



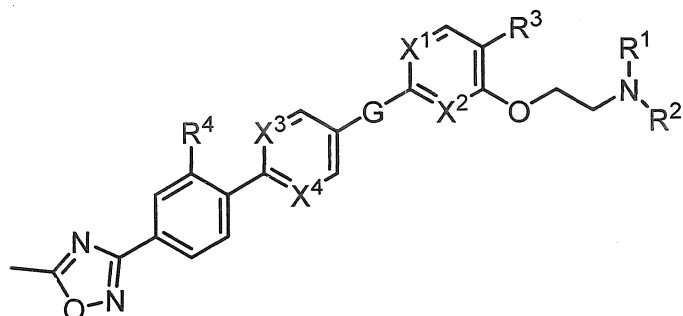
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0049900
(51)^{2022.01} C07D 413/10; C07D 413/12; A61K (13) B
31/455; A61K 31/497
-

- (21) 1-2023-02351 (22) 07/10/2021
(86) PCT/EP2021/077660 07/10/2021 (87) WO2022/074103 14/04/2022
(30) 20382888.4 08/10/2020 EP
(45) 25/08/2025 449 (43) 25/07/2023 424A
(73) 1. LEUKOS BIOTECH, S.L. (ES)
Muntaner, 383, 3^o, 2^a, E-08021 Barcelona, Spain
2. FUNDACIÓ INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCÈMIA JOSEP
CARRERAS (ES)
Ctra. de Can Ruti, Camí de les Escoles, s/n E-08916 Badalona Barcelona, Spain
(72) CASTRO- PALOMINO LARIA, Julio (DE); CAMACHO GÓMEZ, Juan Alberto
(DE); MUÑOZ RISUEÑO, Ruth (ES); CLÉMENT-DEMANGE, Lise (FR).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

- (54) HỢP CHẤT DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN TIỀM NĂNG VÀ CHỌN LỌC CỦA
THỤ THỂ SEROTONIN 1B, DƯỢC PHẨM VÀ SẢN PHẨM KẾT HỢP CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2023-02351

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



(I)

làm chất điều biến của thụ thể serotonin 1B (5-HTR_{1B}) còn được gọi là thụ thể 5-hydroxytryptamin 1B (5-HT_{1B}), được phẩm và sản phẩm kết hợp chứa hợp chất này. Các hợp chất này có tính hữu dụng tiềm năng trong việc điều trị các bệnh và tình trạng bệnh qua trung gian thụ thể serotonin typ 1B (5-HTR_{1B}), như bệnh ung thư, bao gồm cả bệnh ung thư máu và các khối u dạng rắn, các bệnh đường hô hấp và rối loạn ở gan.

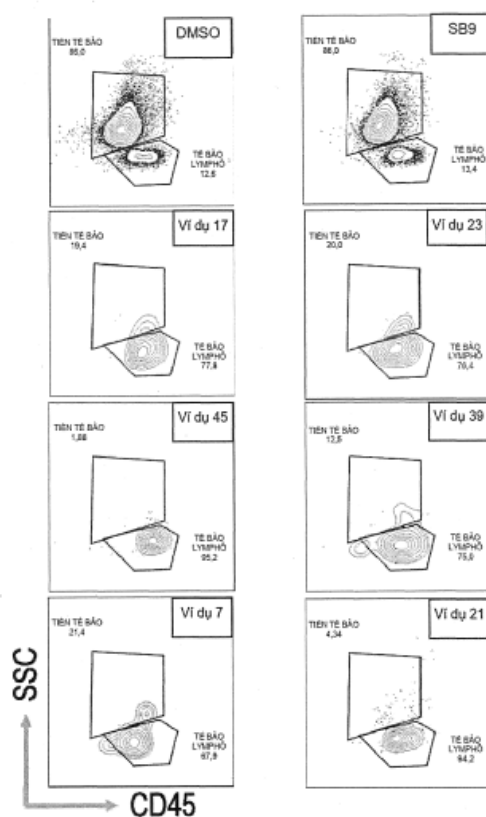


Fig.1. Biểu đồ tần suất của phép đo đếm tế bào theo dòng thể hiện tính chọn lọc của một số hợp chất.
 Chú thích: Tiền tế bào (các tế bào bạch cầu), Tế bào lymphô (các tế bào khỏe mạnh).
 Chữ số: tỷ lệ % tế bào còn sống. SSC: ánh sáng tán xạ bên, CD45: protein tyrosin phosphatase liên kết với thụ thể được biểu hiện trên tất cả các bạch cầu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dùng làm chất điều biến hiệu nghiệm và chọn lọc của thụ thể serotonin 1B (5-HTR_{1B}) còn được gọi là thụ thể 5-hydroxytryptamin 1B (5-HT_{1B}). Các hợp chất này có tính hữu dụng tiềm năng trong việc điều trị các bệnh và tình trạng bệnh qua trung gian thụ thể serotonin typ 1B (5-HTR_{1B}), như bệnh ung thư, bao gồm cả bệnh ung thư máu và các khối u dạng rắn và các bệnh về đường hô hấp và rối loạn ở gan. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất này làm thuốc, đề cập đến dược phẩm chứa chúng, và các quy trình tổng hợp để sản xuất chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) là monoamin có nguồn gốc sinh vật có tác dụng làm chất dẫn truyền thần kinh trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS), chất trung gian tại chỗ trong ruột và chất vận mạch trong máu. Nó được tổng hợp bằng con đường hai bước từ axit amin thiết yếu tryptophan. Phần lớn serotonin của cơ thể nằm ở vùng ngoại biên (Sarrouilhe D. et al, *Serotonin and Cancer: What Is the Link?*, Current Molecular Medicine 2015, 15, 62-77).

Serotonin có liên quan đến nhiều chức năng của CNS khác nhau như sự phát triển của não, nhịp sinh học, sự điều nhiệt, sự nhận thức, chứng đau, sự thèm ăn, ham muốn tình dục, sợ hãi, tâm trạng, hành vi bạo lực, chức năng vận động và sự tiết ra của thần kinh nội tiết. Ngoài ra, serotonin có liên quan đến nhiều rối loạn ở CNS và tâm thần: bệnh Parkinson, bệnh trầm cảm, ảo giác, bệnh tâm thần phân liệt, chứng ăn vô độ, lo âu, chứng nghiện, tình trạng stress mạn tính. Do đó, các hệ thống tiết ra serotonin là đích của loạt lớn các hợp chất có tác động đến tâm thần bao gồm chất chống trầm cảm, chất làm giảm loạn tinh thần và chất gây ảo giác (Marin P. et al, *5-HT Receptor-Associated Protein Networks: New Targets for Drug Discovery in Psychiatric Disorders?*, Current Drug Targets, 2012, 13, 28-52).

Các động vật có vú sử dụng 5-HT làm chất dẫn truyền thần kinh trong các hệ thần kinh trung ương và ngoại biên, và cũng làm hormon cục bộ trong nhiều mô khác, bao gồm cả đường dạ dày-ruột, hệ tim mạch và các tế bào miễn dịch. Tính đa dạng của chức năng này liên quan đến 5-HT trong loạt các quá trình sinh lý và bệnh lý. Do đó, rất nhiều vai trò đã khuyến khích sự phát triển của nhiều hợp chất có giá trị điều trị, bao gồm các dược chất chống trầm cảm, làm giảm loạn tinh thần và chống nôn khác nhau (Barnes N. M. et al, *Neuronal 5-HT Receptors and SERT*, Tocris Scientific Review Series, <https://www.tocris.com/literature/scientific-reviews/5-ht-receptors>).

Một phần khả năng của 5-HT làm trung gian cho loạt các hoạt động xảy ra từ số lượng lớn các thụ thể 5-HT, được chia thành 7 họ, tất cả các thành viên này trừ một trong số đó đều là thành viên của họ chung thụ thể liên hợp G-protein (G-protein coupled receptor: GPCR). Trường hợp ngoại lệ là thụ thể 5-HT₃, kênh ion có cổng phối tử Cysloop.

Cụ thể, họ thụ thể 5-HT₁ gồm năm sản phẩm gen riêng biệt: các thụ thể 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, và 5-HT_{1F}. Mỗi thụ thể được mã hóa bởi khung đọc đơn, không có intron và chúng có chung tính tương đồng trình tự đáng kể. Tất cả các thụ thể này liên hợp với Gi/o để ức chế adenylyl cyclaza và làm giảm nồng độ cAMP, nhưng các cơ chế tải nạp tín hiệu bổ sung cũng đã được mô tả. Một số thụ thể trong số các thụ thể này đã được biết rõ là các tự thụ thể điều hòa tính dễ bị kích thích của các tế bào thần kinh liên quan đến serotonin và sự giải phóng serotonin, nhưng chúng cũng được biểu hiện ở các tế bào thần kinh không tiết ra serotonin, nơi mà chúng có thể có tác dụng tương tự đối với các chất dẫn truyền thần kinh khác.

Trong trường hợp của thụ thể 5-HT_{1B}, nó được phân bố rộng rãi trong CNS ở các tế bào thần kinh tiết ra serotonin và không tiết ra serotonin. Tự thụ thể này đã được phát hiện là làm giảm quá trình tổng hợp và giải phóng serotonin và làm gia tăng sự tái hấp thu thông qua chất vận chuyển serotonin. Ngoài ra, nó ức chế sự giải phóng loạt các chất dẫn truyền thần kinh khác nhau, tùy thuộc vào loại tế bào thần kinh biểu hiện nó. Việc sử dụng các chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1B} qua đường toàn thân có một số tác động đến hành vi bao gồm khả năng vận động gia tăng, sự thay

đổi về cơ chế khen thưởng của não, và hành vi hung hăng giảm, trong khi các chất đối kháng chọn lọc có thể có tiềm năng nhận thức nhất định. Sự biểu hiện của thụ thể này trong các tập hợp tế bào thần kinh đa dạng và có khả năng cạnh tranh có thể ảnh hưởng đến tính hữu dụng của nó làm đích lâm sàng, mặc dù một số chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1B/D} có hiệu quả khi điều trị chống đau nửa đầu. Chuột bị bất hoạt gen thụ thể 5-HT_{1B} đã được thử nghiệm rộng rãi và có kiểu hình riêng biệt được đặc trưng bởi hành vi hung hăng gia tăng và, trong hầu hết các trường hợp, có khuynh hướng dẫn đến các hành vi giống như chứng nghiện (Barnes N. M. et al, *Neuronal 5-HT Receptors and SERT*, Tocris Scientific Review Series, <https://www.tocris.com/literature/scientific-reviews/5-ht-receptors>).

Mặt khác, đã có nghiên cứu tập trung vào vai trò của thụ thể 5-HT_{1B} trong bệnh u cơ trơn tử cung (uterine leiomyoma: UL), bệnh này gây ra nhiều rối loạn như chảy máu tử cung bất thường và các vấn đề về khả năng sinh sản. Nghiên cứu này đã chứng minh mối quan hệ giữa sự biểu hiện của thụ thể 5-HT_{1B} và sự tăng sinh/sự chết của tế bào trong các ca bệnh UL. Nhìn chung, thụ thể 5-HT_{1B} có liên quan đến sự tăng sinh và sự sống của các tế bào UL. Hiệu quả của chất đối kháng thụ thể 5-HT_{1B} cần được thử nghiệm *in vivo* trong các nghiên cứu tiền lâm sàng để hiểu rõ hơn về vai trò của nó trong sự phát triển của khối u và đích điều trị tiềm năng để phát triển các liệu pháp y học trong việc kiểm soát bệnh UL. (Gurbuz, N et al, *A selective Serotonin 5-HT_{1B} receptor inhibition suppresses cells proliferation and clonogenicity, and induces of apoptosis in human uterine leiomyoma*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Nov; 206:114-119).

Các nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng serotonin có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial hypertension: PAH) và đã được công nhận là chất gây co mạch phổi và gây phân bào của tế bào cơ trơn hiệu nghiệm có trong tự nhiên. Serotonin kích thích quá trình tái cấu trúc động mạch phổi (pulmonary artery: PA) và sự tăng sinh của tế bào cơ trơn PA của người (human PA smooth muscle cell: hPASMC) thông qua thụ thể 5-HT_{1B} và chất vận chuyển serotonin (SERT). Serotonin có thể gây ra sự rối loạn điều hòa Nrf-2 và ROS do Nox1 được điều hòa bởi kinaza liên quan đến Src của tế bào, góp phần làm gia tăng quá trình cải biến oxy hóa sau dịch mã của các protein và sự hoạt hóa các

con đường truyền tín hiệu mẫn cảm với sự oxy hóa khử trong các tế bào hPASMC, có liên quan đến sự đáp ứng gây phân bào. Các thụ thể 5-HT_{1B} góp phần vào bệnh tăng huyết áp động mạch phổi thử nghiệm bằng cách cảm ứng sự sản sinh ROS ở phổi. Kết quả này gợi ý rằng con đường kinaxa-Nox1 liên quan đến Src của tế bào phụ thuộc thụ thể 5-HT_{1B} góp phần vào sự tái cấu trúc mạch máu trong bệnh PAH (Hood, K Y. et al, *Serotonin Signaling Through the 5-HT_{1B} Receptor and NADPH Oxidase 1 in Pulmonary Arterial Hypertension*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1361-1370).

Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây chứng minh serotonin có tác dụng kích thích sự sinh trưởng đối với một số loại bệnh caxinom, caxinoit và các tế bào khối u khác. Ngược lại, có rất ít dữ liệu về sự tham gia của serotonin trong quá trình di căn và di trú của tế bào ung thư. Nồng độ serotonin trong huyết thanh được phát hiện là thích hợp để đánh giá tiên lượng bệnh caxinom đường niệu ở bàng quang, caxinom tuyến tiền liệt và caxinom tế bào thận. (Sarrouilhe D. et al, *Serotonin and Cancer: What Is the Link?*, *Current Molecular Medicine* 2015, 15, 62-77).

Các nghiên cứu khác đã chứng minh rằng các thụ thể serotonin 1B và 2B được biểu hiện ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư tế bào gan. Cả hai thụ thể đều có liên quan đến chỉ số tăng sinh gia tăng, và thụ thể 1B có tương quan với kích thước của khối u. Các chất đối kháng thụ thể serotonin 1B và 2B liên tục làm giảm khả năng sống và sự tăng sinh trong các dòng tế bào Huh7 và HepG2. (Soll C. et al, *Expression of Serotonin Receptors in Human Hepatocellular Cancer*, *Clin Cancer Res*; 18(21) November 1, 2012).

Ngoài ra, đã chứng minh được rằng chất đối kháng chọn lọc 5-HTR_{1B} làm giảm tình trạng nhiễm mỡ của tế bào qua trung gian serotonin ở các tế bào HepG2. Cũng đã chứng minh được rằng serotonin điều biến tích cực sự tăng sinh/sự sống của tế bào và sự nhiễm mỡ của tế bào ở các tế bào ung thư gan bằng cách gây ra sự tự tiêu và hoạt hóa sự truyền tín hiệu Notch. (Niture S. et al, *Serotonin induced hepatic steatosis is associated with modulation of autophagy and notch signaling pathway*, *Cell Communication and Signaling* (2018) 16:78).

5-HT tham gia vào các vòng tự tiết của các yếu tố sinh trưởng góp phần vào sự tăng sinh của tế bào trong các khối u xâm lấn, nhưng một số nghiên cứu đã

chứng minh được rằng serotonin cũng có thể có tác dụng chống ung thư bằng cách ức chế sự tạo mạch. Việc sàng lọc *in silico* được thực hiện để tìm kiếm các phân tử nhỏ gây ra sự biệt hóa ở đầu tận cùng và apomorphin, chất đối kháng HTR1/2, được xác định. Một nghiên cứu đã được tiến hành trên các con chuột bị suy giảm miễn dịch, được cấy dòng tế bào bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myeloid leukemia: AML) của người và để trong 7 ngày để bệnh bạch cầu hình thành. Sau đó, chuột được điều trị 2 ngày một lần bằng apomorphin (5 mg/kg thể trọng) hoặc methiothepin (0,1 mg/kg thể trọng) trong 14 ngày. Cả hai chất đối kháng HTR1 đều tạo ra sự giảm đáng kể gánh nặng AML trong tủy xương (bone marrow: BM) so với chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc. Tương tự, khả năng tạo dòng của các tế bào AML đã ghép bị suy giảm ở cả hai con chuột được điều trị, điều này nhấn mạnh tác dụng ức chế của HTR đối với khả năng tự phục hồi của các tế bào AML. Các kết quả chỉ ra rằng tế bào AML biểu hiện HTR_{1A} và HTR_{1B} và sự ức chế của chúng gây ra sự biệt hóa ở đầu tận cùng và sự chết của tế bào. Điều thú vị là các tế bào gốc của bệnh bạch cầu (leukemia stem cell: LSC) mẫn cảm hơn với các chất đối kháng HTR1 so với các tiền tế bào AML trưởng thành hơn. Do đó, HTR_{1A} và HTR_{1B} có thể tạo thành đích hấp dẫn cho liệu pháp điều trị bệnh AML. Nghiên cứu này đã chứng minh sự liên quan của HTR1 trong các tế bào gốc của bệnh ung thư, và các kết quả nêu bật vai trò sinh học của HTR1 đối với sự duy trì bệnh bạch cầu, điều này gợi ý rằng sự truyền tín hiệu HTR1 có liên quan đến sự sống của các tiền tế bào AML và chức năng của LSC. (Etxabe, A. et al, *Inhibition of serotonin receptor type 1 in acute myeloid leukemia impairs leukemia stem-cell functionality: A promising novel therapeutic target*, Leukemia, 2017, 1 – 15).

Nghiên cứu khác đã xác định được rằng serotonin là chất gây phân bào đã được biết rõ là làm trung gian cho nhiều tác dụng sinh lý thông qua nhiều thụ thể, trong đó kiểu phụ của thụ thể 1B (5-HT_{1B}) đã được xác định trong các dòng tế bào bệnh ung thư tuyến tiền liệt (prostate cancer: PC). Gần đây, 5-HT đã được phát hiện là có hoạt tính kích thích sự sinh trưởng và có chức năng liên quan đến gen gây ung thư. (Dizeyi N. et al, *Expression of Serotonin Receptors and Role of Serotonin in Human Prostate Cancer Tissue and Cell Lines*, The Prostate, 59: 328-336, 2004).

Mặt khác, các kiểu phụ của thụ thể 5-HT_{2A} đã được xác định ở cả hệ thần kinh trung ương (CNS) và vùng ngoại biên. Các thụ thể 5-HT_{2A} đã được tìm thấy trong nhiều bộ phận của CNS bao gồm vỏ não, hạch nền, hồi hải mã, đồi thị, tiểu não, và dưới đồi. Trong vùng ngoại biên, các thụ thể 5-HT_{2A} nằm trong tiểu cầu, cơ trơn mạch máu, và cơ trơn tử cung. Thụ thể 5-HT_{2A} có liên quan đến các quá trình khác nhau như sự co cơ trơn mạch máu, sự co cơ trơn ngoại mạch (bao gồm cả sự co tử cung) và sự kết tụ tiểu cầu (Nagatomo T et al, *Functions of 5-HT_{2A} receptor and its antagonists in the cardiovascular system*, Pharmacology & Therapeutics 104 (2004) 59 – 81).

