



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

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

(11)



1-0052605

C07D 401/14; A61K 31/4985; A61P (13) B

35/00; A61P 35/02; C07D 241/20; C07D

(51)^{2020.01} 498/10; C07D 403/04; C07D 403/12;

C07D 471/10; C07D 491/107; A61K

31/497; C07D 401/04

(21) 1-2021-05657

(22) 02/03/2020

(86) PCT/CN2020/077391 02/03/2020

(87) WO2020/177653 10/09/2020

(30) 201910160960.7 04/03/2019 CN

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/03/2022 408A

(73) SUZHOU GENHOUSE PHARMACEUTICAL CO., LTD (CN)

Room 505, 507 Building D, 388 Ruoshui Road, Suzhou Industrial Park Suzhou,
Jiangsu 215000, China

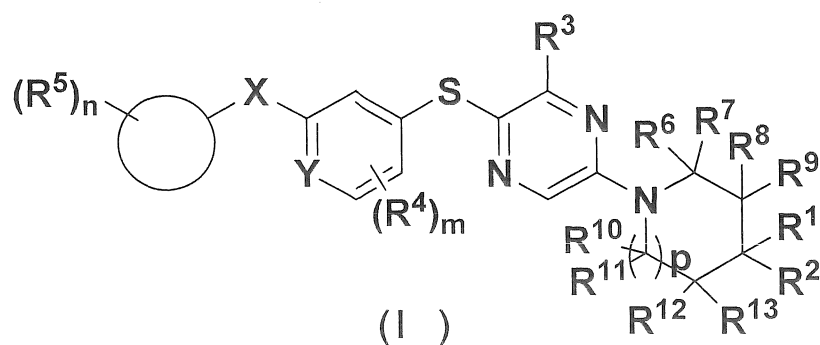
(72) SUN, Haifeng (CN); WANG, Kuifeng (CN); ZHANG, Tao (CN); MA, Mengnan
(CN); LU, Jinchang (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRAZIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-05657

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrazin và hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, solvat, tiền dược chất hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó. Cấu trúc của hợp chất có công thức (I) như dưới đây. Sáng chế còn đề xuất dẫn xuất pyrazin mới có sự ức chế hoạt tính SHP2 rất tốt và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphataza.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc về lĩnh vực y học và đề cập đến dẫn xuất pyrazin, phương pháp điều chế dẫn xuất này và ứng dụng trong y học, cụ thể hơn, đề cập đến dẫn xuất pyrazin và ứng dụng của dẫn xuất này làm chất ức chế protein tyrosin phosphatase 2 (SHP2) trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt động SHP2 bất thường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein tyrosin phosphatase 2 (SHP2) thuộc họ protein tyrosin phosphatase, có liên quan đến việc điều hòa sự tăng sinh, sống sót, biệt hóa, di chuyển và chết tế bào theo chương trình của tế bào. Trong những năm gần đây, ngày càng nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng protein tyrosin phosphatase, chẳng hạn như SHP2, đóng vai trò quan trọng trong các khối u. Cụ thể là, với sự nghiên cứu ngày càng rõ ràng hơn về vai trò của SHP2 trong khối u, các nghiên cứu đã xác nhận rằng việc ức chế sự hoạt hóa bất thường của SHP2 đã trở thành chiến lược kháng khối u khả thi.

Trong số siêu họ protein tyrosin phosphatase, SHP2 là gen tiền ung thư thực chất đầu tiên đóng vai trò quan trọng trong các con đường truyền tín hiệu khác nhau bao gồm chuyển hóa, biệt hóa, tăng sinh, di chuyển và sống sót. SHP2 điều hòa protein kinase hoạt hóa Ras-mitogen, chất tải nạp tín hiệu Janus kinase và chất hoạt hóa phiên mã (JAK-STAT) hoặc phosphoinositid 3-kinase-AKT và các con đường truyền tín hiệu của yếu tố hạt nhân κ B (NF- κ B); SHP2 cũng đóng vai trò làm chất điều hòa chính của protein-1 chết tế bào theo chương trình (PD-1), các con đường truyền tín hiệu điểm kiểm tra miễn dịch của chất làm suy giảm u lympho B và T (BTLA) và có thể liên quan đến quá trình ức chế miễn dịch khối u; ngoài ra, SHP2 hiếm khi bị đột biến ở các khối u rắn, trong khi nó được biểu hiện quá mức trong bệnh ung thư đầu và cổ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư vú, ung thư gan, ung thư dạ dày và ung thư tuyến giáp.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng việc sử dụng kết hợp chất ức chế SHP2 và chất ức chế u lympho kinase thoái biến (ALK) có thể điều trị cho các bệnh nhân kháng chất ức chế ALK thế hệ 1 hoặc 2 và không đáp ứng với chất ức chế ALK thế hệ 3. Việc sử dụng kết hợp chất ức chế SHP2 và protein kinase hoạt hóa mitogen (MEK) hoặc chất ức chế protein kinase serin/threonin (BRAF) có thể điều trị cho bệnh nhân có KRAS

hoặc thể đột biến protein kinaza serin/threonin (BRAF) kháng lại protein kinaza hoạt hóa mitogen hoặc chất ức chế protein kinaza serin/threonin. Chất ức chế SHP2 có thể kích thích sự biểu hiện quá mức của thụ thể estrogen α ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư vú thể ba âm tính và được kết hợp với điều trị nội tiết là sự lựa chọn điều trị tiềm năng đối với bệnh ung thư vú thể ba âm tính. SHP2 cũng có thể ảnh hưởng đến sự tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu, có liên quan mật thiết đến sự phát triển và tiến triển của chứng xơ vữa động mạch. Do đó, SHP2 là mục tiêu được chú ý với triển vọng ứng dụng rộng rãi.

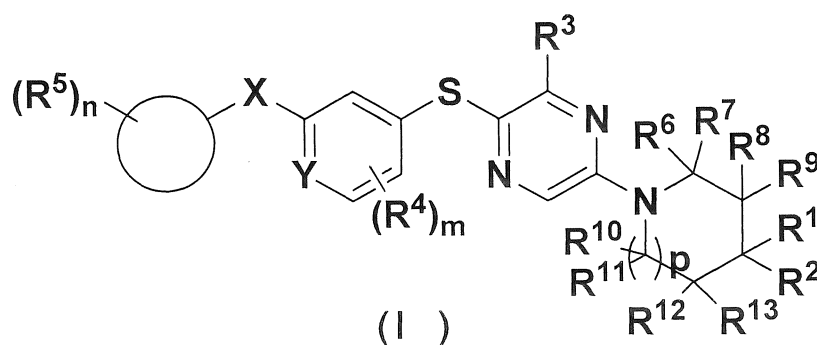
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Vì cho tới nay, chưa có thuốc nào dành cho protein tyrosin phosphatase được bán trên thị trường và các hợp chất trong tài liệu kỹ thuật đã biết có hoạt tính ức chế SHP2 kém (ví dụ, WO2016/203406A1); nên mục đích của sáng chế này là đề xuất dẫn xuất pyrazin mới có hoạt tính ức chế SHP2 rất tốt và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphatase.

Các kế hoạch sử dụng để giải quyết vấn đề

Để giải quyết vấn đề kỹ thuật nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) này có cấu trúc:



trong đó:

mỗi R^1 và R^2 là giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₃-C₁₂

xycloalkyloxy, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; hoặc xycloalkyl hoặc heteroxyclyl no hoặc không no có từ 3 đến 8 cạnh được tạo thành bởi R¹ và R², tùy ý, xycloalkyl hoặc heteroxyclyl no hoặc không no có từ 3 đến 8 cạnh này được thế bằng từ 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, NO₂, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R³ được chọn từ H, D, -NH₂;

X được chọn từ các liên kết hóa học, -NH-, -CONH-;

Y được chọn từ N hoặc CR⁰, trong đó R⁰ được chọn từ H, D, -OH, -CN, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkylamino, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₁-C₁₀ alkylamino được halogen hóa, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl hoặc heteroaryl này tùy ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này được chọn từ S, O, N hoặc NH;

mỗi R⁴ là giống hoặc khác nhau, và mỗi R⁴ được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, -CONHR¹⁴, hoặc -NHCOR¹⁵, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó mỗi R¹⁴ và R¹⁵ tùy ý được chọn độc lập từ C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; nhóm thế này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, các phần tử thế trên tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl;

 được chọn từ C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C₄-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, spiroxyclyl hoặc xyclyl có cầu nối C₆-C₁₄, spiroheteroxyclyl hoặc heteroxyclyl có cầu nối C₆-C₁₄; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, spiroheteroxyclyl hoặc heteroxyclyl có cầu nối C₆-C₁₄ này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm tùy ý từ N, NH, O, S, C

(O), S (O);

mỗi R^5 là giống hoặc khác nhau, và mỗi R^5 được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, -NH₂, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, nhóm thế này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, hydroxy-C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh; hoặc vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh được tạo thành bởi hai R^5 liền kề bất kỳ, tùy ý, vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkylamino, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₁-C₁₀ alkylamino được halogen hóa, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₃-C₁₂ xycloalkyloxy, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, nhóm thế này được chọn từ một hoặc nhiều nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, hydroxy-C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc C₆-C₁₀ aryl.

m là 0, 1, 2, hoặc 3;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

p là 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm, chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó.

