn dung tích 100 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (1,20 g, thô) và axetonitril (20 mL). DIEA (660 mg, 5,10 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,57 g, 3,06 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (50 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3×50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích = 30%~70%). Bước này thu được 0,92 g (65% trong hai

bước) tert-butyl 4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 557$ $[M+1]^+$.

Bước 8. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (Chất trung gian C).

Ống bịt kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt tert-butyl 4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (920 mg, 1,65 mmol), TFA (4 mL) và DCM (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan bằng DCM (15 mL) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL. DIEA (1,02g, 10,08 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và acryloyl clorua (190 mg, 2,09 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (30 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=40%~80%). Bước này thu được 0,86 g (thô) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 511$ $[M+1]^+$.

Bước 9. 2-bromo-3,4,5,6-tetrafloanilin

Bình đáy tròn dung tích 50 mL được đặt 2,3,4,5-tetrafloanilin (1,99 g, 12,05 mmol), Natri axetat (1,32 g, 16,09 mmol), sắt (0,10 g, 1,79 mmol) và AcOH (7 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 45°C. Sau thao tác này là đến bổ sung bromin (3,02 g, 18,90 mmol) trong AcOH (7 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách bổ sung Na₂S₂O₃ chứa nước bão hòa (30 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng chứa nước bão hòa Na₂CO₃ (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc

và cô trong môi trường chân không. Bước này thu được 2,28 g (77%) 2-bromo-3,4,5,6-tetrafloanilin dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 244,246 [M+1]^+$.

Bước 10. 2,3,4,5-tetraflo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin

Ống bịt kín dung tích 150 mL được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 2-bromo-3,4,5,6-tetrafloanilin (2,28 g, 9,35 mmol), bis(pinacolato)diboron (3,96 g, 15,59 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,21 g, 1,65 mmol), AcOK (1,84 g, 18,75 mmol) và dioxan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích= 0%-20%). Bước này thu được 2,28 g (hiệu suất 81%) 2,3,4,5-tetraflo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: $m/z = 210 [M+1]^+$.

Bước 11. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl- 4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 1”)

Ống bịt kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (221 mg, 0,43 mmol), 2,3,4,5-tetraflo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (513 mg, 1,76 mmol), Pd(PPh₃)₄ (151 mg, 0,13 mmol), Na₂CO₃ (161 mg, 1,52 mmol), dioxan (5 mL) và nước (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng cột C₁₈ được rửa giải với CH₃CN/H₂O (thể tích/thể tích= 40%~80%). Bước này thu được 7 mg (hiệu suất 2%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl- 4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 1”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 640 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 16,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 23,5$ Hz, 8H), 2,73 (d, $J = 28,0$ Hz, 1H), 2,00 (d, $J = 31,9$ Hz, 3H), 1,32 – 1,10 (m, 3H), 1,00 (dd, $J = 40,7, 6,8$ Hz, 3H).

Hỗn hợp của 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (356 mg, một vài mẻ) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: cột, CHIRALPAK IG, 3cm × 25cm, 5um; pha động, CO₂:EtOH=55:45; Bước sóng phát hiện, UV 220nm. Bước này thu được 175 mg (49,16%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 1-1”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z =640 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,72 (m, 8H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 3H), 1,07 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 3H).

Và 184 mg (51,69%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 1-2”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z =640 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,08 – 3,92 (m, 8H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 3H), 1,18 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,06 – 0,96 (m, 3H).

Khoảng 10 mg Hợp chất 1-2 được cho vào lọ thủy tinh và được hòa tan với 0,8 mL etanol và 0,4 mL n-heptan. Dung dịch trong được cho bay hơi đến khô ở nhiệt độ trong phòng qua lỗ nhỏ để thu được tinh thể giống khối để làm mẫu cho thử nghiệm nhiễu xạ tinh thể đơn bằng cách sử dụng công cụ dưới đây và các tham số trong Bảng 2:

Bảng 2. Công cụ và tham số

Công cụ	Máy nhiễu xạ tinh thể đơn	
Mô hình	Bruker SMART APEX II	
Mô hình máy	4K CCD	
Nguồn	Chiếu xạ Cu tăng cường	
Thấu kính	Nhiệt độ	293,44 K
	Bước sóng	1,54 Å

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3, Bảng 4, Bảng 5, Bảng 6 và Bảng 7.

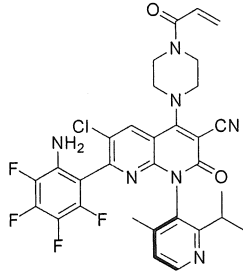
Dữ liệu tinh thể học

Bảng 3. Dữ liệu tinh thể học và tinh chỉnh cấu trúc đối với Hợp chất 1-2

Dữ liệu pha	
Công thức	$C_{31}H_{26}ClF_4N_7O_2$
Trọng lượng công thức	640,04
Hệ tinh thể	Đơn nghiêng
Nhóm không gian	$C2$
Tham số ô	$a = 20,6796 (7) \text{ Å}$; $b = 11,2352 (4) \text{ Å}$; $c = 14,0148 (5) \text{ Å}$;
Tỷ lệ ô	$a/b = 1,8406$; $b/c = 0,8017$; $c/a = 0,6777$
Z	4
Thể tích ô	$3254,3 (2) \text{ Å}^3$
Mật độ theo tính đoán	$1,306 \text{ g/cm}^3$
Súng cao xạ	0,07 (3)
Chỉ số R R1	0,0962
Chỉ số R WR2	0,1665
Độ phù hợp của mô hình hồi quy, S	1,015
R_{sigma}	0,0799
R_{int}	0,0923

Cấu trúc phân tử của Hợp chất 1-2

Bảng 4. Cấu trúc phân tử của Hợp chất 1-2

Kết quả		
Cấu hình tuyệt đối của phân tử trong tinh thể đơn	Tính bất đối phẳng (tính bất đối trục)	M
Mô hình bóng và thanh của phân tử trong tinh thể đơn	Fig.1	
Mô hình elip của phân tử trong tinh thể đơn	Fig.2	
Cấu trúc của cấu hình tuyệt đối		
Cấu trúc ô đơn vị	Fig.3	
Liên kết hydro chính trong tinh thể đơn	Fig.4	
Chuyển proton trong tinh thể đơn	-	
Hướng cấu trúc 3D-a	Mạng lưới	
Nhìn từ hướng a	Fig.5	
Cấu trúc 3D-b	Tạo chuỗi và dàn thành lớp mỏng	
Nhìn từ hướng b	Fig.6	
Hướng cấu trúc 3D-c	Tạo chuỗi và dàn thành lớp mỏng	
Nhìn từ hướng c	Fig.7	

Dữ liệu cấu trúc tinh thể dung dịch

Bảng 5. Tọa độ phân tử ($\times 10^4$) và tham số dịch chuyển đẳng hướng đương lượng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) đối với Hợp chất 1-2. $U(\text{eq})$ được định nghĩa là một phần ba vết của đại số tenxơ U^{ij} được trực giao hóa.

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
C11	6246,0(6)	1711,4(11)	4631,9(9)	90,2(4)
F1	4785,8(15)	2906(3)	3954(3)	117,0(11)
F2	4111,9(15)	1499(4)	2704(3)	136,7(14)
F3	4659(2)	862(4)	1040(3)	148,9(16)
F4	5807(2)	1798(5)	582(2)	153,1(16)
O1	6947,1(19)	8554(3)	4282(3)	103,3(12)
O2	6947(2)	3659(5)	9789(3)	127,4(16)
N1	6087,9(17)	4937(3)	3501(3)	68,6(9)
N2	6491,6(17)	6770(4)	3932(2)	72,5(9)
N3	7296(3)	8781(6)	6695(4)	133(2)
N4	6971,7(18)	5546(4)	6708(3)	76,7(10)
N6	6493(2)	3262(5)	1777(3)	105,7(15)
N7	5536(3)	8178(6)	1965(5)	148(2)
C1	5043(3)	2606(5)	3116(4)	84,7(13)
C2	4701(3)	1929(5)	2488(5)	93,3(16)
C3	4966(3)	1641(6)	1637(4)	100,9(17)
C4	5555(3)	2081(5)	1423(4)	97,7(17)
C5	5901(2)	2829(4)	2034(3)	79,3(13)
C6	5646(2)	3082(4)	2919(3)	71,5(11)
C7	6001(2)	3774(4)	3662(3)	70,8(12)
C8	6264(2)	3232(4)	4494(3)	69,3(11)
C9	6532(2)	3936(4)	5196(3)	70,3(11)
C10	6571(2)	5161(4)	5077(3)	64,6(10)
C11	6846(2)	5977(5)	5801(3)	75,2(13)
C12	6960(2)	7121(4)	5505(3)	73,5(12)
C13	6820(2)	7551(5)	4547(4)	79,2(13)
C14	6379(2)	5597(4)	4184(3)	68,9(11)
C15	7166(3)	8039(6)	6156(4)	94,6(16)
C16	6309(3)	7206(4)	2980(4)	86,0(15)
C17	6749(4)	7054(5)	2262(4)	110(2)
C18	6535(6)	7460(8)	1367(5)	146(3)
C19	5946(6)	8011(11)	1271(7)	166(4)
C20	5716(3)	7763(6)	2858(4)	98,4(17)
C21	5247(3)	7954(6)	3613(5)	114(2)
C23	4722(4)	7012(9)	3532(8)	173(4)
C22	4967(6)	9207(9)	3602(9)	199(4)
C24	7389(4)	6458(7)	2421(6)	142(3)
C25	6453(5)	5039(9)	7253(8)	79(2)
C26	6758(4)	4128(9)	7917(7)	85(2)
N5	7274(4)	4605(7)	8506(6)	85,7(18)
C27	7753(4)	5199(8)	7924(6)	83,4(19)
C28	7476(6)	6148(10)	7310(8)	84(2)
C25'	6610(9)	4538(16)	7194(14)	85(3)
C26'	6480(7)	4955(14)	8202(9)	87(2)
N5'	7092(6)	5244(12)	8726(9)	88,7(18)
C27'	7501(7)	6051(13)	8300(9)	88(2)

C28'	7620(9)	5650(16)	7238(14)	87(3)
C29	7324(3)	4417(7)	9488(4)	109,7(19)
C30	7861(3)	4907(7)	10040(4)	112(2)
C31	8076(4)	4358(8)	10783(5)	128(2)

Bảng 6. Tọa độ hydro ($\times 10^4$) và tham số dịch chuyển đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)
đối với Hợp chất 1-2.

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
H6A	6646	3067	1236	127
H6B	6709	3728	2156	127
H9	6691	3591	5761	84
H18	6790	7358	839	175
H19	5823	8293	668	199
H21	5478	7841	4229	137
H23A	4551	6982	2887	259
H23B	4381	7207	3953	259
H23C	4901	6250	3705	259
H22A	4702	9317	3034	299
H22B	5314	9777	3614	299
H22C	4710	9319	4153	299
H24A	7549	6613	3059	214
H24B	7689	6762	1973	214
H24C	7339	5615	2331	214
H25A	6133	4666	6828	95
H25B	6242	5654	7614	95
H26A	6429	3808	8321	102
H26B	6924	3477	7542	102
H27A	7955	4610	7525	100
H27B	8088	5538	8342	100
H28A	7804	6496	6919	101
H28B	7288	6770	7692	101
H25C	6206	4369	6849	102
H25D	6870	3820	7212	102
H26C	6205	5655	8174	104
H26D	6255	4335	8539	104
H27C	7910	6088	8659	106
H27D	7307	6838	8301	106
H28C	7888	6231	6926	104
H28D	7842	4889	7236	104
H30	8050	5618	9856	135
H31A	7886	3647	10965	153
H31B	8423	4669	11143	153

Bảng 7. Tham số dịch chuyển không đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) đối với Hợp chất 1-2.

Số mũ của hệ số dịch chuyển không đẳng hướng có dạng: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

Nguyên tử	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C11	104,2(9)	71,6(7)	94,8(9)	11,9(6)	4,1(7)	-1,6(7)
F1	91(2)	142(3)	120(3)	-12(2)	35,8(19)	-15,5(19)
F2	93(2)	156(3)	159(3)	23(3)	-15(2)	-45(2)
F3	178(3)	164(3)	101(3)	13(2)	-45(2)	-73(3)
F4	175(3)	205(4)	80(2)	-41(3)	9(2)	-65(3)
O1	116(3)	81(2)	113(3)	11(2)	-1(2)	-27(2)
O2	126(3)	181(5)	76(3)	27(3)	11(2)	-32(3)
N1	72(2)	63(2)	71(2)	3,0(17)	4,7(19)	-2,8(17)
N2	83(2)	75(2)	60(2)	12,0(19)	3,0(18)	-11(2)
N3	137(5)	136(5)	125(5)	-46(4)	7(4)	-27(4)
N4	75(2)	96(3)	59(2)	2,3(18)	5,7(19)	-17(2)
N6	97(3)	155(4)	66(3)	-17(3)	19(2)	-41(3)
N7	140(5)	166(6)	137(5)	70(5)	-27(4)	-38(4)
C1	80(3)	90(3)	85(4)	2(3)	12(3)	-4(3)
C2	72(3)	93(4)	113(4)	19(3)	-14(3)	-25(3)
C3	107(4)	109(4)	85(4)	15(3)	-33(3)	-27(4)
C4	109(4)	128(5)	55(3)	-7(3)	-6(3)	-19(3)
C5	89(3)	87(3)	62(3)	5(2)	0(3)	-11(3)
C6	75(3)	73(3)	66(3)	-1(2)	5(2)	-12(2)
C7	68(3)	76(3)	70(3)	2(2)	21(2)	0(2)
C8	77(3)	60(3)	71(3)	15(2)	7(2)	-1(2)
C9	68(3)	80(3)	62(3)	2(2)	9(2)	-2(2)
C10	68(3)	68(3)	58(2)	9,1(18)	5(2)	-3(2)
C11	64(3)	98(4)	64(3)	-4(2)	11(2)	-12(2)
C12	68(3)	84(3)	70(3)	-9(2)	9(2)	-18(2)
C13	73(3)	83(3)	82(3)	3(3)	6(2)	-15(3)
C14	69(3)	65(3)	73(3)	2(2)	20(2)	-10(2)
C15	95(4)	102(4)	88(4)	-12(3)	15(3)	-10(3)
C16	111(4)	78(3)	69(3)	15(2)	1(3)	-22(3)
C17	155(6)	101(4)	76(4)	20(3)	29(4)	-26(4)
C18	219(10)	138(6)	82(5)	28(4)	21(6)	-29(6)
C19	186(9)	200(10)	111(7)	70(6)	-19(7)	-54(8)
C20	95(4)	110(4)	90(4)	35(3)	-6(3)	-22(3)
C21	85(4)	111(5)	145(6)	29(4)	2(4)	1(3)
C23	101(5)	180(9)	239(10)	-11(7)	35(6)	-29(5)
C22	213(10)	132(7)	252(12)	30(7)	-6(9)	37(7)
C24	162(6)	114(6)	156(7)	6(4)	67(5)	10(5)
C25	72(5)	94(5)	71(5)	14(4)	9(4)	-14(4)
C26	79(5)	95(5)	81(5)	13(4)	7(4)	-16(4)

N5	92(4)	91(5)	74(4)	12(3)	8(3)	-7(4)
C27	88(5)	97(5)	65(4)	0(4)	0(4)	-16(4)
C28	87(5)	97(6)	67(5)	-2(4)	0(4)	-15(4)
C25'	90(6)	93(6)	72(6)	7(5)	12(5)	-12(5)
C26'	92(5)	95(5)	74(5)	7(4)	11(4)	-8(4)
N5'	97(4)	95(5)	75(4)	8(4)	7(3)	-9(4)
C27'	97(5)	93(5)	75(5)	8(4)	5(4)	-12(4)
C28'	95(6)	91(6)	75(6)	7(5)	3(5)	-16(5)
C29	107(5)	150(6)	72(4)	10(3)	11(3)	-23(4)
C30	138(6)	131(5)	68(4)	3(3)	-1(4)	-18(4)
C31	129(6)	164(6)	90(5)	-6(4)	9(4)	-4(5)

Các kết luận dưới đây thu được bằng phương pháp phân tích cấu trúc tinh thể:

Hệ tinh thể của Hợp chất 1-2 là đơn nghiêng và có hai đối xứng và một vectơ hướng tâm, nhóm không gian là C2.

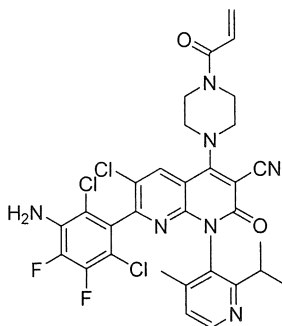
Tinh thể đơn của Hợp chất 1-2 có bốn phân tử trong ô đơn vị.

Hợp chất 1-2 có một bất đối phẳng (bất đối trục). Cấu hình tuyệt đối là M.

Ô đơn vị có hai loại liên kết hydro, chúng lần lượt là O2---H6A-N6, N3---H6B-N6. Cấu trúc ba chiều của chuỗi, lớp mỏng và mạng lưới được tạo ra nhờ liên kết hydro và lực van der Waals trong tinh thể.

Ví dụ 2

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2,6-diclo-4,5-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 2”)



Bước 1. 2-(3,4-diflo-5-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Ống bít kín dung tích 40 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 5-bromo-1,2-diflo-3-nitrobenzen (207 mg, 0,38 mmol),

bis(pinacolato)diboron (2,16 g, 8,51 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,322 g, 0,44 mmol), KOAc (1,199 g, 12,22 mmol) và dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích = 0%-5%). Bước này thu được 1,528 g (thô) 2-(3,4-diflo-5-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan dưới dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 2. 2,3-diflo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin

Bình đáy tròn dung tích 40 mL được đặt 2-(3,4-diflo-5-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,489 g, 5,22 mmol), sắt (1,546 g, 27,68 mmol), NH₄Cl (2,654 g, 49,62 mmol), EtOH (15 mL) và H₂O (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được rửa bằng DCM (20 mL), được lọc và cô trong môi trường chân không. Bước này thu được 0,957 g 2,3-diflo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LCMS: m/z = 256 [M+1]⁺.

Bước 3. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-4,5-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Ống bít kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,21 g, 0,41 mmol), 2,3-diflo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (0,279 g, 1,09 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,05 mmol), Na₂CO₃ (206 mg, 1,94 mmol), dioxan (5 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích = 50%-100%). Bước này thu được 125 mg 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-4,5-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z = 604 [M+1]⁺.

Bước 4. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2,6-diclo-4,5-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

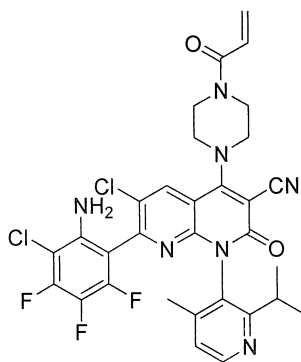
(“Hợp chất 2”)

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-4,5-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (103 mg, 170,52 μmol), NCS (51 mg, 381,93 μmol) và DMA (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H_2O (20 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng ethyl axetat (3 x 20 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC được rửa giải với $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (thể tích/thể tích=7/1). Bước này thu được 30 mg (26%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2,6-diclo-4,5-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 2”). LCMS: $m/z = 672$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,30 – 3,77 (m, 8H), 2,85 – 2,66 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ 3

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 3”)



Bước 1. 2-bromo-3,4,5-trifloanilin

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được đặt 2-bromo-3,4,5-triflo-1-nitrobenzen

(2,64 g, 10,31 mmol), sắt (5,71 g, 102,25 mmol), nhôm clorua (5,67 g, 106,00 mmol), etanol (25 mL) và nước (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 55°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong etanol (30mL) và được đưa lên trên cột C₁₈ được rửa giải với CH₃CN/H₂O (thể tích:thể tích=9:1). Bước này thu được 1,33 g (57%) 2-bromo-3,4,5-trifloanilin. LCMS: $m/z = 226, 228 [M+1]^+$.

Bước 2. 3,4,5-triflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin

Ống bít kín dung tích 40 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 2-bromo-3,4,5-trifloanilin (2,99 g, 13,23 mmol), bis(pinacolato)diboron (10,20 g, 40,17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,98 g, 1,34 mmol), KOAc (4,18 g, 42,59 mmol) và dioxan (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích= 0%-10%). Bước này thu được 5,34 g (thô) 3,4,5-triflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin.

Bước 3. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(6-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Ống bít kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,547 g, 1,08 mmol), 3,4,5-triflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (0,279 g, 1,09 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,376 g, 5,04 mmol), Na₂CO₃ (0,347 g, 3,27 mmol), dioxan (5 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích= 50%-100%). Bước này thu được 115 mg 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(6-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 622 [M+1]^+$.

Bước 4. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

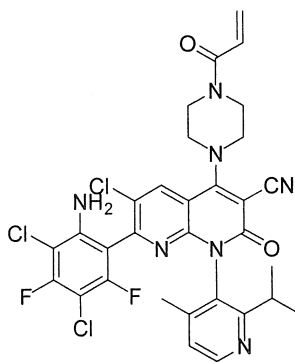
(“Hợp chất 3”)

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(6-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril 100 mg, 160,76 μmol), NCS (0,035 g, 262,11 μmol) và AcOH (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 7 giờ ở nhiệt độ 35°C và 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung chứa nước bão hòa NaHCO_3 (30 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng ethyl axetat (2 x 10 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC được rửa giải với $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (thể tích/thể tích=6/1). Bước này thu được 6 mg (5%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 3”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 656$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 – 8,51 (m, 1H), 8,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 16,8, 10,7$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 8H), 2,84 – 2,62 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 3H), 1,17 (dd, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 3H), 1,06 – 0,94 (m, 3H).

Ví dụ 4

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 4”)



Bước 1. 3,5-diflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin

Ống bịt kín dung tích 100 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ

trơ, được đặt 2-bromo-3,5-difloanilin (3,01 g, 14,47 mmol), bis(pinacolato)diboron (6,46 g, 25,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,03g, 1,41 mmol), KOAc (4,20 g, 42,83 mmol), dioxan (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=1/19). Bước này thu được 6,01g (thô) 3,5-diflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2- dioxaborolan-2-yl)anilin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: m/z = 256 [M+1]⁺.

Bước 2. tert-butyl 4-(7-(2-amino-4,6-diflophenyl)-6-clo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metyl pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Ống bít kín dung tích 100 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 3,5-diflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (5,86 g, 23,00 mmol), tert-butyl 4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (1,29 g, 2,31 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,73 g, 0,63 mmol), Na₂CO₃ (0,84 g, 7,89 mmol), dioxan (15mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=1/1). Bước này thu được 1,42 g (thô) tert-butyl 4-(7-(2-amino-4,6-diflophenyl)- 6-clo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z = 650 [M+1]⁺.

Bước 3. tert-butyl 4-(7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4- metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt tert-butyl 4-(7-(2-amino-4,6-diflophenyl)-6-clo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2- oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (1,21 g, 1,87 mmol), NCS (0,49 g, 3,73 mmol) và AcOH (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (100 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (10

mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=1/1). Bước này thu được 0,53g (thô) tert-butyl 4-(7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 718[\text{M}+1]^+$.

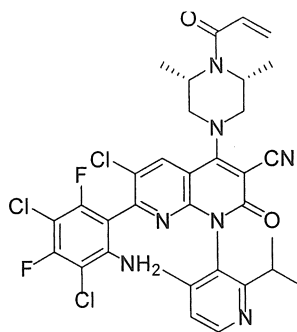
Bước 4. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 4”)

Bình đáy tròn dung tích 20 mL được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt tert-butyl 4-(7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (0,53 g, 0,73 mmol), TFA (5 ml) và DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan bằng DCM (10mL) trong bình đáy tròn dung tích 25 mL. DIEA (1,22 g, 9,48 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và acryloyl clorua (0,08 g, 0,88 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (thể tích/thể tích=7/3)). Bước này thu được 239 mg (50% trong hai bước) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 4”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 672 [\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 16,1, 11,1$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,25 – 3,75 (m, 8H), 2,85 – 2,60 (m, 1H), 2,14 – 1,88 (m, 3H), 1,25 – 0,87 (m, 6H).

Ví dụ 5

4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 5”)



Bước 1. 4-((3R,5S)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metyl pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (Chất trung gian D)

Bình đáy tròn dung tích 500 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8- naphtyridin-3-carbonitril (6,21 g, 15,95 mmol), POCl₃ (6,88 g, 48,87 mmol), DIEA (6,80 g, 52,61 mmol) và axetonitril (100 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong môi trường chân không. Bước này thu được 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4- metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bình đáy tròn dung tích 500 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3- carbonitril (thô), DIEA (6,80 g, 52,61 mmol) và axetonitril (100 mL), (2S,6R)-2,6-dimethylpiperazin (2,17 g, 19,00 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được cô trong môi trường chân không và được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=2/1). Bước này thu được 4,30 g (hiệu suất 50%) 4-((3R,5S)-4-acryloyl- 3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 539$ [M+1]⁺.

Bước 2. 3,5-diflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin

Ống bọt kín dung tích 40 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 2-bromo-3,5-difloanilin (2,06 g, 9,91 mmol), bis(pinacolato)diboron (4,95

g, 19,49 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (809 mg, 1,11 mmol), KOAc (2,23 g, 22,69 mmol), dioxan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được đưa lên trên cột C₁₈ được rửa giải với CH₃CN/H₂O (thể tích/thể tích= 5%-100%). Bước này thu được 1,19 g 3,5-diflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LCMS: $m/z = 256 [M+1]^+$.

Bước 3. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbonitril

Ống bít kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbonitril (0,196 g, 0,36 mmol), 3,5-diflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (0,27 g, 1,06 mmol), Pd(PPh₃)₄ (78 mg, 0,07 mmol), Na₂CO₃ (207 mg, 1,95 mmol), dioxan (5 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=50%-100%). Bước này thu được 223 mg 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 632 [M+1]^+$.

Bước 4. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbonitril (“Hợp chất 5”)

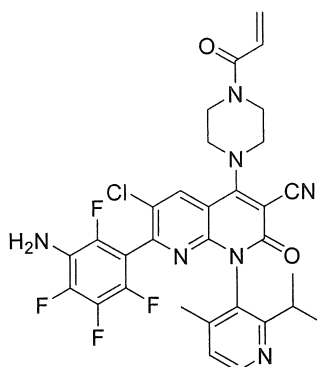
Bình đáy tròn dung tích 20 mL được đặt 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbonitril (223 mg, 0,35 mmol), NCS (98 mg, 0,73 mmol) và HOAc (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 45°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC CH₃CN/H₂O

(NH_4HCO_3 0,05%) (thể tích/thể tích=2/1). Bước này thu được 55 mg (22%) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,5-diclo-4,6-diflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbonitril (“Hợp chất 5”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 700$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 1H), 6,33 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,13 – 3,92 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,80 – 2,60 (m, 1H), 2,08 – 1,93 (m, 3H), 1,72 – 1,59 (m, 6H), 1,25 – 1,10 (m, 3H), 1,10 – 0,89 (m, 3H).

Ví dụ 6

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 6”)



Bước 1. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-7-(tributyl stannyl)-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Ống bít kín dung tích 30 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (1,039 g, 2,04 mmol), 1,1,1,2,2,2-Hexabutyl-distannan (4,124 g, 7,11 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,566 g, 0,49mmol) và dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=2/1). Bước này thu được 273 mg (17%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-7-(tributylstannyl)-1,2-dihydro-1,8-

naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 767 [M+1]^+$.