Liên quan đến các tài liệu sáng chế, một số đơn sáng chế bộc lộ các hợp chất làm chất điều biến, chất chủ vận hoặc chất đối kháng, của thụ thể 5-HT_{1B}, được đề cập để giải quyết các rối loạn của CNS như chứng đau nửa đầu, bệnh trầm cảm, lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, tình trạng stress và đau, ngoài các rối loạn khác. Ví dụ, xem Công bố đơn quốc tế số WO 2007/057742 A2.

Công bố đơn quốc tế số WO 2018/130685 A1 bộc lộ liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh ung thư, cụ thể là bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), chứa chất chống ung thư và chất điều biến thụ thể serotonin typ 1 (HTR1/5-HT₁), ví dụ, chất đối kháng HTR1, được mô tả cụ thể là apomorphin, methiothepin và SB-224289 (SB9) làm chất đối kháng thụ thể serotonin. Tất cả các chất này đều dễ dàng vượt qua hàng rào máu não, tác động lên hệ thần kinh trung ương (CNS), và trong trường hợp apomorphin và methiothepin là các chất điều biến thụ thể 5-HT_{1B} không chọn lọc.

Công bố đơn quốc tế số WO 95/15954 A1 bộc lộ các hợp chất biphenylylamit làm chất đối kháng 5-HT_{1D} được sử dụng trong điều trị các rối loạn CNS, nội tiết và đường dạ dày-ruột khác nhau.

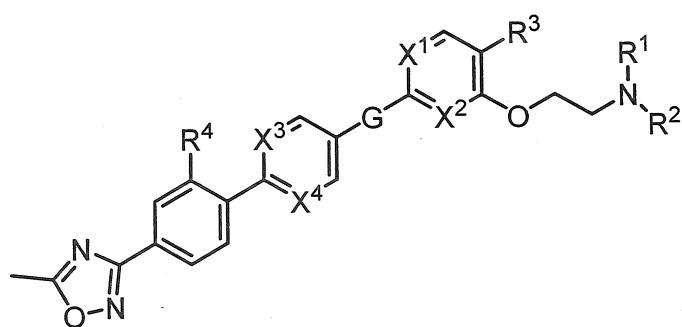
Do đó, rất cần có các lựa chọn điều trị mới liên quan đến thụ thể 5-HT₁, cụ thể là thụ thể 5-HT_{1B}, có thể hữu ích dùng để điều trị các bệnh ngoại biên liên quan đến thụ thể này. Các bệnh này được chọn từ bệnh ung thư, bao gồm cả bệnh ung thư máu và các khối u dạng rắn, và các bệnh đường hô hấp. Để làm giảm đến mức tối thiểu các tác dụng đối với CNS, tốt hơn là phát triển các hợp chất mới có khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu não thấp và tính chọn lọc tốt đối với các thụ thể

5-HT khác, cụ thể là có tính chọn lọc tốt đối với thụ thể 5-HT_{2A}.

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế là đề xuất các chất điều biến thụ thể 5-HT_{1B} mới, có tính chọn lọc và an toàn hơn với tính phân cực được cải thiện và ít có khả năng thâm thấu vào não so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh của sáng chế (khía cạnh 1), sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức (I):



(I)

trong đó:

- G là nhóm được chọn từ:
 - a) -C(O)NH,
 - b) -NHC(O),
- X¹, X², X³ và X⁴ là nguyên tử N hoặc nhóm C-R⁵,
- R¹ và R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:
 - a) nguyên tử hydro,
 - b) C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ -N(R⁶)R⁷ và -OR⁶, nguyên tử halogen và C₃-C₆ xycloalkyl,
 - c) C₃-C₆ xycloalkyl,
- hoặc R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng có từ bốn đến sáu cạnh, chứa thêm nguyên tử khác loại thứ hai được chọn từ N và O;
- R³ là nhóm được chọn từ:
 - a) nhóm xyano, và

- b) nguyên tử halogen,
- R^4 là nhóm được chọn từ:
 - a) nguyên tử halogen,
 - b) nhóm C_3-C_4 xycloalkyl,
 - c) nhóm C_1-C_3 alkoxy,
 - d) nhóm C_1-C_3 haloalkyl,
 - e) nhóm xyano,
- R^5 là nhóm được chọn từ:
 - a) nguyên tử hydro,
 - b) C_1-C_3 alkyl,
 - c) nguyên tử halogen,
- R^6 và R^7 độc lập là nhóm được chọn từ:
 - a) C_1-C_3 alkyl,
 - b) nguyên tử hydro,

với điều kiện là ít nhất một nhóm trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là nguyên tử N, và các muối được dụng của nó.

Các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả sau đây.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất được xác định trong khía cạnh thứ nhất.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất được xác định trong khía cạnh thứ nhất.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến sản phẩm kết hợp chứa hợp chất như được xác định trong khía cạnh thứ nhất và chất điều trị khác được chọn từ các chất dùng để điều trị bệnh ung thư, các bệnh đường hô hấp và rối loạn ở gan. Bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư máu như bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), và các khối u dạng rắn, các bệnh đường hô hấp có thể là, ngoài các bệnh khác, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi, và các rối loạn ở gan có thể là, ngoài các rối loạn khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất của khía cạnh thứ nhất để sản xuất thuốc, cụ thể là để điều trị các bệnh có thể được cải thiện bằng tác dụng đối kháng của thụ thể serotonin typ 1 (HTR1), cụ thể là bằng tác

dụng đối kháng của 5-HTR_{1B}; trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này dễ được cải thiện bằng tác dụng đối kháng của thụ thể serotonin 5-HTR_{1B} có thể được chọn từ bệnh ung thư, các bệnh đường hô hấp và rối loạn ở gan. Bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư máu như bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), và các khối u dạng rắn, các bệnh đường hô hấp có thể là, ngoài các bệnh khác, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi, và các rối loạn ở gan có thể là, ngoài các rối loạn khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh có thể được cải thiện bằng tác dụng đối kháng của thụ thể serotonin 5-HTR_{1B}, bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng các hợp chất được xác định trong khía cạnh thứ nhất hoặc các dược phẩm của khía cạnh thứ ba hoặc sản phẩm kết hợp của khía cạnh thứ tư.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến hợp chất như được xác định trong khía cạnh thứ nhất, dược phẩm như được xác định trong khía cạnh thứ ba hoặc sản phẩm kết hợp như được xác định trong khía cạnh thứ tư dùng làm thuốc.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề cập đến hợp chất như được xác định trong khía cạnh thứ nhất, dược phẩm như được xác định trong khía cạnh thứ ba hoặc sản phẩm kết hợp như được xác định trong khía cạnh thứ tư dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư, các bệnh đường hô hấp và rối loạn ở gan. Bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư máu như bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), và các khối u dạng rắn, các bệnh đường hô hấp có thể là, ngoài các bệnh khác, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi, và các rối loạn ở gan có thể là, ngoài các rối loạn khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa biểu đồ tần suất của phép đo đếm tế bào theo dòng thể hiện tính chọn lọc của một số hợp chất đối với các tế bào bạch cầu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như đã nêu trên đây, các hợp chất theo sáng chế hữu ích trong việc điều trị

hoặc phòng ngừa các bệnh đã được biết là dễ được cải thiện bằng cách điều trị bằng các chất điều biến/chất đối kháng của thụ thể serotonin typ 1 (HTR₁), cụ thể là các chất điều biến/chất đối kháng của thụ thể 5-HTR_{1B}. Các bệnh này là, ví dụ, bệnh ung thư, các bệnh đường hô hấp và rối loạn ở gan. Bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư máu như bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), và các khối u dạng rắn, các bệnh đường hô hấp có thể là, ngoài các bệnh khác, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi, và các rối loạn ở gan có thể là, ngoài các rối loạn khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

Theo đó, các dẫn xuất của sáng chế và muối được dụng của chúng, và các được phẩm chứa các hợp chất này và/hoặc muối của chúng, có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị các tình trạng bệnh lý hoặc bệnh của cơ thể người bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ nguyên tử halogen được sử dụng để chỉ nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử clo, flo, brom hoặc iot, tốt hơn là nguyên tử brom, flo hoặc clo.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ alkyl được sử dụng để chỉ các gốc hydrocacbon (C_nH_{2n+1}) mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, isopentyl, 1-ethylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, n-hexyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-methylpentyl và 3-methylpentyl. Do đó, thuật ngữ C_n-C_m alkyl cần được hiểu là để chỉ nhóm alkyl chứa từ n đến m nguyên tử cacbon.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ C_n-C_m alkoxy được dùng để chỉ các gốc chứa nhóm C_n-C_m alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được liên kết với nguyên tử oxy. Các gốc alkoxy được ưu tiên bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy và tert-butoxy.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ C_n-C_m xycloalkyl được dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon mạch vòng (C_nH_{2n-1}) có từ n đến m nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl này bao gồm, ví dụ, các cấu trúc vòng đơn như

xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ haloalkyl được dùng để chỉ các nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của chúng đã được thay thế bằng nguyên tử halogen. Các gốc haloalkyl được ưu tiên bao gồm clometyl, diclometyl, triclometyl, flometyl, diflometyl và triflometyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ heteroxyclyl có từ bốn đến sáu cạnh được dùng để chỉ các vòng no có từ bốn đến sáu cạnh chứa cacbon và nguyên tử khác loại thứ hai được chọn từ N và O làm một phần của vòng. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm, ví dụ, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholiny và piperaziny.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, một số nguyên tử, gốc, mạch hoặc vòng có mặt trong các cấu trúc chung của sáng chế "tùy ý được thế". Điều này có nghĩa là các nguyên tử, gốc, mạch hoặc vòng này có thể không được thế hoặc được thế ở vị trí bất kỳ bằng một hoặc nhiều, ví dụ, 1, 2 hoặc 3 nhóm thế, nhờ đó các nguyên tử hydro đã liên kết với các nguyên tử, gốc, mạch hoặc vòng không được thế được thay thế bằng các nguyên tử, gốc, mạch hoặc vòng chấp nhận được về mặt hóa học. Khi hai hoặc nhiều nhóm thế có mặt, mỗi nhóm thế có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ các muối được dùng được dùng để chỉ các muối với axit hoặc bazơ được dùng. Các axit được dùng bao gồm cả các axit vô cơ, ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit diphosphoric, axit bromhydric, axit hydroiodic và axit nitric và các axit hữu cơ, ví dụ, axit xitric, axit fumaric, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit ascorbic, axit oxalic, axit succinic, axit tartaric, axit benzoic, axit axetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic hoặc axit p-toluensulfonic. Các bazơ được dùng bao gồm các hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ, natri hoặc kali), các hydroxit của kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi hoặc magie), và các bazơ hữu cơ, ví dụ, các hợp chất alkyl amin, phenylalkyl amin và amin dị vòng.

Các muối được ưu tiên khác theo sáng chế là các hợp chất amoni bậc bốn trong đó chất tương đương của anion (X^{-n}), trong đó “-n” thể hiện điện tích âm của anion này và thường bằng -1, -2 hoặc -3, được kết hợp với điện tích dương của

nguyên tử N. X^{-n} có thể là anion của các axit vô cơ khác nhau, ví dụ như clorua, bromua, iodua, sulfat, nitrat, phosphat, hoặc anion của axit hữu cơ, ví dụ như axetat, maleat, fumarat, xitrat, oxalat, succinat, tartrat, malat, mandelat, trifloaxetat, metansulfonat và ptoluensulfonat. Tốt hơn nếu X^{-n} là anion được chọn từ clorua, bromua, iodua, sulfat, nitrat, axetat, maleat, oxalat, succinat hoặc trifloaxetat. Tốt hơn nữa nếu X^{-} là clorua, bromua, trifloaxetat hoặc metansulfonat.

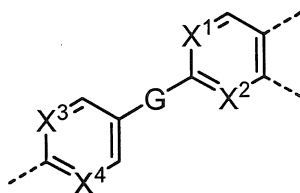
Theo một phương án của sáng chế về các hợp chất có công thức (I), R^1 và R^2 là C_1 - C_3 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo phương án được ưu tiên, R^1 và R^2 là nhóm metyl.

Theo một phương án của sáng chế về các hợp chất có công thức (I), G là $-C(O)NH-$ trong đó nhóm cacbonyl được liên kết với vòng chứa nhóm X^3 và X^4 và nhóm amin được liên kết với vòng chứa nhóm X^1 và X^2 .

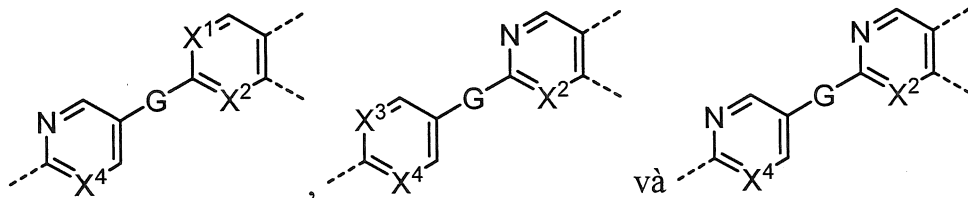
Theo một phương án của sáng chế về các hợp chất có công thức (I), R^3 là nhóm xyano.

Theo một phương án của sáng chế về các hợp chất có công thức (I), R^4 được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_3 - C_4 xycloalkyl. Theo phương án được ưu tiên, R^4 được chọn từ nguyên tử clo, nguyên tử flo và nhóm xyclopropyl.

Theo một phương án của sáng chế về các hợp chất có công thức (I), nhân có công thức:

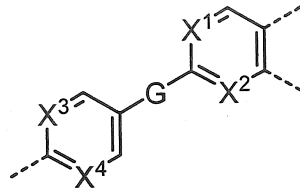


được chọn từ các công thức:

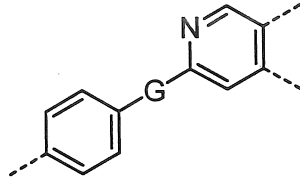


Theo phương án được ưu tiên, nhân có công thức:

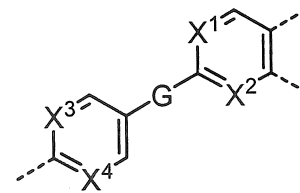
13



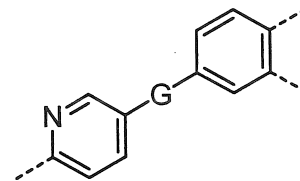
là công thức:



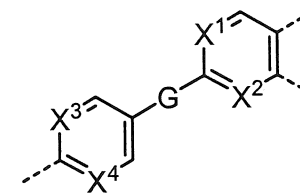
Theo phương án được ưu tiên, nhân có công thức:



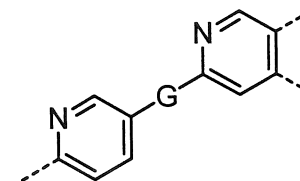
là công thức:



Theo phương án được ưu tiên, nhân có công thức:

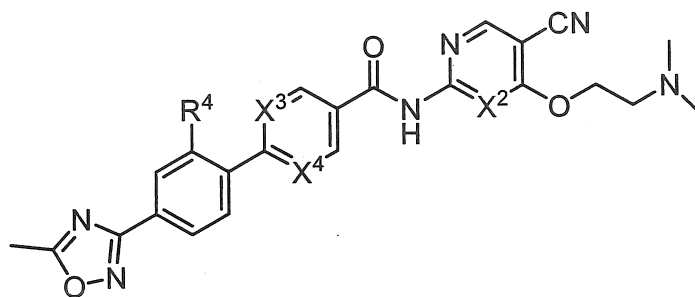


là công thức:

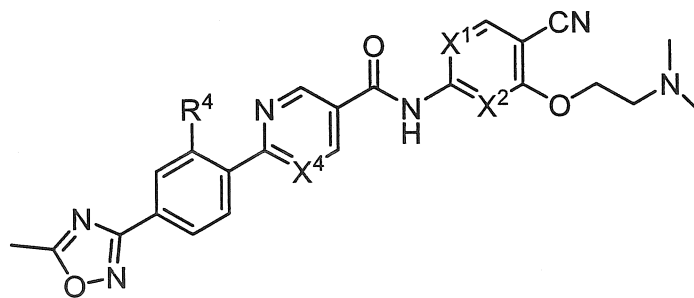


Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) có một trong số các công thức (Ia), (Ib) và (Ic) sau đây

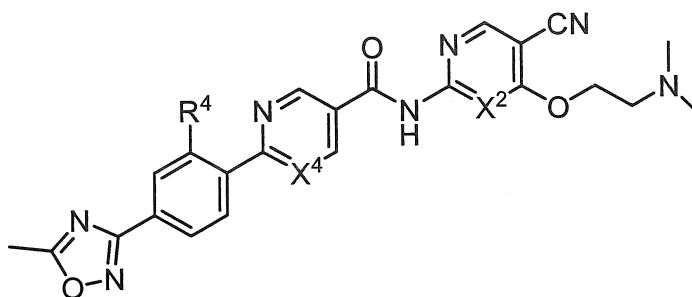
14



(Ia),



(Ib) và



(Ic)

trong đó R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm xyclopropyl.

Các hợp chất riêng lẻ của sáng chế bao gồm:

N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(2-metoxo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-

1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)nicotinamit

N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-metoxy-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyano-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

2'-clo-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-metoxy-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

2'-xyano-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

2'-clo-N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-

1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

2'-clo-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoxy-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyano-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

6-(2-clo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoxy-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyano-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

6-(2-clo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

6-(2-clo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrimidin-2-yl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-2-yl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-2-yl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-N-(6-(2-flo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamit

4-bromo-N-(6-(2-xyclopropyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)benzamit

4-bromo-N-(6-(2-clo-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)benzamit

4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-N-(6-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-

yl)-2-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-metoxi-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-bromo-N-(6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamid

4-xyano-N-(6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamid

4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

N-(6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamid

4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-metoxi-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-xyano-N-(6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamid.

Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất được ưu tiên được chọn từ các hợp chất:

N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamid

6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)nicotinamid

N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamid

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamid

2'-clo-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamid

N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-

(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

2'-clo-N-(5-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit

6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)nicotinamit

4-xyano-N-(6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzamid

4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-N-(6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-N-(6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid.

Theo phương án được ưu tiên hơn của sáng chế, các hợp chất được chọn từ các hợp chất:

N-(4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-

methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

2'-clo-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

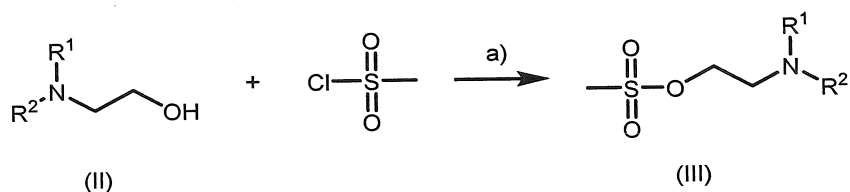
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

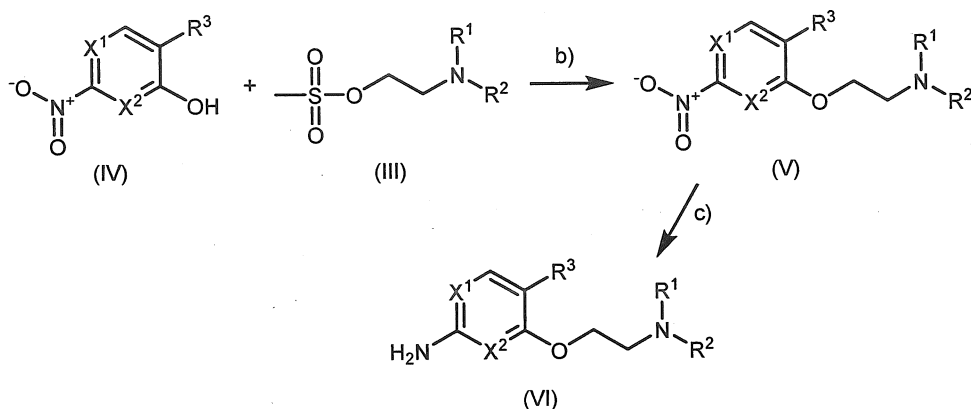
6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit.