Sáng chế còn đề xuất dạng bào chế được, chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó hoặc được phẩm như được mô tả trên đây, dạng bào

chế này là bất kỳ trong số các dạng viên nén, viên nang, thuốc tiêm, hạt, bột, thuốc đạn, viên tròn, kem, bột nhão, gel, dạng phân tán, dung dịch dùng đường miệng, dạng xông, hỗn dịch, huyền phù khô, miếng dán, hoặc kem lỏng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó như được mô tả trên đây, hoặc dược phẩm trên đây, hoặc dạng bào chế được như được mô tả trên đây, mà được sử dụng trong việc ngăn ngừa và điều trị các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphataza.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc dược phẩm, hoặc dạng bào chế được được mô tả trên đây để sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphataza.

Sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, như được mô tả trên đây, hoặc dược phẩm như được mô tả trên đây, hoặc dạng bào chế được như được mô tả trên đây trong việc sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphataza.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphataza, bao gồm các bước: cho bệnh nhân cần sử dụng dùng lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị của bất kỳ trong số hợp chất có công thức (I) được mô tả trên đây hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc dược phẩm nêu trên, hoặc dạng bào chế được nêu trên.

Sáng chế còn đề xuất dạng tổ hợp được chứa hợp chất có công thức (I) được mô tả trên đây hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc tổ hợp được nêu trên, hoặc dạng bào chế được nêu trên, và ít nhất một chất trị liệu bổ sung.

Lợi ích đạt được của sáng chế

Dẫn xuất pyrazin mới theo sáng chế này có hoạt tính ức chế SHP2 vượt trội, với

Mô tả chi tiết sáng chế

(I)

Y được chọn từ N hoặc CR⁰, trong đó R⁰ được chọn từ H, D, -OH, -CN, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkylamino, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, C₁-C₁₀ alkylamino được halogen hóa, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl hoặc heteroaryl này tùy ý

chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này được chọn từ S, O, N hoặc NH;

mỗi R^4 là giống hoặc khác nhau, và mỗi R^4 được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, -CONHR¹⁴, hoặc -NHCOR¹⁵, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxycyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó mỗi R^{14} và R^{15} tùy ý được chọn độc lập từ C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; nhóm thế này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycyl có từ 3 đến 12 cạnh, các phần tử thế trên tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl;

 được chọn từ C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C₄-C₁₂ xycloalkyl, heteroxycyl có từ 3 đến 12 cạnh, spiroxycyl hoặc xycyl có cầu nối C₆-C₁₄, spiro heteroxycyl hoặc heteroxycyl có cầu nối C₆-C₁₄; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycyl có từ 3 đến 12 cạnh, spiroxycyl hoặc xycyl có cầu nối C₆-C₁₄ này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm tùy ý từ N, NH, O, S, C (O), S (O);

mỗi R^5 là giống hoặc khác nhau, và mỗi R^5 được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, aminoaxyl, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, -NH₂, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxycyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, nhóm thế này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxycyl có từ 3 đến 12 cạnh, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, hydroxy-C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆-C₁₀ aryl; hoặc vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh được tạo thành bởi hai R^5 liền kề bất kỳ, tùy ý, vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkylamino, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₁-C₁₀ alkylamino được halogen hóa, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN,

-COOH, -CHO, -OH, -NO₂, nhóm được thể hoặc không được thể trong số: -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₃-C₁₂ xycloalkyloxy, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, nhóm thể này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, hydroxy-C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc C₆-C₁₀ aryl.

m là 0, 1, 2, hoặc 3;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

p là 0, 1 hoặc 2.

Để mô tả sáng chế rõ ràng hơn, tất cả các thuật ngữ được bao gồm được định nghĩa như dưới đây:

Thuật ngữ "halogen" đề cập đến, flo, clo, brom hoặc iot, cụ thể là flo, clo hoặc brom, một mình hoặc kết hợp.

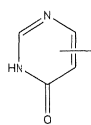
Thuật ngữ "C₁-C₁₀ alkyl" một mình hoặc kết hợp nghĩa là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no chứa từ 1 đến 10, cụ thể là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, 2-metyl-2-butyl, 3-metyl-2-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-1-butyl, n-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 3-metyl-3-pentyl, 2-metyl-3-pentyl, 2,3-dimetyl-2-butyl, 3,3-dimetyl-2-butyl và các nhóm tương tự. Tốt hơn là, "C₁-C₁₀ alkyl" là chất bất kỳ trong số metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, và tert-butyl. Tương tự, thuật ngữ "C₁₋₆ alkyl" một mình hoặc kết hợp nghĩa là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "C₁-C₁₀ alkoxy" là C₁-C₁₀ alkyl-O- một mình hoặc kết hợp, trong đó "C₁-C₁₀ alkyl" có nghĩa như được định nghĩa ở trên, mà bao gồm (nhưng không giới hạn) metoxy (-OCH₃), etoxy (-OCH₂CH₃), n-propoxy (-OCH₂CH₂CH₃), isopropoxy (-OCH(CH₃)₂), n-butoxy (-OCH₂CH₂CH₂CH₃), sec-butoxy (-OCH(CH₃)CH₂CH₃), isobutoxy(-OCH₂CH(CH₃)₂), tert-butoxy (-OC(CH₃)₃), n-pentyloxy (-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), neopentyloxy (-OCH₂C(CH₃)₃) và v.v.

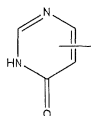
Thuật ngữ " C_3 - C_{12} xycloalkyl" đề cập đến xycloalkyl một vòng hoặc nhiều vòng no hoặc không no một phần có từ 3 đến 12, cụ thể là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, một mình hoặc kết hợp, bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_3 - C_{12} xycloalkyloxy" đề cập đến C_3 - C_{12} xycloalkyl-O-, một mình hoặc kết hợp, trong đó C_3 - C_{12} xycloalkyl như được xác định ở trên.

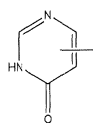
Thuật ngữ "heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh" đề cập đến nhóm dị vòng nhiều vòng hoặc vòng một vòng no hoặc không no một phần chứa từ 3 đến 12, cụ thể là từ 5 đến 12, cụ thể hơn là từ 5 đến 7 nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm, nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử khác loại chứa nhóm này được chọn từ nhóm bao gồm N, NH, O, C(O), S(O)_m (trong đó m là 0, 1 hoặc 2); nhóm dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh này bao gồm aziridinyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranly, 1,1-dioxothiomorpholinyl, butyrolactamyl, valerolactamyl, caprolactamyl, butyrolacton, valerolacton, caprolacton, suxinimit hoặc



v.v., tốt hơn là, nhóm dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh này bao gồm butyrolactamyl,



pyrrolidinyl, suxinimit hoặc , tốt hơn nữa là, nhóm dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh



này là .

Thuật ngữ "aryl" nghĩa là chất thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 cạnh ổn định bất kỳ, bao gồm phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, 2,3-dihydroindenyl hoặc biphenyl, và các nhóm tương tự. Hydro trên "aryl" là độc lập và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả trong sáng chế.

Thuật ngữ "heteroaryl" đề cập đến vòng thơm nơi mà nguyên tử cacbon trong vòng được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Vòng thơm này có thể là vòng một vòng có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng hai vòng có từ 7 đến 12 cạnh. Theo sáng chế, số các nguyên tử khác loại trong heteroaryl tốt hơn là 1, 2, 3 hoặc 4, chẳng hạn như thienyl, pyridyl, pyrimidinyl,

pyrazinyl, pyridazinyl, pyridin-2 (1*H*) -keto, pyridin-4 (1*H*) -keto, pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, naphtyl, benzothienyl, indolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, indolo[1,2-*a*]pyrazinyl, 4,7-diazaindol, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, isoxazolopyrimidinyl, imidazopyrazinyl, pyrazolopyrazin, pyrrolopyrazinyl, furanopyrazinyl, thienopyrazinyl, pyridopyrimidinon, benzoxazolyl hoặc benzothiazolyl, v.v. Nguyên tử hydro trên "heteroaryl" là độc lập và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả trong sáng chế.

Thuật ngữ "C₆₋₁₀ aryl" nghĩa là aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon, trong đó aryl được xác định như trên.

Thuật ngữ "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" đề cập đến vòng heteroaryl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại, trong đó vòng heteroaryl này được xác định như trên.

Thuật ngữ "heterocyclyl hoặc xycloalkyl no hoặc không no có từ 3 đến 8 cạnh" nghĩa là vòng một vòng no hoặc không no một phần hoặc xycloalkyl dung hợp có từ 3 đến 8, cụ thể là từ 3 đến 6, và cụ thể hơn là từ 5 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, v.v.; hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 8, cụ thể là từ 3 đến 6, cụ thể hơn là từ 5 đến 6 nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại, và nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại này được chọn từ nhóm bao gồm N, NH, O, S(O)_m (trong đó m là 0, 1, 2); ví dụ aziridinyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholinyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "-CONH-" đề cập đến -C(=O)-NH-, cụ thể hơn C(=O) được gắn vào  hoặc NH được gắn vào , tốt hơn là C(=O) được gắn vào .

Thuật ngữ "amino" nghĩa là nhóm amino bậc một (-NH₂), amino bậc hai (-NH-) hoặc amino bậc ba () , một mình hoặc kết hợp.