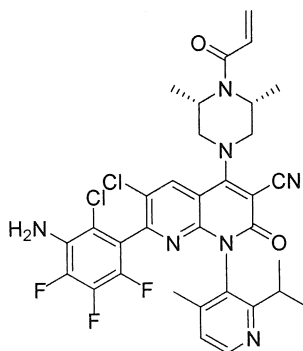
Bước 2. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 6”)

Bình đáy tròn dung tích 25 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-7-(tributylstannyl)-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,272 g, 0,36 mmol), 2,3,4,6-tetraflo-5-iodoanilin (0,630 g, 2,17 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,187 g, 0,16 mmol), đồng iodia (0,294 g, 1,54 mmol), dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC được rửa giải với ACN/ H_2O (thể tích/thể tích=1/2). Bước này thu được 6 mg (3%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 6”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 640 [M+1]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 16,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 16,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,83 (dd, $J = 10,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,08 – 3,87 (m, 8H), 2,79 – 2,62 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ví dụ 7

4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 7”)



Bước 1. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Ống bít kín dung tích 30 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,822 g, 1,52 mmol), axit (5-amino-2,3,4-triflophenyl) boronic (0,608 g, 2,23 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,650 g, 0,56 mmol), Na₂CO₃ (0,575 g, 5,43 mmol), dioxan (10 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=2/1). Bước này thu được 1,079 g (91%) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 650 [M+1]^+$.

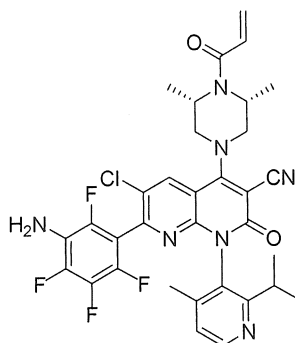
Bước 2. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 7”).

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,622 g, 0,96 mmol), NCS (0,703 g, 5,27 mmol), và AcOH (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (10 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng ethyl axetat (3 x 10 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (1 x 50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC (CH₃CN/H₂O (thể tích/thể tích=6/4)). Bước này thu được 35 mg (5%) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 7”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 684 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 1H), 6,88 (dd, $J = 16,7, 10,7$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,06 – 3,73 (m, 4H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 3H), 1,63 – 1,35 (m, 6H), 1,17 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,06 – 0,89 (m, 3H).

Ví dụ 8

4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 8”)



Bước 1. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metyl pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Bình đáy tròn dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 6,7-diclo-4-((3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (6,503 g, 13,39 mmol), DIEA (5,21 g, 40,31 mmol), DCM (6 mL) và acryloyl clorua (1,18 g, 13,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=1/1). Bước này thu được 1,80 g (thô) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 539$ $[\text{M}+1]^+$.

Bước 2. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-7-(tributylstannyl)-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Ống bịt kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ tro, được đặt 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (1,77 g, 3,28 mmol), hexabutylstannan (23,85 g, 6,64 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,26 g, 0,23 mmol) và dioxan (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=2/1). Bước này thu được 0,52 g (thô) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-7-(tributylstannyl)-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 795 [M+1]^+$.

Bước 3. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril. (“Hợp chất 8”)

Bình đáy tròn dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ tro, được đặt 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-7-(tributylstannyl)-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,40 g, 0,51mmol), 2,3,4,6-tetraflo- 5-iodoanilin (0,27 g, 0,93 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,27 g, 0,23 mmol), CuI (0,40 g, 2,11 mmol), DMA (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC (CH₃CN/H₂O (thể tích/thể tích=7/3)). Bước này thu được 8 mg (2,3% trong hai bước) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(3- amino-2,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 8”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 668 [M+1]^+$.

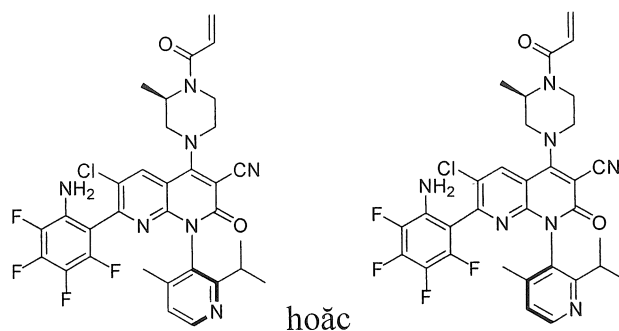
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,79 (dd, $J = 16,7, 10,7$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 16,7, 2,0$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 3,95 – 3,70 (m, 4H), 2,66-2,57 (m, 1H), 1,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 1,55-1,57(m,6H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H).

Ví dụ 9

(P)-4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril; hoặc

(M)-4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril;

(“Hợp chất 9”)



Bước 1. 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Bình đáy tròn dung tích 250 mL được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 2-xyano-N-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-3-oxo-3-(2,5,6-triclopyridin-3-yl)propanamit (5,89 g, 13,83 mmol) và THF (70 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thao tác này là đến bổ sung NaH (2,73g, 68,25 mmol) từng mẻ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong 100 mL nước và điều chỉnh độ pH đến 7 bằng AcOH. Chất rắn thu được được lọc và làm khô trong môi trường chân không để thu được 5,85 g (108% trong hai bước) 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 389 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Hỗn hợp của 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (10,59 g, “Chất trung gian B”, một vài mẻ) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: cột, CHIRALPAK IC, 3,0 x 100 mm, 3 μ m; pha động, IPA/ACN=1/1(thể tích/thể tích); Bước sóng phát hiện, UV 210 nm. Bước này thu được 4,99 g (47%) 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Chất trung gian B-1”, chất đồng phân atrop M hoặc P) dưới dạng chất rắn màu nâu;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Và 4,60 g (43%) 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Chất trung gian B-2”, chất đồng phân atrop P hoặc M) dưới dạng chất rắn màu nâu;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,079 – 1,00 (m, 3H).

Bước 2. tert-butyl (R)-4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (chất đồng phân đơn).

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất trong bước 1) (1,05 g, 2,71 mmol), POCl_3 (2,04 g, 13,27 mmol), DIEA (3,09 g, 23,93 mmol) và axetonitril (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong môi trường chân không. Bước này thu được 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bình đáy tròn dung tích 100 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ

tro, được đặt 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3- carbonitril (thô) và axetonitril (10 mL), DIEA (3,09 g, 23,93 mmol) và tert-butyl (R)-2-metylperazin-1-carboxylat (507 mg, 2,53 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (50 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích= 5/4). Bước này thu được 0,95 g (65% trong hai bước) tert-butyl (R)-4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2- oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)-2-metylperazin-1-carboxylat (chất đồng phân đơn, P hoặc M) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS: $m/z = 571$ [M+1]⁺.

Bước 3. (R)-4-(4-acryloyl-3-metylperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3- yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ tro, được đặt tert-butyl (R)-4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8- naphtyridin-4-yl)-2-metylperazin-1-carboxylat (chất đồng phân P hoặc M, 1,01 g, 1,767 mmol), DCM (8 mL) và TFA (4,605 g, 40,386 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan bằng DCM (10 mL) vào bình đáy tròn dung tích 50mL, triethylamin (1,30 g, 12,85 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và acryloyl clorua (0,23 g, 2,541 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (20 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 20 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC CH₃CN/H₂O (thể tích/thể tích= 3/2). Bước này thu được 1,46 g (thô) (R)-4-(4-acryloyl-3-metylperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân P hoặc M) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 525$ [M+1]⁺.

Bước 4. 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (Chất đồng phân P hoặc M, “Hợp chất 9”)

Bình đáy tròn dung tích 100mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ được đặt (R)-4-(4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (Chất đồng phân P hoặc M, 1,64 g, 3,11 mmol), axit (2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl) boronic (1,37 g, 6,57 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,37 g, 315,86 μmol), Na₂CO₃ (1,11 g, 10,49 mmol), 1,4-Dioxan (15 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút. Ba mẻ axit (2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl) boronic (2,84 g, 13,59 mmol) được bổ sung trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi trong môi trường chân không và được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/Hexan (thể tích/thể tích=7/3), sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC được rửa giải với CH₃CN/H₂O (thể tích/thể tích=3/2), bước này thu được (784 mg, 38,50%) 7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methyl-3-pyridyl)-4-[(3R)-3-methyl-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (Chất đồng phân P hoặc M, “Hợp chất 9”) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. LCMS: $m/z = 654 [M+1]^+$.

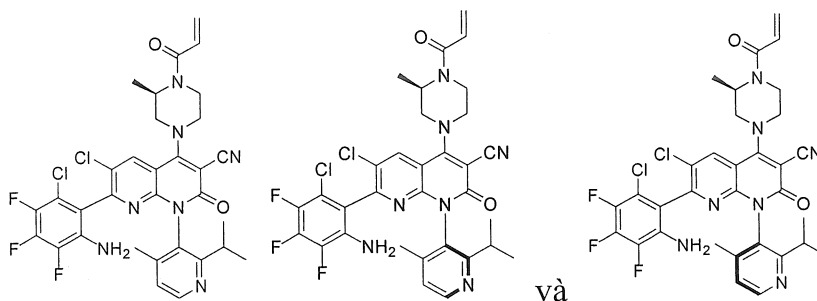
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,42 – 8,31 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 16,7, 10,7$ Hz, 1H), 6,20 (dd, $J = 16,7, 1,8$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 2H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 2,64 – 2,51 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 3H), 1,44 – 1,30 (m, 3H), 1,10 – 1,03 (m, 3H), 0,96 – 0,81 (m, 3H).

Ví dụ 10

4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-trifluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 10”);

(P)-4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-trifluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril; và

(M)-4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril



Bước 1. (R)-4-(4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Bình đáy tròn dung tích 20 mL được đặt (R)-4-(4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (1,114 g, 2,12 mmol), axit (2-amino-3,4,5-triflophenyl) boronic (0,787 g, 4,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,527 g, 0,45 mmol), Na₂CO₃ (0,652 g, 6,15 mmol), dioxan (15 mL) và nước (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC CH₃CN/H₂O (0,05% NH₄HCO₃) (thể tích/thể tích=2/1). Bước này thu được 1,941 g (69%) (R)-4-(4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: *m/z* =636 [M+1]⁺.

Bước 2. 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 10”)

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt (R)-4-(4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (1,904 g, 3,00 mmol), NCS (0,946 g, 6,17 mmol) và AcOH

(5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC (CH₃CN/H₂O)(thể tích/thể tích=6/4). Bước này thu được 0,497 g (25%) 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 10”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 670 [M+1]^+$.

Bước 3. 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 10-1”) & 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 10-2”)

Hỗn hợp của 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (495 mg) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: Cột, CHIRAL ART Cellulose-SB, 3cm × 25cm, 5μm; pha động, (Hex:DCM=3:1): EtOH (thể tích/thể tích= 90:10); Bước sóng phát hiện, UV 220nm. Bước này thu được 204 mg (41,21%) 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 10-1”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 670 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,41 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,4, 3,2$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 16,7, 10,7$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8, 1,8$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 4,09 – 3,90 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,89 – 2,70 (m, 1H), 1,95 (d, $J = 12,6$ Hz, 3H), 1,45 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,00 (dd, $J = 12,5, 6,8$ Hz, 3H).

Và 170 mg (28,34%) 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-clo-3,4,5-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 10-2”)

2”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 670$ $[M+1]^+$.

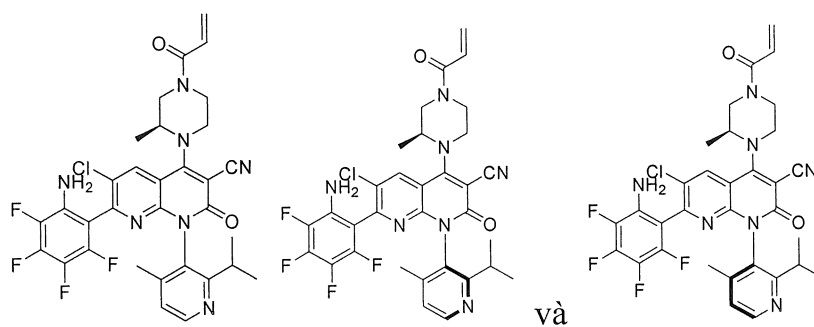
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 1H), 6,85 (dd, $J = 16,7, 10,7$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8, 1,8$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 – 3,56 (m, 1H), 2,77 – 2,49 (m, 1H), 2,05 (d, $J = 10,4$ Hz, 3H), 1,46 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,16 (dd, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 3H), 1,06 – 0,84 (m, 3H).

Ví dụ 11

4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 11”);

(P)-4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril; và

(M)-4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril.



Bước 1. 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 11”)

Bình đáy tròn dung tích 20 mL được đặt (S)-4-(4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,311 g, 0,59 mmol), axit (2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl) boronic (0,512 g, 1,49 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,085 g, 0,073 mmol), Na_2CO_3 (0,126 g,

1,19 mmol), dioxan (8 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC CH₃CN/H₂O(NH₄HCO₃ 0,05%)(thể tích/thể tích=2/1). Bước này thu được 135 mg (35%) 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng(“Hợp chất 11”). LCMS: m/z =654 [M+1]⁺.

Bước 2. 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 11-1”) & 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 11-2”)

Hỗn hợp của 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (135 mg) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: Cột, CHIRALPAK IF, 2cm × 25cm, 5um pha động, ((Hex : DCM=3:1):IPA=80:20; Bước sóng phát hiện, UV 220nm. Bước này thu được 67 mg (49%) 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 11-1”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z =654 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,43 – 8,44 (m, 1H), 7,26 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,77 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,67 – 4,39 (m, 2H), 4,17 – 4,18(m, 3H), 3,78 – 3,56 (m, 2H), 2,81– 2,83 (m, 1H), 1,93– 1,94 (m, 3H), 1,38– 1,40 (m, 3H), 1,18-1,19 (m, 3H), 1,01– 1,04 (m, 3H).

Và 61 mg (45%) 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 11-2”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z =654 [M+1]⁺.

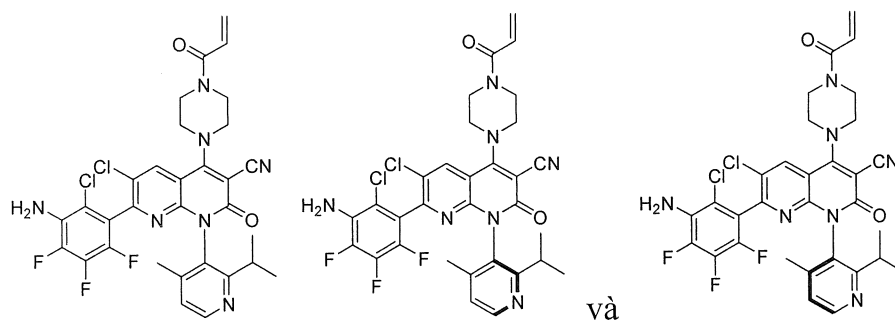
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,43 – 8,44 (m, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 6,85 – 6,86 (m, 1H), 6,33 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,53 – 4,54 (m, 2H), 4,16 – 4,17 (m, 3H), 3,65 – 3,67 (m, 2H), 2,58 – 2,59 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 3H), 1,38 – 1,40 (m, 3H), 1,19 – 1,11 (m, 3H), 0,98 – 0,99 (m, 3H).

Ví dụ 12

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 12”);

(P)-4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril; và

(M)-4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril



Bước 1. 2,3,4-triflo-1-iot-5-nitrobenzen

Bình đáy ba cổ dung tích 250 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 1,2,3-triflo-4-nitrobenzen (4,98 g, 28,12 mmol), N-iodosuccinimit (15,99 g, 71,07 mmol), axit triflometansulfonic (25 mL) và được khuấy. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (200 mL) một cách từ từ. Dung dịch thu được được chiết bằng EA (2 x 100 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, phần cặn được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng cột C_{18} được rửa giải với ACN/ H_2O (thể tích/thể tích = 0%~100%). Bước này thu được 4,66 g (hiệu suất 54,69%) 2,3,4-triflo-1-iot-5-nitrobenzen.

Bước 2. 2,3,4-triflo-5-iodoanilin

Bình đáy tròn dung tích 250 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 2,3,4-triflo-1-iod-5-nitrobenzen (4,66 g, 15,38 mmol), Fe sắt (5,02g, 89,93 mmol), nhôm clorua (8,57 g, 160,25 mmol), EtOH (30 mL) và nước (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 1 giờ. Phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng EA (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Dung dịch thu được được cô trong môi trường chân không và được đưa lên trên cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích= 1/1). Bước này thu được 3,69 g (hiệu suất 87%) 2,3,4-triflo-5-iodoanilin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: $m/z = 274$ [M+1]⁺.

Bước 3. Axit (5-amino-2,3,4-triflophenyl) boronic

Ống bít kín dung tích 250 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 2,3,4-triflo-5-iodoanilin (2,09 g, 7,67 mmol), Bis(pinacolato)diboron (9,46 g, 37,25 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,06 g, 1,45 mmol), KOAc (5,10 g, 52,00 mmol) và NMP (80 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 2 giờ. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch natri carbonat chứa nước bão hòa (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch thu được được chiết bằng EA (3 x 100 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp, sau đó được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, phần cặn được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng cột C₁₈ được rửa giải với ACN/H₂O (thể tích/thể tích= 30%~50%). Bước này thu được 1,48 g (hiệu suất 106%) axit (5-amino-2,3,4-triflophenyl) boronic dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: $m/z = 192$ [M+1]⁺.

Bước 4. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4- methyl pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Ống bít kín dung tích 40 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,68 g, 1,34 mmol), axit (5-amino-2,3,4-triflophenyl) boronic (0,51 g, 2,67 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,31 g, 0,27 mmol), Na₂CO₃ (0,41 g, 3,86 mmol), dioxan (20 mL) và nước (4 mL). Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (50 mL) và ethyl axetat (20 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng ethyl axetat (1 x 50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng cột C₁₈ được rửa giải với ACN/H₂O (thể tích/thể tích = 0%~60%). Bước này thu được 0,15 g (hiệu suất 18%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 622 [M+1]^+$.

Bước 5. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 12”)

Ống bít kín dung tích 8 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,15 g, 0,25 mmol), NCS (0,10 g, 0,77 mmol) và AcOH (4 mL). Hỗn hợp được khuấy trong qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (50 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng ethyl axetat (2 x 50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa (2 x 50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng cột C₁₈ được rửa giải với ACN/H₂O (NH₄HCO₃ 0,15%) (thể tích/thể tích = 30%~80%). Bước này thu được 21 mg (hiệu suất 13%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 12”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 656 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 16,7, 10,5$ Hz, 1H), 6,20 (dd, $J = 16,6, 2,3$ Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,77 (dd, $J = 10,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,29 – 3,50 (m, 8H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 1,89 (d, $J = 10,7$ Hz, 3H), 1,08 (dd, $J = 6,6, 2,4$ Hz, 3H), 0,97 – 0,77 (m, 3H).

Bước 6. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-

(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 12-1”) & 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 12-2”)

Hỗn hợp của 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (110 mg, một vài mẻ) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: Cột, CHIRAL ART Cellulose-SB, 3cm × 25cm, 5μm; pha động, (Hex : DCM=3:1): EtOH (thể tích/thể tích= 95:5); Bước sóng phát hiện, UV 220nm. Bước này thu được 53 mg (48,18%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 12-1”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z = 656 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,77 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,25 – 2,64 (d, J = 27,7 Hz, 8H), 2,78 – 2,60 (m, 1H), 1,89 (d, J = 10,4 Hz, 3H), 1,12 – 1,01 (m, 3H), 0,97 – 0,83 (m, 3H).

Và 51 mg (46,36%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 12-2”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z = 656 $[M+1]^+$.

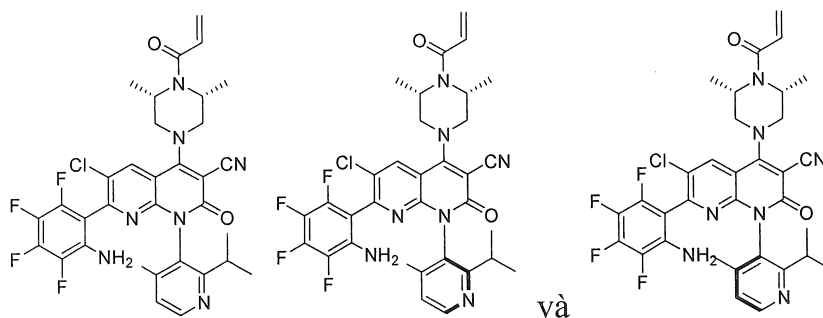
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 16,6, 2,5 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,77 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 25,8 Hz, 8H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 1,89 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 1,08 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 19,2, 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 13

4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 13”);

(P)-4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril; và

(M)-4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril



Bước 1. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 13”)

Bình đáy tròn dung tích 20 mL được đặt 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,312 g, 0,58 mmol), 2,3,4,5-tetraflo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (0,601 g, 2,07 mmol), Pd(pph₃)₄ (0,125 g, 0,11 mmol), Na₂CO₃ (0,189 g, 1,78 mmol), dioxan (8 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC CH₃CN/H₂O(NH₄HCO₃ 0,05%)(thể tích/thể tích= 2/1). Bước này thu được 0,132 g (34%) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 13”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: *m/z* =668 [M+1]⁺.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 6,33 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 2H), 3,13 – 2,99 (m, 1H), 2,33 – 2,18 (m, 3H), 1,68 – 1,59 (m, 6H), 1,36 – 1,24 (m, 3H), 1,23 – 1,09 (m, 3H).

Bước 2. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 13-1”) & 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 13-2”)

Hỗn hợp của 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (930 mg, một vài mẻ) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: Cột, CHIRALPAK IA, $3\text{cm} \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$; pha động, Hex : EtOH=80:20; Bước sóng phát hiện, UV 220nm. Bước này thu được 424 mg (45,59%) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 13-1”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 668$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 16,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 16,7, 1,9$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,10 – 3,94 (m, 2H), 3,91 – 3,79 (m, 2H), 2,81 – 2,83 (m, 1H), 2,08 – 2,10 (m, 3H), 1,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,26 – 1,19 (m, 3H), 1,01 – 1,02 (m, 3H).

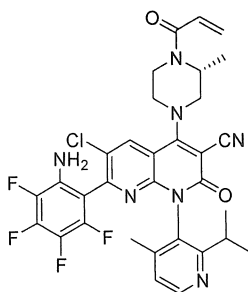
Và 372 mg (40,00%) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetraflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 13-2”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 668$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,47 (d,

$J = 5,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 16,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 16,7, 1,9$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,10 – 3,94 (m, 2H), 3,91 – 3,79 (m, 2H), 2,82 – 2,83 (m, 1H), 2,09 – 2,11 (m, 3H), 1,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,26 – 1,19 (m, 3H), 1,04 – 1,06 (m, 3H).

Ví dụ 14

4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 14”)



Bước 1. 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 14”)

Ống bít kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ tro, được đặt (R)-4-(4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (353 mg, 0,67 mmol), 2,3,4,5-tetraflu-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (604 mg, 2,08 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (185 mg, 0,16 mmol), Na_2CO_3 (235 mg, 2,22 mmol), dioxan (7 mL) và nước (0,7 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (thể tích/thể tích = 7/3)). Bước này thu được 29 mg (hiệu suất 7%) 4-((R)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 14”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 654$ $[\text{M}+1]^+$.

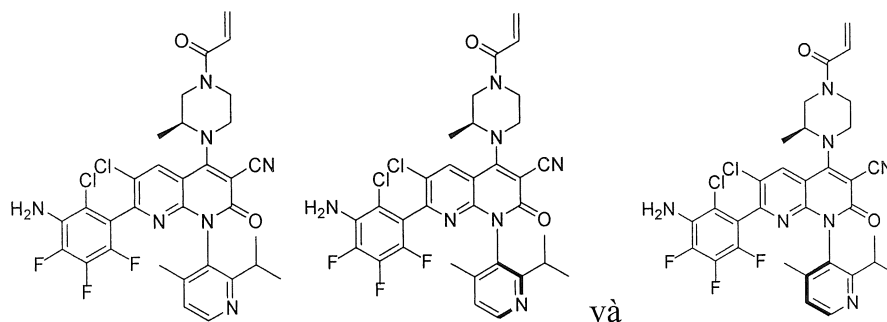
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, $J = 52,4$ Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,96 – 6,66 (m, 1H), 6,29 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,70 – 4,43 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 4H), 3,70 – 3,60 (m, 2H), 2,82 – 2,48 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,48 – 1,40 (m, 3H), 1,24 – 0,84 (m, 6H).

Ví dụ 15

4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 15”);

(P)-4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril; và

(M)-4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril



Bước 1. (S)-4-(4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Bình đáy tròn dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ được đặt (S)-4-(4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,310 g, 0,59 mmol), axit (5-amino-2,3,4-triflophenyl) boronic (0,285 g, 1,49 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,085 g, 0,073 mmol), Na_2CO_3 (0,126 g, 1,19 mmol), dioxan (8 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp

Prep-HPLC CH₃CN/H₂O(NH₄HCO₃ 0,05%)(thể tích/thể tích=2/1). Bước này thu được 135 mg (35%) (S)-4-(4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z = 636 [M+1]⁺.

Bước 2. 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 15”)

Ống bít kín dung tích 8 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt (S)-4-(4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(5-amino-2,3,4-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (0,123 g, 193,376 μ mol), NCS (0,053 g, 396,906 μ mol) và AcOH (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa (100 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng cột C₁₈ được rửa giải với ACN/H₂O(NH₄HCO₃ 0,15%) (thể tích/thể tích= 30%~80%). Bước này thu được 55 mg (hiệu suất 42%) 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất 15”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z = 670 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 11,5, 5,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,74 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,69 – 3,97 (m, 5H), 3,78 – 3,52 (m, 2H), 2,86 – 2,56 (m, 1H), 2,12 – 1,88 (m, 3H), 1,47 – 1,30 (m, 3H), 1,25 – 1,10 (m, 3H), 1,07 – 0,88 (m, 3H).

Bước 2. 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Hợp chất 15-1”) & 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 15-2”)

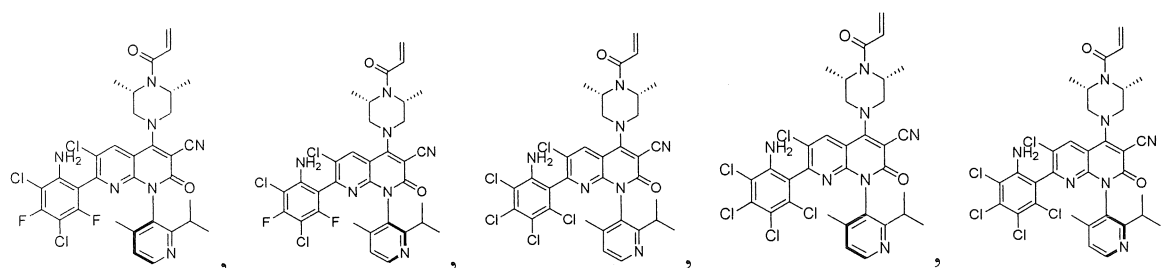
Hỗn hợp của 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (53 mg) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: Cột, CHIRALPAK IF, 2cm × 25cm, 5µm pha động, (Hex : DCM=3:1) : EtOH(thể tích/thể tích= 9:1); Bước sóng phát hiện, UV 220nm. Bước này thu được 20 mg (49%) 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất. “Hợp chất 15-1”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z =670 $[M+1]^+$.