Khi các hợp chất của sáng chế được kết hợp với các chất điều trị khác, các chất điều trị khác này được chọn từ nhóm bao gồm các dược chất hóa trị liệu được chọn từ vincristin, daunorubixin, xytarabin, 6-mercaptopurin, methotrexat, xyclophosphamit, prednison, dexametason, nelarabin và chất điều trị miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm các kháng thể kháng PD1, các kháng thể kháng PDL1 và các kháng thể kháng CTLA4. Cụ thể, chất điều trị miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 và MDX-1105.

Các hợp chất của sáng chế này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả dưới đây trong các sơ đồ và ví dụ, hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Các chất ban đầu và hợp chất trung gian có thể thu được từ nguồn thương mại, được điều chế các hợp chất có bán trên thị trường, hoặc được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp đã được biết rõ. Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc mô tả các quy trình, các ví dụ cụ thể được sử dụng nhưng các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Sơ đồ 1

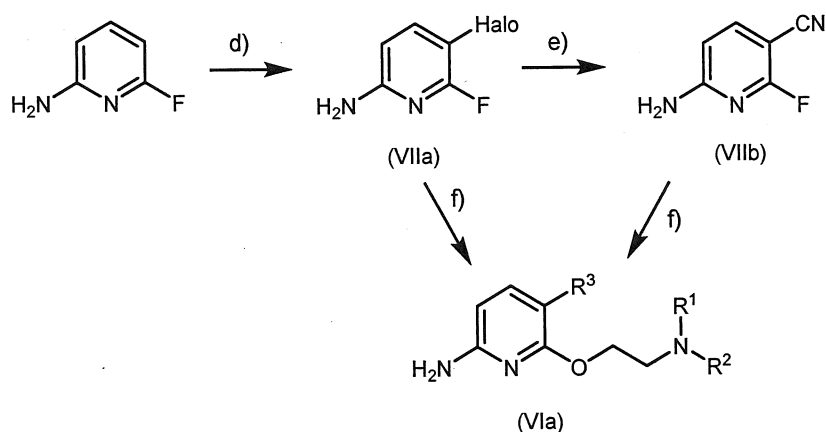




Các chất phản ứng và điều kiện: a) DCM, 0°C, 3 giờ; b) Cs₂CO₃, Dioxan, đun hồi lưu, 16 giờ; c) Zn; NH₄Cl, EtOH, 80°C, 16 giờ.

Sơ đồ 1 minh họa một trong số các con đường tổng hợp tạo thành các hợp chất có công thức (VI), là các hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức (I). Bắt đầu với dẫn xuất của hợp chất 2-aminoetan-1-ol (II), phản ứng với metansulfonyl clorua dẫn đến tạo thành hợp chất 2-aminoethyl metansulfonat (III), hợp chất này được cho phản ứng với rượu heteroaryl hoặc phenol (IV) để tạo thành ete của hợp chất (V). Sau khi hydro hóa, ví dụ, bằng bột kẽm và amoni clorua thu được các hợp chất trung gian có công thức (VI).

Sơ đồ 2



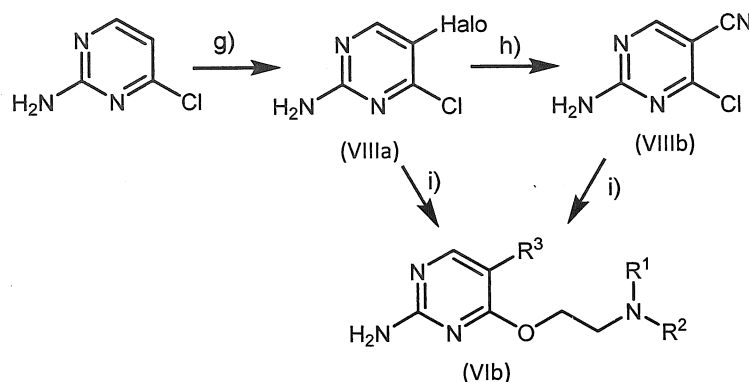
Các chất phản ứng và điều kiện: d) N-halosuccinimit, AcOH, RT; e) Zn(CN)₂, Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (Pd₂(dba)₃), 1,1'-Feroxendiyl-bis(diphenylphosphin) (dppf), DMF, 120°C, 12 giờ; f) Kali bis(trimetylsilyl) amit 1M trong THF, nhiệt độ trong phòng, 12 giờ.

Trong trường hợp cụ thể của các hợp chất trung gian (VI) trong đó X² là

nguyên tử nitơ, quá trình tổng hợp bắt đầu với sự halogen hóa hợp chất 6-flopyridin-2-amin bằng N-halosuxinimit trong axit axetic ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIIa).

Để tổng hợp các hợp chất của sáng chế trong đó R^3 là nhóm xyano, hợp chất 6-flo-5-iodopyridin-2-amin phản ứng với $Zn(CN)_2$ bằng phức chất paladi để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIIb). Cuối cùng, hợp chất trung gian (VIIa) hoặc (VIIb) được cho phản ứng với amino etanol được thế hai lần với sự có mặt của bazơ, ví dụ, kali bis(trimetylsilyl) amit trong THF ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ete amino (VIa), theo Sơ đồ 2.

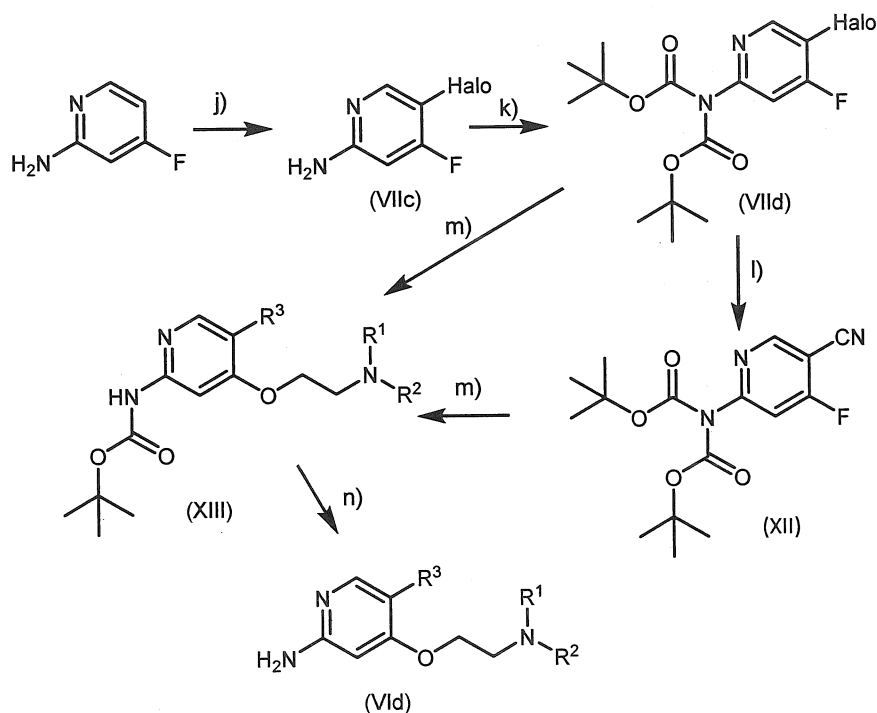
Sơ đồ 3



Các chất phản ứng và điều kiện: g) N-halosuxinimit, DMF, RT; h) $Zn(CN)_2$, $(Pd_2(dba)_3)$, (dppf), DMF, $120^\circ C$, 12 giờ; i) Kali bis(trimetylsilyl) amit 1M trong THF, RT, 12 giờ.

Mặt khác, thu được hợp chất trung gian có công thức (VIb) bằng cách sử dụng các phản ứng tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 2. Trong trường hợp này, hợp chất 4-clopyrimidin-2-amin được halogen hóa bằng N-halosuxinimit trong DMF ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIa). Để tổng hợp các hợp chất của sáng chế trong đó R^3 là nhóm xyano, việc đưa nhóm nêu trên vào được xúc tác bằng phức chất paladi, để tạo ra hợp chất trung gian (VIIb), hợp chất này được chuyển hóa thành hợp chất trung gian (VIb) bằng phản ứng với amino etanol được thế hai lần với sự có mặt của bazơ, ví dụ, kali bis(trimetylsilyl) amit trong THF ở nhiệt độ trong phòng, như được mô tả trong Sơ đồ 3.

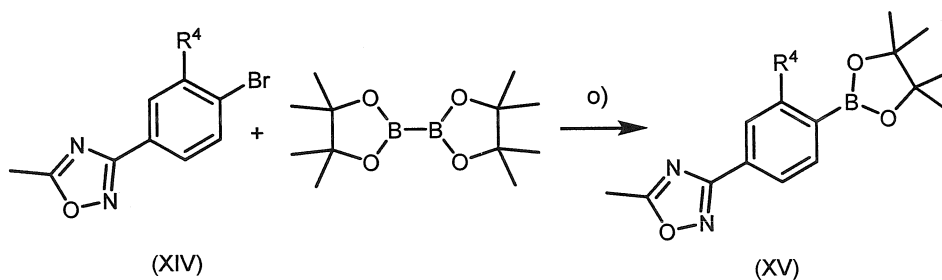
Sơ đồ 4

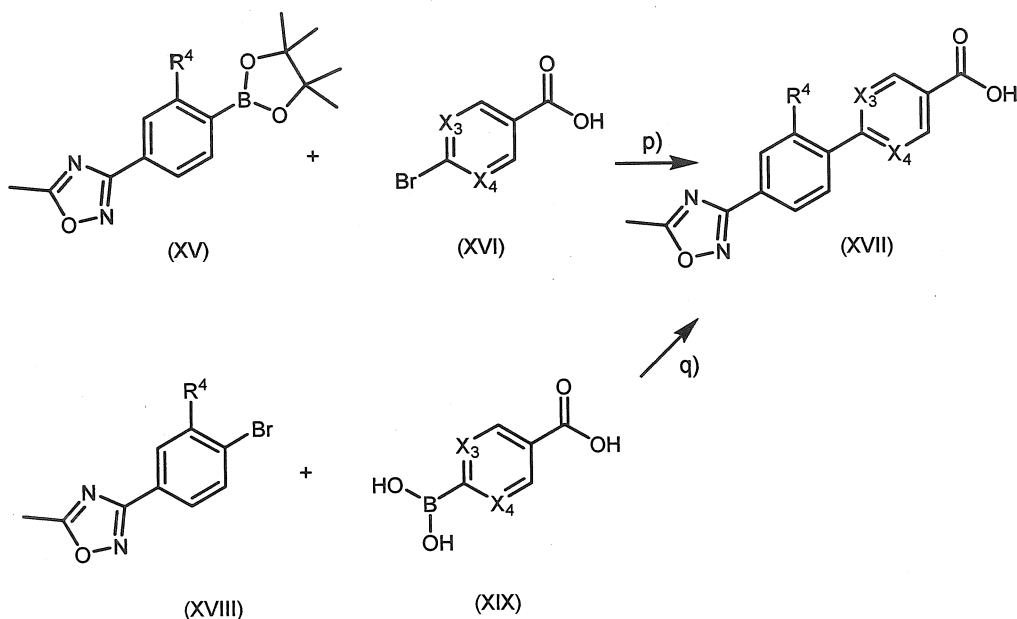


Các chất phản ứng và điều kiện: j) N-halosuccinimit, axetonitril, RT; k) di-tert-butyl decacbonat, TEA, DMAP, THF, 40°C, 3 giờ; l) Zn(CN)_2 , $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$, (dppf), DMF, 120°C, 12 giờ; m) $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}^1\text{R}^2$, NaH, DMF, 80°C, 6 giờ; n) Axit trifloaxetic, DCM, RT.

Halogen hóa hợp chất 4-flopyridin-2-amin bằng N-halosuccinimit trong axit axetic ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIf). Nhóm amino được bảo vệ bằng cách tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIIId). Đưa nhóm xyano vào nhóm R^3 như được mô tả trước đó để thu được tiền chất (XII). Phản ứng với $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}^1\text{R}^2$ với sự có mặt của bazơ, ví dụ, natri hydrua trong DMF dẫn đến tạo thành hợp chất trung gian (XIII), sau khi khử bảo vệ bằng axit trifloaxetic trong DCM thu được hợp chất trung gian (VIId), theo Sơ đồ 4.

Sơ đồ 5

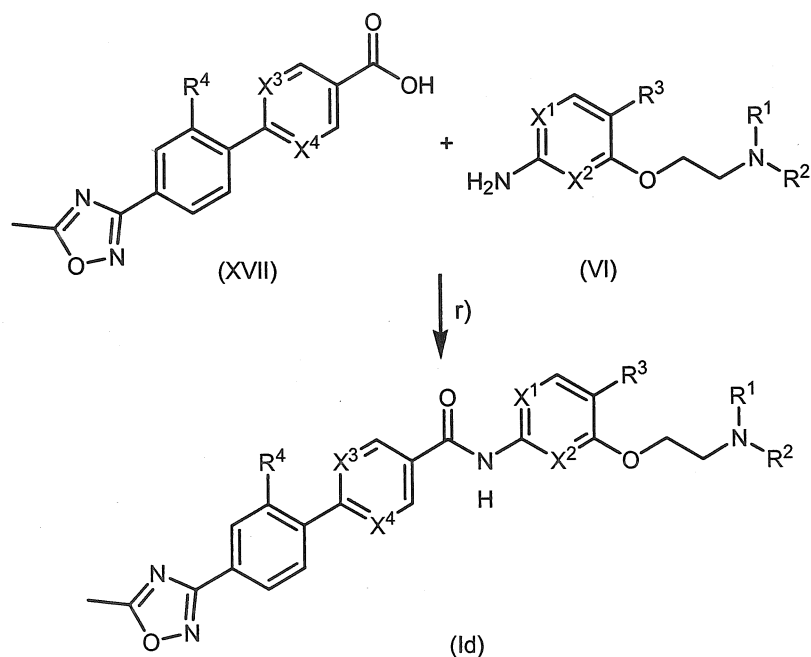




Các chất phản ứng và điều kiện: o) [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (Pd(dppf)Cl₂·DCM), KOAc, dioxan/H₂O, 100°C, 8 giờ; p) hoặc q) Pd(dppf)Cl₂·DCM, Cs₂CO₃, dioxan/H₂O, 100°C, 12 giờ.

Trong Sơ đồ 5, hai cách để tổng hợp axit carboxylic có công thức (XVII) được thể hiện khi nhóm G của hợp chất có công thức chung (I) là amit (-C(O)NH). Tiền chất phenyl hoặc heteroaryl bromua (XIV) có thể phản ứng với bis(pinacolato)dibor với sự có mặt của chất xúc tác paladi để thu được hợp chất trung gian (XV). Bằng cách sử dụng các phản ứng Suzuki, các hợp chất trung gian này có thể được chuyển hóa thành axit có công thức (XVIII) bằng cách phản ứng với tiền chất bromua (XVI). Phương pháp khác có thể được thực hiện bằng phản ứng liên hợp của tiền chất (XVIII) với axit boronic (XIX), trong điều kiện có xúc tác paladi.

Sơ đồ 6



Các chất phản ứng và điều kiện:

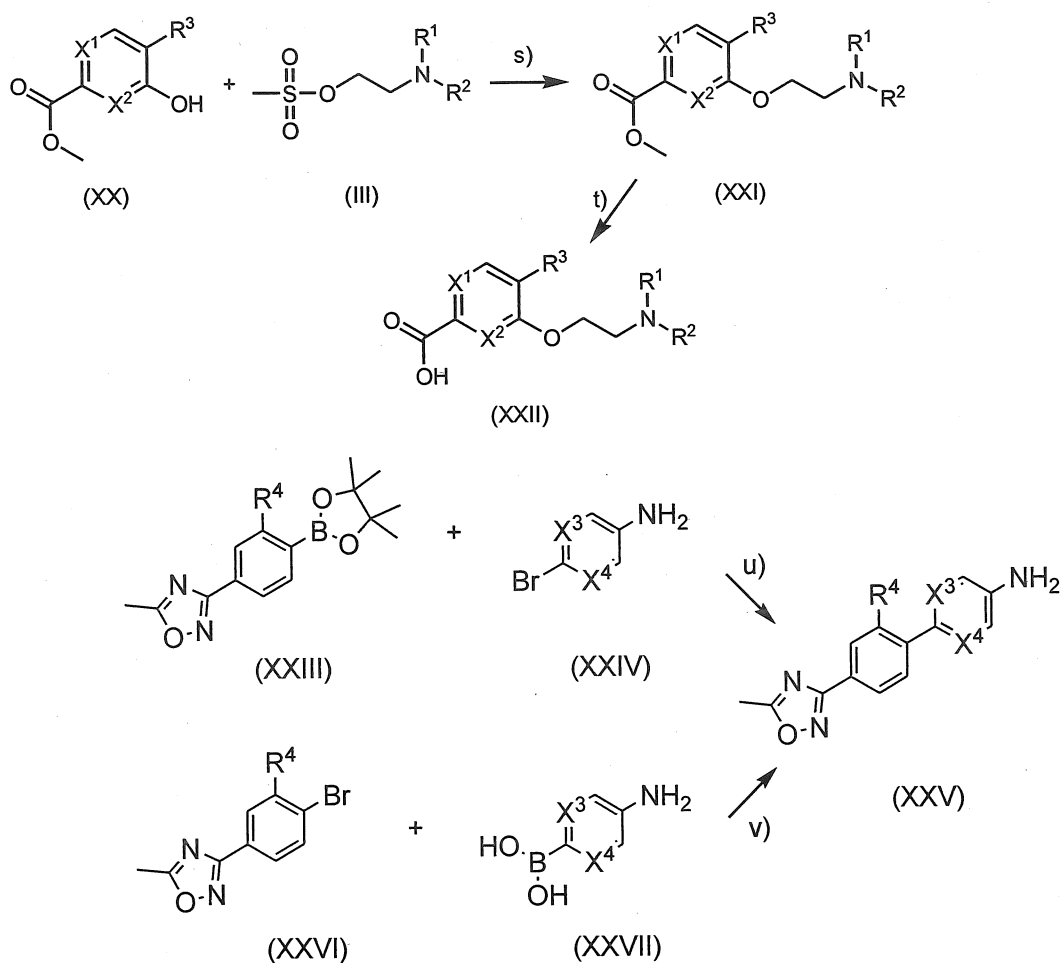
r) Quy trình chung A: HATU, DIPEA, DCM, RT, qua đêm;

r) Quy trình chung B: Axit carboxylic (XVII) được chuyển hóa thành clorua axit và sau đó được cho phản ứng với amin (VI) bằng cách sử dụng TEA, DCM, RT, qua đêm.