Thuật ngữ "C₁-C₁₀ alkylamino" là nhóm amino như được xác định trên đây, một mình hoặc kết hợp, trong đó nguyên tử hydro của nhóm amin được thế bằng ít nhất một

C₁-C₁₀ alkyl, trong đó "C₁-C₁₀ alkyl" như được xác định trên đây, và theo đó, "C₁-C₁₀ alkylamino" bao gồm metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, 2-butylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, 2-pentylamino, 3-pentylamino, 2-metyl-2-butylamino, 3-metyl-2-butylamino, 3-metyl-1-butylamino, 2-metyl-1-butylamino, n-hexylamino, 2-hexylamino, 3-hexylamino, 2-metyl-2-pentylamino, 3-metyl-2-pentylamino, 4-metyl-2-pentylamino, 3-metyl-3-pentylamino, 2-metyl-3-pentylamino, 2,3-dimetyl-2-butylamino, 3,3-dimetyl-2-butylamino và các nhóm tương tự. Cụ thể, "C₁-C₁₀ alkylamino" là metylamino, etylamino, isopropylamino, tert-butylamino, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "C₃-C₁₂ xycloalkylamino" nghĩa là nhóm amino như được xác định trên đây, một mình hoặc kết hợp, trong đó nguyên tử hydro của nhóm amino được thế bằng ít nhất một C₃-C₁₂ xycloalkyl, "C₃-C₁₂ xycloalkyl" như được xác định trên đây.

Thuật ngữ "chất đồng phân" bao gồm tất cả các dạng đồng phân bao gồm chất đồng phân đối hình, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến và chất đồng phân hình học (bao gồm các chất đồng phân cis-trans). Do đó, hỗn hợp của các chất đồng phân hóa học lập thể hoặc chất đồng phân đối hình, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân hình học (hoặc chất đồng phân cis-trans) riêng biệt của hợp chất được thiết kế theo sáng chế đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "muối dược dụng" nghĩa là hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng muối dược dụng của chúng, bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ. S. M. Berge mô tả muối dược dụng trong J. Pharmaceutical Sciences (Tập 66: trang 1-19, 1977). Theo sáng chế, muối cộng axit không độc dược dụng nghĩa là muối được tạo thành bởi hợp chất theo sáng chế với các axit vô cơ hoặc hữu cơ, các axit vô cơ hoặc hữu cơ này bao gồm nhưng không giới hạn axit clohydric, axit sunfuric, axit bromhydric, axit iothydric, axit phosphoric, axit nitric, axit percloric, axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, axit salixylic, axit suxinic, axit xitric, axit lactic, axit propionic, axit benzoic, axit p-toluensulfonic, axit malic, v.v. Muối cộng bazơ không độc dược dụng là muối được tạo thành bởi hợp chất theo sáng chế với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, bao gồm nhưng không giới hạn ở muối kim loại kiềm chẳng hạn như muối lithi, natri hoặc kali; muối kim loại kiềm thổ chẳng hạn như muối canxi hoặc magie; muối bazơ hữu cơ, chẳng hạn như muối amoni hoặc muối N⁺ (C₁₋₆ alkyl)₄ được tạo thành bởi sự kết hợp với bazơ hữu cơ chứa nhóm N, tốt hơn là lithi hydroxit,

natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, kali bicacbonat, magie cacbonat, canxi cacbonat, amoniac, trietylamin, tetrabutylamoni hydroxit và tương tự.

Thuật ngữ "solvat" đề cập đến thể liên hợp được tạo thành bởi một hoặc nhiều phân tử dung môi với hợp chất theo sáng chế. Dung môi tạo solvat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, tetrahydrofuran, N, N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, và các dung môi tương tự. "Muối được dụng" có thể được tổng hợp bằng các phương pháp hóa học thông thường.

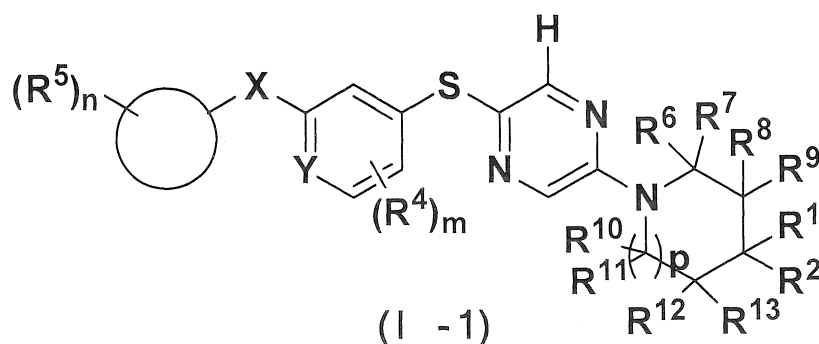
Thuật ngữ "este" đề cập đến các este hữu cơ, bao gồm monoeste, dieste, trieste, và phổ biến hơn là polyeste.

Thuật ngữ "tiền dược chất" đề cập đến các dẫn xuất hóa học của hợp chất theo sáng chế mà có thể được chuyển đổi thành hợp chất có công thức chung I bằng các phản ứng hóa học *in vivo*.

Thuật ngữ "dẫn xuất đồng vị" đề cập đến dẫn xuất đồng vị thu được bằng cách thay thế nguyên tử hydro trong công thức chung (I) bằng từ 1 đến 6 nguyên tử deuteri (D), hoặc dẫn xuất đồng vị thu được bằng cách thay thế nguyên tử cacbon trong công thức chung (I) bằng từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon 14 (^{14}C).

Các thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế như được định nghĩa trên đây. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể hiểu các thuật ngữ trên khi kết hợp với tài liệu kỹ thuật đã biết, và sau đây còn mô tả thêm các thuật ngữ dựa trên nội dung của sáng chế và định nghĩa của các thuật ngữ.

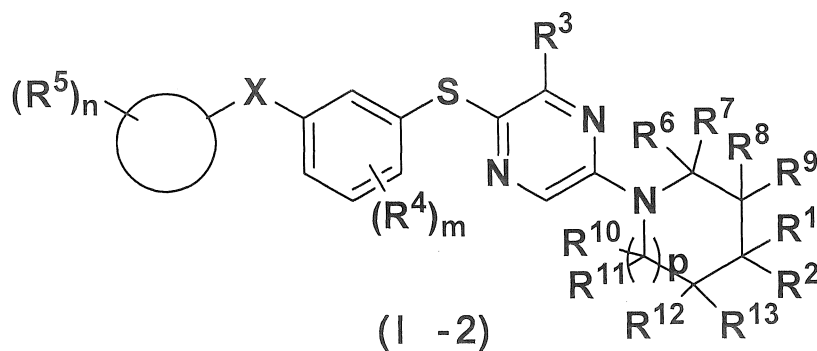
Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) nêu trên có cấu trúc được thể hiện bằng công thức (I-1) sau đây:



Trong đó, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , X, Y, m, n, p và

được xác định như được thể hiện trong phần định nghĩa về các nhóm trong hợp chất có công thức (I) nêu trên.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) nêu trên có cấu trúc như sau được thể hiện bằng công thức (I-2):



Trong đó, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , X , m , n , p và  được xác định như được thể hiện trong phần định nghĩa của các nhóm trong hợp chất có công thức (I).

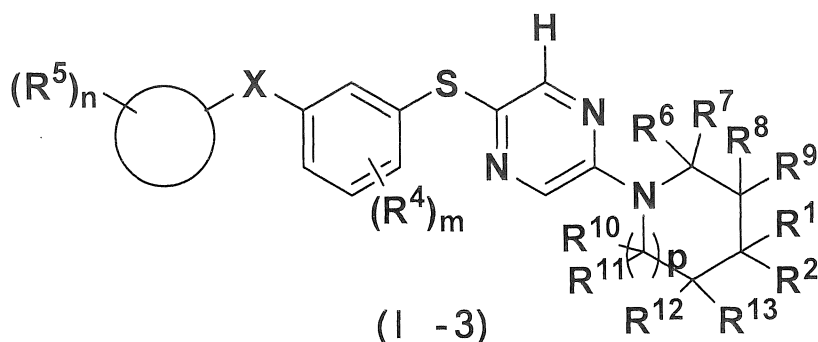
Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^1 và R^2 trong hợp chất trên là giống hoặc khác nhau, và mỗi R^1 và R^2 được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, nhóm được thế hoặc không được thế: -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₃-C₁₂ xycloalkoxy, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₃-C₁₂ xycloalkoxy, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh được thế này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm trong số C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, halogen, -NH₂, -CN, -NO₂, -OH, C₁-C₁₀ alkylamino được thế hydroxy, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₈ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, và heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh; heteroxyclyl hoặc heteroaryl này tùy ý chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại, nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại này được chọn từ nhóm bao gồm S, O, N, hoặc C(O); hoặc xycloalkyl hoặc heteroxyclyl no hoặc không no có từ 3 đến 8 cạnh được tạo thành bởi R^1 và R^2 , tùy ý, xycloalkyl hoặc heteroxyclyl no hoặc không no có từ 3 đến 8 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, NO₂, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó xycloalkyl hoặc heteroxyclyl no hoặc không no này tùy ý là vòng

carboxyclic hoặc heteroxyclyl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm được chọn từ N, NH, O, S, C (O), S (O).

Theo phương án được ưu tiên hơn, R^1 và R^2 trong hợp chất trên tạo thành nhóm dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh, nhóm dị vòng này chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, NH, O, và S, và tùy ý, nhóm dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 halogen, -OH, -NH₂, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkyl, hoặc C₁-C₁₀ alkoxy.

Theo phương án được ưu tiên,  trong hợp chất trên được chọn từ C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm được chọn từ N, NH, O, S, C (O), S (O).