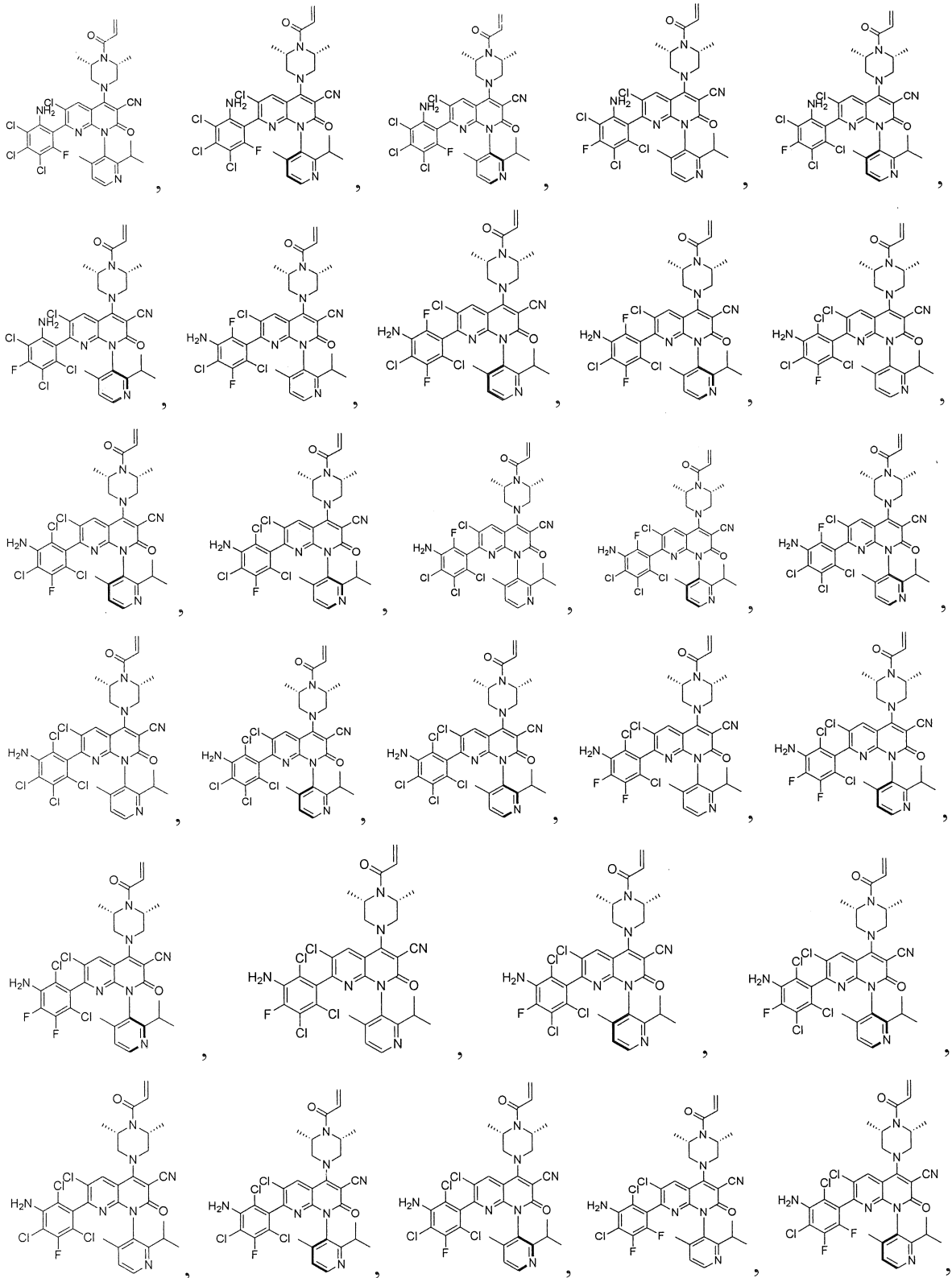
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,99 – 6,79 (m, 1H), 6,35 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,68 – 4,06 (m, 5H), 3,78 – 3,56 (m, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,09 (d, J = 9,8 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (dd, J = 18,6, 6,8 Hz, 3H).

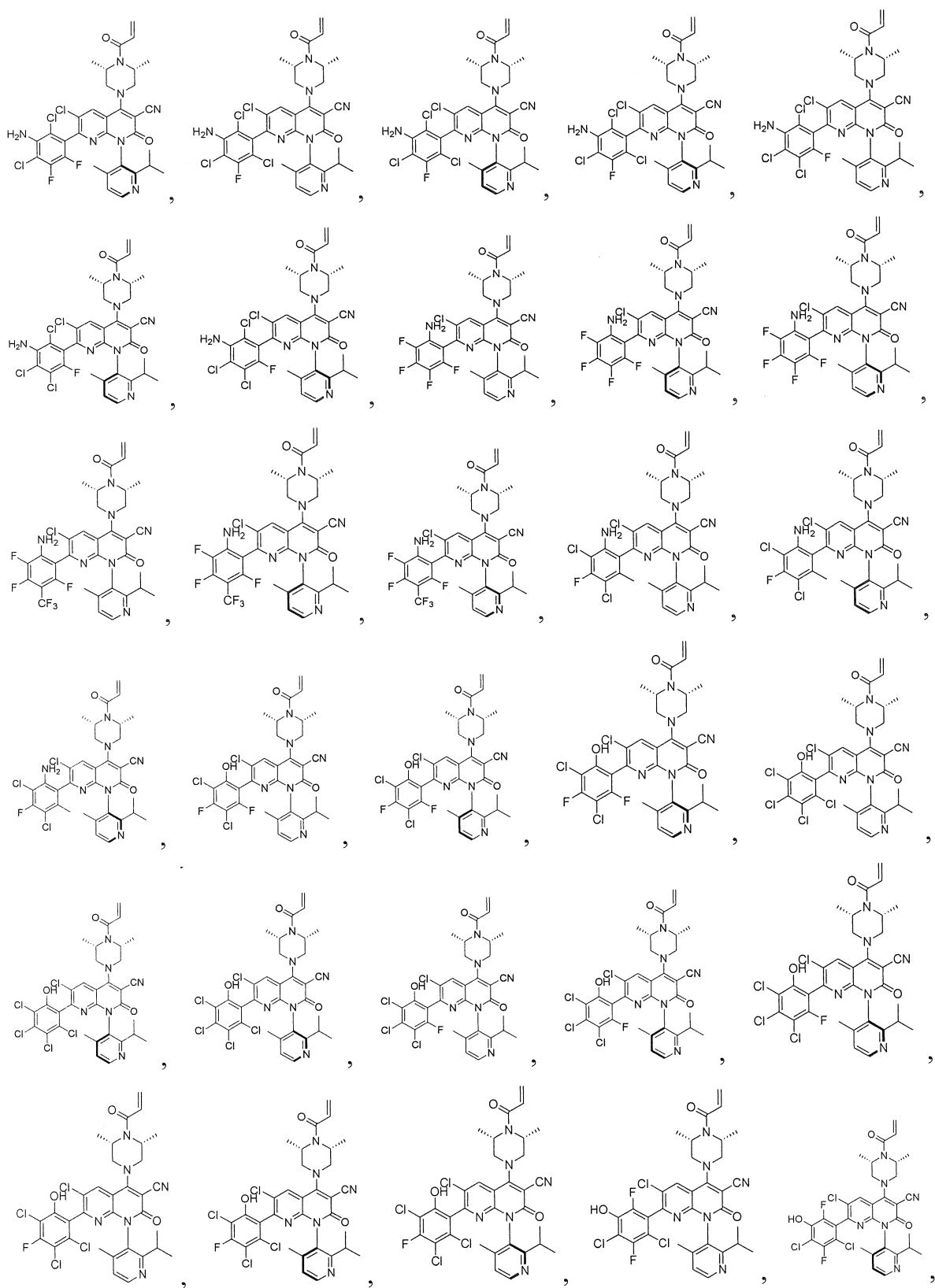
Và 17 mg (45%) 4-((S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-7-(3-amino-2-clo-4,5,6-triflophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Hợp chất 15-2”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z =670 $[M+1]^+$.

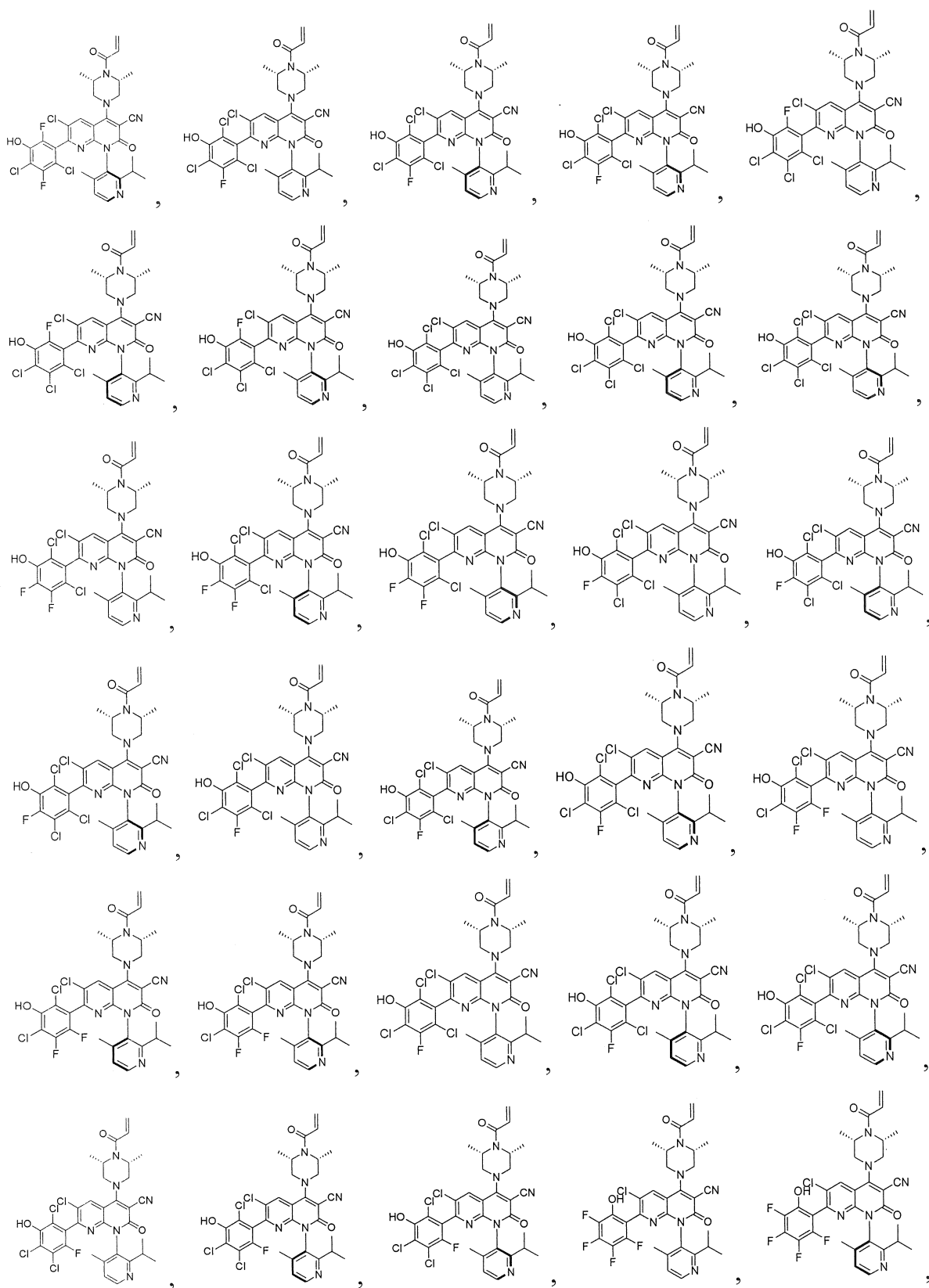
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 27,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,80 (m, 1H), 5,87 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,65 – 4,05 (m, 5H), 3,78 – 3,57 (m, 2H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 1,95 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 1,44 – 1,34 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (dd, J = 11,9, 6,8 Hz, 3H).

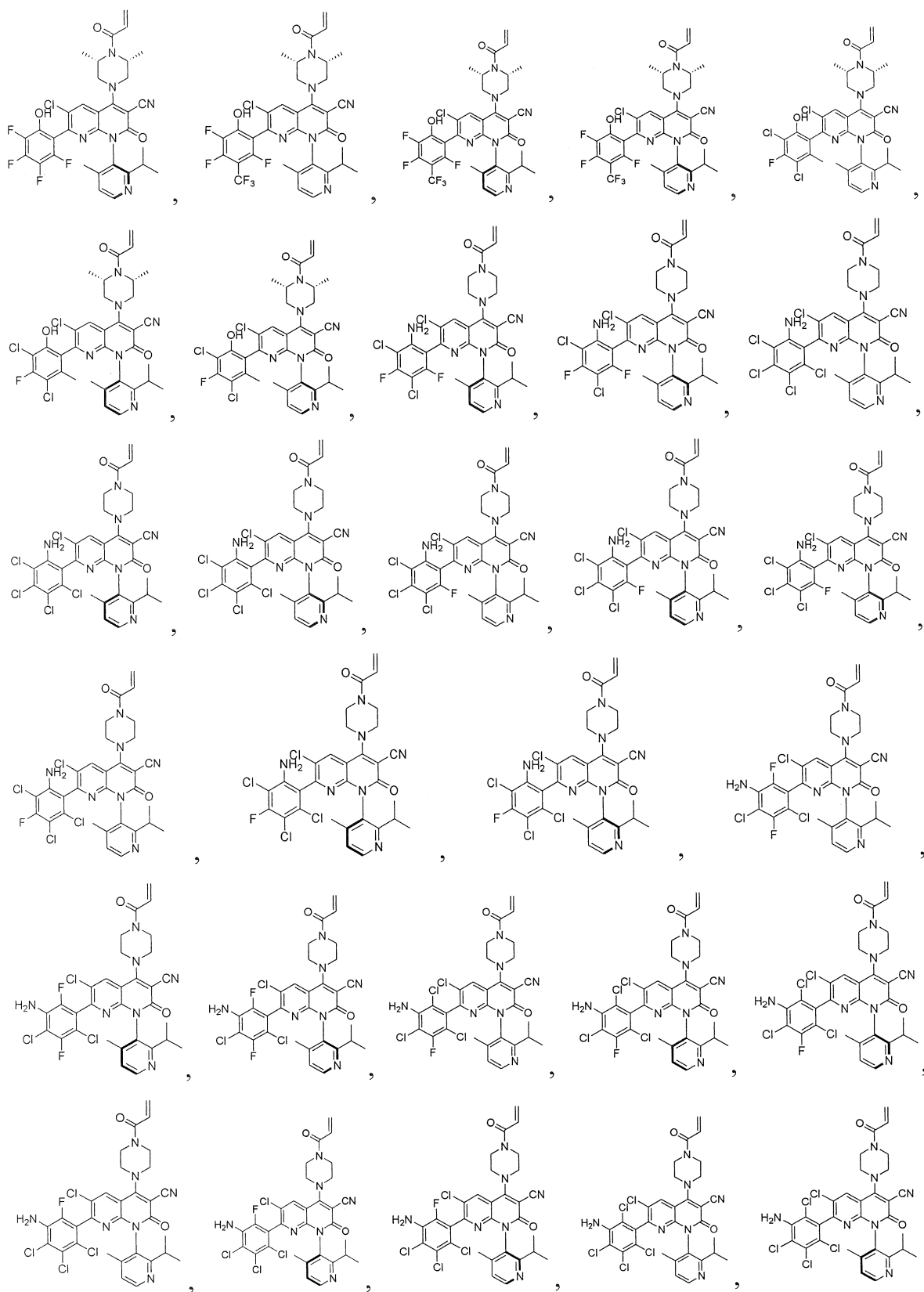
Các hợp chất dưới đây có thể được tổng hợp theo phương pháp tương tự như được mô tả trong các ví dụ đề cập ở trên:

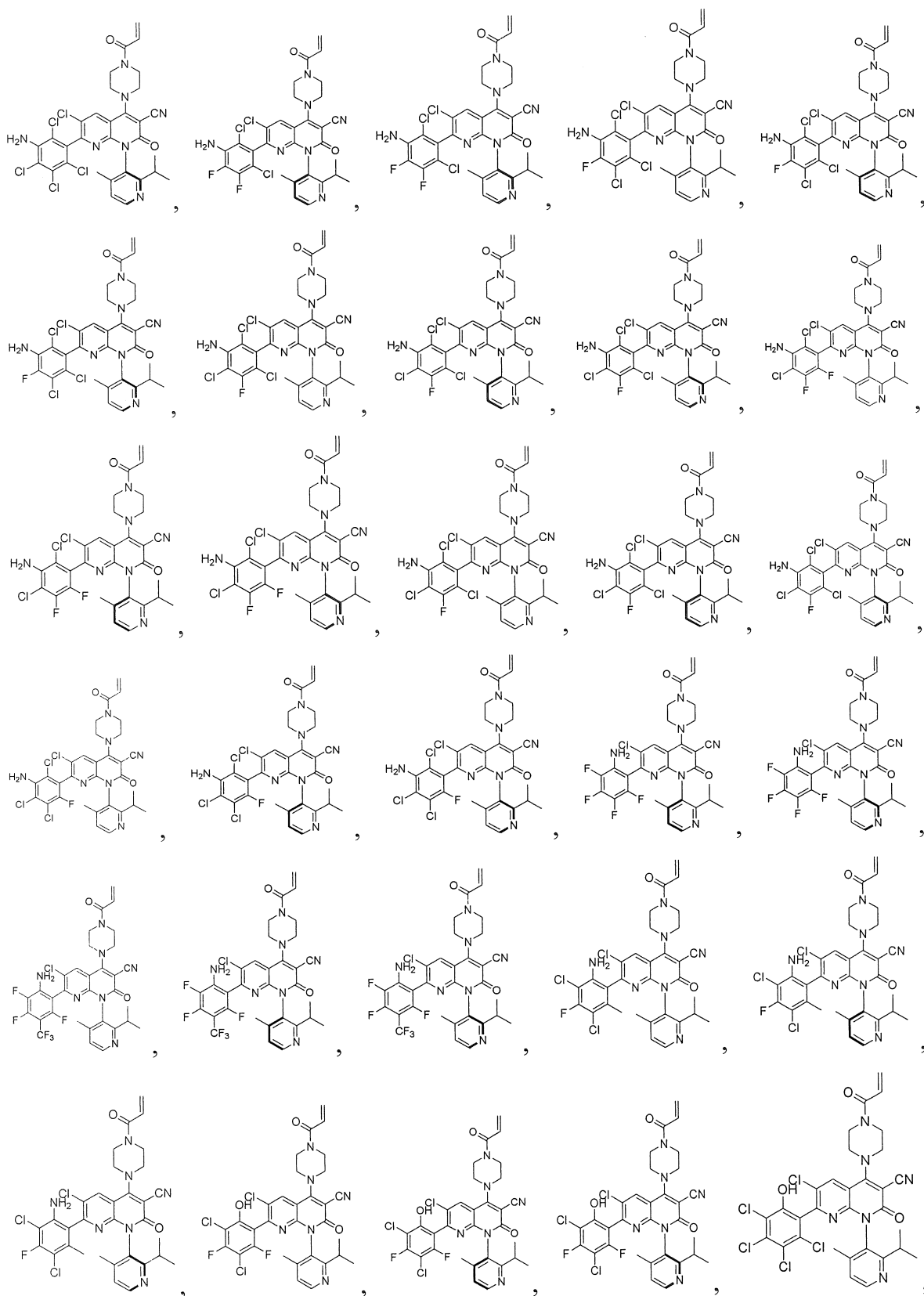


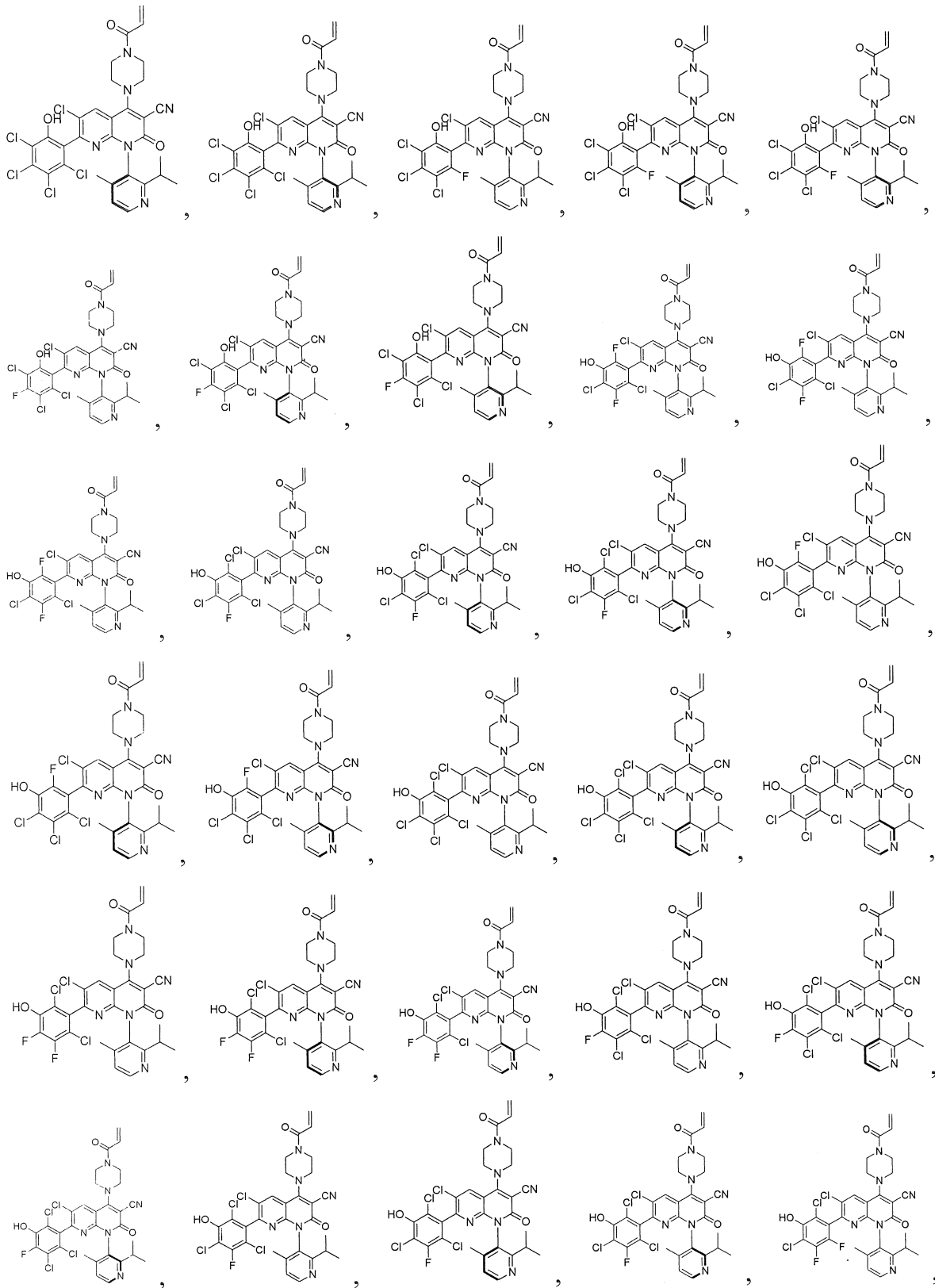


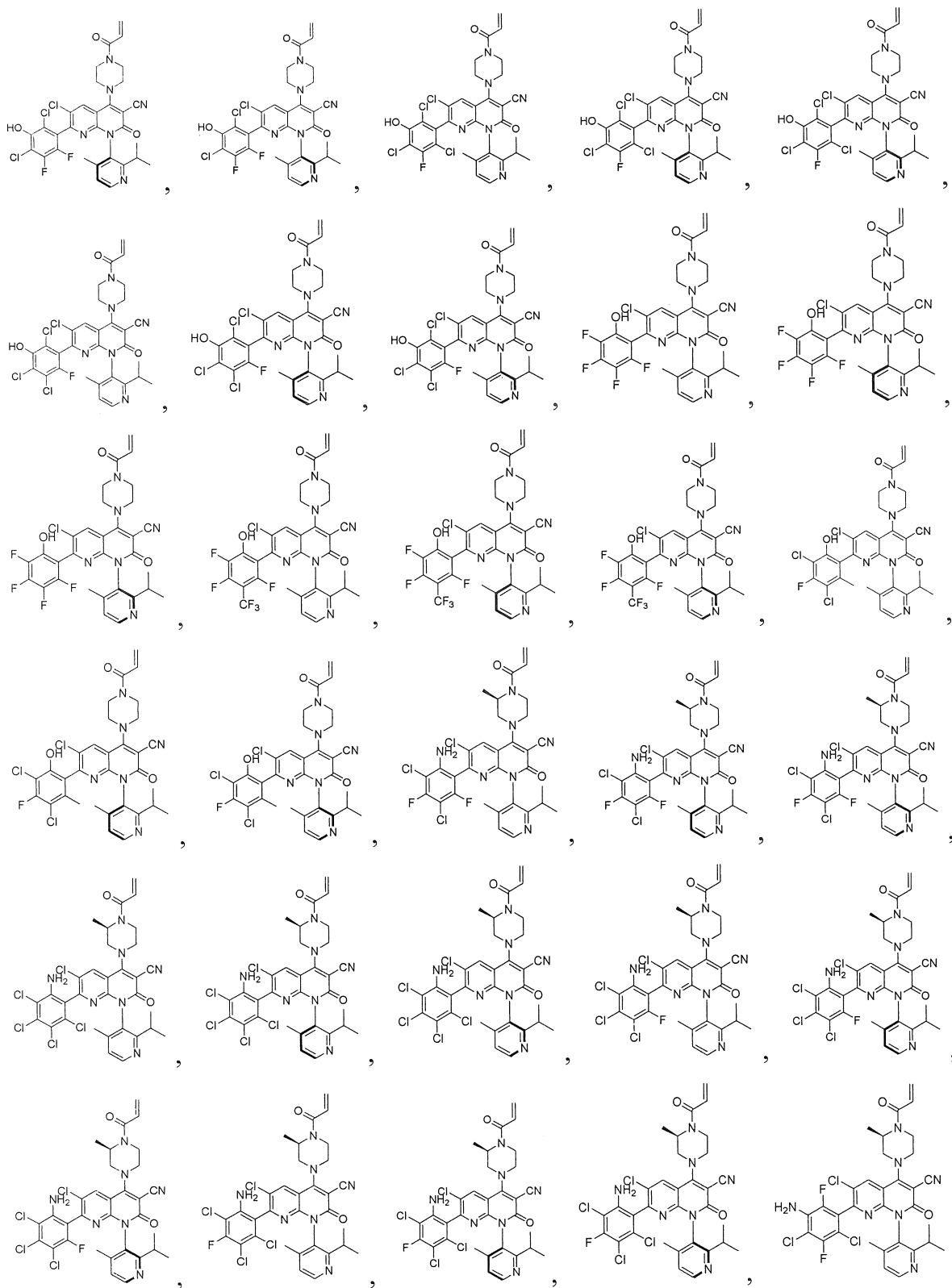


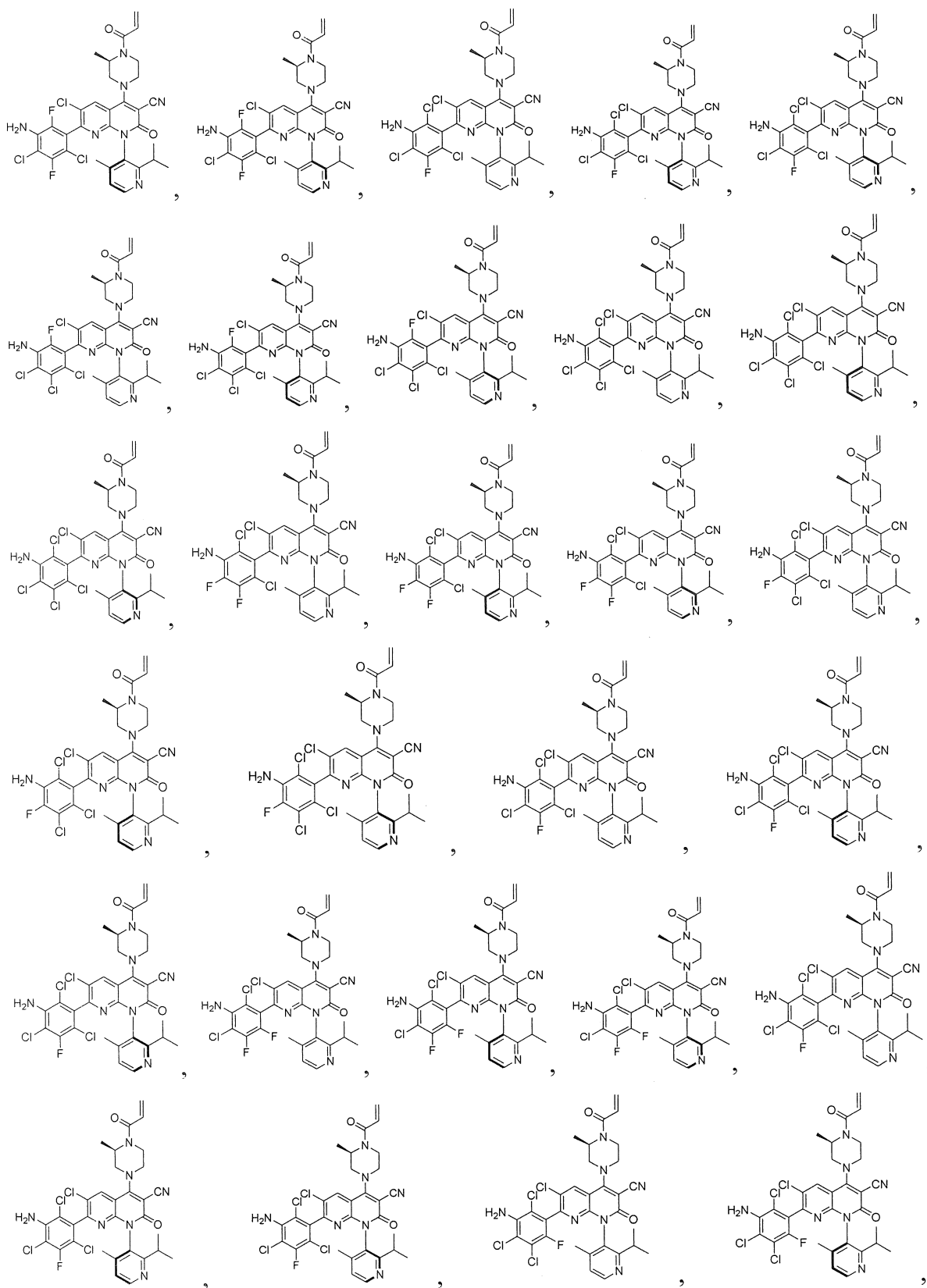


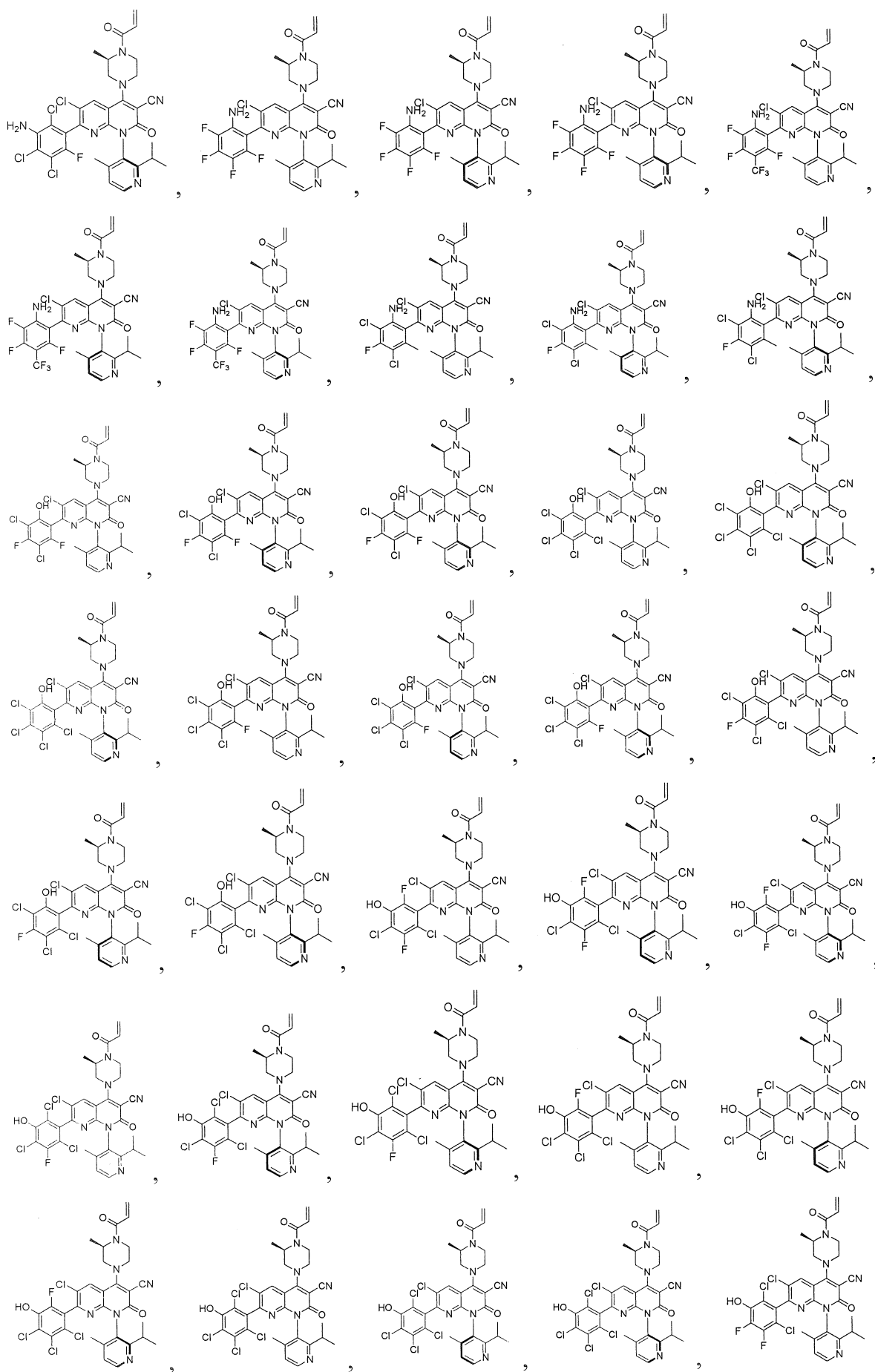


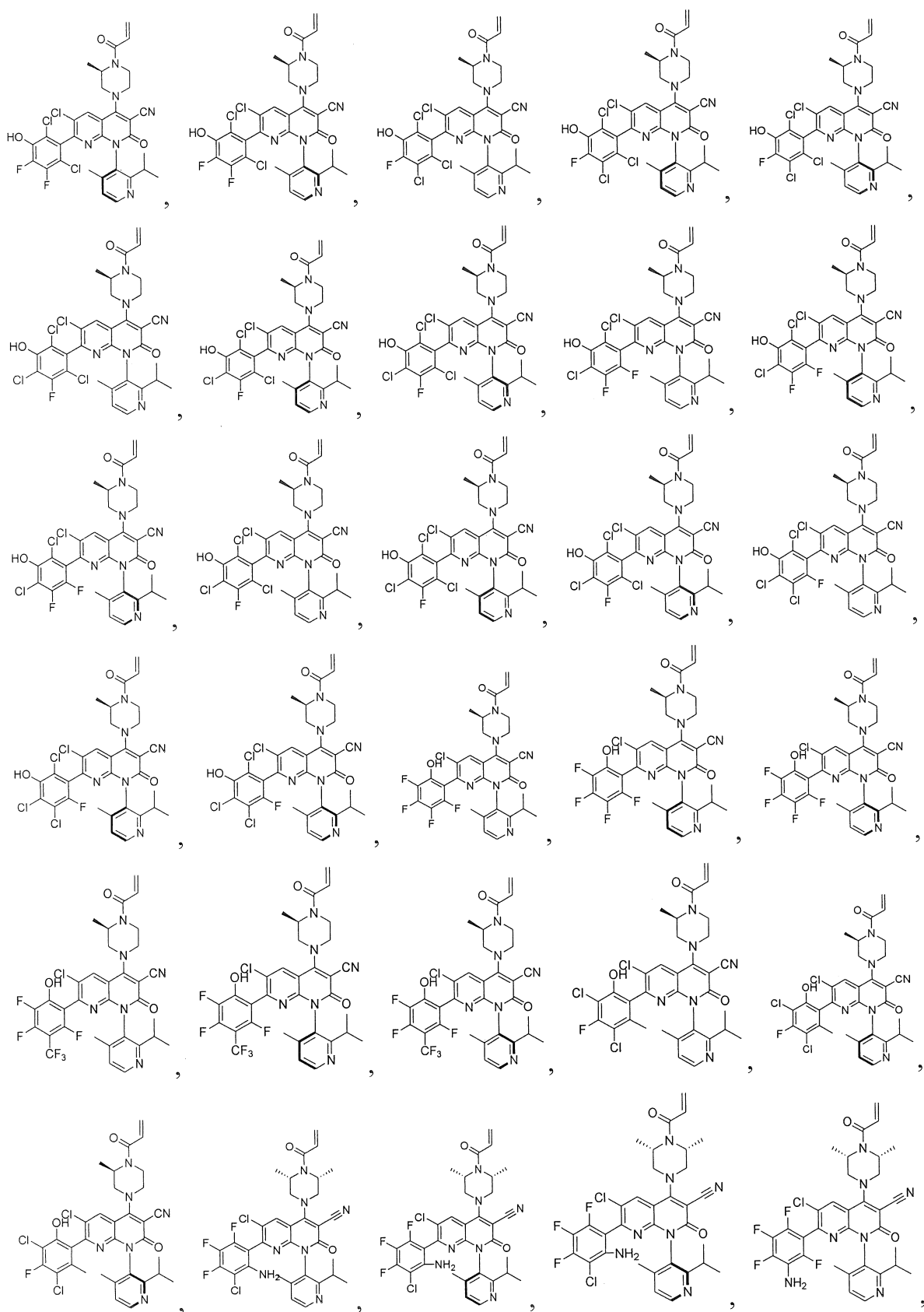


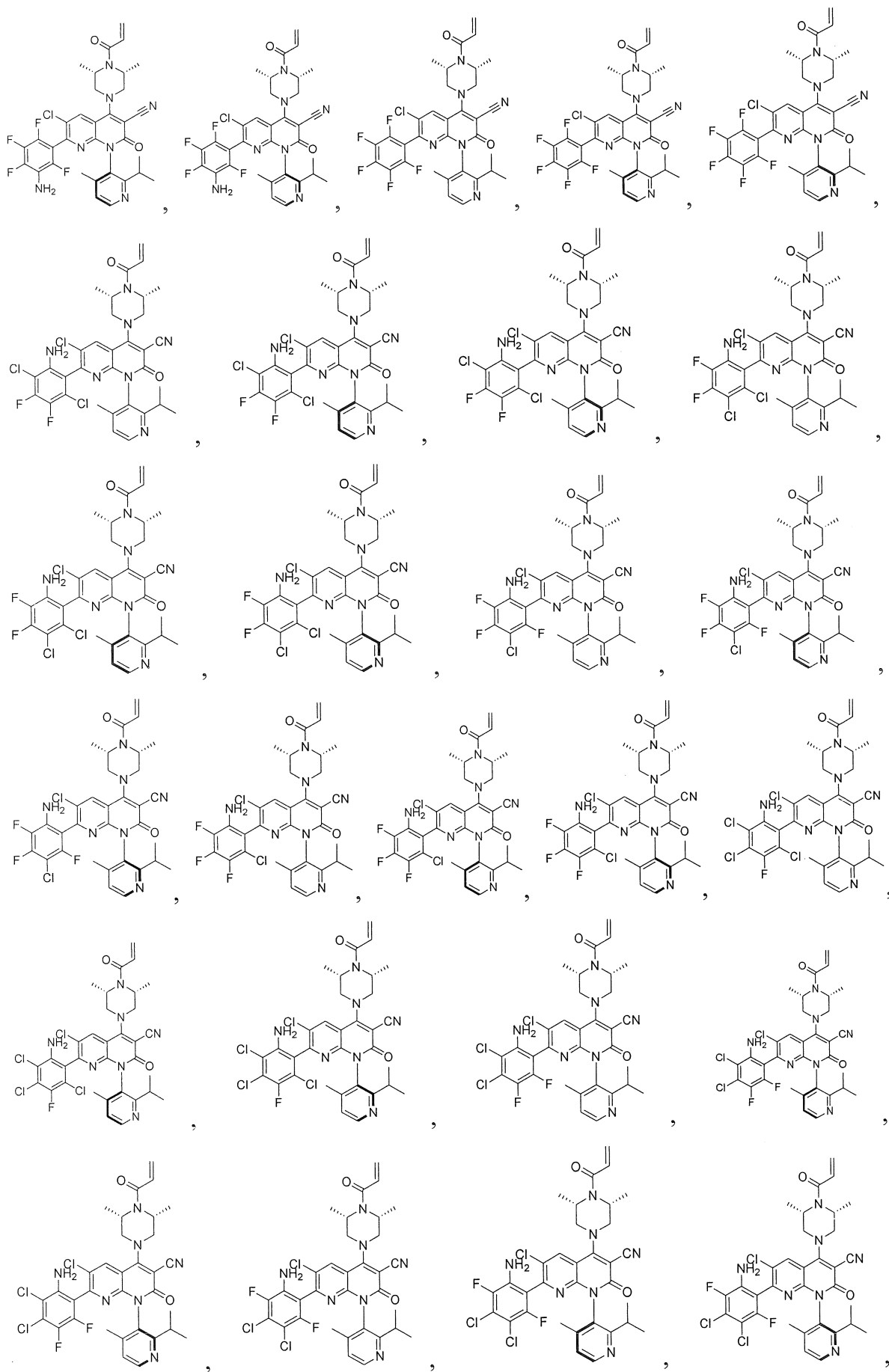


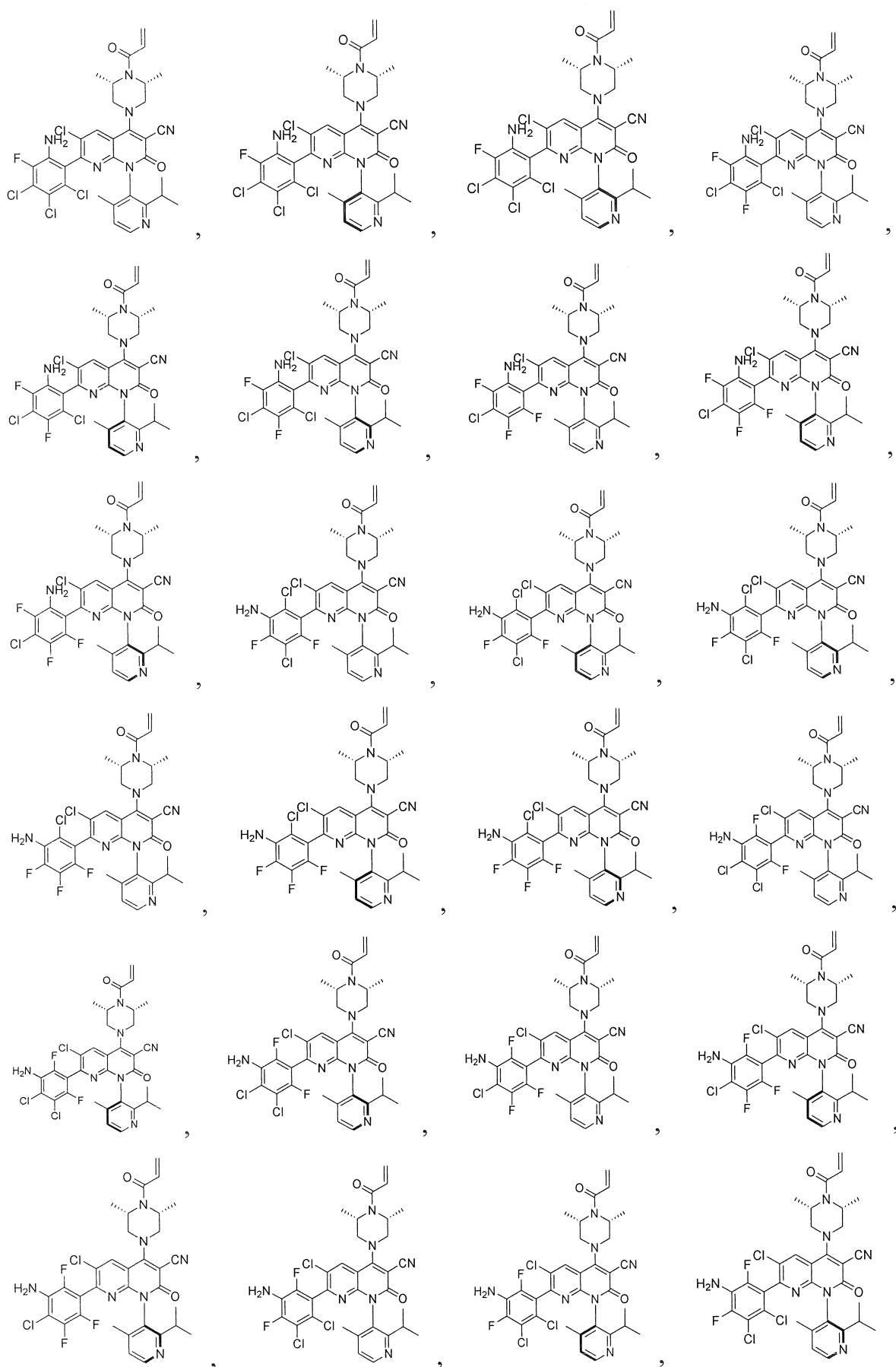


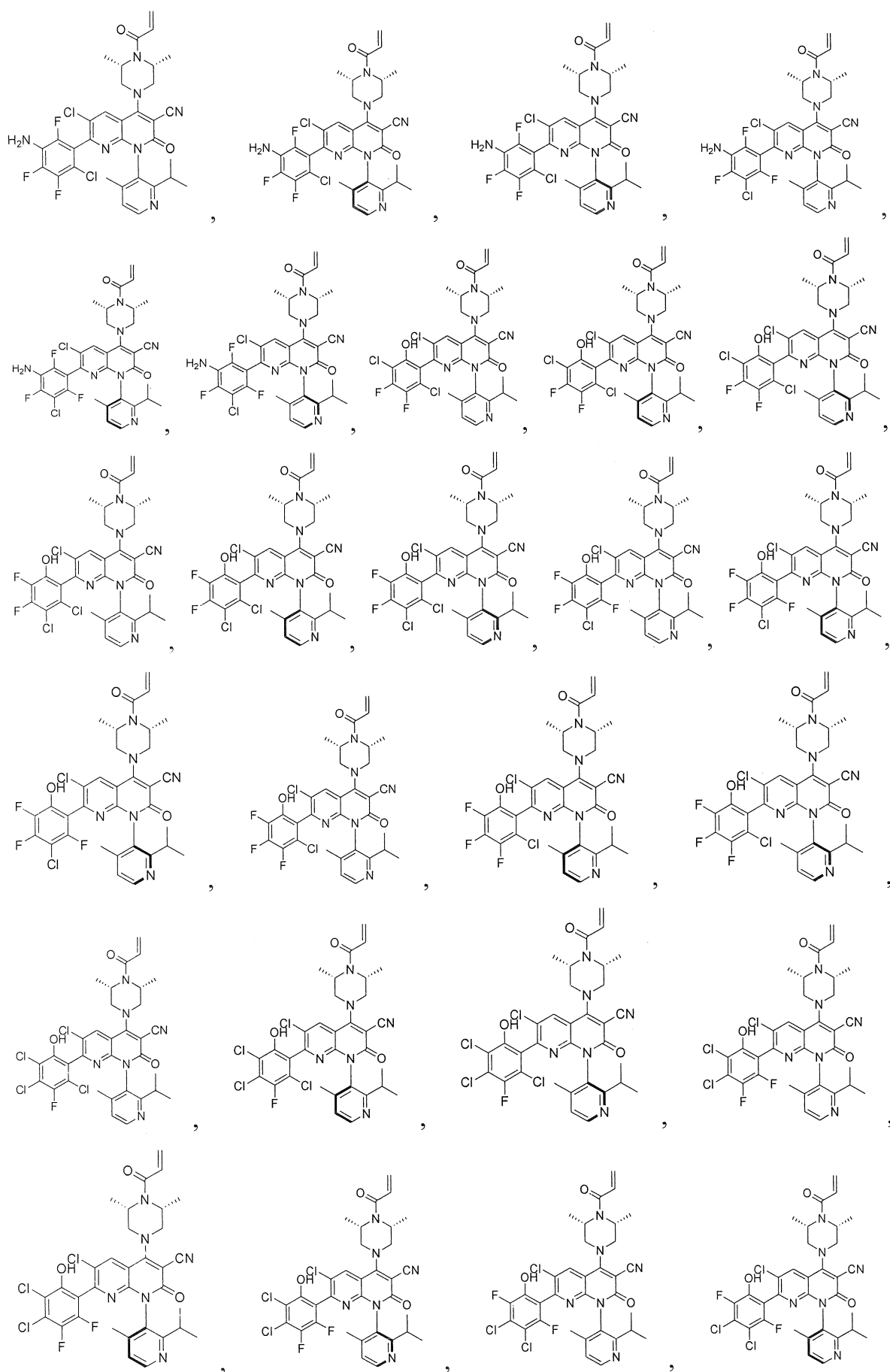


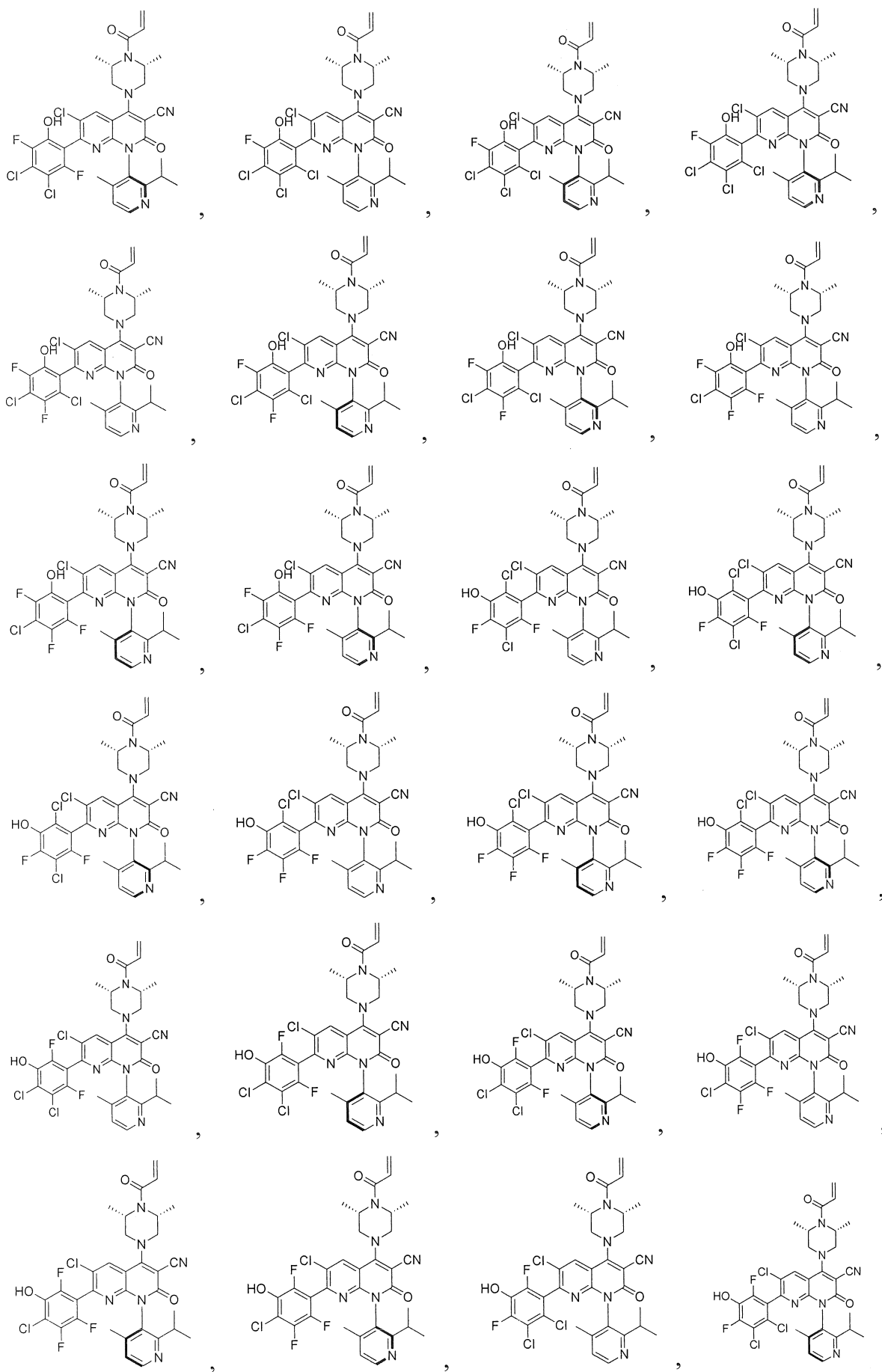


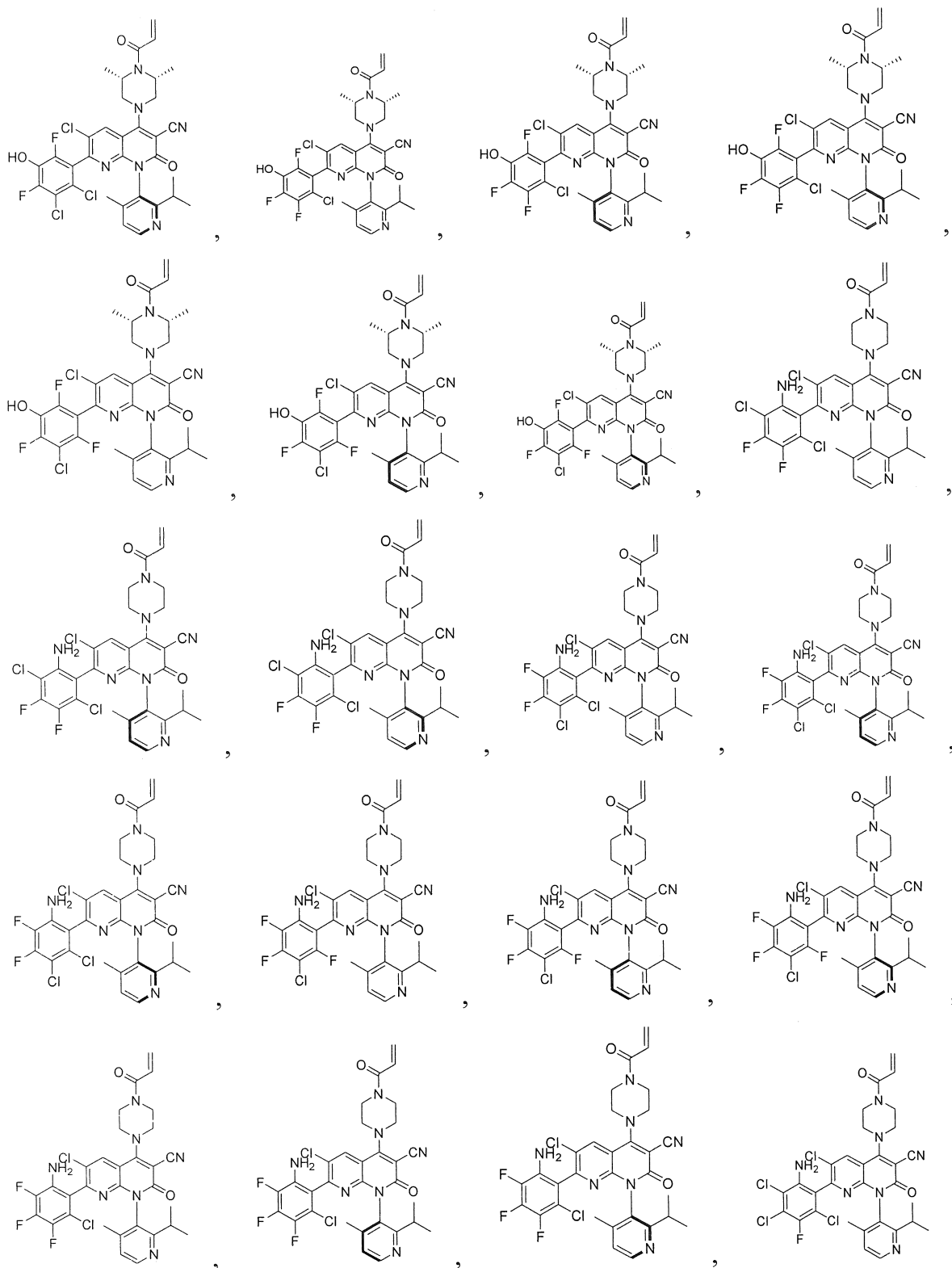


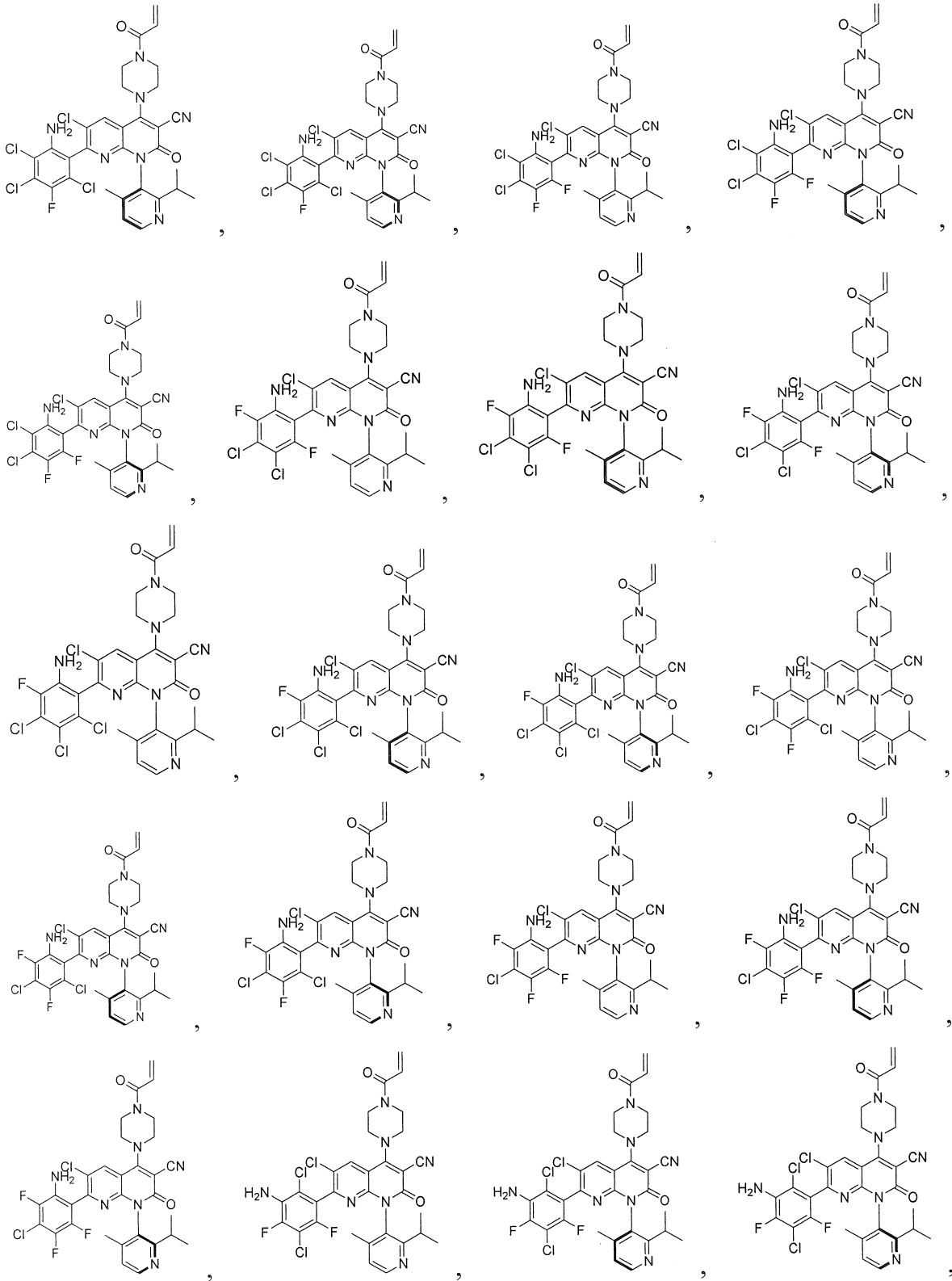


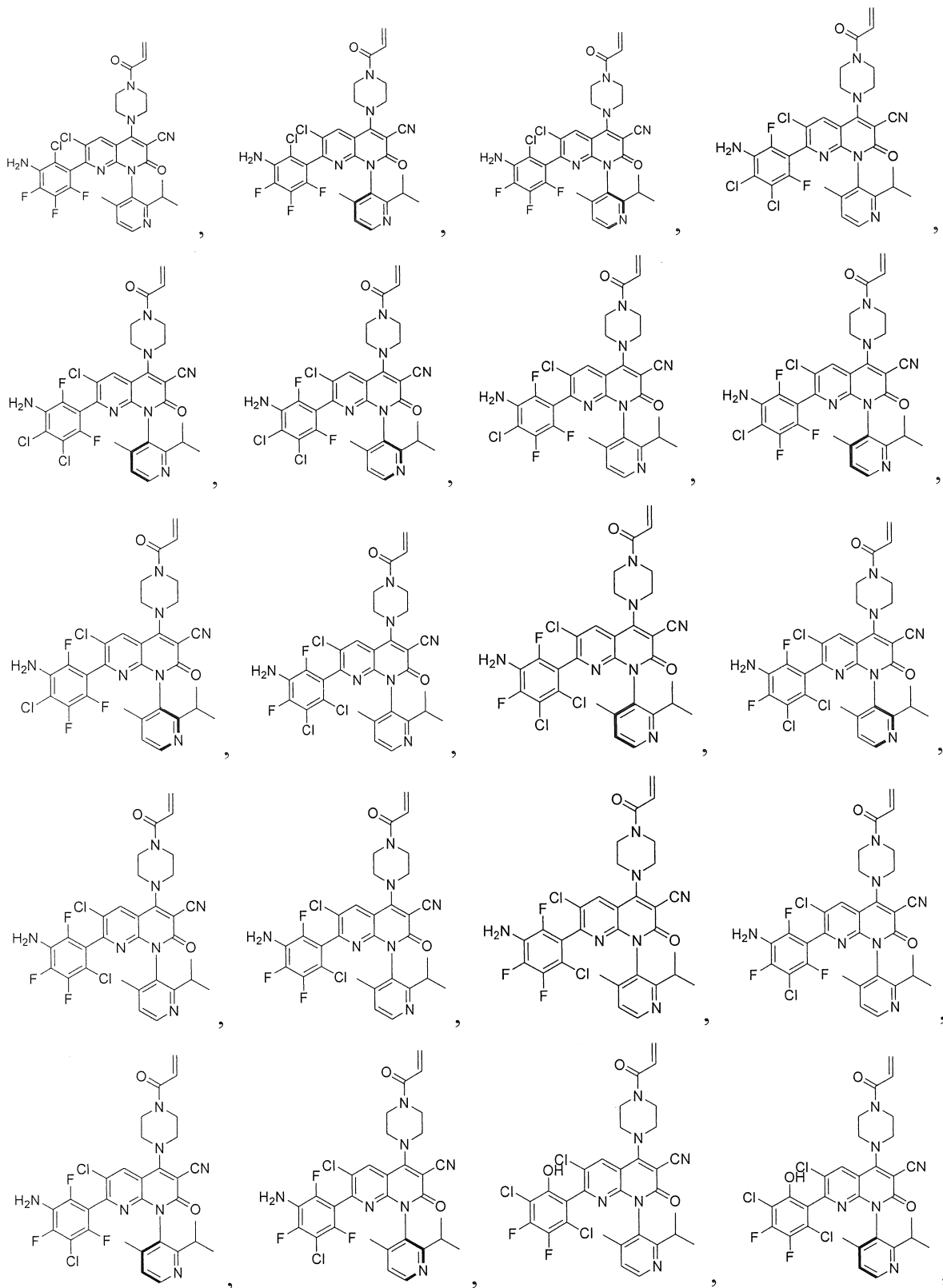


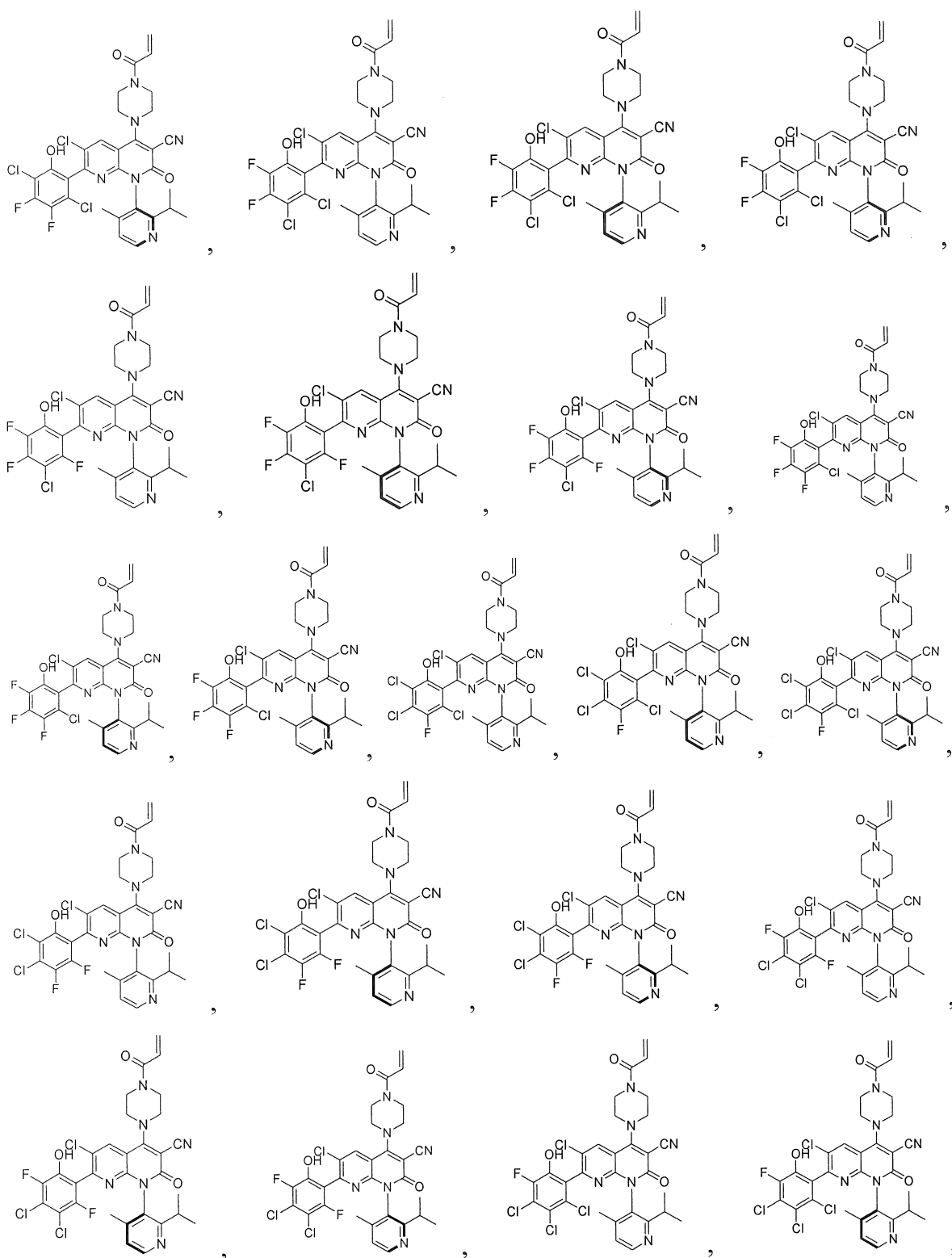


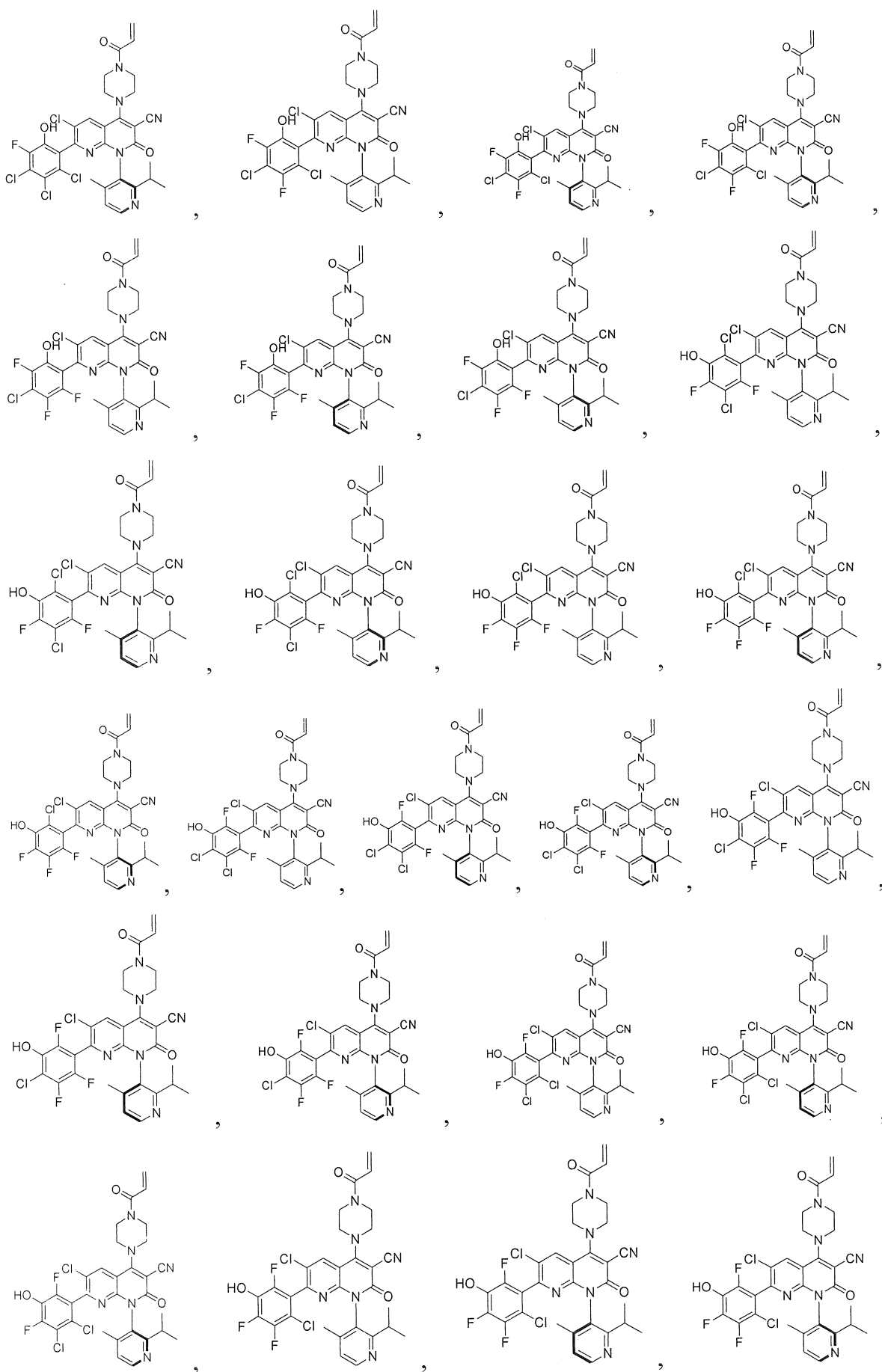


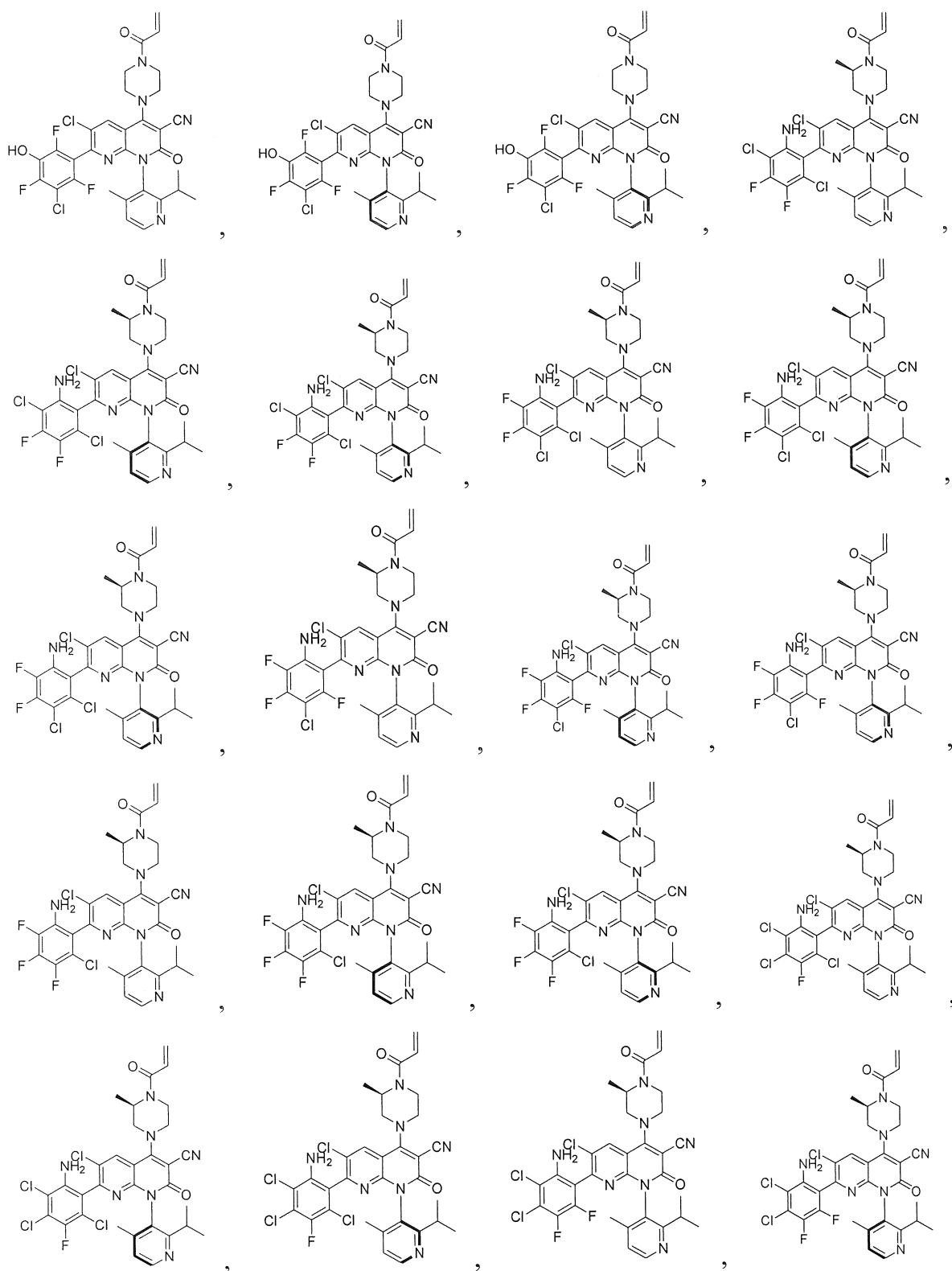


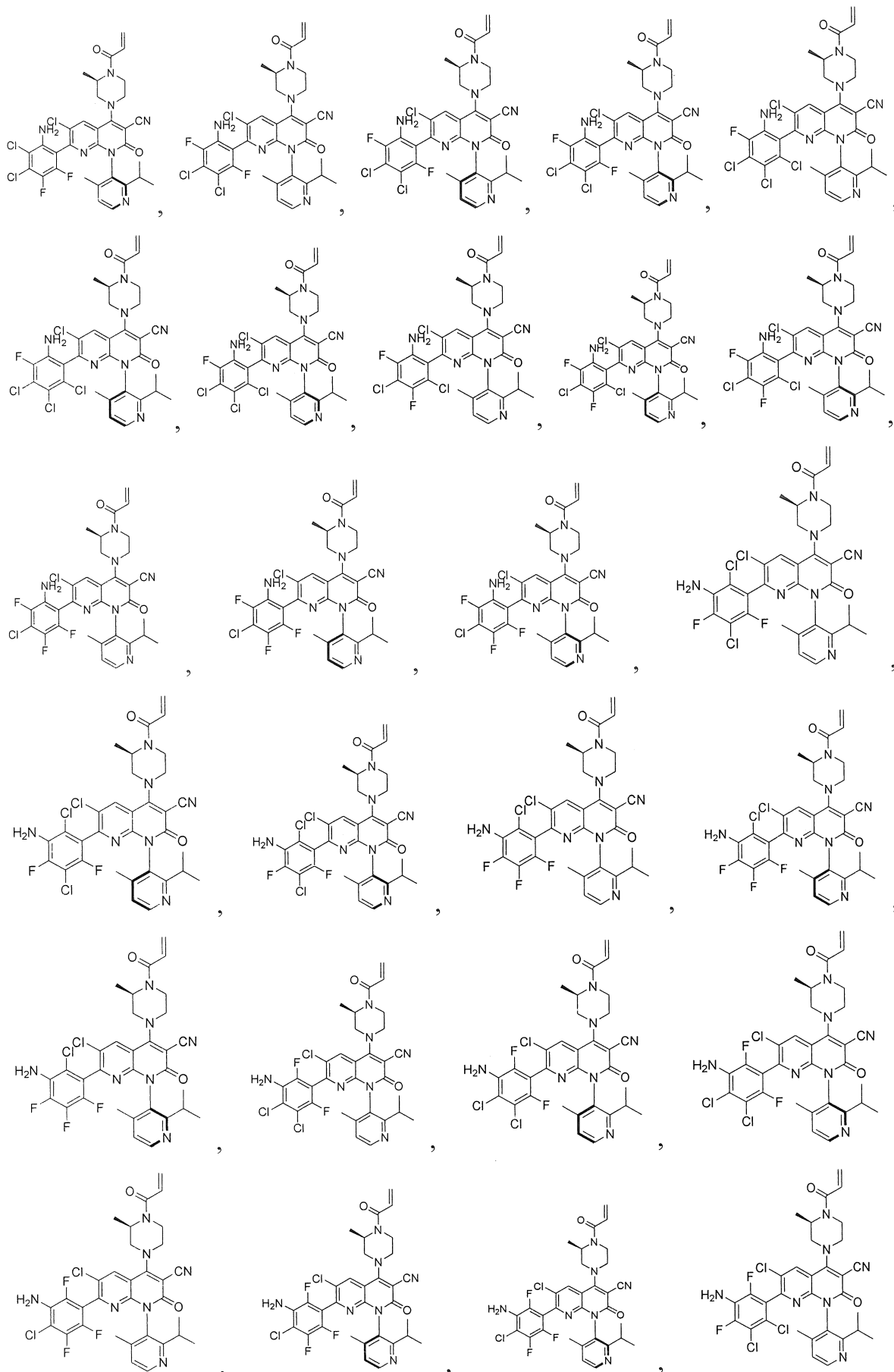


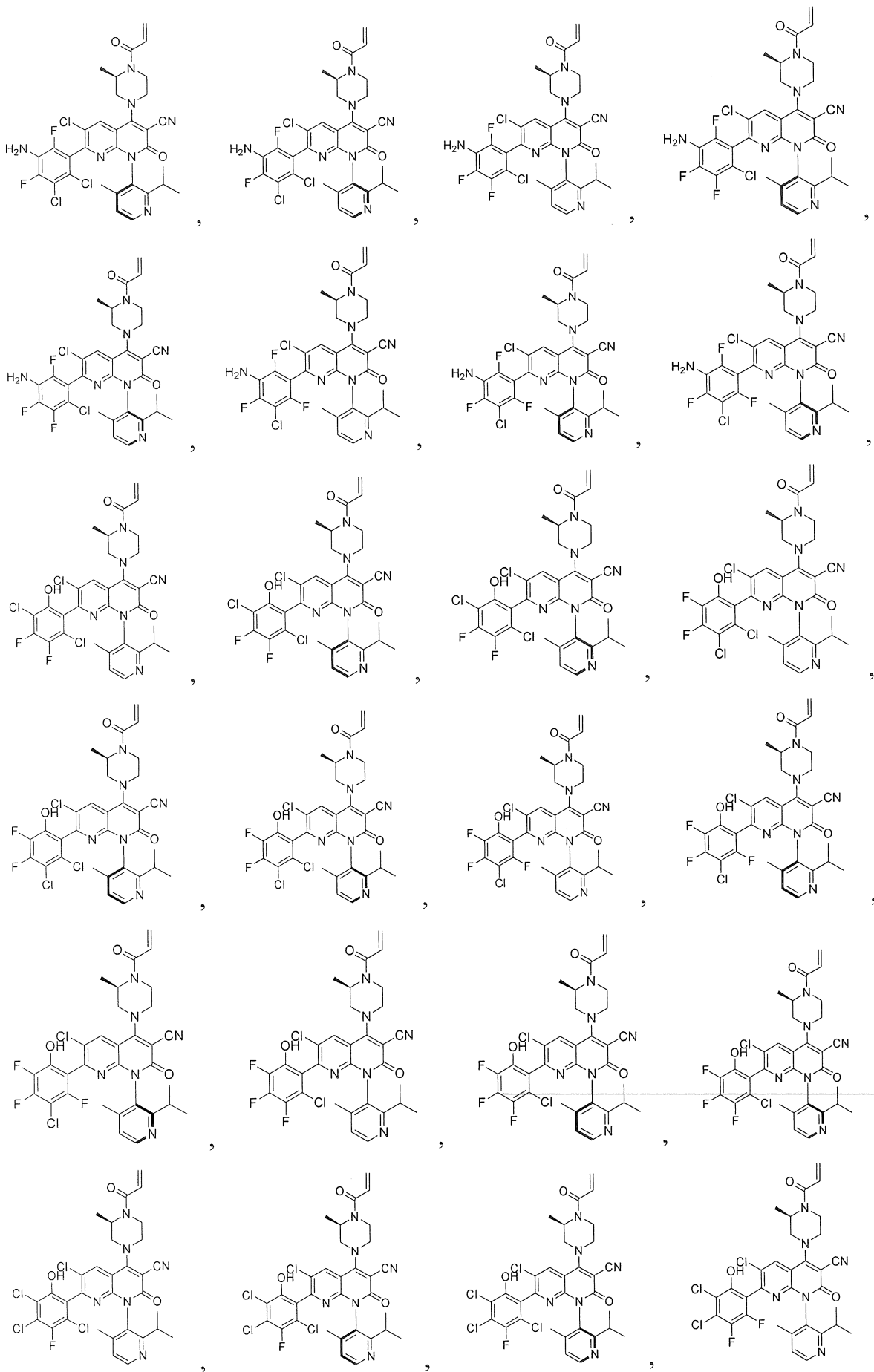


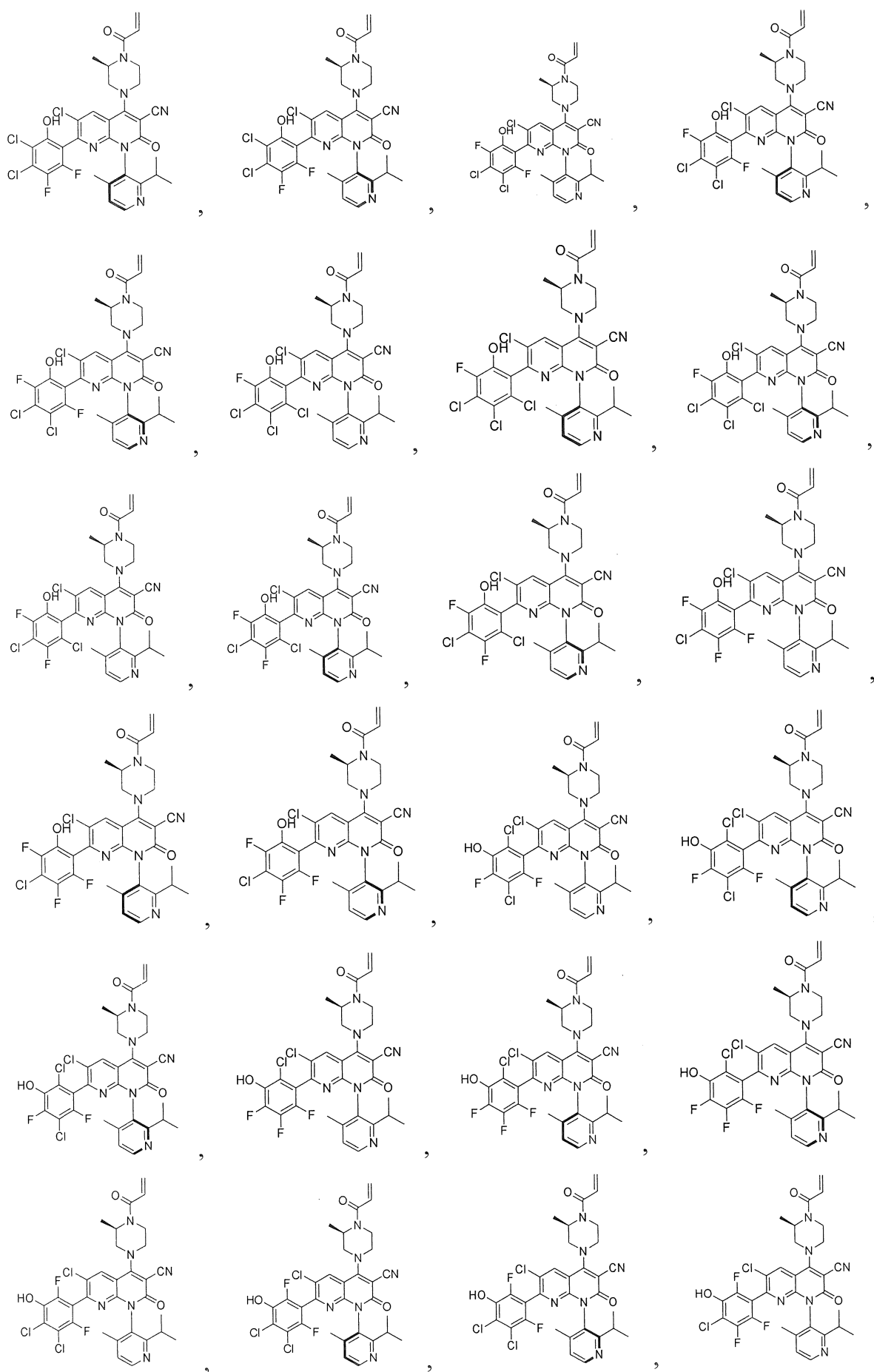


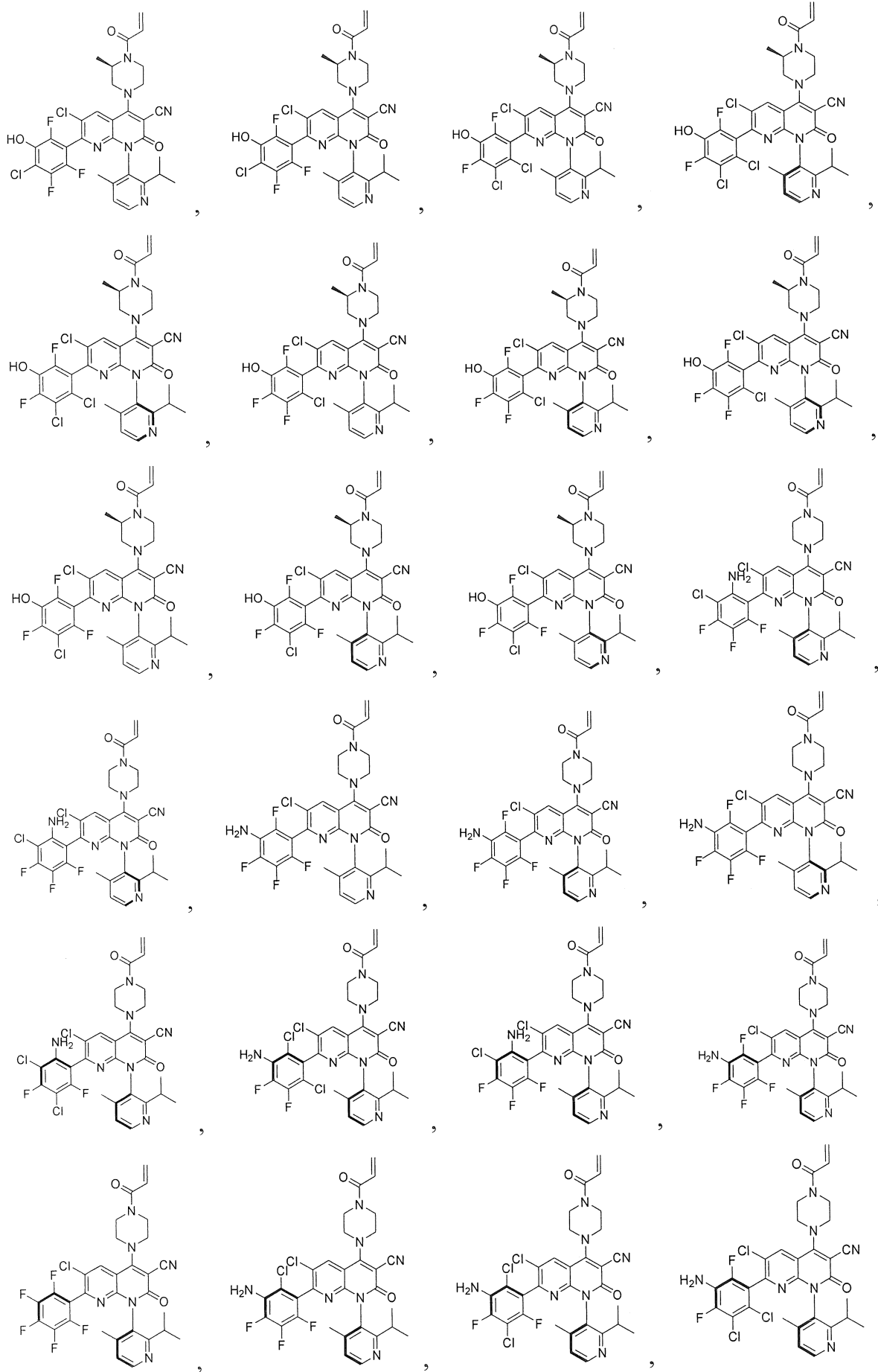


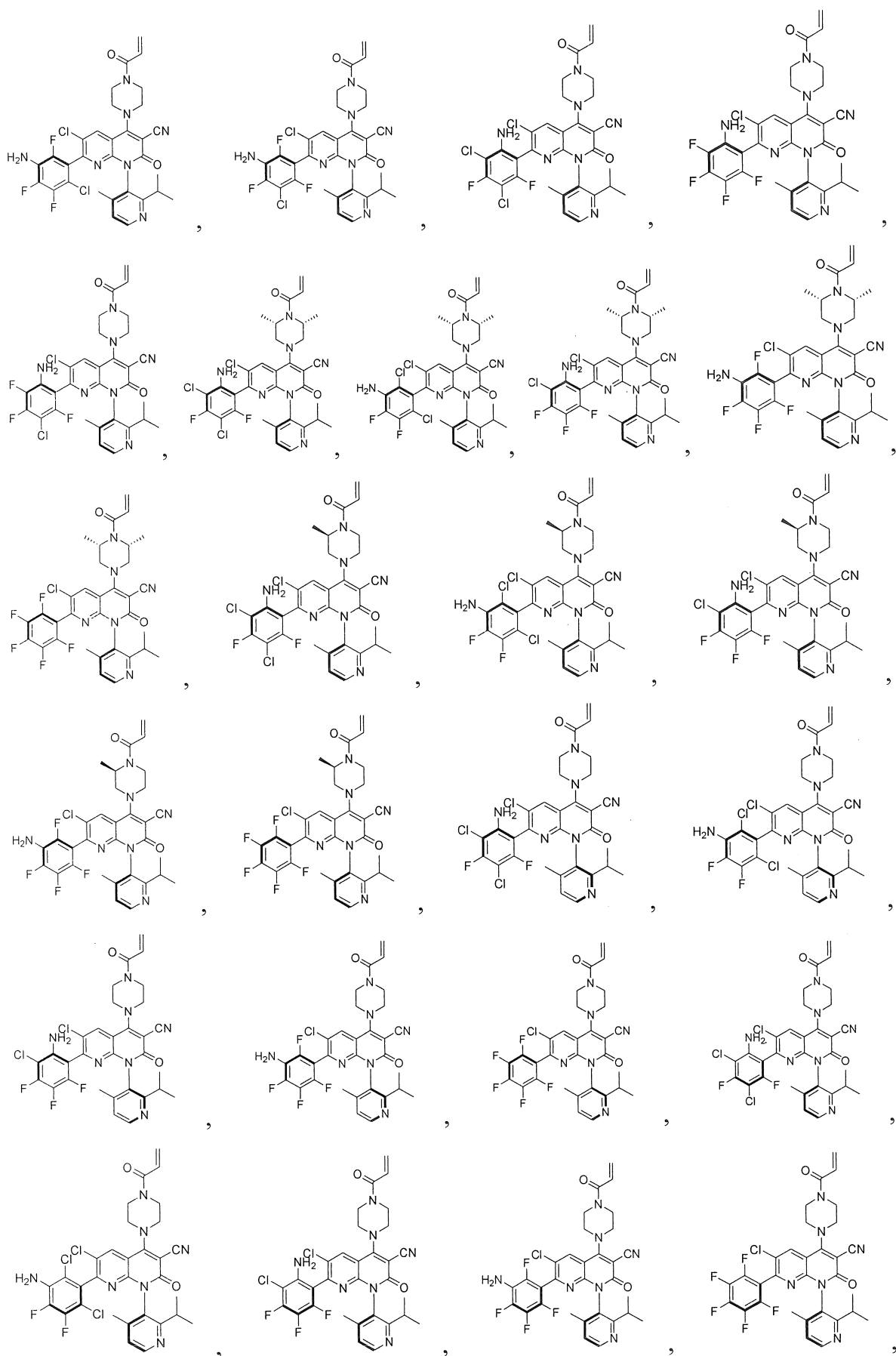


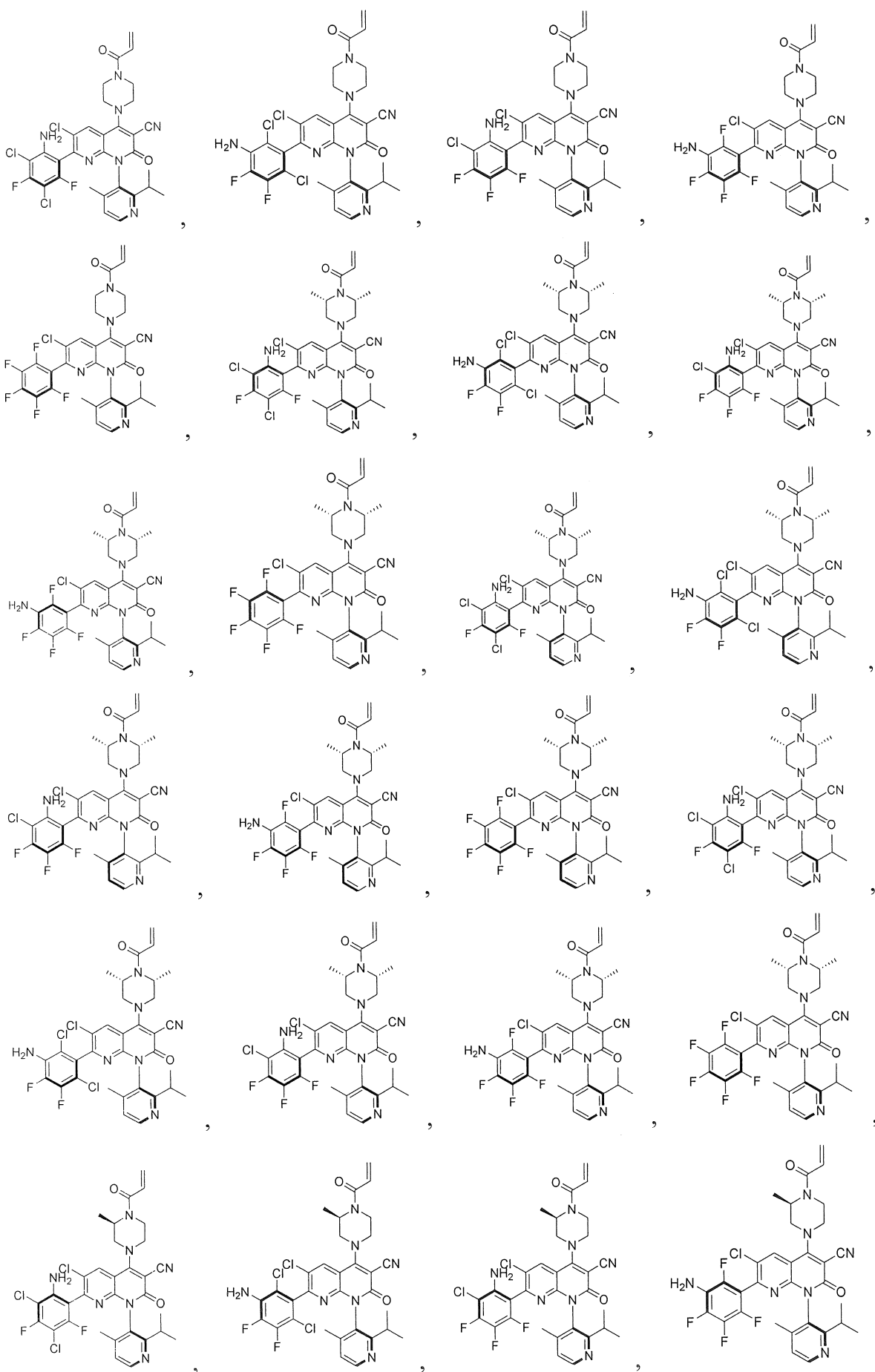


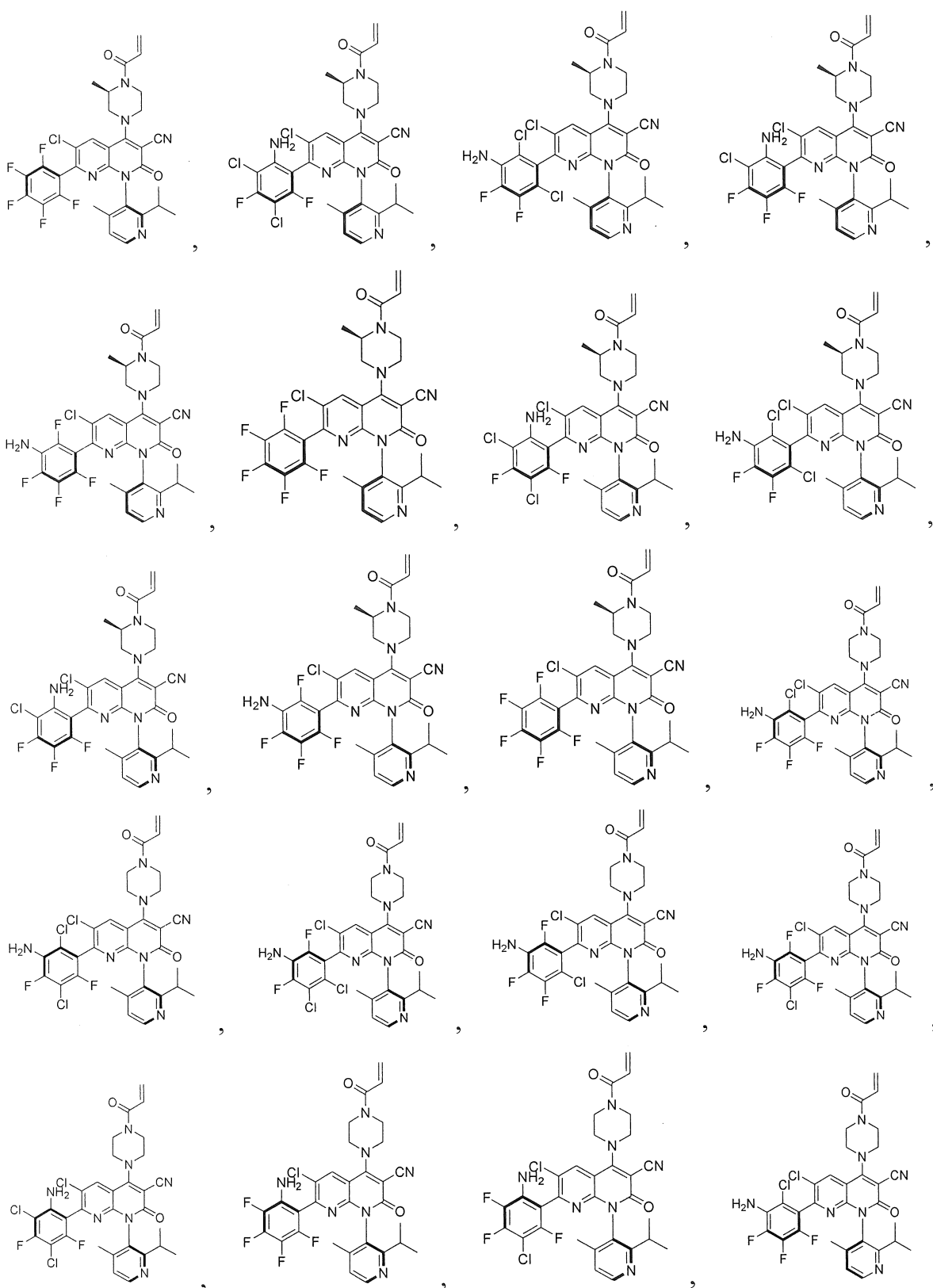


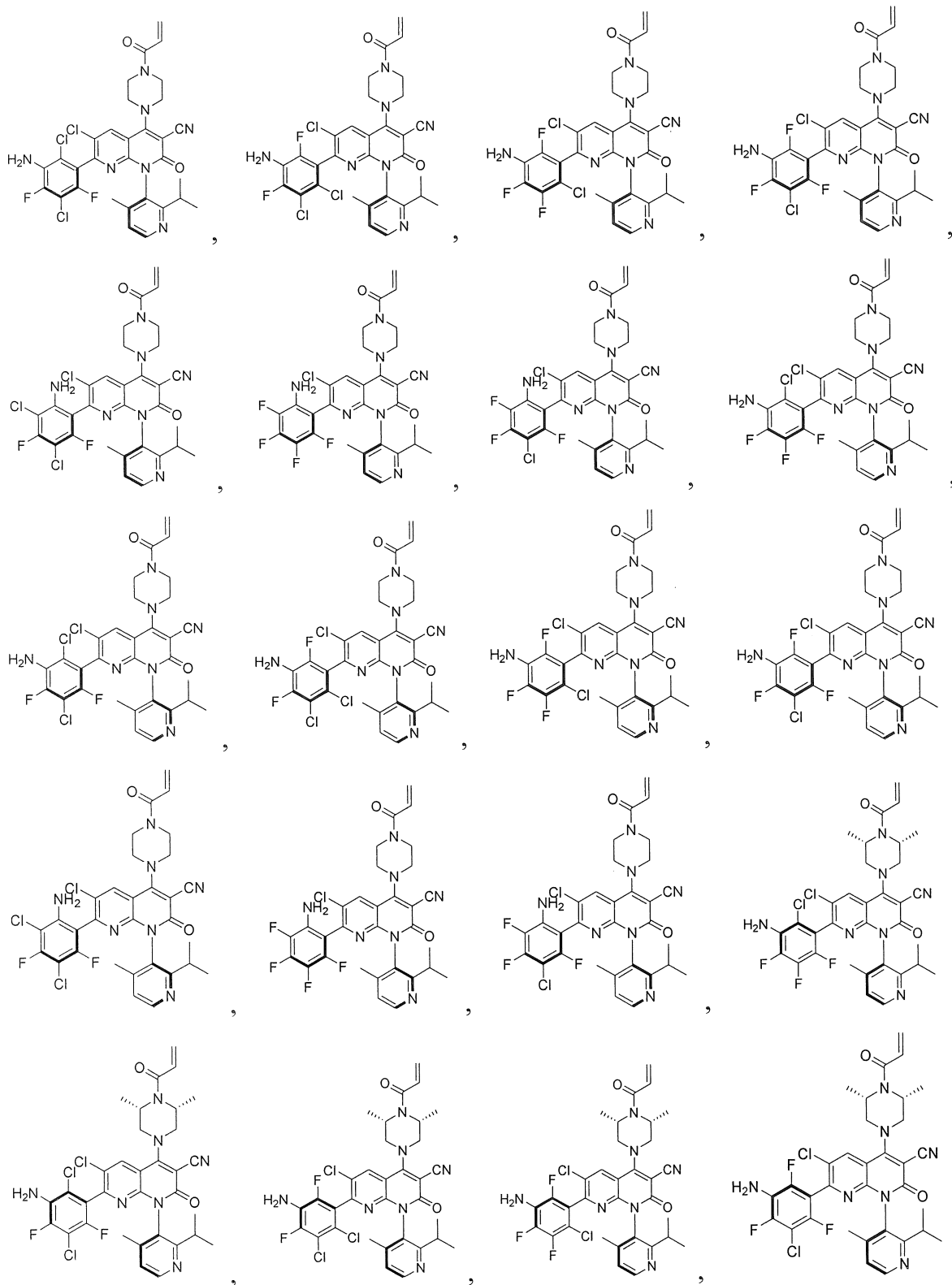


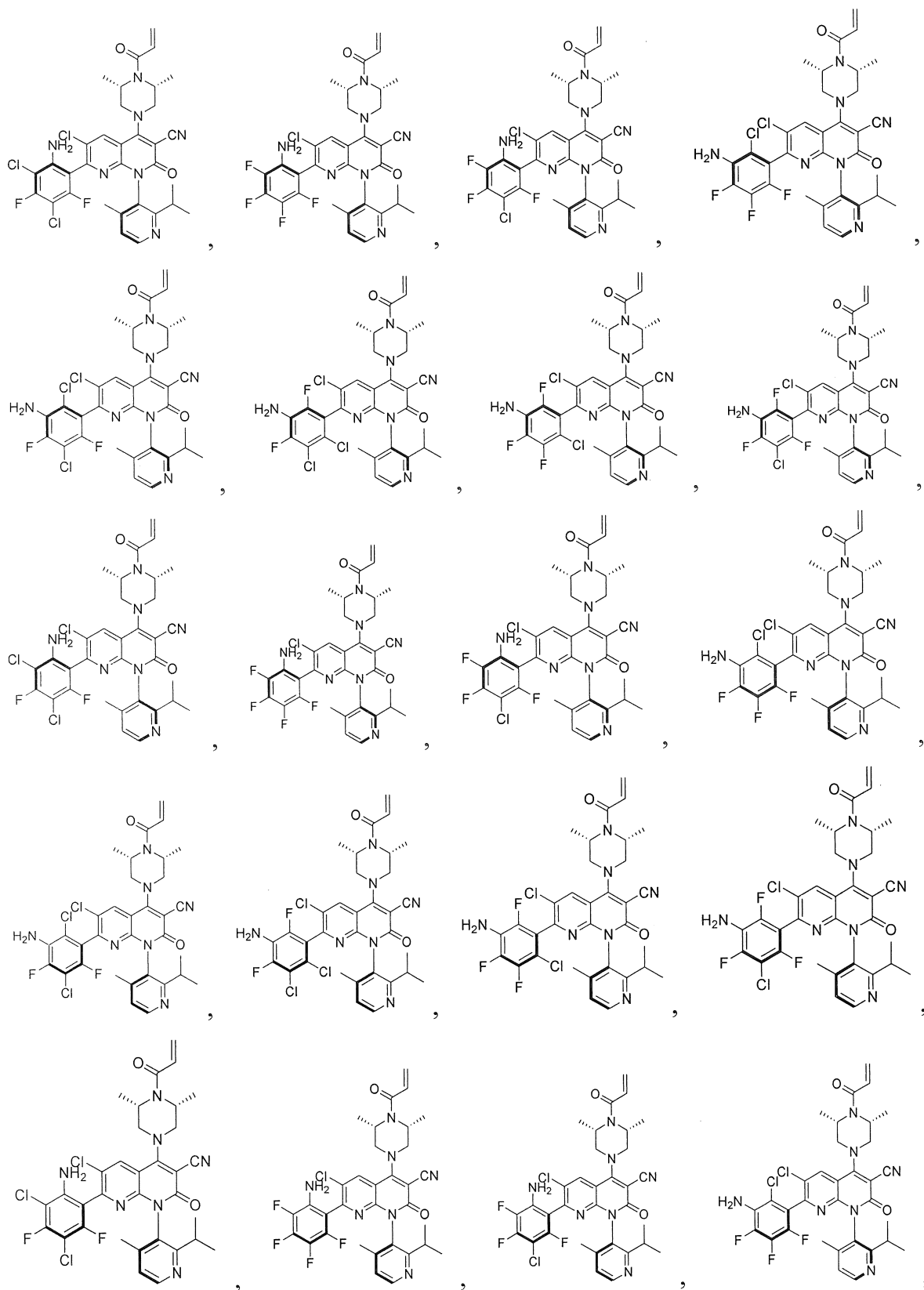


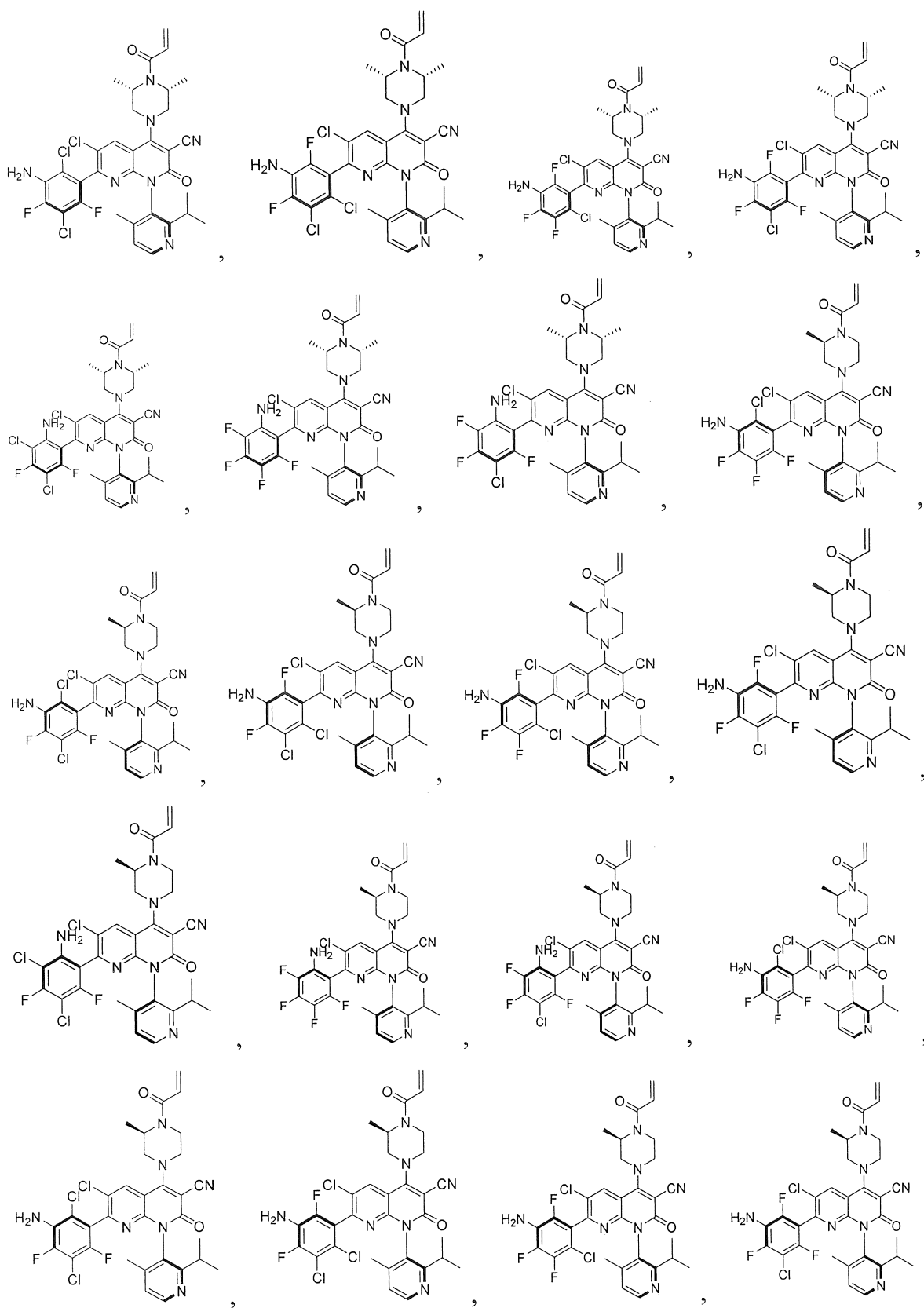


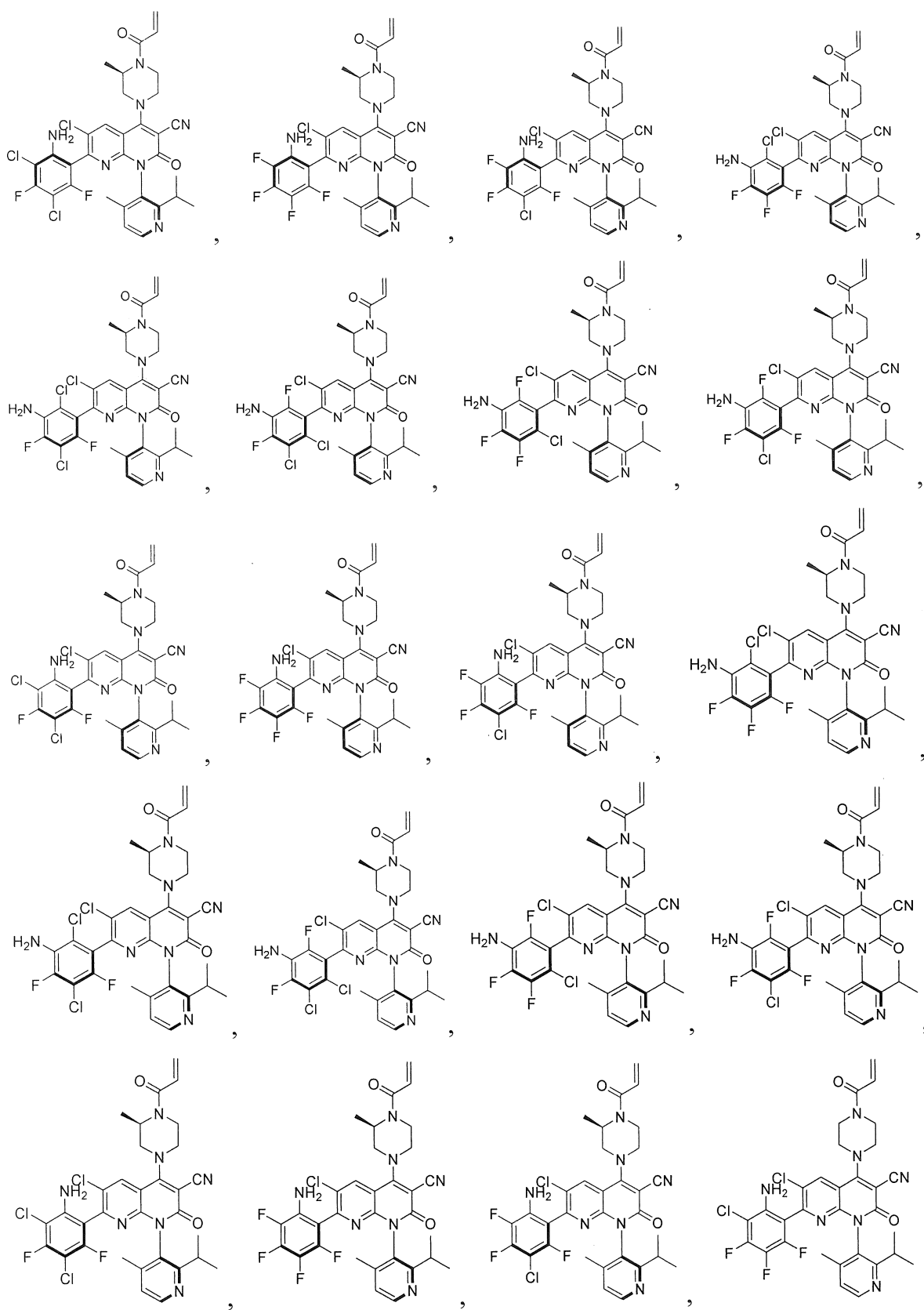


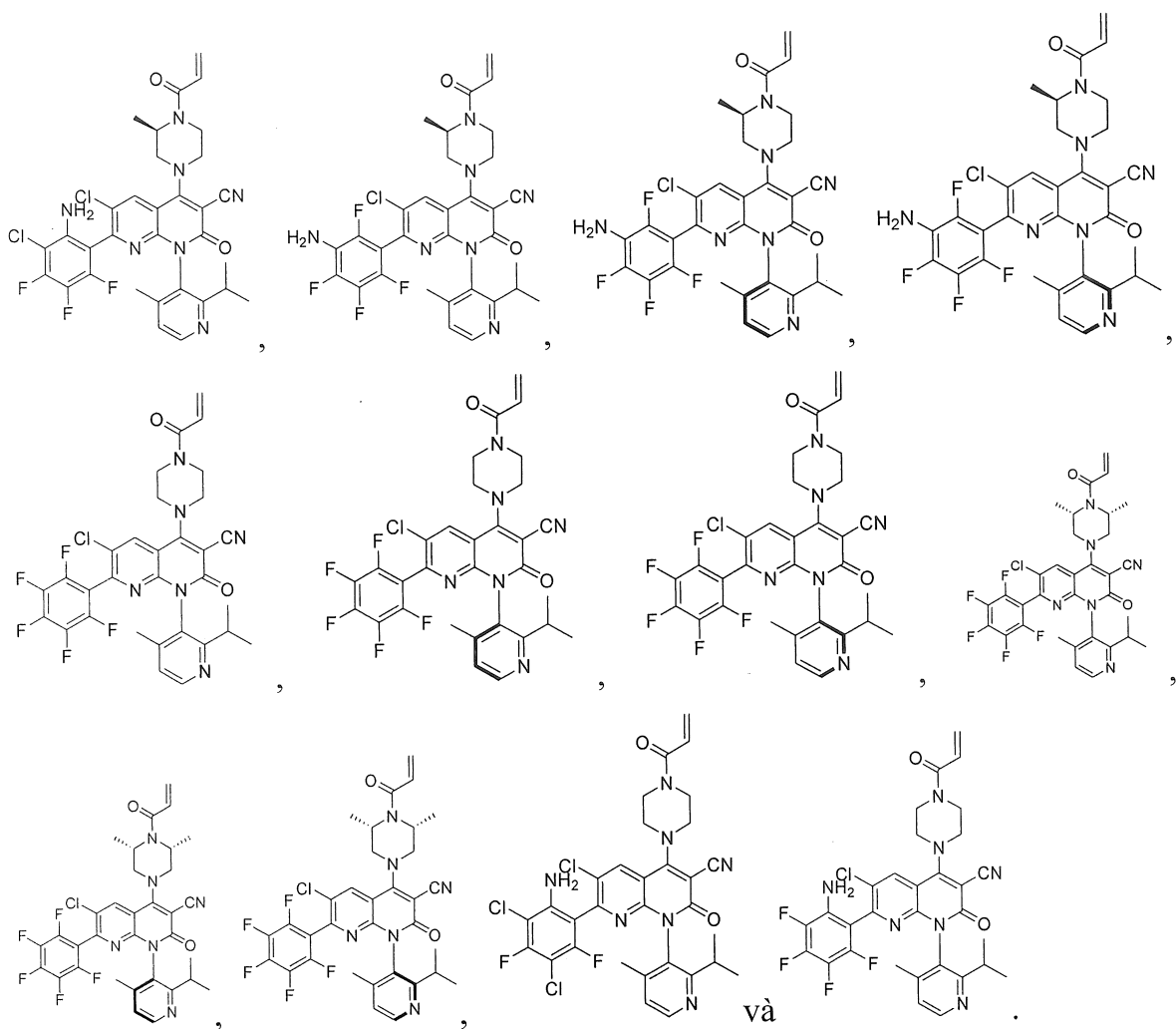






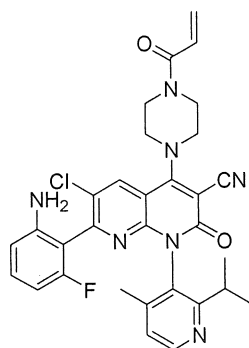






Ví dụ A

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-fluorophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất A”)



Hợp chất A

Bước 1. 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3- carbonitril.

Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 6,7-diclo-4-hydroxy-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (980 mg, 2,51 mmol), POCl₃ (1150 mg, 7,50 mmol), DIEA (1,32 g, 10,21 mmol) và axetonitril (12 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong môi trường chân không. Bước này thu được 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2. tert-butyl 4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bình đáy tròn dung tích 100 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt 4,6,7-triclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (1,20 g, thô), axetonitril (20 mL), DIEA (660 mg, 5,10 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,57 g, 3,06 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (50 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích = 30%~70%). Bước này thu được 0,92 g (65% trong hai bước) tert-butyl 4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z = 557 [M+1]⁺.

Bước 3. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Ống bịt kín dung tích 50 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ, được đặt tert-butyl 4-(6,7-diclo-3-xyano-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (920 mg, 1,65 mmol), TFA (4 ml) và DCM (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa

tan bằng DCM (15 mL) trong bình đáy tròn dung tích 50 mL, sau đó đến bổ sung DIEA (1,02g, 10,08 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và acryloyl clorua (190 mg, 2,09 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (30 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích=40%~80%). Bước này thu được 0,86 g (thô) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 511 [M+1]^+$.

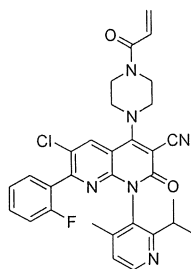
Bước 4. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-flophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metyl pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất A”)

Ống bít kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (99 mg, 0,19 mmol), 3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (78 mg, 0,33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (44 mg, 0,03 mmol), Na₂CO₃ (65 mg, 0,61 mmol), dioxan (4 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC CH₃CN/H₂O (thể tích:thể tích= 1/1)). Bước này thu được 12 mg (10%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-flophenyl)-6-clo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Hợp chất A”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 586 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 16,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,56 – 6,49 (m, 1H), 6,38 – 6,30 (m, 2H), 5,90 – 5,81 (m, 1H), 4,18 – 3,84 (m, 8H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 3H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,10 – 0,93 (m, 3H).