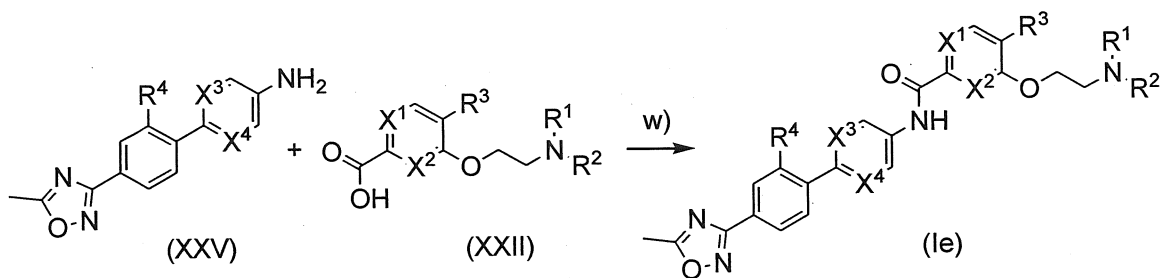
Quá trình tổng hợp amit có công thức (Id) được tiến hành bằng phản ứng của amin có công thức (VI) với các axit carboxylic (XVII) tương ứng với sự có mặt của chất kết hợp, như HATU, và bazơ ở nhiệt độ trong phòng, như được mô tả trong sơ đồ 6.

Theo cách khác, các axit carboxylic (XVII) có thể được chuyển hóa thành hợp chất clorua axit tương ứng bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn. Cho các hợp chất clorua axit tương ứng của tiền chất (XVII) phản ứng với tiền chất amin có công thức (VI) với sự có mặt của bazơ như triethylamin, cũng thu được các dẫn xuất có công thức (Id).

Sơ đồ 7a



Sơ đồ 7b



Các chất phản ứng và điều kiện: s) Cs₂CO₃, Dioxan, đun hồi lưu, 12 giờ; t) NaOH, MeOH, RT, 3 giờ; u) hoặc; v) Pd(dppf)Cl₂·DCM, Cs₂CO₃, dioxan/H₂O, 100°C, 12 giờ; w) HATU, DIPEA, DCM, RT, qua đêm.

Sơ đồ 7 mô tả phương pháp thu được amit đảo (-NHC(O)) (Ie) trong các gốc G của hợp chất có công thức chung (I), hợp chất này cũng là đối tượng của sáng chế này. Sự tạo ra ete của tiền chất (XX) với hợp chất 2-aminoethyl metan sulfonat (III) thu được tiền chất (XXI), mà sau khi thủy phân tạo ra axit có công thức

(XXII). Mặt khác, tiền chất amin (XXV) có thể được tổng hợp bằng phản ứng kết hợp kiểu Suzuki của các axit boronic hoặc dẫn xuất boronat (XXIII) với tiền chất (XXIV), bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi. Cũng có thể bằng cách thay đổi nhóm chức của các hợp chất trung gian trong phản ứng tương tự tùy thuộc vào sản phẩm có tính thương mại theo cách này hay không, như được thể hiện trong phản ứng của tiền chất (XXVI) với axit boronic hoặc dẫn xuất boronat (XXVII), trong điều kiện có xúc tác paladi. Quá trình tổng hợp các hợp chất amit đảo có công thức (Ie) được tiến hành bằng phản ứng của tiền chất amin có công thức (XXV) với các axit carboxylic tương ứng (XXII) với sự có mặt của chất kết hợp, như HATU, và bazơ, ở nhiệt độ trong phòng.

Quá trình tổng hợp các hợp chất của sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau đây bao gồm cả việc điều chế các hợp chất trung gian, mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Các chữ viết tắt

Trong đơn sáng chế này, các chữ viết tắt sau đây được sử dụng với các định nghĩa tương ứng:

ACN: Axetonitril

CN: Nhóm xyano

RT: Nhiệt độ trong phòng

Halo: Nguyên tử halogen

HATU: N-[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmetylen]-

N-methylmetanamini hexaflophosphat N-oxit

EDTA: axit etylendiamintetraxetic

DIPEA: N,N-Diisopropyletylamin

DME: Dimetoxyetanol

DMF: Dimetylformamit

DCM: Diclometan

NBS: N-Bromosuccinimit

TEA: Trietylamin

TFA: Axit trifloaxetic

THF: Tetrahydrofuran

DMSO: Dimetyl sulfoxit

Hoạt tính dược lý

Xác định sự gắn kết ở thụ thể serotonin của người

Sự gắn kết cạnh tranh trong thụ thể 5-HT_{1B} của người:

Các thử nghiệm gắn kết cạnh tranh của thụ thể serotonin 5-HT_{1B} được tiến hành trong đĩa polypropylen có 96 lỗ. Trong mỗi lỗ được ủ 5µg màng từ dòng tế bào Hela-5-HT_{1B} trong phòng thí nghiệm (Lô số: A001/14-11-2011, nồng độ protein = 3179 µg/ml), [³H]-GR125743 1,5nM (77,3 Ci/mmol, 0,1 mCi/ml, Perkin Elmer NET1172100UC) và các hợp chất được nghiên cứu và chất chuẩn. Sự gắn kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của GR55562 10µM (TOCRIS 1054). Hỗn hợp phản ứng (V_t: 250 µl/lỗ) được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 90 phút, 200µl được chuyển vào đĩa GF/C có 96 lỗ (Millipore, Madrid, Tây Ban Nha) được xử lý sơ bộ bằng PEI 0,5% và được xử lý bằng chất đệm gắn kết (Tris-HCl 50mM, EDTA 1mM, MgCl₂ 10mM, độ pH = 7,4), sau khi được lọc và rửa bốn lần bằng 250µl chất đệm rửa (Tris-HCl 50mM, độ pH=7,4), trước khi xác định trong máy đếm nhấp nháy vi đĩa beta (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, Tây Ban Nha). Dữ liệu thô về hoạt tính phóng xạ được điều chỉnh theo phép hồi quy logistic 4 thông số bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad, từ đoạn chuyển tiếp cụ thể, thu được giá trị IC₅₀. Từ giá trị IC₅₀, tính toán giá trị K_i theo công thức sau:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + D/K_d}$$

trong đó:

- IC₅₀: nồng độ ức chế,
- D: nồng độ thực của phối tử phóng xạ và
- K_d: hằng số phân ly (ái lực của phối tử phóng xạ với thụ thể).

Sự gắn kết cạnh tranh trong thụ thể 5-HT_{2A} của người:

Các thử nghiệm gắn kết cạnh tranh của thụ thể serotonin 5-HT_{2A} được tiến hành trong đĩa polypropylen có 96 lỗ. Trong mỗi lỗ được ủ 80µg màng từ dòng tế bào CHO-5-HT_{2A} được tạo ra trong phòng thí nghiệm (nồng độ protein = 4337

$\mu\text{g/ml}$), [^3H]-Ketanserin 1nM (47,3 Ci/mmol, 1 mCi/ml, Perkin Elmer NET791250UC) và các hợp chất được nghiên cứu và chất chuẩn. Sự gắn kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của Methysergide 1 μM (Sigma M137). Hỗn hợp phản ứng (Vt: 250 μl /lỗ) được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 30 phút, 200 μl được chuyển vào đĩa GF/B có 96 lỗ (Millipore, Madrid, Tây Ban Nha) được xử lý sơ bộ bằng PEI 0,5% và được xử lý bằng chất đệm gắn kết (Tris-HCl 50mM, độ pH=7,4), sau khi được lọc và rửa sáu lần bằng 250 μl chất đệm rửa (Tris-HCl 50mM, độ pH=6,6), trước khi xác định trong máy đếm nhấp nháy vi đĩa beta (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, Tây Ban Nha).

Dữ liệu thô về hoạt tính phóng xạ được điều chỉnh theo phép hồi quy logistic 4 thông số bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism, từ đoạn chuyển tiếp cụ thể, thu được giá trị IC_{50} . Từ giá trị IC_{50} , tính toán giá trị K_i theo công thức sau:

$$\text{K}_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + \text{D}/\text{K}_d}$$

trong đó:

- IC_{50} : nồng độ ức chế,
- D: nồng độ thực của phối tử phóng xạ và
- K_d : hằng số phân ly (ái lực của phối tử phóng xạ với thụ thể).

Thử nghiệm khả năng sống của tế bào

0,15 x 10⁶ dòng tế bào AML (HL-60 hoặc MonoMac-1) trong mỗi ml được ủ trong môi trường RPMI hoàn chỉnh, được bổ sung huyết thanh bào thai bò (fetal bovine serum: FBS) 10%. Các hợp chất được bổ sung vào môi trường với nồng độ được chỉ định (0,1, 1 và 10 μM), trong khi đối chứng được xử lý bằng nồng độ tương đương của chất dẫn thuốc (DMSO). Các kết quả sàng lọc xác nhận sơ bộ được phân tích sau 72 giờ xử lý, giá trị EC_{50} được xác định ở thời điểm 48 giờ điều trị. Các tế bào được nhuộm bằng thuốc nhuộm phân biệt tế bào sống-chết 7-aminoactinomycin D (7-AAD) và Hoechst 33342 và kết quả được ghi lại trong máy đếm tế bào dòng chảy, có đếm thể tích. Các tế bào còn sống được phân biệt dựa trên profin FSC-SSC riêng biệt, âm tính với 7-AAD và dương tính mờ với Hoechst 33342. Giá trị EC_{50} được tính toán bằng phần mềm Prism GraphPad.

Nghiên cứu tính chọn lọc đối với các tế bào bệnh bạch cầu

Mẫu máu ngoại vi từ bệnh nhân mắc bệnh AML nguyên phát khi chẩn đoán đã được tinh chế bằng kỹ thuật Ficoll đối với các tế bào đơn nhân (mononuclear cell: MNC). Các tế bào MNC đã phân lập được nuôi cấy trong môi trường IMDM có bổ sung huyết thanh bào thai bò 3% được bất hoạt bằng nhiệt, 1x BIT (StemCell Technologies), IL3 của người 5 ng/ml, NaPyr 2mM và 5×10^{-5} M β -mercaptoethanol. Các tế bào được xử lý bằng đối chứng là chất dẫn thuốc (DMSO), và hợp chất được chọn 10 μ M (hợp chất làm ví dụ hoặc hợp chất tham chiếu), trong 72 giờ ở nhiệt độ 37°C và CO₂ 5%. Sau khi xử lý, các tế bào được nhuộm bằng chất đánh dấu sự tạo máu toàn diện CD45 và thuốc nhuộm phân biệt tế bào sống-chết 7-AAD và kết quả được ghi lại bằng máy đếm tế bào dòng chảy. Phép phân tích được thực hiện bên trong cổng tế bào còn sống (profin FSC-SSC riêng biệt, quần thể 7-AAD mờ). Biểu đồ tần suất cho thấy cường độ nhuộm của CD45 (trục X) và SSC (trục Y) trong cổng tế bào còn sống. Cổng tiền tế bào (phía trên bên phải) và cổng tế bào lymphô (phía dưới trên trái) được thể hiện trong mỗi biểu đồ tần suất. Tính chọn lọc đối với các tiền tế bào AML được thể hiện bằng sự giảm tần suất tương đối của các tiền tế bào AML so với các tế bào lymphô.

Thử nghiệm khả năng sống-tế bào máu khỏe mạnh

$0,5 \times 10^6$ tế bào đơn nhân máu ngoại vi trong mỗi ml được nuôi cấy trong môi trường RPMI hoàn chỉnh, được bổ sung FBS 10%. Các hợp chất được bổ sung vào môi trường với nồng độ 0,5/1/5/10/50 μ M, trong khi đối chứng được xử lý bằng nồng độ tương đương của chất dẫn thuốc (DMSO). Ở thời điểm xử lý 48 giờ, các tế bào được nhuộm bằng thuốc nhuộm phân biệt tế bào sống-chết 7-AAD và Hoechst 33342, chất đánh dấu sự tạo máu toàn diện CD45, và kết quả được ghi lại bằng máy đếm tế bào dòng chảy, có đếm thể tích. Các tế bào còn sống được phân biệt dựa trên profin FSC-SSC riêng biệt, âm tính với 7-AAD, dương tính mờ với Hoechst 33342 và dương tính với CD45. Giá trị EC₅₀ được tính toán bằng phần mềm Prism GraphPad.

Đánh giá khả năng thâm thấu vào não

Giá trị tPSA của một số hợp chất được xác định theo lý thuyết bằng cách sử

dùng chương trình ChemDraw Professional Program phiên bản 17.0.0.206 (121) của công ty Perkin Elmer Informatics, Inc. PSA được sử dụng làm chất dự đoán cho khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu não (blood-brain barrier: BBB) (ví dụ, xem tài liệu: Lenz GR. Technical problems in getting results. In: From data to drugs: strategies for benefiting from the new drug discovery technologies (Feng MR, Assessment of blood-brain barrier penetration: in silico, in vitro and in vivo; Curr Drug Metab. 2002 Dec; 3(6):647-57).

Kết quả

Xác định mức độ gắn kết ở thụ thể serotonin h5-HT_{1B} và h5-HT_{2A} của người

Bảng 1 thể hiện mức độ gắn kết của một số hợp chất theo sáng chế trong thụ thể serotonin.

Bảng 1

Ví dụ	Ki của h5-HT _{1B} (nM)	Ki của h5-HT _{2A} (nM)
7	9,7	2500
21	6,3	3500
23	7,9	3000
38	16,5	>10000
39	0,4	2500
40	3,5	1500
41	0,3	1000
42	2	3500
43	1,5	2000
45	25,9	>10000
47	9,7	>10000
49	126,4	>10000
54	48,3	>10000
65	0,5	1000
SB41	0,6	143

SB9	8,2	5,92
Apomorphin	1757,1	6,92

SB41= SB-216641 (CAS số 193611-67-5) N-[3-[3-(Dimethylamino)etoxy]-4-metoxyphenyl]-2'-metyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit hydroclorua.

SB9 = SB-224289-HCl (CAS số 180084-26-8) 1'-Metyl-5-[[2'-metyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]cacbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro [furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin hydroclorua.

Kết quả của thử nghiệm khả năng sống của tế bào

Bảng 2 thể hiện khả năng gây độc tế bào của một số hợp chất theo sáng chế đối với các dòng tế bào AML.

Bảng 2

Ví dụ	EC ₅₀ đối với HL-60 (µM)	EC ₅₀ đối với MonoMac-1 (µM)
1	1	0,79
2	0,58	1,11
3	1,62	0,87
5	1,18	1,14
7	0,65	0,79
8	2,81	2
9	0,99	0,88
16	1,08	0,46
17	2,65	1,32
18	1,17	0,42
21	3,66	3,32
23	0,97	0,54
25	2,8	2,69
30	1,03	2,8
36	5,87	7,37

39	3,45	2,6
40	1,01	0,57
43	2,52	1,9
45	1,76	1,15
47	6,63	4,12
49	1,16	4,17
51	1,99	1,2
52	1,03	4,32
53	0,6	1,32
54	1,07	1,04
56	0,62	2,02
58	3,79	2,61
65	0,93	1,33
73	1,53	3,08
SB41	7,32	2,48
SB9	4,78	1,18
Apomorphin	4,88	11,64

SB41= SB-216641 (CAS số 193611-67-5) N-[3-[3-(Dimethylamino)etoxy]-4-metoxyphenyl]-2'-metyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit hydroclorua.

SB9 = SB-224289-HCl (CAS số 180084-26-8)) 1'-Metyl-5-[[2'-metyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]cacbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro [furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin hydroclorua.

Nghiên cứu tính chọn lọc đối với tế bào bệnh bạch cầu

Như được thể hiện trên Fig.1, một số hợp chất có tính chọn lọc ở mức cao đối với tiền tế bào AML dựa trên việc loại bỏ quần thể tiền tế bào này và sự sống của quần thể tế bào lymphô không gây ung thư. Tuy nhiên, sau khi điều trị bằng chất đối kháng HTR_{1B} thông thường SB-224289, tần suất của mỗi quần thể giống với đối chứng là chất dẫn thuốc DMSO.

Thử nghiệm khả năng sống-tế bào máu khỏe mạnh

Bảng 3 thể hiện khả năng gây độc tế bào của một số hợp chất theo sáng chế đối với các dòng tế bào khỏe mạnh.

Bảng 3

Ví dụ	EC ₅₀ (uM)
7	50
21	>50
23	>50
36	25
38	50
39	50
45	>50
47	25
SB41	12,5

SB41= SB-216641 (CAS số 193611-67-5) N-[3-[3-(Dimetylamino)etoxy]-4-metoxypheyl]-2'-metyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit hydroclorua.

Giá trị tPSA

Bảng 4 dưới đây thể hiện giá trị ước tính của tPSA đối với một số hợp chất làm ví dụ.

Bảng 4

Ví dụ	Å ²
17	87,88
18	87,88
21	111,67
23	111,67
36	124,03
39	100,24

45	124,03
47	124,03
54	124,03
73	87,88
SB41	84,75
SB9	66,73
Apomorphin	43,7

Như có thể quan sát được từ các kết quả đã mô tả trên đây, các hợp chất của sáng chế là chất điều biến thụ thể 5-HT_{1B} hiệu nghiệm với tính chọn lọc tốt đối với thụ thể serotonin khác, và cụ thể hơn là đối với thụ thể 5-HT_{2A}.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có hoạt tính gây độc tế bào được gia tăng đối với các tế bào AML, có hoạt tính gây độc tế bào ít hơn đáng kể đối với các dòng tế bào khỏe mạnh và khả năng thẩm thấu vào não thấp hơn so với các chất điều biến thụ thể 5-HT_{1B} được thông báo.

Dẫn xuất theo sáng chế hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh đã biết là dễ cải thiện bằng cách điều trị bằng chất điều biến thụ thể serotonin 5-HT_{1B}. Các bệnh này là, ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư máu như bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), và các khối u dạng rắn, và các bệnh đường hô hấp như bệnh tăng huyết áp động mạch phổi.

Theo đó, các dẫn xuất của sáng chế và các muối dược dụng của nó, và dược phẩm chứa các hợp chất này và/hoặc muối của chúng, có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị các rối loạn của cơ thể người bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hoạt chất là ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó kết hợp với các chất điều trị khác, như đã được đề cập trên đây, và với tá dược được dụng như chất mang hoặc chất pha loãng. Hoạt chất có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 99% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01% đến 90% trọng lượng của dược phẩm, tùy thuộc vào tính chất của dạng bào chế và việc có cần pha loãng thêm trước khi sử dụng

hay không. Tốt hơn là các dược phẩm được bào chế thành dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng, đường khu trú, đường mũi, đường trực tràng, qua da hoặc dạng tiêm.

Các tá dược được dùng, được trộn với hợp chất có hoạt tính hoặc các muối của hợp chất này, để tạo thành dược phẩm của sáng chế này là đã được biết rõ về bản chất và các tá dược thực tế được sử dụng phụ thuộc vào, ngoài các yếu tố khác, phương pháp sử dụng dược phẩm được dự định.

Tốt hơn là các dược phẩm của sáng chế này được làm thích ứng để sử dụng bằng cách tiêm và sử dụng qua đường miệng (qua miệng). Trong trường hợp này, các dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng viên nén, viên nén giải phóng duy trì, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nang, khí dung dùng để hít, dung dịch dùng để hít, bột khô dùng để hít, hoặc chế phẩm dạng lỏng, như các hỗn hợp, còn ngọt, xi-rô hoặc hỗn dịch, tất cả các dạng này đều chứa hợp chất của sáng chế; các dạng này có thể được bào chế bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Các chất pha loãng, có thể được sử dụng để bào chế dược phẩm, bao gồm chất pha loãng dạng lỏng và chất pha loãng dạng rắn, là các chất tương hợp được với hoạt chất, cùng với chất tạo màu hoặc chất tạo hương vị, nếu muốn. Các viên nén hoặc viên nang có thể thường chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 500mg hoặc lượng tương đương của muối của chúng.