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) nêu trên có cấu trúc được thể hiện bằng công thức (I-3) sau đây:



trong đó R^1 và R^2 tạo thành heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxyclyl này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NH, O, và S, tùy ý, heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, C₁-C₆ alkyl, hoặc C₁-C₆ alkoxy;

 được chọn từ nhóm bao gồm C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm tùy ý được chọn từ N, NH, O, S, C (O), S (O).

Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^4 trong hợp chất trên là giống hoặc khác nhau, và được chọn độc lập từ H, D, -NH₂, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^5 trong hợp chất trên là giống hoặc khác

nhau, và được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, -NH₂, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; hoặc vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh được tạo thành bởi hai R⁵ liên kề bất kỳ, tùy ý, nhóm vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkylamino, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₁-C₁₀ alkylamino được halogen hóa, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

Theo phương án được ưu tiên, mỗi R⁵ trong hợp chất trên là giống hoặc khác nhau, mỗi R⁵ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, D, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ alkoxy, -NH₂; hoặc hai R⁵ liên kề có thể tạo thành nhóm vòng no có từ 5 đến 6 cạnh, tùy ý, nhóm vòng no có từ 5 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 2 -OH, -NH₂, -CN, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ xycloalkylamino, C₁-C₆ alkylamino, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkylamino được halogen hóa, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo phương án được ưu tiên, R¹ và R² trong hợp chất trên tạo thành nhóm vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh, tùy ý, xycloalkyl hoặc heteroxyclyl no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, NO₂, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

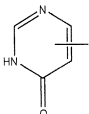
R₃ được chọn từ H;

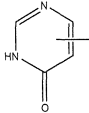
X được chọn từ liên kết hóa học, -NH-, -CONH-;

Y được chọn từ CR⁰, trong đó R⁰ tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -OH, -CN, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkylamino, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, hoặc C₁-C₁₀ alkylamino được halogen hóa;

mỗi R⁴ là giống hoặc khác nhau, và mỗi R⁴ được chọn độc lập từ H, D, -NH₂, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; tốt hơn là, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này là nhóm bất kỳ trong số aziridinyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, morpholinyl,

piperazinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholinyl, butyrolactamyl, valerolactamyl, caprolactamyl, butyrolacton, valerolacton, caprolacton,

suxinimit hoặc  ; tốt hơn nữa là, heterocyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này là nhóm bất

kỳ trong số butyrolactamyl, pyrrolidinyl, suxinimit hoặc  ;

○ được chọn từ C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heterocyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh và heterocyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm được chọn từ nhóm bất kỳ trong số N, NH, O, S, C(O).

Mỗi R⁵ là giống hoặc khác nhau, và mỗi R⁵ được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ alkoxy, -NH₂, C₃-C₆ xycloalkyl, heterocyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc vòng no có từ 5 đến 6 cạnh được tạo thành bởi hai R⁵ liền kề bất kỳ, tùy ý, vòng no có từ 5 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ xycloalkylamino, C₁-C₆ alkylamino, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkylamino được halogen hóa, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₃-C₁₂ xycloalkoxy, heterocyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heterocyclyl có từ 3 đến 12 cạnh;

m là 1 hoặc 2;

n là 1 hoặc 2 hoặc 3;

p là 0 hoặc 1.

Theo phương án được ưu tiên hơn, R¹ và R² trong hợp chất trên tạo thành nhóm vòng no có từ 5 đến 6 cạnh, tốt hơn là, xyclohexan, xyclopentan, vòng tetrahydrofuran, vòng tetrahydropyrol, vòng tetrahydrothiophen, vòng tetrahydropyran; tùy ý, nhóm vòng no có từ 5 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, NO₂, halogen,

metyl, metoxy;

R_3 được chọn từ H;

X được chọn từ các liên kết hóa học, -NH-, -CONH-;

Y được chọn từ CR^0 , trong đó R^0 tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy;

mỗi R^4 là giống hoặc khác nhau, và được chọn độc lập từ H, -NH₂, halogen, -CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylamino, hoặc C_1 - C_6 alkoxy;

 được chọn từ C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 5 đến 12 cạnh, tốt hơn là C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 9 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có từ 5 đến 12 cạnh này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm tùy ý từ N, NH, O, S, C (O);

mỗi R^5 là giống hoặc khác nhau, mỗi R^5 được chọn độc lập từ H, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, -NH₂, hoặc vòng no có từ 5 đến 6 cạnh được tạo thành bởi hai R^5 liên kề bất kỳ, tùy ý, vòng no có từ 5 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} được chọn độc lập từ H, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, -NH₂, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 alkoxy;

m là 1 hoặc 2;

n là 1 hoặc 2;

p là 0 hoặc 1.

Theo phương án được ưu tiên hơn, R^1 và R^2 của hợp chất trên tạo thành xyclopentan, vòng tetrahydrofuran, vòng tetrahydropyrol, và vòng tetrahydrothiophen; xyclopentan, vòng tetrahydrofuran, vòng tetrahydropyrol, vòng tetrahydrothiophen này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, halogen, metyl, hoặc metoxy;

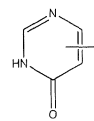
R_3 được chọn từ H;

X được chọn từ các liên kết hóa học, -NH-, -CONH-;

Y được chọn từ CR^0 , trong đó R^0 tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 alkoxy;

mỗi R^4 là giống hoặc khác nhau và được chọn độc lập từ H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 alkoxy;

○ được chọn từ phenyl, naphtyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 5 đến 12 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm N, NH, O, S, nguyên tử khác loại; tốt hơn là, vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này được chọn từ thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, 1,2,3- triazolyl, 1,2,4- triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, benzothienyl, indolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazolinyl, indazolyl, indolo[1,2-a]pyrazinyl, 4,7- diazaindol, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, isoxazolopyrimidinyl, imidazopyrazinyl, pyrazolopyrazin, pyrolopyrazinyl, furanopyrazinyl, thienopyrazinyl, pyridopyrimidinon, benzoxazolyl hoặc benzothiazolyl; heteroxyclyl có từ 5 đến 12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bất kỳ



trong số các nhóm butyrolactamyl, pyrrolidinyl, suxinimit hoặc

mỗi R^5 là giống hoặc khác nhau, và mỗi R^5 được chọn độc lập từ H, halogen, $-CONH_2$, $-COOH$, $-CN$, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế hydroxy, C_1 - C_6 alkyl được thế amino, C_1 - C_6 alkoxy, $-NH_2$, hoặc hai R^5 liền kề bất kỳ tạo thành xyclohexan hoặc xyclopentan;

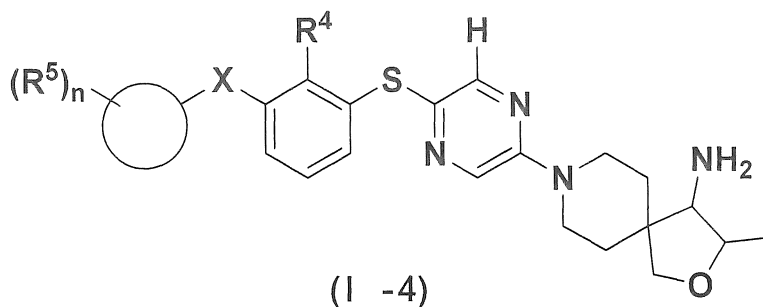
$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ đều là H;

m là 1;

n là 1 hoặc 2 hoặc 3;

p là 1.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) này có cấu trúc được biểu diễn bằng công thức (I-4).



X được chọn từ các liên kết hóa học, -NH-, -CONH-;

R^4 được chọn từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, -CONHR¹⁴ hoặc -NHCOR¹⁵, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: -NH₂, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó mỗi R^{14} và R^{15} độc lập và tùy ý được chọn từ C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; nhóm thế này là một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁-C₁₀ alkyl, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, các phần tử thế trên tùy ý được thế bằng 1 đến 3 C₁-C₁₀ alkyl, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl.

 được chọn từ C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C₄-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, spiroxyclyl hoặc xyclyl có cầu nối C₆-C₁₄, spiro heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl có cầu nối C₆-C₁₄; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, spiro heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl có cầu nối C₆-C₁₄ này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm tùy ý từ N, NH, O, S, C (O), S (O);

mỗi R^5 là giống hoặc khác nhau, và mỗi R^5 được chọn độc lập từ H, D, halogen, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, aminoaxyl, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, -NH₂, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, nhóm thế này được thế bằng một hoặc nhiều trong số C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₂ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, halogen, -NH₂, -CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, hydroxy-C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylamino, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh,

C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh; hoặc vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh được tạo thành bởi hai R⁵ liên kề bất kỳ, tùy ý, vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, C₃-C₁₂ xycloalkylamino, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₂ xycloalkyl, C₁-C₁₀ alkylamino được halogen hóa, C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

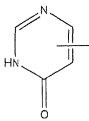
n là 0, 1, 2, hoặc 3;

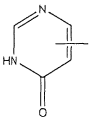
Theo phương án được ưu tiên, R⁴ được chọn từ H, D, halogen, -CN;

 được chọn từ phenyl, naphtyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh;

trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm được chọn bất kỳ từ N, NH, O, S, C(O),

tốt hơn là, vòng heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này được chọn từ thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, 1,2,3- triazolyl, 1,2,4- triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, benzothienyl, indolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, indolo[1,2-a]pyrazinyl, 4,7- diazaindol, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, isoxazolopyrimidinyl, imidazopyrazinyl, pyrazolopyrazin, pyrolopyrazinyl, furanopyrazinyl, thienopyrazinyl, pyridopyrimidinon, benzoxazolyl hoặc benzothiazolyl; heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này là bất kỳ trong số aziridinyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, 1,1- dioxothiomorpholinyl, butyrolactamyl, valerolactamyl, caprolactamyl, butyrolacton,