Amgen 6

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Amgen 6”)



Amgen 6

Bước 1. 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril

Ống bít kín dung tích 8 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (75 mg, 0,15 mmol), axit (2-flophenyl) boronic (56 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 34,17 umol), Na₂CO₃ (69 mg, 0,65 mmol), dioxan (1 mL) và nước (0,2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp cột silica gel được rửa giải với EA/hexan (thể tích/thể tích= 7/3). Chất lỏng gom được được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC CH₃CN/H₂O (thể tích/thể tích=3/2). Bước này thu được 22 mg 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Amgen 6”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: *m/z* = 571 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,32 – 7,13 (m, 4H), 6,89 (dd, J = 16,7, 10,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 8H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Hỗn hợp của 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (1,59 g) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: Cột, CHIRAL Cellulose-SB, 3cm × 25cm, 5um; pha động,

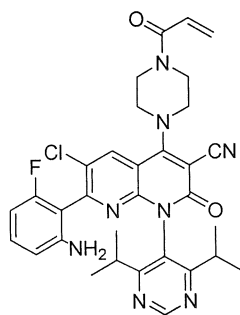
CO₂, IPA:ACN=1:1; Bộ dò, UV 254nm. Bước này thu được 739 mg (46%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Amgen 6-1”) dưới dạng chất rắn màu vàng; LCMS: $m/z = 571 [M+1]^+$.

Và 709 mg (45%) 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metyl pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Amgen 6-2”) dưới dạng chất rắn màu vàng; LCMS: $m/z = 571 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 1H), 7,30 – 7,08 (m, 4H), 6,87 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Hz, 1H), 6,38 – 6,24 (m, 1H), 5,83 (dd, $J = 10,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,09 – 3,82 (m, 8H), 2,78 – 2,63 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Amgen 6.3

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-flophenyl)-6-clo-1-(4,6-diisopropylpyrimidin-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Amgen 6.3”)



Amgen 6.3

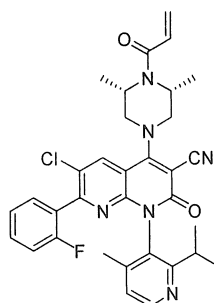
4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-amino-6-flophenyl)-6-clo-1-(4,6-diisopropylpyrimidin-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Amgen 6.3”) được điều chế theo phương pháp đã có dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 615 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,05 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 16,6, 10,4$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,31 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H),

3,90 (m, 8H), 2,90 – 2,74 (m, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 1,07 (dd, $J = 12,2, 6,7$ Hz, 6H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Amgen 7.3

4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Amgen 7.3”)



Amgen 7.3

Bước 1. 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril.

Ống bít kín dung tích 20 mL đã được dẫn lọc và duy trì với khí quyển nitơ trơ, được đặt 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6,7-diclo-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (109 mg, 0,20 mmol), (axit (2-flophenyl) boronic (110 mg, 0,79 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (85 mg, 0,073mmol), Na_2CO_3 (69 mg, 0,65 mmol), dioxan (6mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Sau đó phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (100 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp Prep-HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (thể tích/thể tích=1/1). Bước này thu được 31 mg (26% trong hai bước) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-metylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (“Amgen 7.3”) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: $m/z = 599$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,48