Dược phẩm dạng lỏng được làm thích ứng để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch. Các dung dịch có thể là dung dịch nước của muối hòa tan hoặc dẫn xuất khác của hợp chất có hoạt tính kết hợp với, ví dụ, sucroza để tạo thành xi-rô. Các hỗn dịch có thể chứa hợp chất có hoạt tính không tan của sáng chế hoặc muối được dùng của nó kết hợp với nước, cùng với chất tạo hỗn dịch hoặc chất tạo hương vị.

Các dược phẩm dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế từ các muối hòa tan, các muối này có thể được sấy khô ở nhiệt độ thấp hoặc có thể không được sấy khô ở nhiệt độ thấp và có thể được hòa tan trong môi trường nước không chứa chất gây sốt hoặc dịch tiêm ngoài đường tiêu hóa thích hợp khác.

Liều dùng hữu hiệu của hoạt chất thường nằm trong khoảng từ 2 đến 2000

mg/ngày. Liều lượng hàng ngày có thể được sử dụng theo một hoặc nhiều lần điều trị, tốt hơn là từ 1 đến 4 lần điều trị mỗi ngày.

Sáng chế sẽ được minh họa thêm bằng các ví dụ sau đây. Các ví dụ sau đây được đưa ra để minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Quá trình tổng hợp các hợp chất của sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau đây bao gồm cả việc điều chế các hợp chất trung gian mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

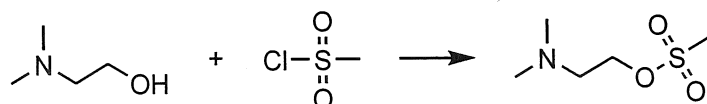
Tổng quan

Các chất phản ứng, dung môi và sản phẩm ban đầu được mua từ các nguồn thương mại. Thuật ngữ “cô đặc” để chỉ việc làm bay hơi trong chân không bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay Büchi. Khi được chỉ định, các sản phẩm của phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký “nhanh” trên silicagel (40-63 μm) với hệ dung môi được chỉ định. Dữ liệu quang phổ được xác định bằng phổ kế Varian Mercury 400. Các điểm nóng chảy được đo bằng thiết bị Büchi 535. Phổ HPLC-MS được thực hiện trên thiết bị Gilson có trang bị bơm kiểu piston Gilson 321, thiết bị khử khí trong chân không Gilson 864, môđun bơm mẫu Gilson 189, thiết bị phân giải Gilson 1/1000, bơm Gilson 307, thiết bị phát hiện Gilson 170, và thiết bị phát hiện Gilson Thermoquest Fennigan aQa.

Điều chế các hợp chất trung gian

Quy trình chung

Hợp chất trung gian 1: 2-(dimethylamino)ethyl metansulfonat

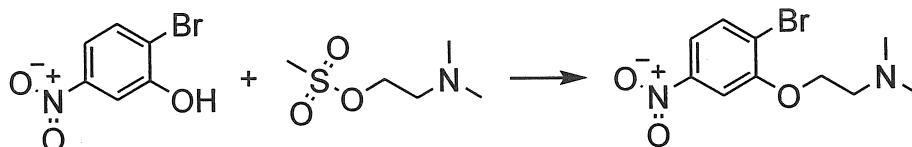


Dung dịch chứa hợp chất 2-(dimethylamino)etan-1-ol (2000mg, 22,44mmol) trong 40ml DCM khô ở nhiệt độ 0°C, được cho thêm nhỏ giọt metan sulfonyl clorua (2,083ml, 26,92mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ và dung môi được loại bỏ trong chân không đến khi khô để thu được chất rắn màu trắng (3600mg, 96%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không

cân tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,59 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 2: 2-(2-bromo-5-nitrophenoxy)-N,N-dimetyletan-1-amin



Dung dịch chứa hợp chất 2-bromo-5-nitrophenol (500mg, 2,29mmol) và xesi cacbonat (1120,9mg, 3,44mmol) trong 10,0ml 1,4-dioxan khô được cho thêm 2-(dimetylamino)etyl metansulfonat (767,1mg, 4,59mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dioxan được loại bỏ trong chân không và NaHCO_3 bão hòa được thêm vào. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan và lớp hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng cột sắc ký CombiFlash (DCM:MeOH) thu được 306,1mg (46,2%) hợp chất 2-(2-bromo-5-nitrophenoxy)-N,N-dimetyletan-1-amin.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 4,29 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,25 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,580 m/z 289,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả đối với hợp chất trung gian 2.

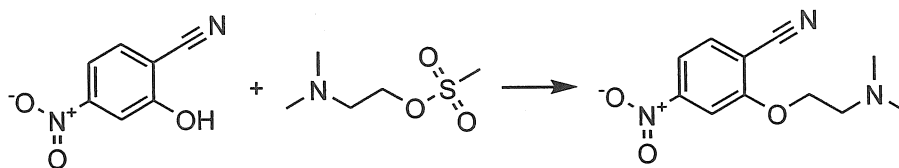
Hợp chất trung gian 3: 2-(2-clo-5-nitrophenoxy)-N,N-dimetyletan-1-amin

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 2 nhưng sử dụng hợp chất 2-clo-5-nitrophenol.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,93 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,24 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,54 m/z: 245,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 4: 2-(2-(dimetylamino)etoxy)-4-nitrobenzonitril

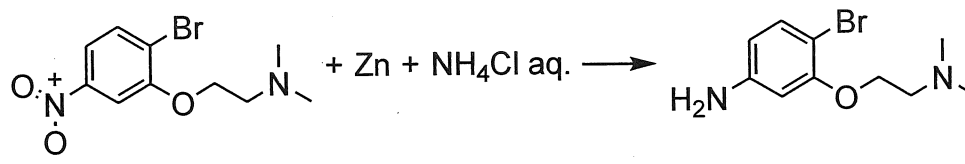


Dung dịch chứa hợp chất 2-hydroxy-4-nitrobenzonitril (500mg, 3,05mmol) và xesi cacbonat (1489mg, 4,57mmol) trong 15ml 1,4-dioxan khô được cho thêm 2-(dimethylamino)ethyl metansulfonat (1019mg, 6,09mmol). Huyền phù này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 60°C trong ống được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, và phần cặn được phân bố giữa diclometan và NaHCO₃ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường để thu được hợp chất 2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-4-nitrobenzonitril dưới dạng chất rắn màu vàng (452mg, 63%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,07 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 4,39 (t, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 1,64 m/z 206,1 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 5: 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)anilin



Dung dịch chứa hợp chất 2-(2-bromo-5-nitrophenoxy)-N,N-dimethyletan-1-amin (405mg, 1,40mmol) và bột kẽm (412,1mg, 6,30mmol) trong 16,2ml metanol và 4ml dung dịch amoni clorua bão hòa được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa diclometan và NaHCO₃ bão hòa và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian là amin (317,7mg, 87,6%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,09 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,09 (dd, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,24 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,06 m/z 259,0 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 6: 4-clo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)anilin

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 5 nhưng sử dụng hợp chất trung gian 3 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 6,96$ (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,12 (dd, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,23 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,96 m/z 215,1 (MH^+).

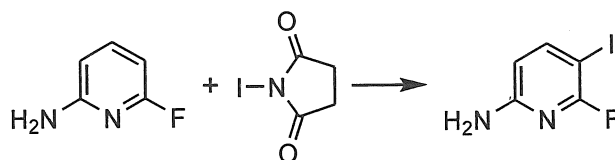
Hợp chất trung gian 7: 4-amino-2-(2-(dimethylamino)etoxy)benzonitril

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 6 nhưng sử dụng hợp chất trung gian 4 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 7,23$ (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,23 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 1,64 m/z 206,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 8: 6-flo-5-iodopyridin-2-amin

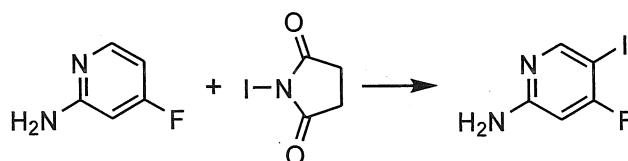


Dung dịch chứa hợp chất 6-flopyridin-2-amin (500mg, 4,46mmol) trong 6ml axit axetic, được cho thêm từ từ N-iodosuccinimit (1003,4mg, 4,46mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm khô trong chân không và làm trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Pha nước được chiết bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đến khi khô. Chất thô được tinh chế bằng cột sắc ký CombiFlash (Hexan/Etyl axetat) để thu được hợp chất trung gian mong muốn (698,9mg, 65,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 7,74$ (t, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,19 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,09 m/z 438,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 9: 4-flo-5-iodopyridin-2-amin



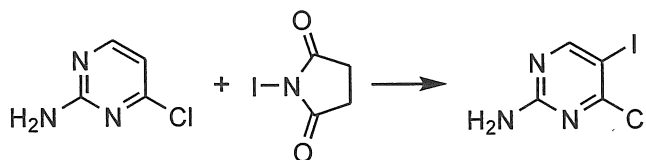
Hợp chất 4-flopyridin-2-amin (1000mg, 8,92mmol) được hòa tan trong 10ml

axetonitril khan. *N*-iodosuccinimit (2207,5mg, 9,81mmol) và 0,34ml axit trifloaxetic được cho thêm từ từ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký CombiFlash (Hexan/Etyl axetat). Chất rắn được rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất trung gian mong muốn (1550mg, 73%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,18 (d, 1H), 6,71 (bs, 2H), 6,40 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 1,94 m/z 238,9 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 10: 4-clo-5-iodopyrimidin-2-amin



Dung dịch chứa hợp chất 4-clopyrimidin-2-amin (1000mg, 7,72mmol) trong 10ml DMF khan, được cho thêm từ từ *N*-iodosuccinimit (3473mg, 15,44mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên nước lạnh (50ml) và chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước, pentan và làm khô trong chân không. Chất rắn được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường để thu được hợp chất trung gian mong muốn (1235mg, 62%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,46 (s, 1H), 7,26 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,93 m/z 256,0 (MH⁺).

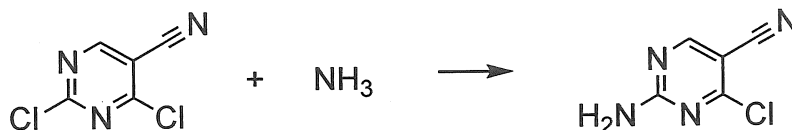
Hợp chất trung gian 11 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên đây, nhưng sử dụng hợp chất *N*-bromosuccinimit.

Hợp chất trung gian 11: 5-bromo-4-clopyrimidin-2-amin

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,41 (s, 1H), 7,34 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,87 m/z 209,8 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 12: 2-amino-4-clopyrimidin-5-carbonitril

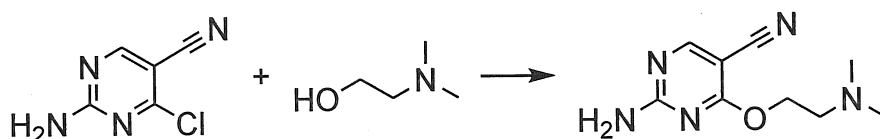


Dung dịch chứa hợp chất 2,4-diclopyrimidin-5-carbonitril (500mg, 2,87mmol) trong 5ml etanol, được cho thêm dung dịch amoniac 2M trong etanol (5ml, 10,06mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất kết tủa tạo thành được lọc và rửa bằng etanol để thu được 320mg 360mg (72%) hợp chất 2-amino-4-clopyrimidin-5-carbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 8,68 (s, 1H), 8,24 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,41 m/z: 154,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 13: 2-amino-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-5-carbonitril

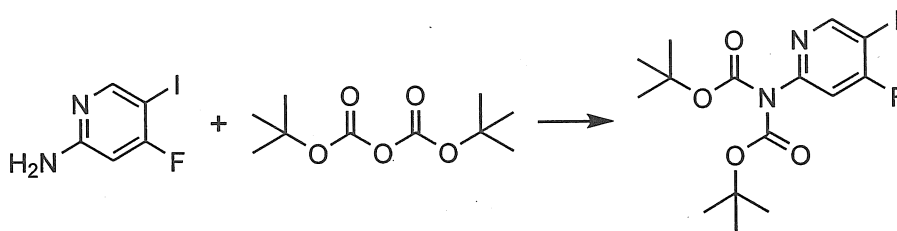


Dung dịch chứa hợp chất 2-(dimethylamino)ethan-1-ol (0,486ml, 4,85mmol) trong 8ml THF khan, được cho thêm dung dịch kali bis(trimetylsilyl) amit 1M trong THF (6,47ml, 6,47mmol) và 2-amino-4-clopyrimidin-5-carbonitril (500mg, 3,23mmol) được hòa tan trong THF khan (5ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô đến khi khô để thu được 360mg (53%) hợp chất 2-amino-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-5-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 8,44 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 4,43 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,20 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 1,43 m/z: 208,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 14: tert-butyl N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(4-fluoro-5-iodopyridin-2-yl)carbamate

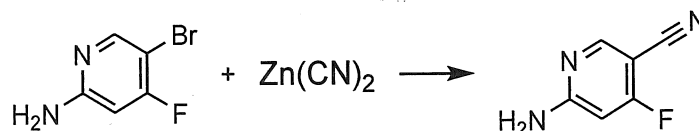


Trong bình đáy tròn chứa hợp chất 4-fluoro-5-iodopyridin-2-amin (1500mg, 6,30mmol) trong 15ml THF, được cho thêm triethylamin (2,6ml, 18,91mmol), DMAP (84,7mg, 0,69mmol) và di-tert-butyl decacbonat (3438,8mg, 15,76mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong ba giờ. Hỗn hợp tạo thành được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký CombiFlash (Hexan/Etyl axetat). Chất rắn được rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất trung gian mong muốn (1400mg, 50%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,79 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 1,40 (s, 18H).

HPLC-MS: Rt 3,39 m/z 439,1 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 15: 6-amino-4-flonicotinonitril



Hợp chất 5-bromo-4-flopyridin-2-amin (400mg, 2,10mmol), kẽm xyanua (257mg, 2,19mmol), Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (Pd₂(dba)₃) (96mg, 0,105mmol) và 1,1'-Feroxendiyl-bis(diphenylphosphin) (dppf) (116mg, 0,21mmol) trong DMF khô (8ml) được loại khí. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng EtOAc (4 lần), các lớp EtOAc kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng Hexan/EtOAc (theo tỷ lệ 3/1) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất 6-amino-4-flonicotinonitril (192mg, hiệu suất 67%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,39 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,31 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 1,39 m/z 138,0 (MH⁺).

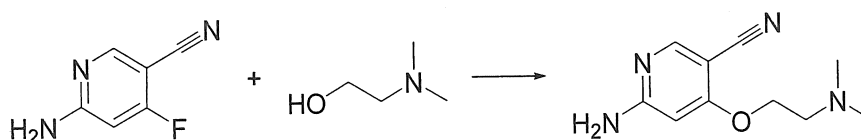
Hợp chất trung gian 16 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên đây, nhưng sử dụng hợp chất 5-bromo-6-flopyridin-2-amin.

Hợp chất trung gian 16: 6-amino-2-flonicotinonitril

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,82 (t, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,38 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt 1,51 m/z 138,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 17: 6-amino-4-(2-(dimethylamino)etoxy)nicotinonitril



Dung dịch chứa dung dịch kali bis(trimetylsilyl) amit 1M trong THF (4,00ml, 4,00mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa 2-(dimethylamino)etan-1-ol (0,20ml, 2,00mmol) trong THF khô (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 phút, 6-amino-4-flonicotinonitril (250mg, 1,82mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch NH_4Cl bão hòa và EtOAc, chiết bằng EtOAc(3×), các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM/MeOH (theo tỷ lệ 93/7) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất 6-amino-4-(2-(dimethylamino)etoxy)nicotinonitril (211,3mg, hiệu suất 56,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,13 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,11 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,22 (s, 6H).

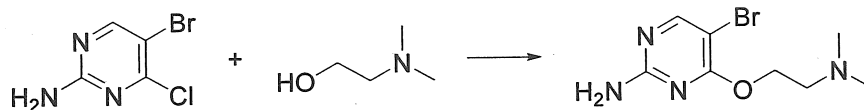
HPLC-MS: Rt 1,48 m/z 207,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 18 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên đây, nhưng sử dụng hợp chất 6-amino-2-flonicotinonitril.

Hợp chất trung gian 18: 6-amino-2-(2-(dimethylamino)etoxy)nicotinonitril

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,59 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,05 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,20 (s, 6H).

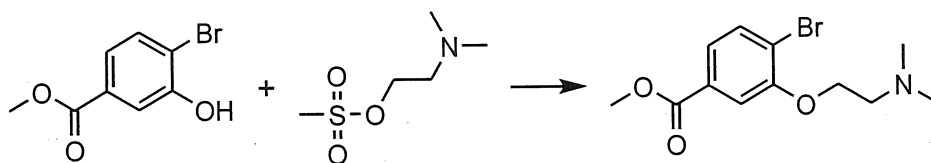
HPLC-MS: Rt 1,58 m/z 207,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 19: 5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-amin

Dung dịch chứa dung dịch kali bis(trimetylsilyl) amit 1M trong THF (6,33ml, 6,33mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa 2-(dimethylamino)etan-1-ol (0,32ml, 3,15mmol) trong THF khô (12ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 phút, 5-bromo-4-clopyrimidin-2-amin (600mg, 2,87mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch NH_4Cl bão hòa và EtOAc, chiết bằng EtOAc (3×), các lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng DCM/MeOH (theo tỷ lệ 93/7) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất 5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-amin (533mg, hiệu suất 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,09 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,21 (s, 6H).

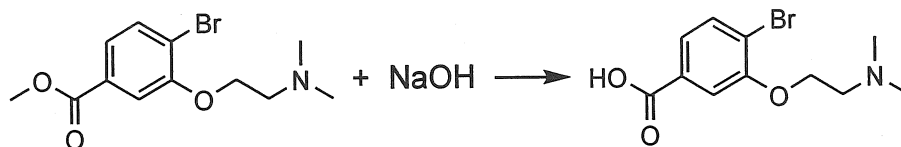
HPLC-MS: Rt 1,78 m/z 262,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 20: metyl 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzoat

Hợp chất metyl 2-bromophenol-5-carboxylat (1000mg, 4,33mmol), xesi cacbonat (2115,2mg, 6,49mmol) và 2-(dimethylamino)etyl metansulfonat (1457,4mg, 4,33mmol) trong 30ml 1,4-dioxan khô được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Dioxan được loại bỏ trong chân không và NaHCO_3 bão hòa được thêm vào. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan và pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng cột sắc ký CombiFlash (DCM/MeOH) để thu được 958,5mg (73,3%) hợp chất metyl 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzoat.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,25 (s, 6H).

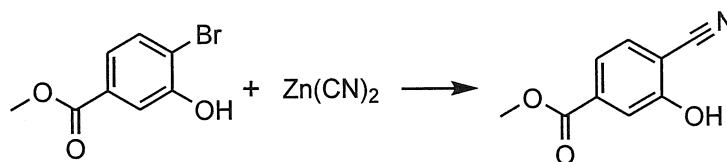
HPLC-MS: Rt 2,63 m/z 304,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 21: axit 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzoic

Hợp chất methyl 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzoat (405mg, 1,34mmol) được hòa tan trong 10ml THF và 8ml metanol và 6,7ml (6,7mmol) NaOH 1M được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và pha nước được axit hóa bằng HCl 1M đến độ pH=4. Lỏng nước được cô đến khi khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong DCM/MeOH 20% và được lọc. Phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dẫn xuất axit (366,9mg, 95,02%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,71 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,59 (s, 6H).