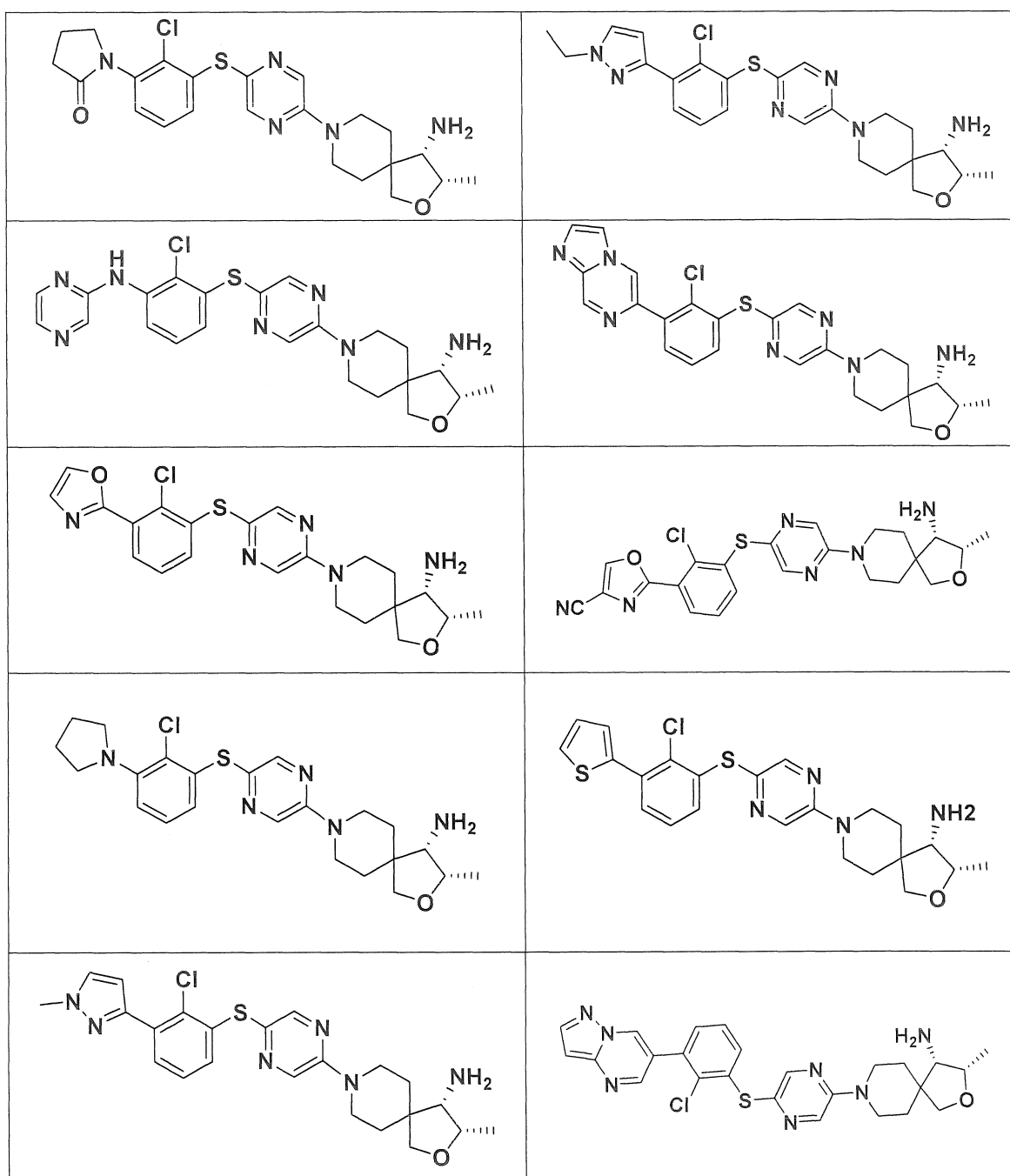
valerolacton, caprolacton, suxinimit hoặc  ; tốt hơn nữa là, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này được chọn từ bất kỳ trong số butyrolactamyl, pyrrolidinyl, suxinimit

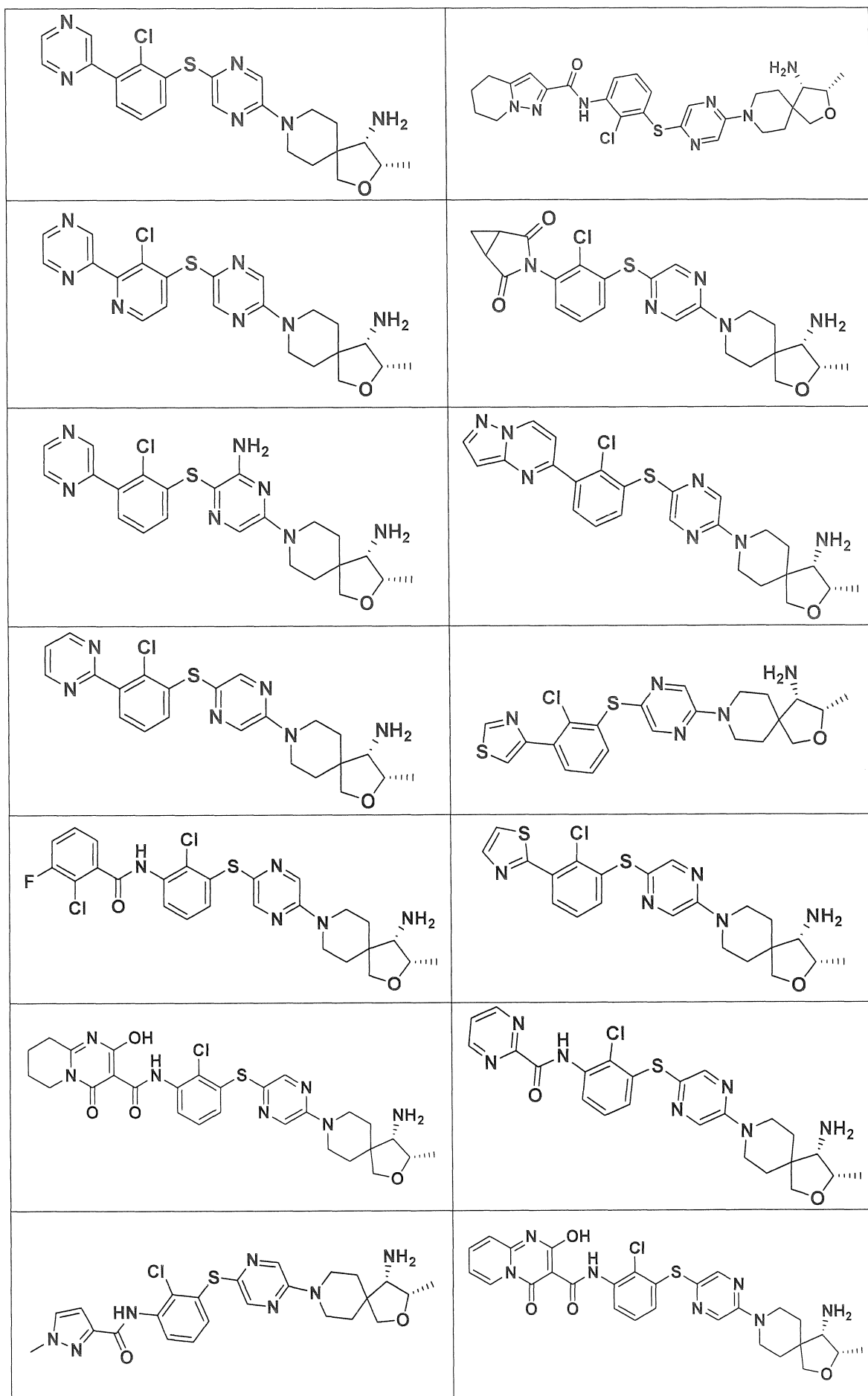
hoặc  ;