(dd, $J = 8,4, 4,6$ Hz, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 4H), 6,98 – 6,85 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,14 – 3,79 (m, 4H), 2,80 – 2,74 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Hỗn hợp của 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril chất đồng phân atrop (1,48 g) được tinh chế bằng phương pháp Chiral-Prep-HPLC với các điều kiện sau: Cột, CHIRAL Cellulose-SB, 3cm × 25cm, 5 μ m; pha động, Hex/EtOH =(thể tích/thể tích= 50/50); Bước sóng phát hiện, UV 254nm. Bước này thu được 625 mg (42%) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, “Amgen 7.3-1”) dưới dạng chất rắn màu vàng; LCMS: $m/z = 599$ [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 1H), 7,23 – 7,01 (m, 4H), 6,78 (dd, $J = 16,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 16,7, 1,9$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,99 – 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,72 (m, 2H), 2,63–2,61 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,10 – 1,08 (m, 3H), 0,90-0,89 (m, 3H).

Và 669 mg (45%) 4-((3S,5R)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-carbonitril (chất đồng phân rửa giải thứ hai, “Amgen 7.3-2”) dưới dạng chất rắn màu vàng; LCMS: $m/z = 599$ [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 1H), 7,37 – 7,07 (m, 4H), 6,90 (dd, $J = 16,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 16,7, 1,9$ Hz, 1H), 5,85 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 2H), 3,86 – 3,84 (m, 2H), 2,76 – 2,74 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,68– 1,66 (m, 6H), 1,12 – 1,10(m, 3H), 0,91-0,89 (m, 3H).

Thử nghiệm dược lý

1. Thử nghiệm trao đổi nucleotit được xúc tác bằng SOS1

HIS-KRAS(G12C, aa 2-185, Sino biological) được pha loãng đến 5 μ M trong dung dịch đệm EDTA (HEPES 20 mM, độ pH = 7,4, NaCl 50 mM, EDTA 10 mM, Tween-20 0,01% (thể tích/thể tích)) và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. HIS-KRAS được xử lý sơ bộ bằng EDTA (G12C) được pha loãng đến 12 nM trong dung dịch đệm thử nghiệm (HEPES 25 mM, độ pH = 7,4, NaCl 120 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Tween 20 0,01% (thể tích/thể tích), BSA 0,1% (trọng lượng/thể tích)) chứa GDP 120 nM (Sigma) và MAb kháng 6HIS-Tb cryptate Gold(Cisbio) và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 25°C để tạo ra HIS-KRAS được nạp GDP (G12C). HIS-KRAS được nạp GDP (G12C) này được ủ sơ bộ với hợp chất đã pha loãng trong đĩa 384 lỗ (Greiner) trong 1 giờ, sau đó tinh chế SOS1 ExD (đuôi Flag, aa 564-1049) và BODIPY™ FL GTP (Invitrogen) được bổ sung vào lỗ thử nghiệm (Nồng độ cuối cùng: HIS-KRAS 3 nM (G12C), SOS1 ExD 2 μ M, BODIPY™ FL GTP 80 nM, 21 ng/mL MAb kháng 6HIS-Tb cryptate Gold) và được ủ trong 4 giờ ở nhiệt độ 25°C. Sau đó các tín hiệu TR-FRET được đọc trên bộ đọc vi đĩa đa chế độ Tecan Spark. Các tham số là F486: Kích thích 340 nm, Phát xạ 486 nm, Độ trễ thời gian 100 μ s, Thời gian tích hợp 200 μ s; F515: Kích thích 340 nm, Phát xạ 515 nm, Độ trễ thời gian 100 μ s, Thời gian tích hợp 200 μ s. Tỷ lệ TR-FRET đối với từng lỗ riêng lẻ được tính bằng công thức: tỷ lệ TR-FRET = (tín hiệu F515/tín hiệu F486)*10000. Sau đó số liệu được phân tích bằng cách sử dụng mô hình logic 4 tham số để tính các giá trị IC₅₀. Các kết quả của thử nghiệm trao đổi nucleotit được xúc tác bằng SOS1 được nêu trong Bảng 8 dưới đây:

Bảng 8

Hợp chất	IC ₅₀ trao đổi nucleotit được xúc tác bằng SOS1 (nM)
Hợp chất 1	3,06
Hợp chất 1-1	14,1
Hợp chất 1-2	1,41
Hợp chất 2	6,66
Hợp chất 3	3,67
Hợp chất 4	3,48
Hợp chất 5	5,97
Hợp chất 6	1,51
Hợp chất 7	14,9
Hợp chất 8	6,68
Hợp chất 9	2,30
Hợp chất 10-1	43,9
Hợp chất 10-2	4,16
Hợp chất 11-1	29,6
Hợp chất 11-2	2,11
Hợp chất 12	3,85
Hợp chất 12-1	16,0
Hợp chất 12-2	2,01
Hợp chất 13	6,63
Hợp chất 13-1	2,73
Hợp chất 13-2	11,5
Hợp chất 14	3,56
Hợp chất 15-1	6,87
Hợp chất 15-2	83,9
Hợp chất A	1,69
Amgen 6	4,40
Amgen 6.3	2,77
Amgen 7.3	10,5