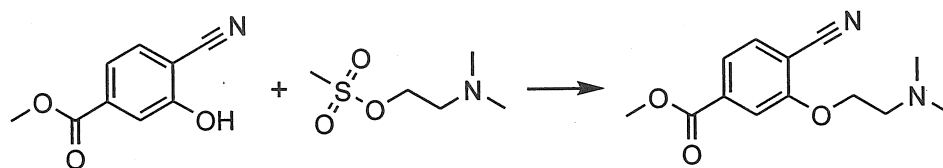
HPLC-MS: Rt 1,39 m/z 288,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 22: methyl 4-xyano-3-hydroxybenzoat

Hợp chất methyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (200mg, 0,87mmol), kẽm xyanua (112mg, 0,95mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (42mg, 0,05mmol) được tạo huyền phù trong dimetylformamit khan (2ml) trong ống được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ và khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, rửa giải bằng etyl axetat và phần nước lọc được rửa bằng H₂O và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khi khô. Chất rắn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường để thu được hợp chất methyl 4-xyano-3-hydroxybenzoat dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (120mg, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11,58 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,86 (s, 3H).

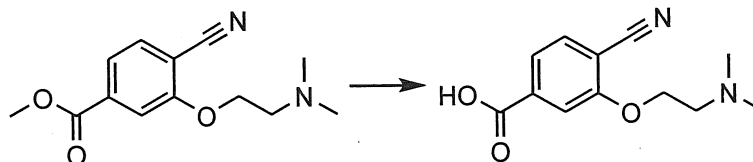
HPLC-MS: Rt 1,26 m/z 178,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 23: metyl 4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất metyl 4-xyano-3-hydroxybenzoat (200mg, 1,13mmol) và xesi cacbonat (551mg, 1,69mmol) trong 7ml 1,4-dioxan khô được cho thêm 2-(dimetylamino)etyl metansulfonat (377mg, 2,26mmol). Huyền phù này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ 100°C trong ống được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, và phần cặn được phân bố giữa diclometan và NaHCO₃ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường để thu được metyl 4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (260mg, 93%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,89 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,24 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,19 m/z 249,2 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 24: axit 4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzoic

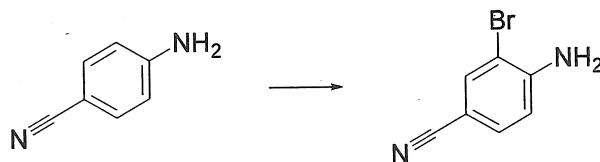
Dung dịch chứa hợp chất metyl 4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzoat (1020mg, 4,11mmol) trong tetrahydrofuran (20ml), được cho thêm dung dịch NaOH 1M (12,32ml, 12,32mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NaOH 0,1M (5ml) và tetrahydrofuran được làm bay hơi. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến mức 3 và làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong diclometan-MeOH (theo tỷ lệ 8:2) và được lọc. Phần nước lọc được làm bay hơi đến khi khô và chất rắn tạo thành được rửa bằng dietyl ete-metanol (theo tỷ lệ 4:1) để thu được axit 4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (860mg, 88%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,86 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, 1H),

4,52 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,67 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 1,16 m/z 235,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 25: 4-amino-3-bromobenzonitril



Dung dịch chứa hợp chất 4-aminobenzonitril (1500mg, 12,70mmol) trong DMF (15ml) được cho thêm NBS (2757mg, 15,49mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng cách sắc ký pha thường thu được hợp chất 4-amino-3-bromobenzonitril (1726mg, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,82 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,36 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,08 m/z: 198,94 (MH^+).

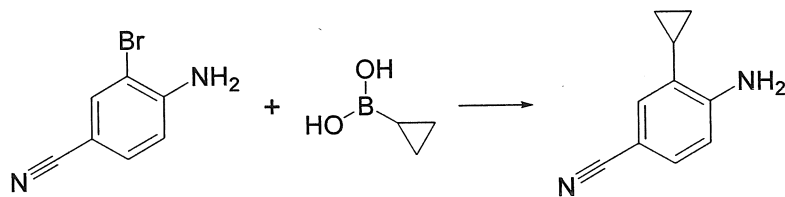
Hợp chất trung gian 26: 4-amino-3-clobenzonitril

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 25 nhưng sử dụng hợp chất N-closucxinimit trong ACN ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,69 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,42 (s, 2H).

HPLC-MS: 2,01 m/z 152,9 Rt (MH^+).

Hợp chất trung gian 27: 4-amino-3-xyclopropylbenzonitril



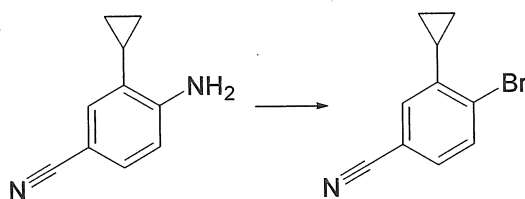
Dung dịch chứa 600mg (3,05mmol) hợp chất 4-amino-3-bromobenzonitril, axit xyclopropylboronic (523mg, 6,09mmol), paladi(II)axetat (68,4mg, 0,3mmol),

tricyclohexylphosphin (170,8mg, 0,61mmol) và kali phosphat (1939mg, 9,14mmol) trong 17ml toluen và 1,7ml H₂O được loại khí bằng N₂ và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa giải bằng EtOAc và phần nước lọc được rửa bằng NaOH 1M, NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường (Hexan/Etyl Axetat) để thu được hợp chất 4-amino-3-xyclopropylbenzonitril (350mg, 72%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 7,27 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,04 (s, 2H), 1,62 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,52 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,19 m/z: 159,06 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 28: 4-bromo-3-xyclopropylbenzonitril

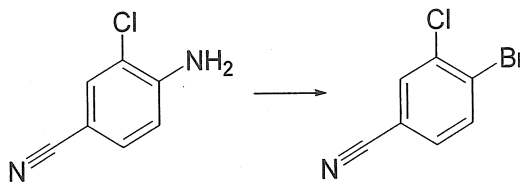


Dung dịch chứa hợp chất 4-amino-3-xyclopropylbenzonitril (350mg, 2,21mmol) trong axetonitril khan (10ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm nhỏ giọt isopentyl nitrit (0,414ml, 3,10mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và đồng (II) bromua (622mg, 2,79mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và HCl (1M). Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường (Hexan/EtOAc) để thu được hợp chất 4-bromo-3-xyclopropylbenzonitril (410mg, 82%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 7,81 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,04 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,01 m/z: 222,10 (MH⁺).

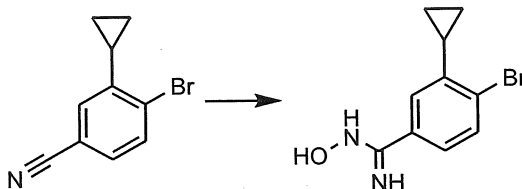
Hợp chất trung gian 29: 4-bromo-3-clobenzonitril



Dung dịch chứa hợp chất 4-amino-3-clobenzonitril (750mg, 4,92mmol) trong axetonitril khan (25ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm nhỏ giọt isopentyl nitrit (0,92ml, 6,88mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và đồng (II) bromua (1383mg, 6,19mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và HCl (1M). Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường (Hexan/EtOAc) để thu được hợp chất 4-bromo-3-clobenzonitril (800mg, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,26 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 30: 4-bromo-3-xyclopropyl-N-hydroxybenzimidamit



Ông được bít kín chứa 4-bromo-3-xyclopropylbenzonitril (850,6mg, 3,83mmol), hydroxylamin hydroclorua (478mg, 6,89mmol) trong 15ml etanol, được cho thêm trietylamin (0,959ml, 6,89mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được nghiền thành bột trong nước trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được lọc và làm khô để thu được chất rắn màu trắng (764,6mg, 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,69 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,26 m/z: 255,02 (MH^+).

Hợp chất trung gian 31: (Z)-4-bromo-3-flo-N'-hydroxybenzimidamit

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 30 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-3-flobenzonitril làm hợp

chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 9,89$ (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,97 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,88 m/z 232,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 32: 4-bromo-3-clo-N-hydroxybenzimidamit

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 30 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-3-clobenzonitril làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 9,90$ (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 5,98 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,08 m/z 250,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 33: 4-bromo-N-hydroxy-3-(triflometyl)benzimidamit

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 30 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-3-(triflometyl)benzonitril làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 9,97$ (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 6,08 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,24 m/z 282,9 (MH^+).

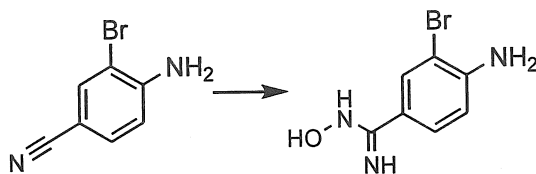
Hợp chất trung gian 34: (Z)-4-bromo-N'-hydroxy-3-metoxybenzimidamit

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 30 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-3-metoxybenzonitril làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 9,75$ (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,83 m/z 246,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 35: 4-amino-3-bromo-N-hydroxybenzimidamit

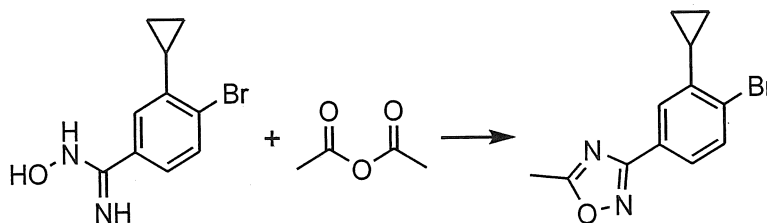


Hợp chất 4-amino-3-bromobenzonitril (1000mg, 5,08mmol) và natri cacbonat (349mg, 3,3mmol) trong etanol/nước (4,5ml/1,6ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Sau đó, hydroxylamin hydroclorua (423mg, 6,09mmol) đã hòa tan trong 1,6ml nước được cho thêm nhỏ giọt từ từ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và cô đến khi khô. Chất thô của phản ứng được phân bố giữa EtOAc/H₂O và lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô này được nghiền thành bột trong Et₂O lạnh để thu được hợp chất 4-amino-3-bromo-N-hydroxybenzimidamit (500mg, 43%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 9,36 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,51 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,23 m/z: 229,9 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 36: 3-(4-bromo-3-xyclopropylphenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol



Dung dịch chứa 500mg (2mmol) hợp chất 4-bromo-3-xyclopropyl-N-hydroxybenzimidamit trong 1,4ml anhydrit axetic được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước lạnh và được lọc. Chất thô được tinh chế bằng cột sắc ký CombiFlash (Hexan/Etyl Axetat) để thu được hợp chất trung gian mong muốn (336,5mg, 61,5%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 7,78 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,24 m/z: 279,03 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 37: 3-(4-bromo-3-flophenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 36 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-3-flo-N-hydroxybenzimidamit làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 7,92 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 2,68 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,89 m/z 256,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 38: 3-(4-bromo-3-clophenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 36 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-3-clo-N-hydroxybenzimidamit làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 8,11 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 2,68 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,13 m/z 274,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 39: 3-(4-bromo-3-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 36 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-N-hydroxy-3-(triflometyl)benzimidamit làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 8,27 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 2,70 (s, 3H).

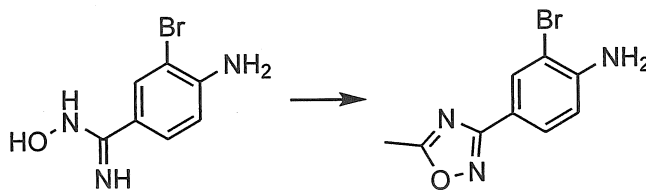
HPLC-MS: Rt 3,14 m/z 306,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 40: 3-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 36 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-N-hydroxy-3-metoxybenzimidamit làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 7,78 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

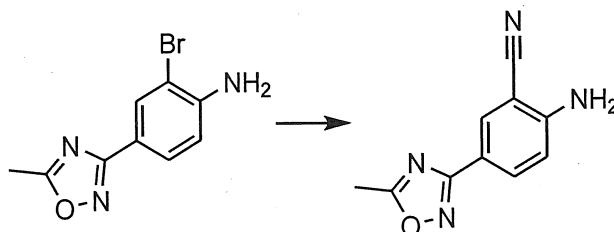
HPLC-MS: Rt 2,76 m/z 269,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 41: 2-bromo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)anilin

Dung dịch chứa hợp chất 4-amino-3-bromo-N-hydroxybenzimidamit (490mg, 2,13mmol) trong dimetylsulfoxit khan (3ml) được cho thêm etyl axetat (0,312ml, 3,19mmol) và NaOH dạng bột (127mg, 3,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cho thêm vào nước lạnh (30ml) và chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường (Hexan/EtOAc) để thu được hợp chất 2-bromo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)anilin (362mg, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,90 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,31 m/z 255,9 (MH^+).

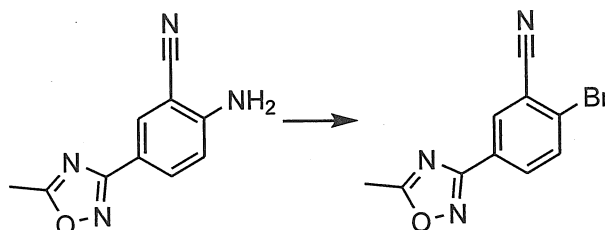
Hợp chất trung gian 42: 2-amino-5-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzonitril

Hợp chất 2-bromo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)anilin (950mg, 3,74mmol), kẽm xyanua (307mg, 2,62mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (171mg, 0,19mmol), bột kẽm (171mg, 3,74mmol), dppf (207mg, 0,37mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril khan (15ml) trong ống được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ và khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 24 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit, rửa giải bằng EtOAc và phần nước lọc được rửa bằng NH_4OH (dung dịch)/ NH_4Cl (bão hòa) (theo tỷ lệ 1:1) và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và làm bay hơi đến khi khô. Chất rắn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường để thu được hợp chất 2-amino-5-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzonitril dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (320mg, 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 7,92$ (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,73 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,93 m/z 201,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 43: 2-bromo-5-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzonitril



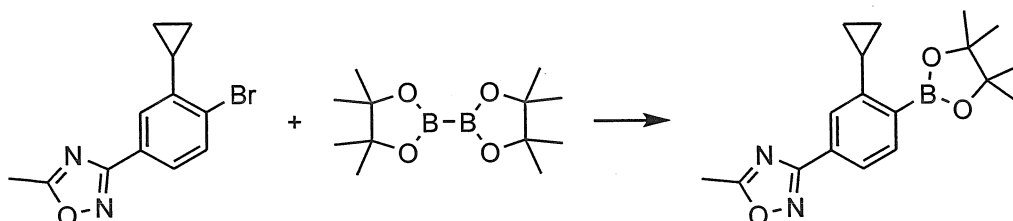
Dung dịch chứa hợp chất 2-amino-5-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzonitril (936mg, 4,68mmol) trong axetonitril khan (30ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm nhỏ giọt isopentyl nitrit (0,875ml, 6,55mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và đồng (II) bromua (1315mg, 5,89mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và HCl (1M). Lóp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha thường (Hexan/EtOAc) để thu được hợp chất 2-bromo-5-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzonitril (710mg, 57%).

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 36 nhưng sử dụng hợp chất 4-bromo-3-xyano-N-hydroxybenzimidamit làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 8,42$ (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 2,69 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,59 m/z 265,9 (MH^+).

Hợp chất trung gian 44: 3-(3-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol



Dung dịch chứa hợp chất 3-(4-bromo-3-cyclopropylphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (553mg, 1,98mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (602,0mg, 2,37mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) (80,7mg, 0,10mmol), và kali axetat (581,6mg, 5,93mmol) trong dioxan (7ml) được loại khí bằng N₂. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ 90°C, hỗn hợp này được lọc qua xelit và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng H₂O hai lần. Hỗn hợp tạo thành được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô để thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (hexan:etyl axetat) và làm bay hơi để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (540,2mg, 83,6%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 7,75 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,16 (d, 1H), 1,02 (q, 2H), 0,69 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,46 m/z 327,1 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 45: 3-(3-flo-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 44 nhưng sử dụng tiền chất 37 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 7,84 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

HPLC-MS: Rt 1,13 m/z 223,1 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 46: 3-(3-clo-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 44 nhưng sử dụng tiền chất 38 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 7,96 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

HPLC-MS: Rt 3,19 m/z 321,1 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 47: 5-methyl-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 44 nhưng sử dụng tiền chất 39 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 8,27$ (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

HPLC-MS: Rt 3,41 m/z 355,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 48: 3-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 44 nhưng sử dụng tiền chất 40 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 7,69$ (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

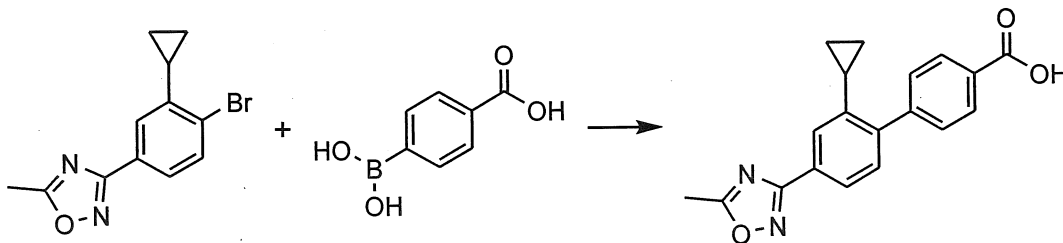
HPLC-MS: Rt 1,83 m/z 235,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 49: 5-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 44 nhưng sử dụng tiền chất 43 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 8,32$ (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Hợp chất trung gian 50: axit 2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic



Trong ống được bịt kín, trộn lẫn hợp chất 3-(4-bromo-3-xyclopropylphenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol (441mg, 1,58mmol), axit 4-boronobenzoic (262,2mg, 1,58mmol), natri cacbonat (703,4mg, 6,63mmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (27,4mg, 0,02mmol) trong 6ml DME và 1ml H_2O . Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 8 giờ. Hỗn hợp

này được tôi bằng HCl 1M đến độ pH=2-3. Dung dịch được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng Na₂SO₄ và etyl axetat được loại bỏ trong chân không. Chất rắn tạo thành được tinh chế bằng cột sắc ký CombiFlash (DCM/MeOH) để thu được hợp chất mong muốn (315,8mg, 62,4%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 13,05 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,83 m/z 321,17 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 51: axit 2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 50 nhưng sử dụng tiền chất 37 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 13,12 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,74 (d, 2H), 2,69 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,68 m/z 299,0 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 52: axit 2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 50 nhưng sử dụng tiền chất 38 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 13,13 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,64 (m, 3H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,76 m/z 315,0 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 53: axit 4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 50 nhưng sử dụng tiền chất 39 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 13,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,86 m/z 349,0 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 54: axit 2'-metoxy-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 50 nhưng sử dụng tiền chất 40 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,91 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,63 m/z 311,0 (MH^+).