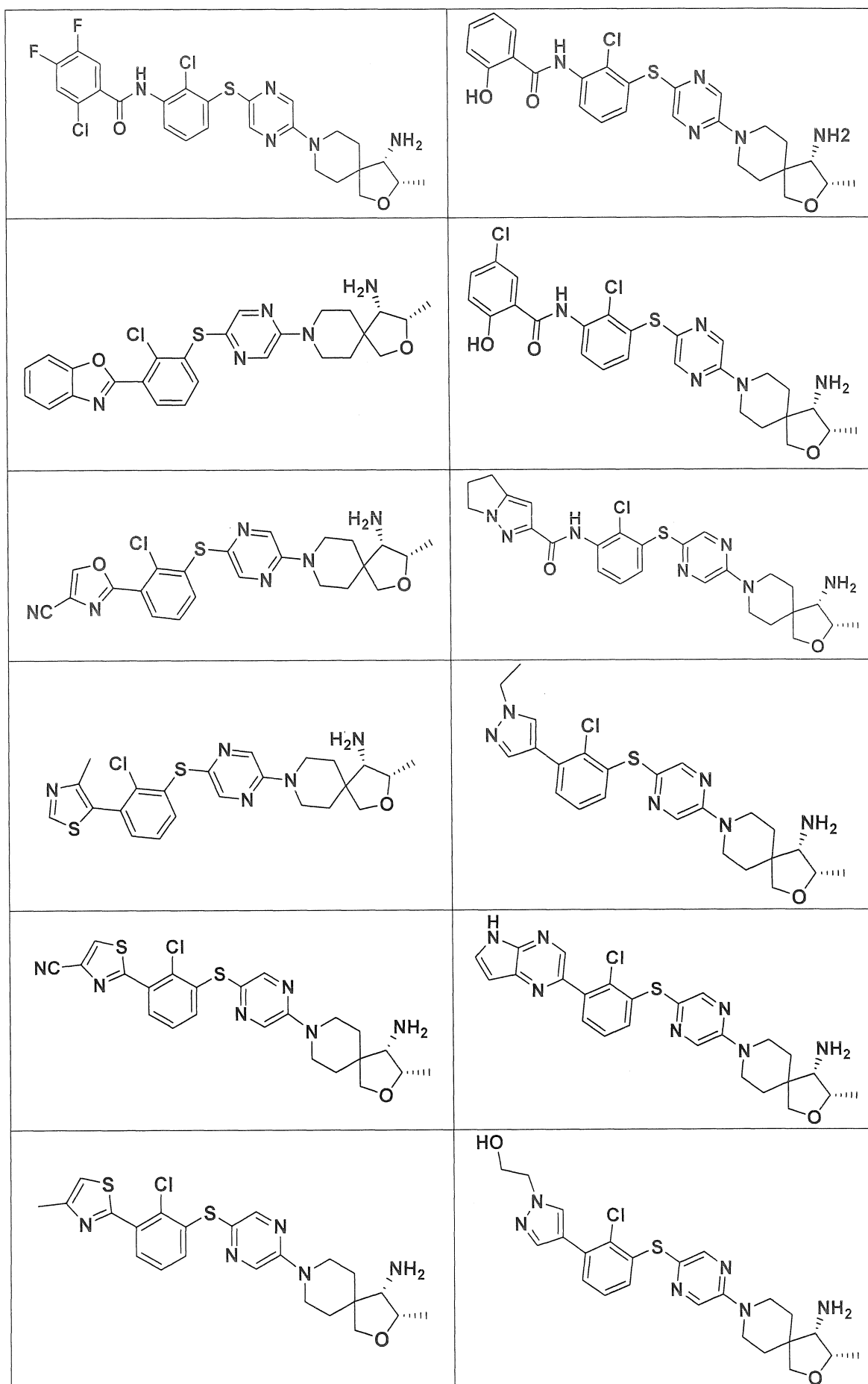
mỗi R⁵ là giống hoặc khác nhau, và mỗi R⁵ được chọn độc lập từ H, D, halogen,

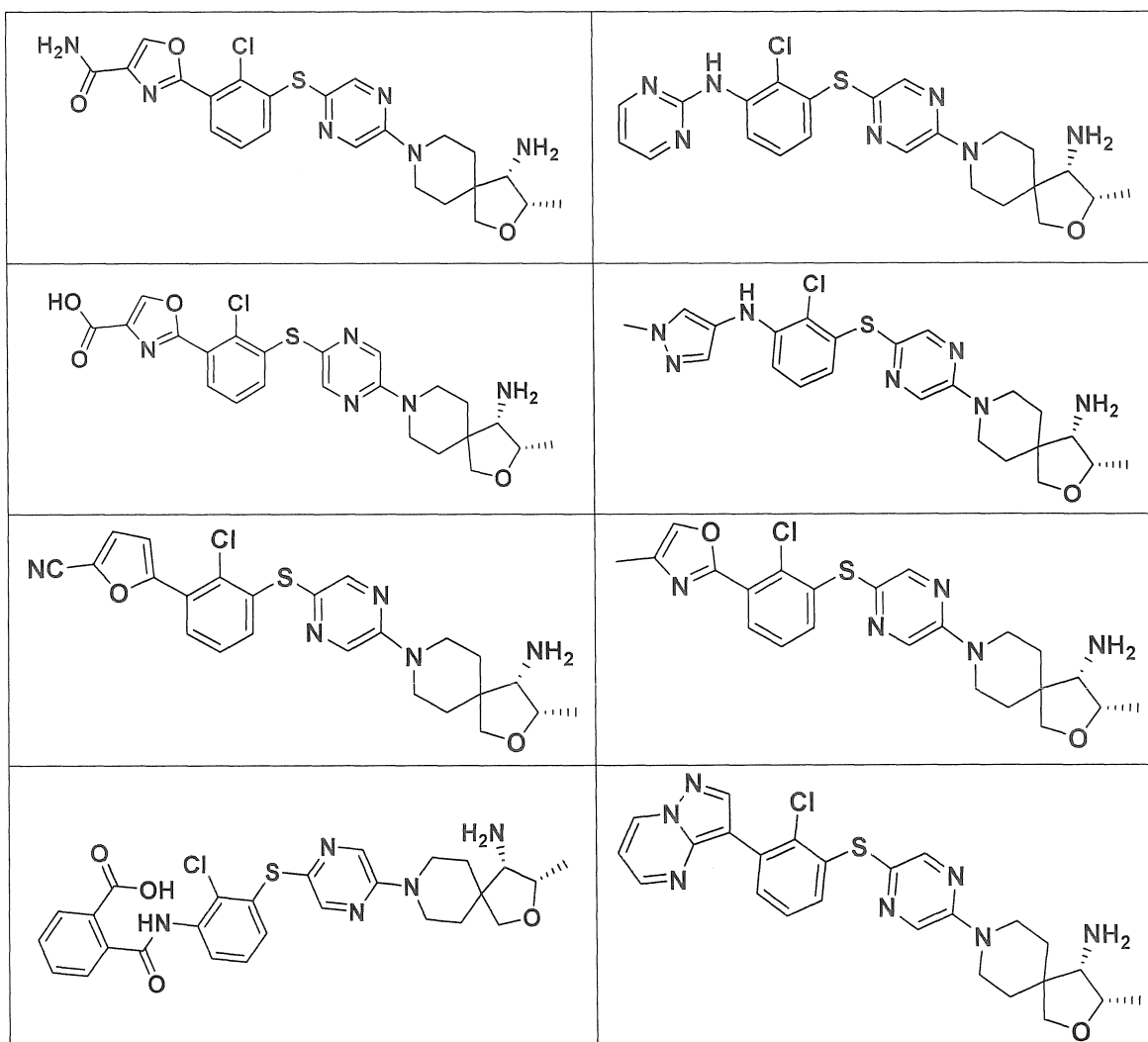
-CN, -COOH, -CHO, -OH, -NO₂, aminoaxyl, nhóm được thế hoặc không được thế trong số: C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, -NH₂, nhóm thế này được thế bằng một hoặc nhiều trong số C₁-C₁₀ alkyl, halogen, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂; hoặc vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh được tạo thành bởi hai R⁵ liên kề bất kỳ, tùy ý, vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh này được thế bằng 1 đến 3 -OH, -NH₂, -CN, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy.

Theo phương án được ưu tiên hơn, cấu trúc được biểu diễn bằng công thức (I-4) có các nhóm amin và metyl được thế trên vòng tetrahydrofuran quay về cùng một phía. Theo phương án được ưu tiên hơn, hợp chất có công thức (I) được chọn từ:









Sáng chế còn đề xuất dược phẩm, chứa một trong số các hợp chất có công thức (I) được mô tả trên đây hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó.

Theo một số phương án của sáng chế, dược phẩm nêu trên còn chứa chất mang dược dụng.

Theo phương án được ưu tiên hơn, dược phẩm nêu trên còn bao gồm:

- Chất mang dược dụng;
- Chất bổ trợ, và/hoặc
- Các tá dược

Sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm nêu trên, bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó với các chất mang dược dụng, chất bổ trợ (chẳng hạn như chất pha loãng) và/hoặc tá dược.

Sáng chế còn đề xuất dạng bào chế được, chứa một trong số các hợp chất có công thức (I) được mô tả trên đây hoặc muối được dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền được chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc được phẩm, dạng bào chế này có thể ở dạng thích hợp để dùng đường miệng, chẳng hạn như viên nén, viên ngậm bao đường, viên ngậm, hỗn dịch dạng nước hoặc dầu, bột hoặc hạt phân tán được, lá wakaba, viên nang mềm hoặc cứng hoặc sirô. Các chế phẩm dùng theo đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để bào chế được phẩm, và chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm: chất làm ngọt, chất điều vị, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra dạng bào chế được dễ uống và ngon miệng. Các viên nén chứa thành phần hoạt tính và tá dược được dụng không độc thích hợp để bào chế viên nén để trộn. Các tá dược này có thể là tá dược trợ, chất kết hạt và chất phân rã, và chất bôi trơn. Các viên nén này có thể được bao hoặc không được bao bằng các kỹ thuật đã biết để giấu đi hương vị của được chất hoặc làm chậm sự phân rã và hấp thu trong đường tiêu hóa, nhờ đó mang lại sự giải phóng kéo dài trong khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, có thể sử dụng các chất che giấu hương vị hòa tan được trong nước.

Các dạng bào chế dùng đường miệng cũng có thể được bào chế ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trợ, hoặc trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất mang tan được trong nước.