Từ Bảng 8, có thể thấy rằng các hợp chất tiêu biểu trong sáng chế có hoạt tính ức chế sự trao đổi nucleotit được xúc tác bằng SOS1 tốt hơn.

2. Thử nghiệm Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) HTRF

Các tế bào NCI-H358 biểu hiện KRAS G12C được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 (Gibco) chứa huyết thanh bào thai bò 10% (Gibco). Các tế bào NCI-H358 trong môi trường nuôi cấy được gieo cấy trong đĩa 96 lỗ ở nồng độ bằng 40.000 tế bào/lỗ và sau đó đặt trong tủ ủ tế bào 37°C/5% CO₂ để ủ qua đêm. Ngày tiếp theo, môi trường nuôi cấy được loại bỏ và hợp chất đã pha loãng trong môi trường thử

nghiệm (RPMI 1640, FBS 0,1%) được bổ sung trong từng lỗ. Sau 2 giờ ủ trong tủ ủ tế bào 37°C/5% CO₂, môi trường thử nghiệm trong đĩa 96 lỗ được loại bỏ, sau đó 50 µL dung dịch đệm phân giải có bổ sung chất phản ứng phong bế 1X (Cisbio) được bổ sung vào và các đĩa này được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 45 phút kèm lắc. 10 µL chất phân giải tế bào từ đĩa 96 lỗ được chuyển sang đĩa 384 lỗ (Greiner) chứa 2,5 µL/lỗ kháng thể đã trộn sơ HTRF® (Cisbio 64AERPEH). Ủ 4 giờ ở nhiệt độ 25°C và sau đó đọc các tín hiệu HTRF trên bộ đọc vi đĩa đa chế độ Tecan Spark. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng mô hình logic 4 tham số để tính giá trị IC₅₀. Các kết quả của thử nghiệm Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) HTRF được nêu trong Bảng 9 dưới đây:

Bảng 9

Hợp chất	p-ERK IC ₅₀ (nM)
Hợp chất 1	16,4
Hợp chất 1-1	176
Hợp chất 1-2	10,2
Hợp chất 2	33,6
Hợp chất 3	21,4
Hợp chất 4	40,1
Hợp chất 5	141
Hợp chất 6	25,1
Hợp chất 8	48,0
Hợp chất 9	26,3
Hợp chất 10-1	217
Hợp chất 10-2	22,0
Hợp chất 11-1	258
Hợp chất 11-2	23,6
Hợp chất 12	39,7
Hợp chất 12-1	117
Hợp chất 12-2	12,3
Hợp chất 13	87,0
Hợp chất 13-1	21,8
Hợp chất 13-2	138
Hợp chất 14	37,6
Hợp chất 15-1	44,0
Hợp chất 15-2	327
Hợp chất A	14,2
Amgen 6	29,9
Amgen 6.3	20,1
Amgen 7.3	44,5

Từ Bảng 9, có thể thấy rằng các hợp chất tiêu biểu trong sáng chế có hoạt tính ức chế sự phosphoryl hóa của ERK1/2 tế bào NCI-H358 tốt hơn.

3. Nghiên cứu dược động học ở chuột nhắt

Mục đích của nghiên cứu này là nhằm đánh giá các tính chất dược động học của hợp chất ở chuột nhắt Balb/c (♀) sau khi dùng một liều đơn. Vào ngày trước khi dùng, các con chuột nhắt được cho nhịn đói qua đêm và uống nước thoải mái. Cần sáu con chuột nhắt đối với từng hợp chất và sáu con chuột nhắt này được chia thành hai nhóm (n=3/nhóm), nhóm A và nhóm B. Chuột nhắt trong nhóm A được điều trị bằng liều đơn 3mg/kg của hợp chất (iv). Chuột nhắt trong nhóm B được điều trị bằng liều đơn 10mg/kg của hợp chất (po). Đối với từng con chuột nhắt trong nhóm A, các mẫu máu được gom vào thời điểm trước khi dùng liều, và vào thời điểm 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ sau khi dùng liều. Đối với mỗi con chuột nhắt trong nhóm B, các mẫu máu được gom vào thời điểm trước khi dùng liều, và vào thời điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 và 24 giờ sau khi dùng liều. Các mẫu máu được đặt trên đá cho đến khi ly tâm để thu được các mẫu huyết tương. Các mẫu huyết tương này được bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho đến khi phân tích. Nồng độ của hợp chất trong các mẫu huyết tương được xác định bằng cách sử dụng phương pháp LC-MS/MS. Các kết quả được nêu trong Bảng 10 dưới đây:

Bảng 10

Hợp chất	3 mg/kg, iv		10 mg/kg, po		
	CL (mL/phút/kg)	V _{ss} (L/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	BA qua đường miệng (F%)
Hợp chất 1	21,4	1,87	1397	4025	51,3
Hợp chất 11	7,2	1,0	3340	9587	38
Hợp chất 13	9,8	1,4	3013	12763	74
Hợp chất 14	10	0,9	4023	10498	63
Hợp chất A	65,2	1,13	241	207	8,05
Amgen 6	72	2,6	901	1032	44
Amgen 6.3	32	1,4	1587	1658	32

Từ Bảng 10, có thể thấy rằng Hợp chất 1, Hợp chất 11, Hợp chất 13 và Hợp chất 14 có các tính chất dược động học ưu việt (chẳng hạn như C_{max} và AUC cao hơn) trong mô hình chuột nhắt so với hợp chất A, Amgen 6 và Amgen 6.3, mà khiến cho chúng thích hợp hơn để điều trị các bệnh ung thư có đột biến KRAS G12C dưới dạng thành phần hoạt tính trị liệu qua đường miệng trong lâm sàng.