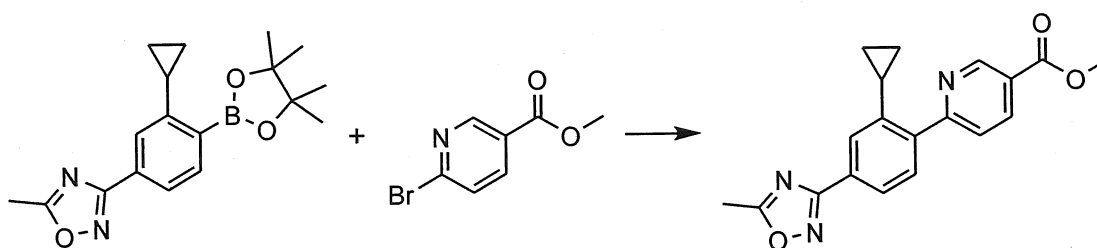
Hợp chất trung gian 55: axit 2'-xyano-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 50 nhưng sử dụng tiền chất 43 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,22 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,61 m/z 306,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 56: metyl 6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinat



Dung dịch chứa hợp chất 3-(3-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol (544,7mg, 1,67mmol), metyl 6-bromonicotinat (431,8mg, 2,00mmol) và [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclo paladi(II) (81,6mg, 0,10mmol) trong 12,5ml dioxan được cho thêm Cs_2CO_3 2M (2,5ml, 5,00mmol). Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C . Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô để thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (hexan:etyl axetat) và làm bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn.

dưới dạng chất rắn màu trắng (407,2mg, 72,7%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 9,21 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 0,94 – 0,87 (m, 2H), 0,66 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,84 m/z 336,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 57: metyl 6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinat

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 56 nhưng sử dụng tiền chất 45 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 9,24 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,81 m/z 314,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 58: metyl 6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinat

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 56 nhưng sử dụng tiền chất 46 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 9,22 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,81 m/z 330,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 59: metyl 6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinat

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 56 nhưng sử dụng tiền chất 47 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 9,17 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,88 m/z 364,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 60: metyl 6-(2-metoxi-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinat

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 56 nhưng sử dụng tiền chất 48 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9,18$ (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,66 m/z 326,0 (MH^+).

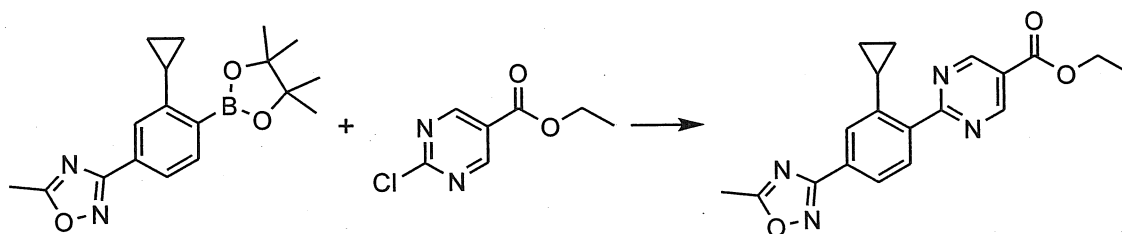
Hợp chất trung gian 61: methyl 6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinat

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 56 nhưng sử dụng tiền chất 49 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9,25$ (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,53 m/z 321,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 62: etyl 2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxylat



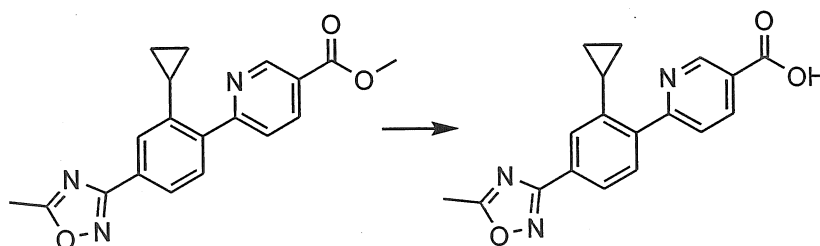
Trong ống được bịt kín, trộn lẫn 541,5mg (1,66mmol) hợp chất 3-(3-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol, etyl 2-clopyrimidin-5-carboxylat (404,1mg, 2,16mmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (81,6mg, 0,09mmol), kali phosphat (1060,7mg, 4,99mmol) trong 15ml DME khan và 3ml H_2O . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa giải bằng EtOAc và phần nước lọc được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cột sắc ký nhanh (Hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất etyl 2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxylat

(278,6mg, 47,9%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,38 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,41 (q, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (ddd, 1H), 1,37 (t, 3H), 0,96 – 0,87 (m, 2H), 0,64 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,01 m/z 351,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 63: axit 6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinic

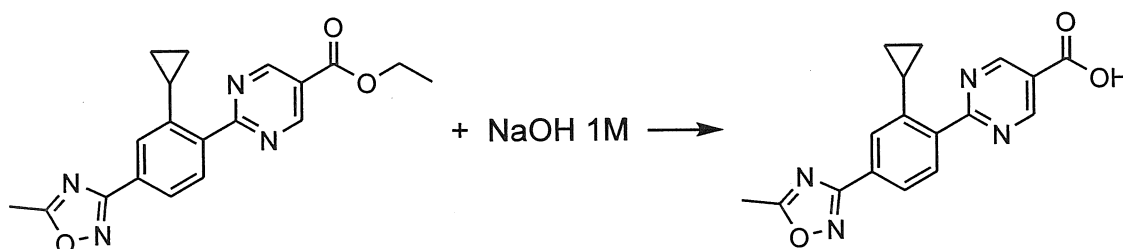


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 56, metyl 6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinat, (325,3mg, 0,97mmol) trong THF (4ml) được cho thêm NaOH 1M (4,8ml, 4,80mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi, và giá trị độ pH được điều chỉnh đến 2,0 bằng cách cho thêm HCl 1M. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước và pentan (284,6mg, 91,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,49 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,14 (ddd, 1H), 0,95 – 0,87 (m, 2H), 0,67 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,63 m/z 322,1 (MH^+).

Hợp chất trung gian 64: axit 2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxylic



Dung dịch chứa hợp chất etyl 2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxylat (276,8mg, 0,79mmol) trong 6ml THF và 2ml

MeOH được cho thêm 4ml (3,99mmol) NaOH 1M. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Pha nước được làm trung hòa bằng HCl 4M và axit hóa đến độ pH=2 bằng HCl 1M. Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng nước và pentan (218mg, 85,6%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,88 (s, 1H), 9,36 (s, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (ddd, 1H), 0,95 – 0,87 (m, 2H), 0,64 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,54 m/z: 323,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 65: axit 6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 63 nhưng sử dụng tiền chất 57 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,56 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,53 m/z 300,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 66: axit 6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 63 nhưng sử dụng tiền chất 58 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,59 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,56 m/z 316,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 67: axit 6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 63 nhưng sử dụng tiền chất 59 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,60 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,40 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,68 m/z 350,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 68: axit 6-(2-metoxi-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 63 nhưng sử dụng tiền chất 60 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 13,43$ (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,48 m/z 312,0 (MH^+).

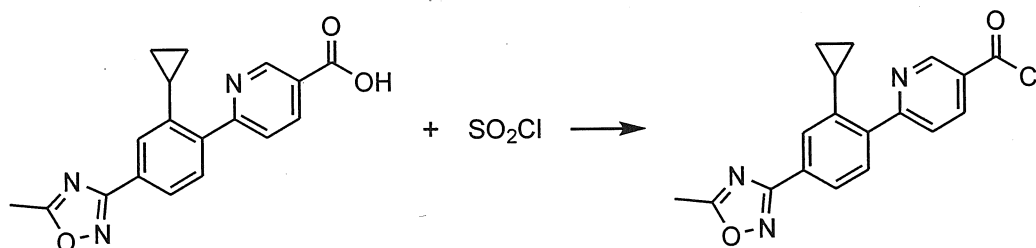
Hợp chất trung gian 69: axit 6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinic

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 63 nhưng sử dụng tiền chất 61 làm hợp chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 9,21$ (dd, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,41 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 1,46 m/z 307,0 (MH^+).

Hợp chất trung gian 70: 6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinoyl clorua



Hợp chất trung gian 63, axit 6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinic (385,6mg, 1,12mmol) được tạo huyền phù trong 2,6ml (35,64mmol) thionyl clorua và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong ba giờ. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 71: 2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-

yl)phenyl)pyrimidin-5-cacbonyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 64 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 72: 2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 51 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 73: 2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 52 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 74: 4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 53 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 75: 2'-metoxy-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 54 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 76: 2'-xyano-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 55 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn

được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 77: 6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinoyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 65 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 78: 6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinoyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 66 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 79: 6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinoyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 67 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

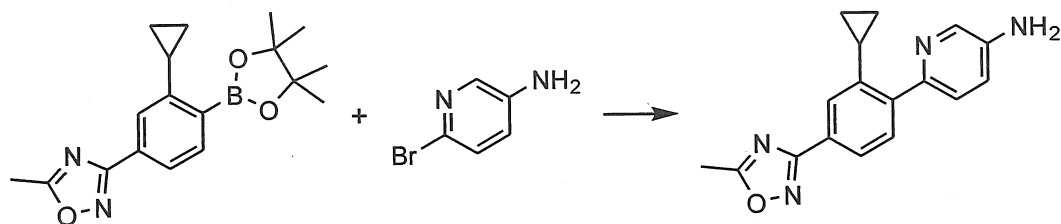
Hợp chất trung gian 80: 6-(2-metoxi-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinoyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 68 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 81: 6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinoyl clorua

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 70 nhưng sử dụng tiền chất 69 làm hợp chất ban đầu. Chất rắn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 82: 6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-

yl)phenyl)pyridin-3-amin

Dung dịch chứa 541,49mg (1,66mmol) hợp chất 3-(3-cyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol, 6-bromopyridin-3-amin (288,2mg, 1,66mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (81,6mg, 0,09mmol) và kali phosphat (707,2, 3,33mmol) trong 15ml DME và 2,5ml H₂O được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần nước lọc được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa hai lần. Các lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cột sắc ký nhanh (Hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất trung gian là amin (279,5mg, 57,6%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22 (tt, 1H), 0,95 – 0,87 (m, 2H), 0,68 – 0,61 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,24 m/z 293,1 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 83: 6-(2-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-amin

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 82 nhưng sử dụng tiền chất 45 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,11 (dd, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,73 (s, 2H), 2,68 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,81 m/z 499,1 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 84: 6-(2-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-amin

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 82 nhưng sử dụng tiền chất 46 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,06 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd,

¹H), 7,76 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,68 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,23 m/z 287,0 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 85: 6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-amin

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 82 nhưng sử dụng tiền chất 47 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,38 m/z 321,1 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 86: 6-(2-metoxi-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-amin

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 82 nhưng sử dụng tiền chất 48 làm hợp chất ban đầu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,05 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,04 m/z 283,0 (MH⁺).

Hợp chất trung gian 87: 2-(5-aminopyridin-2-yl)-5-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzonitril

Thu được hợp chất này bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả trong phần hợp chất trung gian 82 nhưng sử dụng tiền chất 49 làm hợp chất ban đầu.

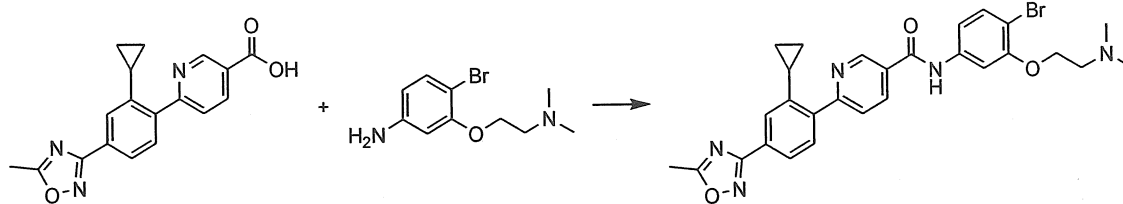
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 8,32 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 5,87 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,06 m/z 278,0 (MH⁺).

Các ví dụ

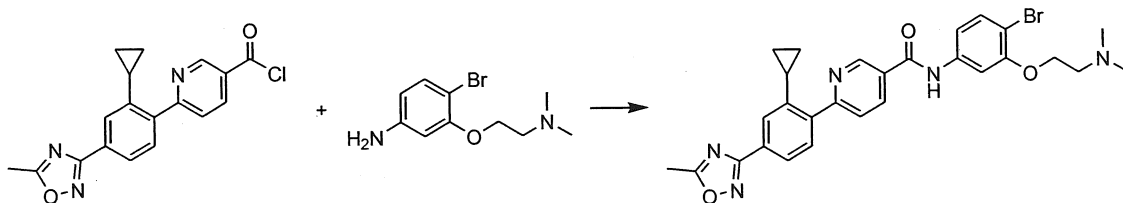
Ví dụ 1: N-(4-bromo-3-(2-(dimetylamin)etoxi)phenyl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

(Ví dụ của quy trình chung A theo Sơ đồ 6)



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 63, axit 6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinic (109,3mg, 0,34mmol) trong DMF khan (1,7ml) được cho thêm HATU (141,6mg, 0,37mmol) và DIPEA (0,13ml, 0,75mmol). Sau khi phản ứng được khuấy ở nhiệt độ RT trong môi trường N₂ trong 15 phút, 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)anilin (105,3mg, 0,41mmol) được thêm vào và phản ứng được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng NaHCO₃ bão hòa và etyl axetat hai lần. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (diclometan:metanol 10%) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (95,4mg, 49,9%).

Quy trình chung B theo Sơ đồ 6



Dung dịch chứa hợp chất 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)anilin (64,8mg, 0,25mmol) và *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (1,5mg, 0,01mmol) trong CH₃CN khan được cho thêm triethylamin (104,1μl, 0,75mmol). Sau khi phản ứng được khuấy ở nhiệt độ RT trong môi trường N₂ trong 15 phút, 6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinoyl clorua (84,6mg, 0,25mmol) được cho thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, và phản ứng được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng NaHCO₃ bão hòa và etyl axetat hai lần. Pha hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (diclometan:metanol 10%) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (84,5mg, 60,3%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,61 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,56 (d,

1H), 7,40 (dd, 1H), 4,14 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,18 (ddd, 1H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), 0,69 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,99 m/z 563,1 (MH⁺).

Hợp chất theo các ví dụ từ 2 đến 6 sau đây được tổng hợp theo quy trình chung A đã mô tả đối với ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit carboxylic và amit thơm tương ứng.

Ví dụ 2: N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(2-fluoro-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,62 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,03 (dd, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 4,12 (t, 2H), 2,72 (d, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,96 m/z 541,9 (MH⁺).

Ví dụ 3: N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(2-chloro-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,65 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,98 m/z 557,9 (MH⁺).

Ví dụ 4: N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,65 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 4,13 (t, 2H), 2,72 (m, 5H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,04 m/z 591,9 (MH⁺).

Ví dụ 5: N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-6-(2-methoxy-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,58 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (d,

1H), 7,38 (dd, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,86 m/z 554,0 (MH⁺).

Ví dụ 6: N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,67 (s, 1H), 9,29 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 4,14 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,81 m/z 549,0 (MH⁺).

Hợp chất theo các ví dụ từ 7 đến 64 sau đây được tổng hợp theo quy trình chung B đã mô tả đối với ví dụ 1 bằng cách sử dụng clorua axit carboxylic và amit thơm tương ứng.

Ví dụ 7: N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,86 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,17 (dd, 1H), 0,92 (d, 2H), 0,69 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,76 m/z 509,1 (MH⁺).

Ví dụ 8: N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,85 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt m/z 2,73 m/z 487,0 (MH⁺).

Ví dụ 9: 6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,93 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,45 (dd,

1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,74 m/z 503,0 (MH⁺).

Ví du 10: N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,93 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,83 m/z 537,0 (MH⁺).

Ví du 11: N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,81 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 3H), 7,53 (dd, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,72 (m, 5H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,61 m/z 499,0 (MH⁺).

Ví du 12: N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,90 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,51 m/z 494,1 (MH⁺).

Ví du 13: N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 2,84 (d, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,65 – 2,59 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,67 (q, 2H), 10,74 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 0,95 – 0,91 (m, 2H), 0,67 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,89 m/z 564,0 (MH⁺).

Ví du 14: N-(4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)phenyl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,00 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 7,93 (dd, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,65 – 2,59 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,67 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,74 m/z 510,0 (MH⁺).

Ví du 15: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,02 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,91 (td, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,29 m/z 564,0 (MH⁺).

Ví du 16: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,06 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 4,28 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,11 m/z 540,0 (MH⁺).

Ví du 17: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,06 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 4,28 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,24 m/z 557,9 (MH⁺).

Ví du 18: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,07 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,34 (d,

1H), 8,13 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 4,27 (t, 2H), 2,73 (m, 5H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,28 m/z 592,0 (MH⁺).

Ví du 19: N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-metoxy-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,70 (dd, 4H), 7,55 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,04 m/z 554,0 (MH⁺).

Ví du 20: N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyano-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,12 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 4,27 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,93 m/z 549,0 (MH⁺).

Ví du 21: N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,34 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,91 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,04 m/z 509,3 (MH⁺).

Ví du 22: N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (d, 3H), 7,91 (dd, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 4,33 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,88 m/z 487,1 (MH⁺).

Ví du 23: 2'-clo-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-

metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,38 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (d, 4H), 8,05 (d, 1H), 7,66 (m, 3H), 4,34 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,99 m/z 503,0 (MH^+).

Ví du 24: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,41 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 4,39 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,36 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,04 m/z 537,1 (MH^+).

Ví du 25: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-metoxy-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,31 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,69 (dd, 4H), 7,55 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,26 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,81 m/z 499,1 (MH^+).

Ví du 26: 2'-xyano-N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 4,35 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,71 m/z 494,0 (MH^+).

Ví du 27: N-(5-bromo-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 10,72 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,92 (ddd, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,73 (q,

2H).

HPLC-MS: Rt 3,51 m/z 563,9 (MH⁺).

Ví du 28: N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,75 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,24 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,31 m/z 541,9 (MH⁺).

Ví du 29: N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,77 (s, 1H), 8,10 (m, 3H), 8,03 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (m, 3H), 4,47 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,25 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,44 m/z 557,8 (MH⁺).

Ví du 30: N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,10 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,61 (t, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 1,91 (ddd, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,74 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,21 m/z 509,0 (MH⁺).

Ví du 31: N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (t, 3H), 4,54 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,67 (d, 2H), 2,24 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,03 m/z 487,0 (MH⁺).

Ví du 32: 2'-clo-N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-

metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,12 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,09 (m, 4H), 7,92 (d, 1H), 7,67 (d, 3H), 4,54 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,24 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,14 m/z 503,0 (MH^+).

Ví du 33: N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-**xylopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,12 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 4,51 (t, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,91 (td, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,99 m/z 565,0 (MH^+).

Ví du 34: N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,15 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,21 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,81 m/z 542,9 (MH^+).

Ví du 35: N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,66 (m, 3H), 4,51 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,94 m/z 558,8 (MH^+).

Ví du 36: N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-**xylopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,56 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,83 m/z 510,3 (MH^+).

Ví du 37: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,56 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 4,52 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,20 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,68 m/z 488,0 (MH^+).

Ví du 38: 2'-clo-N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 8,97 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,67 (m, 3H), 4,61 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,37 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,78 m/z 504,0 (MH^+).

Ví du 39: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,29 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,18 (td, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,68 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,91 m/z 564,1 (MH^+).

Ví du 40: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,31 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (t, 2H), 7,90 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,88 m/z 542,8 (MH^+).

Ví du 41: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,33 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,28 (t,

2H), 2,76 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,89 m/z 558,9 (MH⁺).