Hỗn dịch dạng nước chứa tá dược và hoạt chất thích hợp để bào chế hỗn dịch dạng nước. Tá dược này là chất tạo hỗn dịch; chất phân rã hoặc chất làm ẩm có thể là phospholipit tự nhiên. Hỗn dịch dạng nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị, và một hoặc nhiều chất làm ngọt.

Hỗn dịch dạng dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dầu thực vật hoặc dầu khoáng. Hỗn dịch dạng dầu có thể chứa chất làm đặc, và chất làm ngọt và chất tạo hương vị nêu trên có thể được thêm vào để tạo ra công thức vừa miệng, và các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung các chất chống oxy hóa.

Bằng cách bổ sung nước, bột và hạt phân tán được thích hợp để sử dụng trong quá trình bào chế hỗn dịch dạng nước có thể tạo ra thành phần hoạt tính và chất phân rã

hoặc chất làm ẩm, chất tạo hỗn dịch hoặc một hoặc nhiều chất bảo quản, chất phân rã hoặc chất làm ẩm thích hợp để trộn và chất tạo hỗn dịch có thể minh họa cho các ví dụ trên. Các tá dược khác chẳng hạn như chất làm ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo màu cũng có thể được bao gồm, và các chế phẩm này được bảo quản bằng cách bổ sung các chất chống oxy hóa chẳng hạn như axit ascorbic.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật hoặc dầu khoáng hoặc hỗn hợp của chúng. Chất nhũ hóa thích hợp có thể là phospholipit tự nhiên. Chất làm ngọt sẵn có. Các công thức này cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất tạo màu, và các chất chống oxy hóa.

Dạng bào chế dược theo sáng chế có thể ở dạng dung dịch nước tiêm vô khuẩn, và chất dẫn thuốc hoặc các dung môi được chấp thuận cũng có thể được sử dụng là nước, dung dịch của Glico, và dung dịch natri clorua đẳng trương. Chế phẩm tiêm vô trùng có thể là vi nhũ tương dầu trong nước có thể tiêm được vô trùng trong đó thành phần hoạt tính được hòa tan trong pha dầu, và dung dịch thuốc tiêm hoặc vi nhũ tương có thể được tiêm vào trong dòng máu của bệnh nhân thông qua việc tiêm tại chỗ trên diện rộng. Theo cách khác, dung dịch và vi nhũ tương tốt hơn là được sử dụng theo cách duy trì nồng độ cố định trong tuần hoàn của hợp chất theo sáng chế. Để duy trì nồng độ cố định này, có thể sử dụng thiết bị phân phối dược chất trong tĩnh mạch liên tục, ví dụ bơm tiêm tĩnh mạch Deltec CADD-PLUS. TM. 5400.

Dạng bào chế dược theo sáng chế có thể ở dạng hỗn dịch dầu hoặc nước tiêm được vô trùng để sử dụng theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo cách đã biết bằng cách sử dụng chất phân rã hoặc chất làm ẩm và chất tạo hỗn dịch thích hợp được mô tả trên đây. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là hỗn dịch hoặc dung dịch tiêm được vô trùng được bào chế trong dung dịch pha loãng không độc ngoài đường tiêu hóa hoặc chế phẩm chung của các chế phẩm. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô khuẩn có thể được sử dụng một cách thuận tiện làm dung môi hoặc môi trường hỗn dịch. Ngoài ra, các axit béo cũng có thể được điều chế cho thuốc tiêm.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng thuốc đạn để sử dụng theo đường trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn dược chất với tá dược không gây kích ứng thích hợp ở thể rắn ở nhiệt độ thông thường nhưng ở thể lỏng trong trực tràng vì nó sẽ tan trong trực tràng để giải phóng thuốc.

Như đã được biết rõ bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, liều của dược chất phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở những điều sau: hoạt tính của các hợp chất cụ thể được sử dụng, hoặc độ tuổi của bệnh nhân, hoặc khối lượng của bệnh nhân, hoặc tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, hoặc chế độ ăn của bệnh nhân, thời gian sử dụng, cách sử dụng, tốc độ thải trừ, sự kết hợp dược chất, v.v.; ngoài ra, phương pháp điều trị tối ưu chẳng hạn như phương thức điều trị, liều dùng hàng ngày của hợp chất chung (I) hoặc các loại muối dược dụng có thể được xác minh theo phác đồ điều trị thông thường.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trên hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc dược phẩm, hoặc dạng bào chế dược như được mô tả trên đây để sử dụng trong việc ngăn ngừa và điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphatase (SHP2, Src Homology-2 phosphatase).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trên hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc dược phẩm, hoặc dạng bào chế dược được mô tả trên đây để sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphatase.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trên hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc dược phẩm, hoặc dạng bào chế dược được mô tả trên đây trong quá trình sản xuất thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphatase.

Trong đó, các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphatase được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư, khuyết tật ở hệ thần kinh trung ương, các khuyết tật trong hệ tim mạch, khuyết tật trong hệ huyết học, các bệnh miễn dịch hoặc viêm, các bệnh truyền nhiễm, các khuyết tật về chuyển hóa, khuyết tật về thần kinh, sự suy giảm tâm thần và khuyết tật về sinh sản. Trong đó, các bệnh ung thư này có thể là bệnh ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung, ung thư đầu và cổ, ung thư da, ung thư phổi, ung thư gan, bệnh bạch cầu, ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ống mật, ung thư thực quản,

ung thư tụy, ung thư đại trực tràng, u thần kinh đệm, u cơ trơn, u ống dẫn trứng, ung thư thận, u tủy, ung thư xương, và ung thư tuyến giáp. Khuyết tật hệ thần kinh trung ương nêu trên có thể là chứng nghiện rượu hoặc chứng đau nửa đầu; khuyết tật hệ tim mạch có thể là phình động mạch chủ, dễ bị nhồi máu cơ tim, xơ cứng van động mạch chủ, bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành, tăng huyết áp; khuyết tật hệ huyết học có thể là huyết khối tĩnh mạch sâu; các bệnh miễn dịch và viêm nhiễm có thể là viêm khớp, đa xơ cứng, xơ gan; các bệnh truyền nhiễm có thể là viêm gan B, viêm gan mãn tính, thiếu xương, loãng xương; các khuyết tật về thần kinh có thể là bệnh Alzheimer, Parkinson, đau nửa đầu, chóng mặt; các khuyết tật về tâm thần có thể là biếng ăn tâm thần, rối loạn tăng động giảm chú ý, sa sút trí tuệ, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn tâm thần; khuyết tật sinh sản có thể là tuổi bắt đầu có kinh nguyệt, lạc nội mạc tử cung, vô sinh và các bệnh tương tự.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphatase, bao gồm các bước: cho bệnh nhân cần sử dụng dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả trên đây có công thức (I) hoặc muối được dùng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc dược phẩm nêu trên, hoặc dạng bào chế được nêu trên.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị" đề cập đến liều lượng của thành phần dược tính có khả năng tạo ra đáp ứng y tế hoặc đáp ứng sinh học trong tế bào, mô, cơ quan, hoặc sinh vật (ví dụ, bệnh nhân).

Thuật ngữ "sử dụng" đề cập đến quy trình dùng thành phần dược tính (chẳng hạn như hợp chất theo sáng chế) hoặc dược phẩm chứa thành phần dược tính (chẳng hạn như dược phẩm theo sáng chế) cho bệnh nhân hoặc tế bào, mô, cơ quan, dịch sinh học v.v. của các bệnh nhân này để thành phần dược tính hoặc dược phẩm này tiếp xúc với bệnh nhân hoặc tế bào, mô, cơ quan, dịch sinh học v.v. của các bệnh nhân này. Phương thức sử dụng phổ biến bao gồm (nhưng không giới hạn ở) sử dụng theo đường miệng, sử dụng dưới da, sử dụng trong cơ, sử dụng dưới phúc mạc, sử dụng theo đường mắt, sử dụng theo đường mũi, sử dụng dưới lưỡi, sử dụng theo đường trực tràng, và sử dụng theo đường âm đạo.

Thuật ngữ "cần sử dụng" đề cập đến đánh giá của bác sĩ hoặc người chăm sóc

khác về nhu cầu của bệnh nhân hoặc hưởng lợi từ quy trình ngăn ngừa và/hoặc điều trị dựa trên các yếu tố khác nhau trong phạm vi chuyên môn của bác sỹ hoặc người chăm sóc.

Thuật ngữ “bệnh nhân” (hoặc đối tượng) đề cập đến người hoặc động vật không phải người (chẳng hạn như động vật có vú).

Sáng chế còn đề xuất dạng tổ hợp dược, còn bao gồm bất kỳ trong số hợp chất có công thức (I) nêu trên hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó, hoặc dược phẩm nêu trên, hoặc dạng bào chế dược nêu trên, và ít nhất một chất trị liệu bổ sung để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hoặc được điều tiết bởi thụ thể không phải là protein tyrosin phosphatase.