4. Nghiên cứu dược động học ở chó

Mục đích của nghiên cứu này là nhằm đánh giá các tính chất dược động học của các hợp chất ở chó săn thỏ sau khi dùng một liều đơn. Vào ngày trước khi dùng, các con chó được cho nhịn đói qua đêm và uống nước thoải mái. Cần bốn con chó săn thỏ đối với từng hợp chất và bốn con chó này được chia thành hai nhóm (một đực (♂) và một cái (♀) trong mỗi nhóm). Các con chó trong nhóm A được điều trị bằng liều đơn 1mg/kg của hợp chất (iv). Các con chó trong nhóm B được điều trị bằng liều đơn 10mg/kg của hợp chất (po). Đối với các con chó trong nhóm A, các mẫu máu được gom vào thời điểm trước khi dùng liều, và vào thời điểm 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ. Đối với các con chó trong nhóm B, các mẫu máu được gom vào thời điểm trước khi dùng liều, và vào thời điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ sau khi dùng liều. Các mẫu máu được đặt trên đá cho đến khi ly tâm để thu được các mẫu

huyết tương. Các mẫu huyết tương này được bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho đến khi phân tích. Nồng độ của hợp chất trong các mẫu huyết tương được xác định bằng cách sử dụng phương pháp LC-MS/MS. Các kết quả được nêu trong Bảng 11 dưới đây:

Bảng 11

Hợp chất	Giới tính	1 mg/kg, iv		10mg/kg, po		
		CL (mL/phút/kg)	V _{ss} (L/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	BA qua đường miệng (F%)
Hợp chất 1-2	♂	15,9	0,9	3420	6724	64,3
	♀	18,1	1,1	2980	5953	65,1
Hợp chất 9	♂	17,7	1,37	2490	7788	83,2
	♀	20,5	1,72	2260	6323	78,5
Amgen 6	♂	11,8	0,412	3690	2944	20,9
	♀	15,5	0,543	2580	1326	12,4
Amgen 6.3	♂	239	2,3	8,0	5,1	0,7
	♀	329	3,1	-	-	-

Từ Bảng 11, có thể thấy rằng Hợp chất 1-2 và Hợp chất 9 có các tính chất dược động học ưu việt (chẳng hạn như C_{max} và AUC cao hơn) ở mô hình chó săn thỏ so với Amgen 6 và 6.3, mà khiến chúng thích hợp hơn để điều trị bệnh ung thư có đột biến KRAS G12C dưới dạng thành phần hoạt tính trị liệu qua đường miệng trong lâm sàng.

5. Nghiên cứu dược động học ở khỉ đuôi dài

Mục đích của nghiên cứu này là nhằm đánh giá các tính chất dược động học của các hợp chất ở khỉ đuôi dài sau khi dùng một liều đơn. Vào ngày trước khi dùng, các con khỉ được cho nhịn đói qua đêm và uống nước thoải mái. Cần bốn con khỉ đối với từng hợp chất và bốn con khỉ được chia thành hai nhóm (một đực (♂) và một cái (♀) trong mỗi nhóm), nhóm A và nhóm B. Các con khỉ trong nhóm A được điều trị bằng liều đơn 1mg/kg của hợp chất (iv). Các con khỉ trong nhóm B được điều trị bằng liều đơn 3mg/kg của hợp chất (po). Đối với các con khỉ trong nhóm A, các mẫu máu được gom vào thời điểm trước khi dùng liều, và vào thời điểm 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2,

4, 6, 8 và 24 giờ. Đối với các con khỉ trong nhóm B, các mẫu máu được gom vào thời điểm trước khi dùng liều, và vào thời điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ sau khi dùng liều. Các mẫu máu được đặt trên đá cho đến khi ly tâm để thu được các mẫu huyết tương. Các mẫu huyết tương này được bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho đến khi phân tích. Nồng độ của hợp chất trong các mẫu huyết tương được xác định bằng cách sử dụng phương pháp LC-MS/MS. Các kết quả được nêu trong Bảng 12 dưới đây:

Bảng 12

Hợp chất	Giới tính	1mg/kg, iv		3mg/kg, po		
		CL (mL/phút/kg)	V _{ss} (L/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	BA qua đường miệng (F%)
Hợp chất 1-2	♂	5,25	0,61	2030	7938	83,5
	♀	7,19	0,86	2680	6854	98,9
Hợp chất 9	♂	6,06	0,66	2130	9697	120
	♀	5,73	0,77	1060	3741	44,4

Từ Bảng 12, có thể thấy rằng Hợp chất 1-2 và Hợp chất 9 có các tính chất dược động học ưu việt (chẳng hạn như C_{max} và AUC cao hơn) ở mô hình khỉ, mà khiến cho chúng thích hợp hơn để điều trị bệnh ung thư có đột biến KRAS G12C dưới dạng thành phần hoạt tính trị liệu qua đường miệng trong lâm sàng.

6. Độ hiệu nghiệm trong mô hình dị ghép NCI-H1373

Các tế bào NCI-H1373 (5,0E+06 tế bào) được tiêm dưới da vào sườn phải của chuột nhắt cái không lông BALB/c (6-8 tuần) kết hợp với PBS và Matrigel (Corning) (PBS/Matrigel=1:1(thể tích/thể tích)). Các con chuột nhắt này được theo dõi hàng ngày và bắt đầu đo bằng thước cặp khi khối u bắt đầu nhìn thấy được. Thể tích khối u được tính bằng cách đo hai tham số trực giao bằng cách sử dụng công thức: $(L * W^2)/2$ trong đó L và W lần lượt là kích thước chiều dài và chiều rộng của khối u. Khi thể tích khối u trung bình đạt 150-200 mm³, thì các con chuột nhắt được chia nhóm ngẫu nhiên (n=6/nhóm) và được điều trị bằng các hợp chất. Thể tích khối u và trọng lượng chuột nhắt được đo hai lần một tuần trong quá trình điều trị (~ 3 tuần). Tốc độ ức chế sự phát triển của khối u được tính bằng $TGI\% = (1 - (V_t - V_{t_0}) / (V_c - V_{c_0})) * 100\%$,

trong đó V_c và V_t lần lượt là thể tích khối u trung bình của nhóm đối chứng và nhóm được điều trị khi kết thúc nghiên cứu, và V_{c0} và V_{t0} lần lượt là thể tích khối u trung bình của nhóm đối chứng và nhóm được điều trị khi bắt đầu nghiên cứu. Các kết quả được nêu trong Bảng 13 dưới đây và Fig.8:

Bảng 13

Nhóm	Thể tích khối u khi bắt đầu, mm^3	Thể tích khối u khi kết thúc (ngày 21), mm^3	TGI %
Chất dẫn thuốc	193	1879	-
Hợp chất 1-2, 10 mg/kg, QD	193	144	103
Hợp chất 12-2, 10mg/kg, QD	193	63	108

Từ Bảng 13 và Fig.8, có thể thấy rằng Hợp chất 1-2 và Hợp chất 12-2 có độ hiệu nghiệm ưu việt *in vivo*.

7. Khảo sát độ an toàn trong mô hình dị ghép MIA PaCa-2

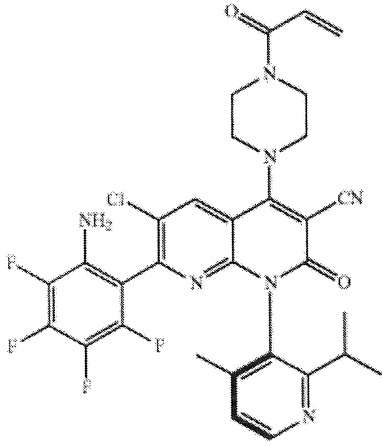
Các tế bào MIA PaCa-2 ($1,0\text{E}+07$ tế bào) được tiêm dưới da vào sườn phải của chuột nhắt không lông cái BALB/c (6-8 tuần) kết hợp với PBS và Matrigel (Corning) (PBS/Matrigel=1:1 (thể tích/thể tích)). Các con chuột nhắt này được theo dõi hằng ngày và bắt đầu đo bằng thước cặp khi khối u bắt đầu nhìn thấy được. Thể tích khối u được tính bằng cách đo hai tham số trực giao bằng cách sử dụng công thức sau: $(L * W^2)/2$ trong đó L và W lần lượt là kích thước chiều dài và chiều rộng của khối u. Sau khi chuột nhắt được chia nhóm để nghiên cứu độ hiệu nghiệm, các con chuột nhắt còn lại ($n=6$) được dùng để khảo sát độ an toàn. Các con chuột nhắt được điều trị bằng 400mg/kg hợp chất 1-2 (po, QD) trong 22 ngày, và trọng lượng cơ thể chuột nhắt được đo hai lần một tuần trong quá trình điều trị. Trọng lượng chuột nhắt thay đổi theo số ngày sau khi chủng ngừa tế bào được thể hiện trên Fig.9. Từ Fig.9, có thể thấy rằng hợp chất 1-2 có độ an toàn tốt.

Cần hiểu rằng, nếu công bố đơn bất kỳ trong tình trạng kỹ thuật được viện dẫn vào đây; thì việc viện dẫn như vậy không hình thành nên sự khẳng định rằng công bố này tạo một phần kiến thức tổng quát chung trong lĩnh vực kỹ thuật này ở bất cứ quốc

gia nào. Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết phần nào thông qua minh họa và ví dụ nhằm mục đích hiểu rõ hơn sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng một số thay đổi và cải biến nhỏ có thể được thực hiện. Do đó, phần mô tả và các ví dụ không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức được chọn từ:



chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân atrop của nó, muối được dụng của nó, muối được dụng của chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của chất đồng phân atrop của nó.

2. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân atrop của nó, muối được dụng của nó, muối được dụng của chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của chất đồng phân atrop của nó, và ít nhất một tá dược được dụng.

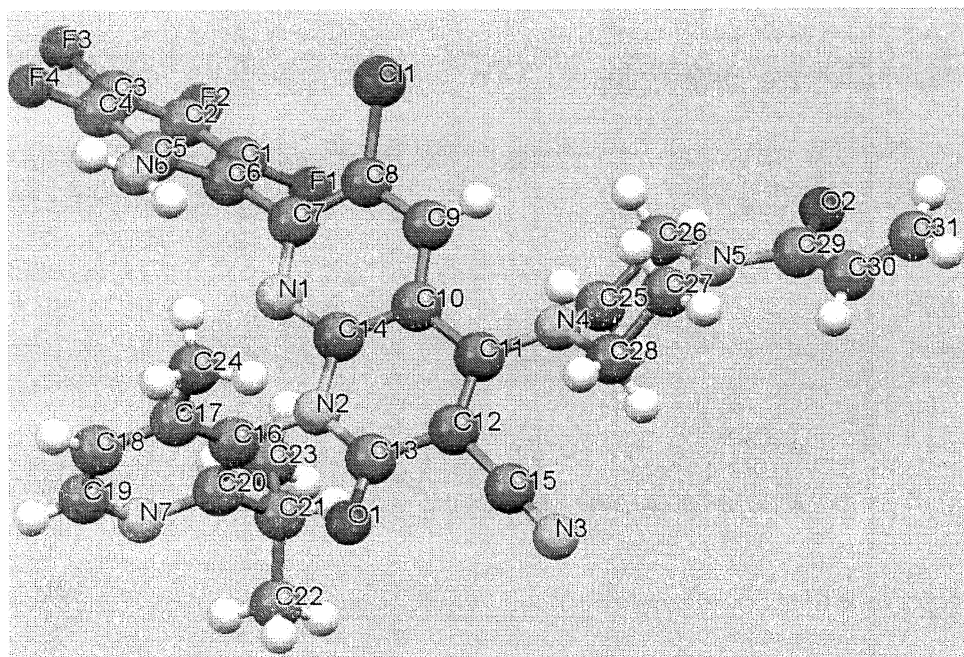


Fig.1

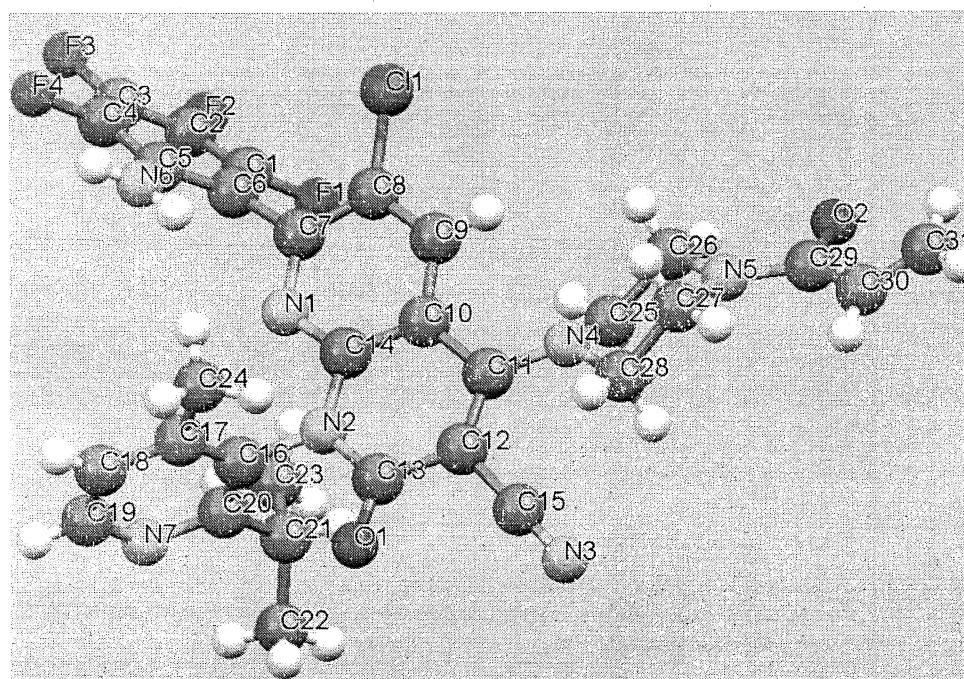


Fig.2

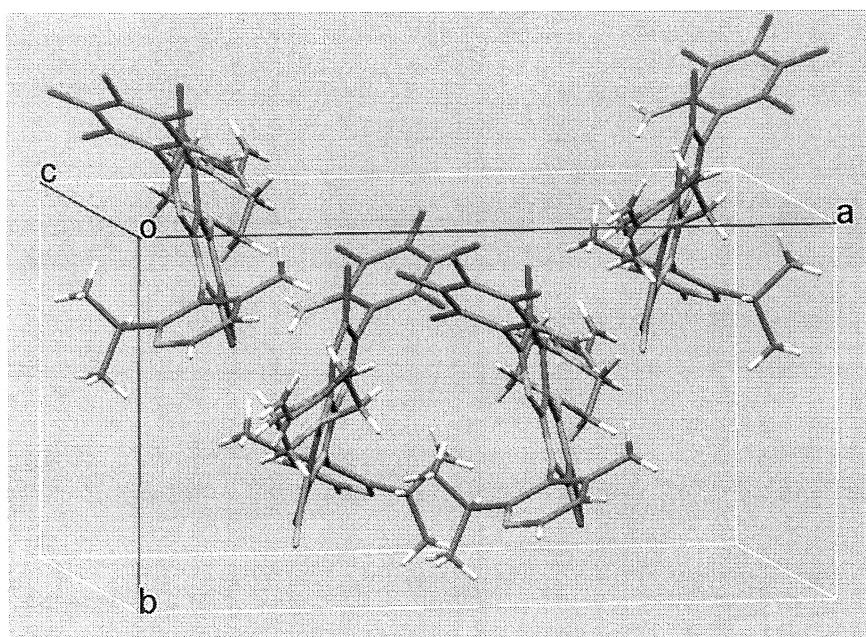


Fig.3

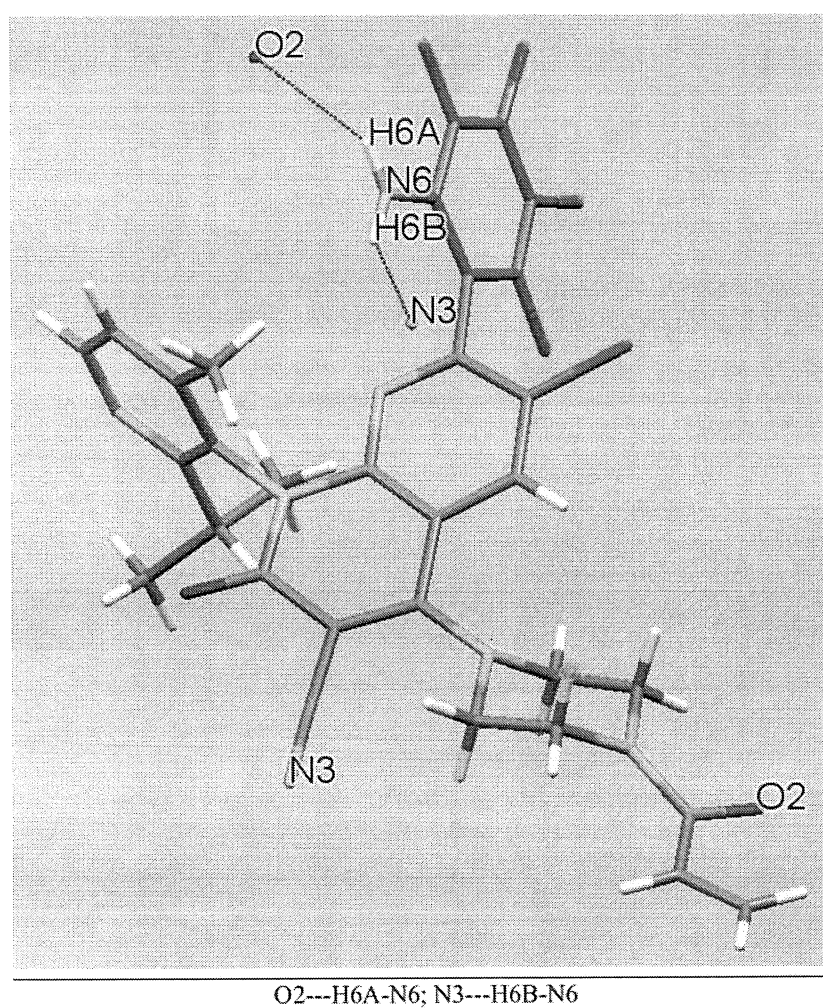


Fig.4

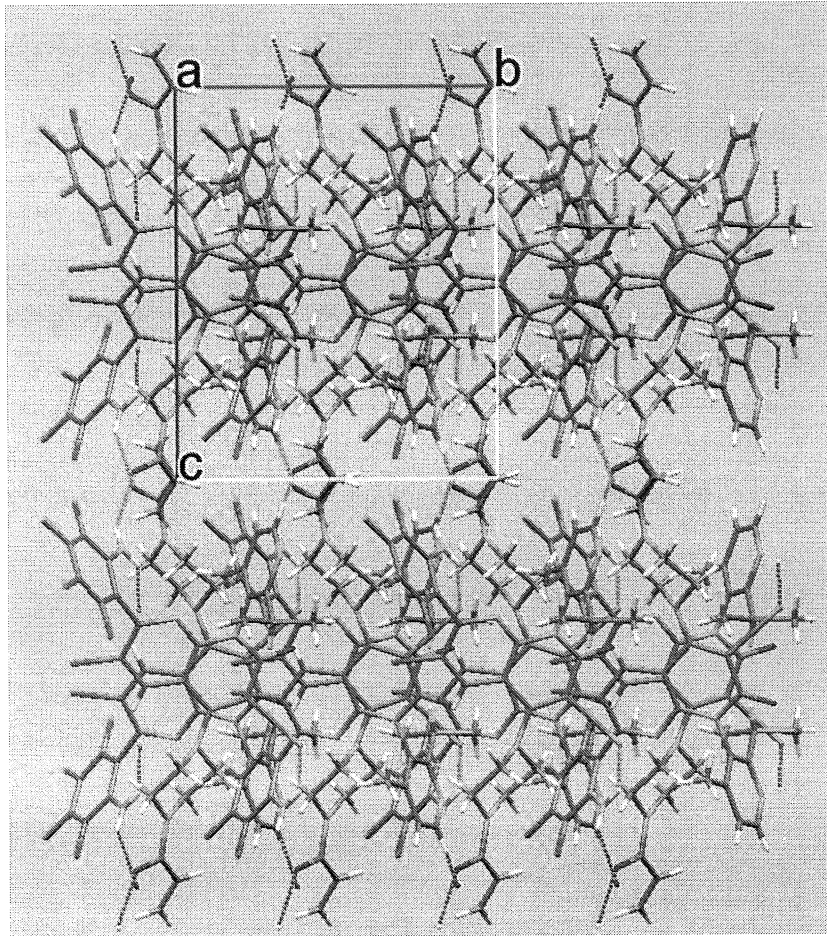


Fig.5

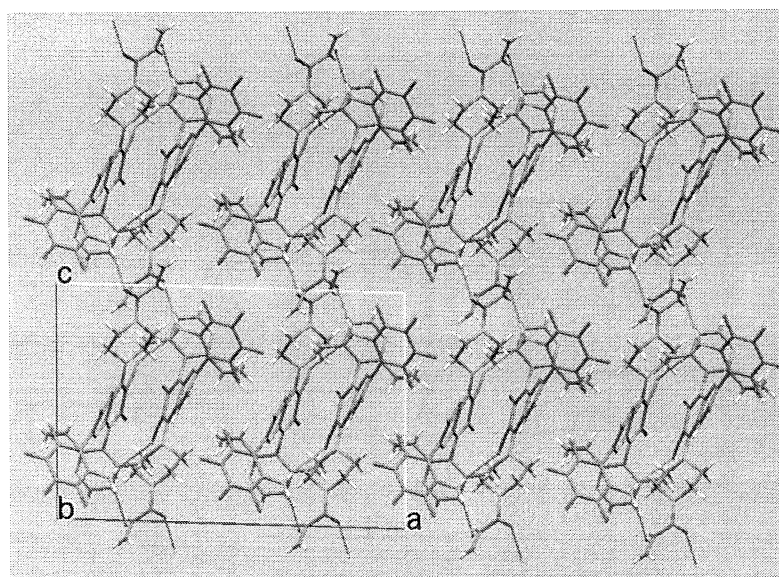


Fig.6

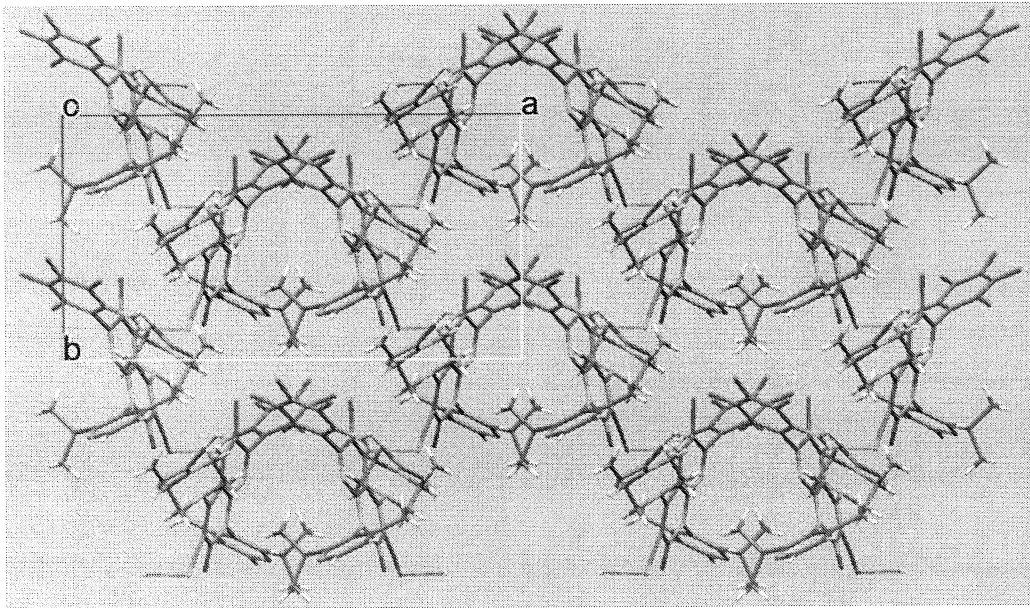


Fig.7

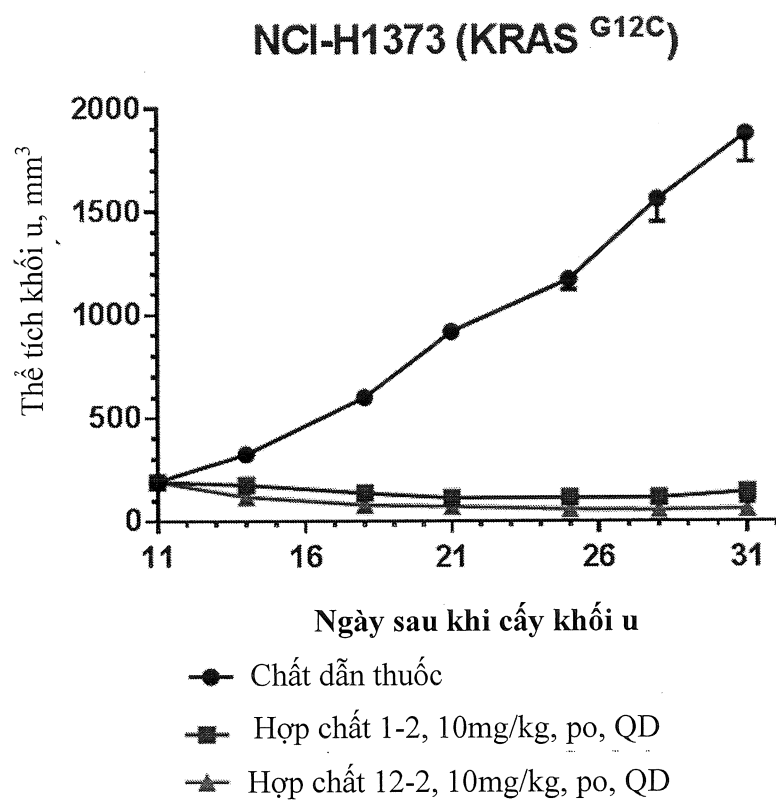


Fig.8

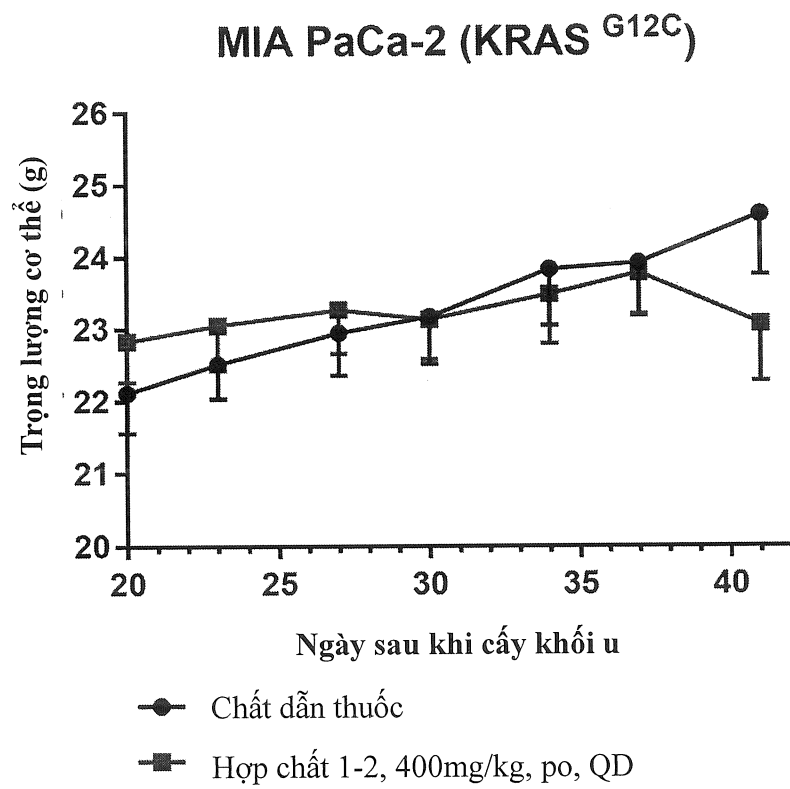


Fig.9