Ví du 42: N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,34 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,39 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,98 m/z 593,0 (MH⁺).

Ví du 43: N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,25 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,09 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,76 m/z 554,9 (MH⁺).

Ví du 44: N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,41 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,62 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,71 m/z 549,9 (MH⁺).

Ví du 45: N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,60 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,18 (ddd, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,69 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,70 m/z 510,1 (MH⁺).

Ví du 46: N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-

metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,62 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,64 m/z 488,0 (MH^+).

Ví du 47: 6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,64 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,10 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,69 m/z 504,0 (MH^+).

Ví du 48: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,65 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,26 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,74 m/z 538,1 (MH^+).

Ví du 49: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,55 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,56 m/z 500,0 (MH^+).

Ví du 50: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,70 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,45 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,49 m/z 495,0 (MH⁺).

Ví du 51: N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 10,99 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,18 (m, 1H), 0,92 (d, 2H), 0,69 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,18 m/z 564,9 (MH⁺).

Ví du 52: N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,00 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,03 (dd, 3H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (d, 2H), 2,25 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,13 m/z 542,9 (MH⁺).

Ví du 53: N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,03 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,24 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 3,16 m/z 558,8 (MH⁺).

Ví du 54: N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 11,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,69 (s, 5H), 2,26 (s, 6H), 2,18 (s, 1H), 0,92 (d, 2H), 0,69 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,88 m/z 510,0 (MH⁺).

Ví du 55: N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 11,32$ (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,23 (dd, 2H), 8,02 (dd, 2H), 7,91 (d, 2H), 4,54 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (d, 2H), 2,24 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,83 m/z 488,0 (MH^+).

Ví du 56: 6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 11,36$ (s, 2H), 9,21 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,92 (t, 2H), 7,85 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,25 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,84 m/z 504,0 (MH^+).

Ví du 57: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 11,36$ (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 4,51 (t, 2H), 2,75 – 2,64 (m, [5H(2H+3H)]), 2,24 (s, 1H), 2,17 (dd, 1H), 0,92 (d, 2H), 0,69 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,66 m/z 565,9 (MH^+).

Ví du 58: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 11,38$ (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,01 (ddd, 2H), 7,91 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,20 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,61 m/z 543,9 (MH^+).

Ví du 59: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 11,38$ (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,22 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,64 m/z 559,8 (MH^+).

Ví du 60: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,74 (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 2,71 – 2,65 (m, 5H (2H+3H)), 2,22 (s, 6H), 2,17 (ddd, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,72 – 0,66 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,46 m/z 511,1 (MH^+).

Ví du 61: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,67 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,02 (td, 2H), 7,92 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,39 m/z 489,0 (MH^+).

Ví du 62: 6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)nicotinamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,73 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,53 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,22 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,43 m/z 505,0 (MH^+).

Ví du 63: N-(5-bromo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,49 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (q, 2H), 7,67 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,63 (td, 1H), 2,28 (s, 6H), 0,98 – 0,88 (m, 2H), 0,66 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,89 m/z 565,0 (MH^+).

Ví du 64: N-(5-xyano-4-(2-(dimetylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

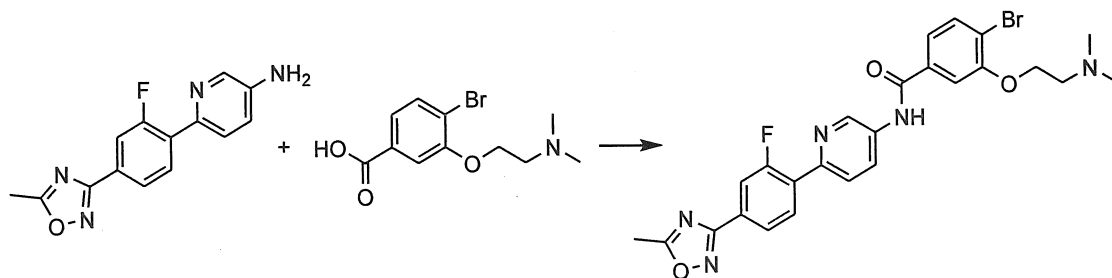
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6): δ = 11,78 (s, 1H), 9,44 (s, 2H), 8,71 (s,

¹H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (q, 2H), 7,67 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,63 (td, 1H), 2,27 (s, 6H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,66 (q, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,67 m/z 511,0 (MH⁺).

Ví dụ 65: 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamidit

(Ví dụ của quy trình chung theo Sơ đồ 7b)



Dung dịch chứa axit 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzoic (80mg, 0,29mmol), HATU (124,1mg, 0,32mmol) và DIPEA (0,11ml, 0,65mmol) trong 0,5ml DMF khan, được cho thêm nhỏ giọt 6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-amin (85,3mg, 0,29mmol) trong 1,0ml DMF khan. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa hai lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô đặc. Chất thô được tinh chế bằng cột sắc ký CombiFlash (DCM/MeOH) để thu được hợp chất 4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamidit (91,4mg, 57,1%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,82 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,96 (t, 2H), 7,86 (dd, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,63 (d, 2H), 2,95 (d, 6H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,98 m/z 542,0 (MH⁺).

Thu được hợp chất theo các ví dụ từ 66 đến 76 theo quy trình như được thể hiện trong ví dụ 65 bắt đầu từ axit carboxylic và amin tương ứng.

Ví dụ 66: 4-bromo-N-(6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamidit

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 10,62$ (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 3H), 4,45 – 4,39 (m, 2H), 2,68 (s, 5H), 2,65 (s, 6H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 0,92 (d, 2H), 0,67 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,99 m/z 564,0 (MH^+).

Ví du 67: 4-bromo-N-(6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 10,72$ (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,71 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,01 m/z: 557,9 (MH^+).

Ví du 68: 4-bromo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-N-(6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 10,76$ (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,36 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,06 m/z: 592,0 (MH^+).

Ví du 69: 4-bromo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-N-(6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 10,62$ (s, 1H), 9,05 (m, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,00 (dd, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,83 (s, 5H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,84 m/z 553,9 (MH^+).

Ví du 70: 4-bromo-N-(6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 10,75$ (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,84 m/z: 548,9 (MH^+).

Ví du 71: 4-xyano-N-(6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 10,75$ (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 0,92 (q, 2H), 0,72 – 0,63 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,74 m/z 509,1 (MH^+).

Ví du 72: 4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-N-(6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 11,15$ (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,96 (t, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,73 (m, 2H), 3,64 (d, 2H), 2,92 (d, 6H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,71 m/z 487,1 (MH^+).

Ví du 73: N-(6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 11,11$ (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,72 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,93 (d, 6H), 2,70 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,74 m/z: 503,1 (MH^+).

Ví du 74: 4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-N-(6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): $\delta = 10,82$ (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,53 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,81 m/z: 537,1 (MH^+).

Ví du 75: 4-xyano-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-N-(6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): δ = 10,73 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,69 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,96 (m, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,40 (s, 6H).

HPLC-MS: Rt 2,59 m/z 499,0 (MH^+).

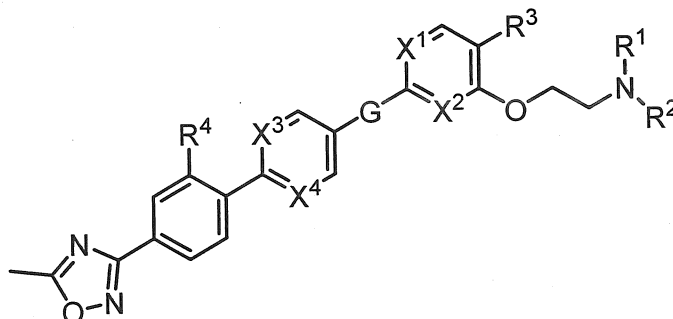
Ví du 76: 4-xyano-N-(6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): δ = 10,89 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,03 (t, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,72 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,56 m/z 494,0 (MH^+).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

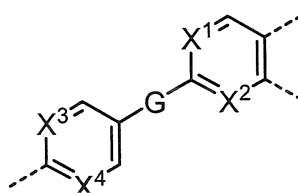
trong đó:

- G là nhóm được chọn từ:
 - a) -C(O)NH-,
 - b) --NHC(O)-,
- X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là nguyên tử N hoặc nhóm C- R^5 ,
- R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:
 - a) nguyên tử hydro,
 - b) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ -N(R^6) R^7 , -OR⁶, nguyên tử halogen và C_3 - C_6 xycloalkyl,
 - c) C_3 - C_6 xycloalkyl,
- hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng có từ bốn đến sáu cạnh, chứa thêm nguyên tử khác loại thứ hai được chọn từ N và O;
- R^3 là nhóm được chọn từ:
 - a) nhóm xyano, và
 - b) nguyên tử halogen,
- R^4 là nhóm được chọn từ:
 - a) nguyên tử halogen,
 - b) nhóm C_3 - C_4 xycloalkyl,
 - c) nhóm C_1 - C_3 alkoxy,

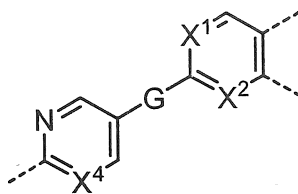
- d) nhóm C_1-C_3 haloalkyl,
- e) nhóm xyano,
- R^5 là nhóm được chọn từ:
 - a) nguyên tử hydro,
 - b) C_1-C_3 alkyl,
 - c) nguyên tử halogen,
- R^6 và R^7 độc lập là nhóm được chọn từ:
 - a) C_1-C_3 alkyl,
 - b) nguyên tử hydro,

với điều kiện là ít nhất một trong số các nhóm X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là nguyên tử N, và các muối được dụng của nó.

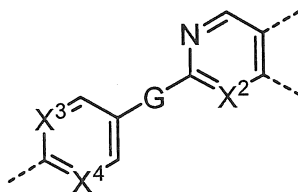
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là R^2 nhóm methyl.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó G là $-C(O)NH$ trong đó nhóm cacbonyl được liên kết với vòng chứa nhóm X^3 và X^4 và nhóm amin được liên kết với vòng chứa nhóm X^1 và X^2 .
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^3 là nhóm xyano.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^4 được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_3-C_4 xycloalkyl.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^4 được chọn từ nguyên tử clo, nguyên tử flo và nhóm xyclopropyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó nhân có công thức:



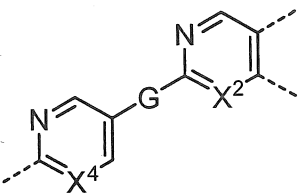
được chọn từ các công thức:



trong đó X^3 là N và X^1, X^2, X^4 và G là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3;



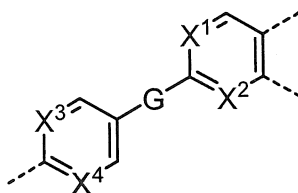
trong đó X^1 là N và X^2, X^3, X^4 và G là như được xác định trong điểm bất kỳ



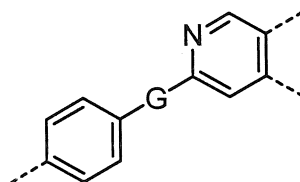
trong số các điểm 1 và 3; và

trong đó X^1 và X^3 là N và X^2, X^4 và G là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó nhân có công thức:

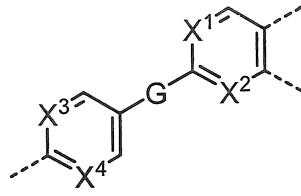


là công thức:

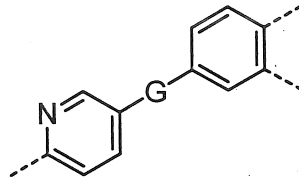


trong đó G là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó nhân có công thức:

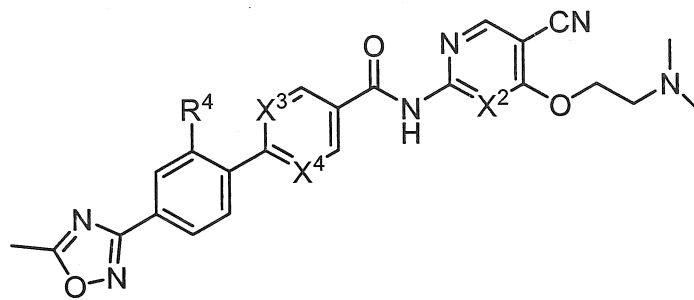


là công thức:

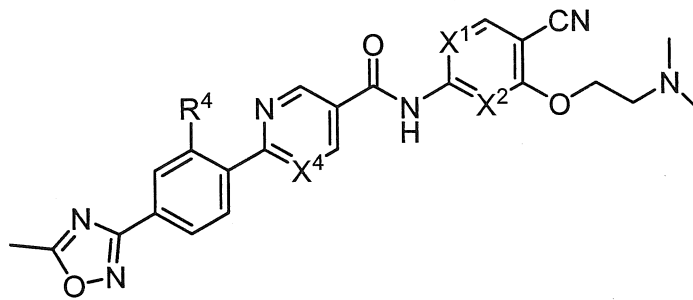


trong đó G là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3.

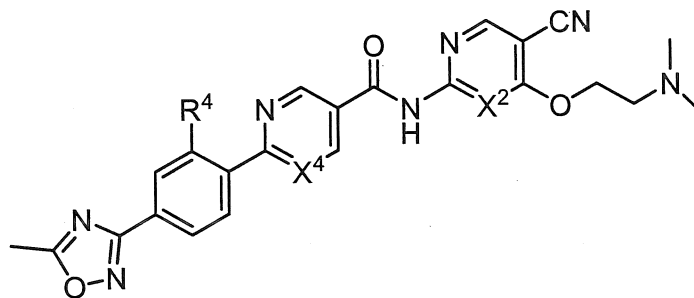
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức trong số các công thức (Ia), (Ib) và (Ic) sau đây



(Ia),



(Ib) và



(Ic)

trong đó R⁴ là nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm xyclopropyl.

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

- N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- 6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)nicotinamit
- N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
- N-(4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit
- N-(4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)phenyl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-

1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-metoxy-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyano-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
2'-clo-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-metoxy-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
2'-xyano-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

2'-clo-N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-clo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-xyclopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-2'-flo-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

2'-clo-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-

metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)nicotinamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-bromo-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-6-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)nicotinamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit
N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)nicotinamit

6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyrimidin-2-yl)nicotinamit

N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

N-(5-xyano-4-(2-(dimethylamino)etoxy)pyridin-2-yl)-2-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyrimidin-5-carboxamit

4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamit

4-bromo-N-(6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamit

4-bromo-N-(6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamit

4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamit

4-bromo-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamit

4-bromo-N-(6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamit

4-xyano-N-(6-(2-xyclopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamit

4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamit

N-(6-(2-clo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)benzamit

4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamit

4-xyano-3-(2-(dimethylamino)etoxy)-N-(6-(2-metoxy-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)benzamit

4-xyano-N-(6-(2-xyano-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pyridin-3-yl)-

3-(2-(dimethylamino)ethoxy)benzamid.

12. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

13. Sản phẩm kết hợp chứa hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và chất điều trị được chọn từ các dược chất hóa liệu pháp được chọn từ vincristin, daunorubixin, xytarabin, 6-mercaptopurin, methotrexat, xyclophosphamid, prednison, dexametason, nelarabin, và một hoặc nhiều chất điều trị miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm các kháng thể kháng PD1, các kháng thể kháng PDL1 và các kháng thể kháng CTLA4, như ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 và MDX-1105.

1/1

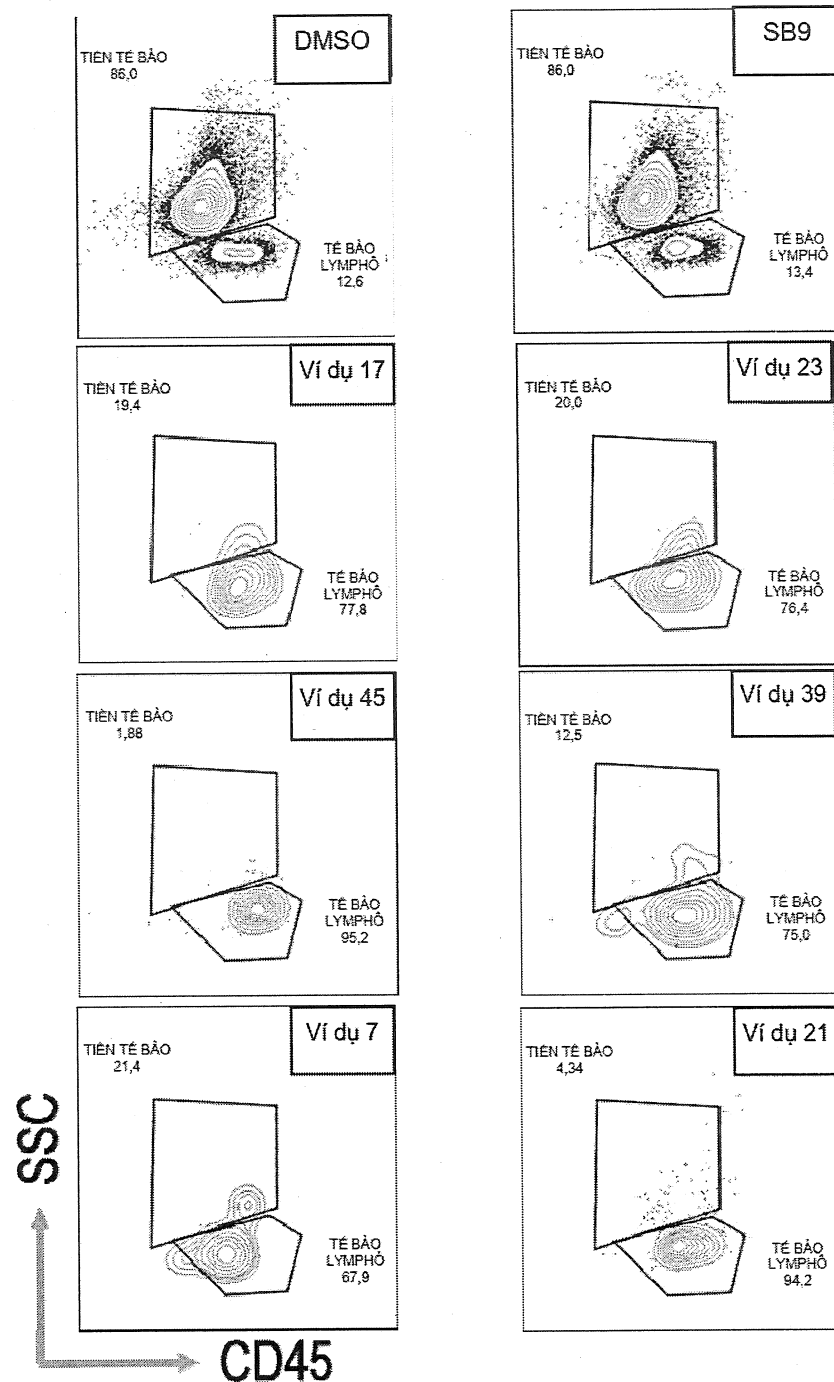


Fig.1. Biểu đồ tần suất của phép đo đếm tế bào theo dòng thể hiện tính chọn lọc của một số hợp chất.

Chú thích: Tiền tế bào (các tế bào bạch cầu), Tế bào lymphô (các tế bào khỏe mạnh).

Chữ số: tỷ lệ % tế bào còn sống. SSC: ánh sáng tán xạ bên, CD45: protein tyrosin phosphatase liên kết với thụ thể được biểu hiện trên tất cả các bạch cầu.