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó theo sáng chế, hoặc dược phẩm nêu trên, hoặc dạng bào chế dược nêu trên có thể được sử dụng kết hợp với các chất sau, nhưng không giới hạn ở, hợp chất hoặc kháng thể, hoặc được sử dụng cho thể liên hợp kháng thể làm dược chất.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, este, chất đồng phân, sovat, tiền dược chất, hoặc chất đánh dấu đồng vị của nó; một số đường tổng hợp thông thường được mô tả dưới đây đối với hợp chất có công thức (I) để mô tả thêm phương án kỹ thuật của sáng chế, mà có thể thấy khi kết hợp với các đường phản ứng được thể hiện dưới đây:

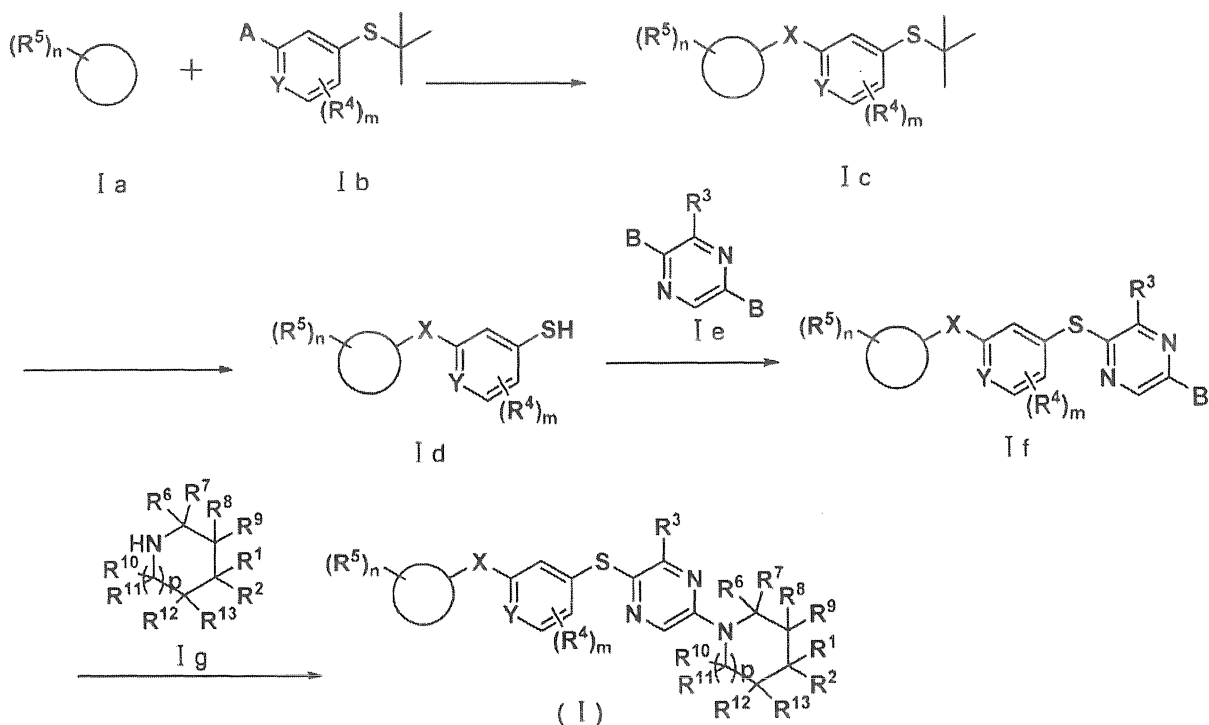
(1) Hợp chất Ic thu được bằng phản ứng của hợp chất Ia và Ib ở điều kiện cơ bản, trong đó, A trong Ib là halogen, tốt hơn là clo, brom hoặc iot, và X là liên kết hóa học.

(2) Hợp chất Ic được khử bảo vệ để thu được hợp chất Id;

(3) Hợp chất If thu được bằng phản ứng của hợp chất Id và Ie, trong đó B trong hợp chất Ie là halogen, tốt hơn là clo, brom hoặc iot;

(4) Hợp chất (I) thu được bằng phản ứng của hợp chất If và Ig trong điều kiện cơ bản.

Con đường tổng hợp của phản ứng như sau:



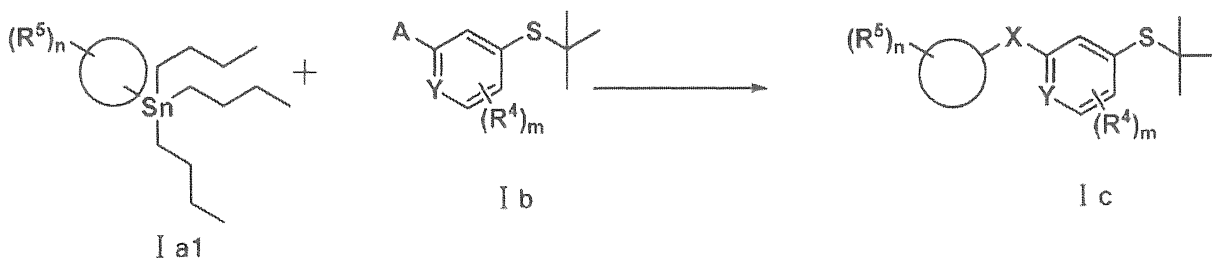
Theo phương án được ưu tiên, ở bước (1), chất xúc tác là đồng iodua và bazơ, và bazơ này tốt hơn là natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat, natri metoxit, natri etoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit hoặc lithi tert-butoxit.

Theo phương án được ưu tiên, ở bước (2), chất xúc tác cho phản ứng khử bảo vệ là axit protonic hoặc axit Lewis, tốt hơn là nhôm trichlorua.

Theo phương án được ưu tiên, ở bước (3), chất xúc tác phản ứng là bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, trong đó bazơ vô cơ tốt hơn là natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat, và bazơ hữu cơ tốt hơn là trietylamin, dietylamin, diisopropylamin hoặc N, N-diisopropyletylamin.

Theo phương án được ưu tiên, ở bước (4), chất xúc tác phản ứng là bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, trong đó bazơ vô cơ tốt hơn là natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat, và bazơ hữu cơ tốt hơn là trietylamin, dietylamin, diisopropylamin hoặc N, N-diisopropyletylamin.

Sáng chế còn đề xuất một phương pháp khác để điều chế hợp chất Ic, trong đó Ic thu được từ phản ứng giữa hợp chất Ia1 và hợp chất Ib. Chất xúc tác phản ứng là chất xúc tác phản ứng ghép đôi, tốt hơn là tetrakis (triphenylphosphin) paladi. Con đường phản ứng là:



Sáng chế còn đề xuất một phương pháp tổng hợp hợp chất (I) khác, bao gồm

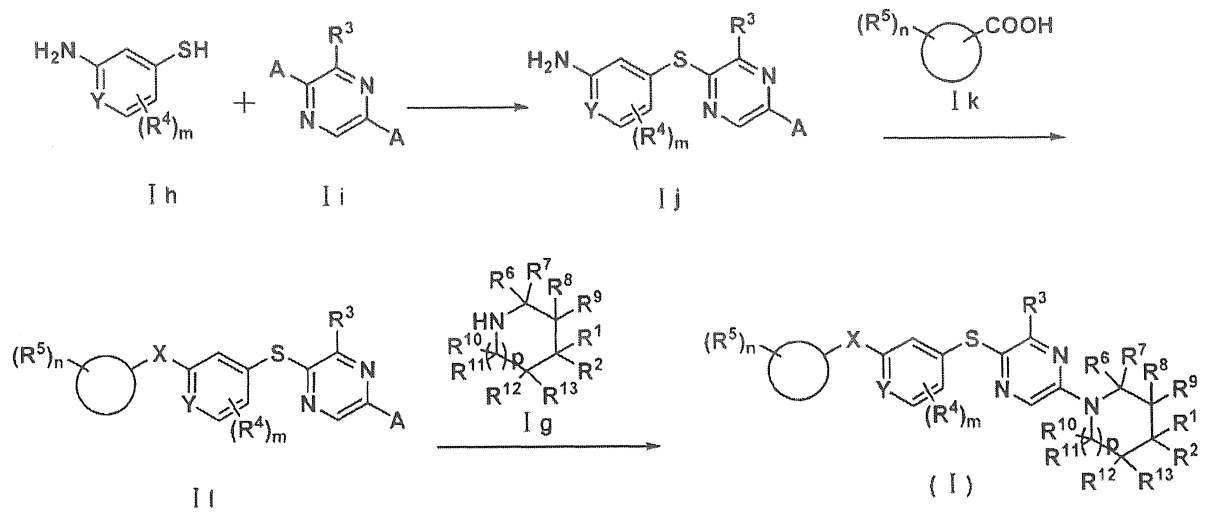
- (1) Hợp chất Ih phản ứng với hợp chất Ii để thu được hợp chất Ij, trong đó, A trong hợp chất Ii là halogen, tốt hơn là clo, brom hoặc iot;
- (2) Hợp chất Ij phản ứng với hợp chất Ik để thu được hợp chất Il, và X trong hợp chất Il là -CONH-;
- (3) Hợp chất Il phản ứng với hợp chất Ig để thu được hợp chất (I).

Theo phương án được ưu tiên, ở bước (1), chất xúc tác cho phản ứng này là bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ, trong đó bazơ vô cơ tốt hơn là natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, và bazơ hữu cơ tốt hơn là trietylamin, dietylamin, diisopropylamin hoặc N, N-diisopropyletylamin.

Theo phương án được ưu tiên, ở bước (2), chất xúc tác cho phản ứng là thionyl clorua và/hoặc bazơ hữu cơ, trong đó bazơ hữu cơ tốt hơn là trietylamin, dietylamin, diisopropylamin, hoặc N, N-diisopropyletylamin, pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

Theo phương án được ưu tiên, ở bước (2), chất xúc tác cho phản ứng này là bazơ hữu cơ, trong đó bazơ hữu cơ này tốt hơn là trietylamin, dietylamin, diisopropylamin, N, N-diisopropyletylamin, pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

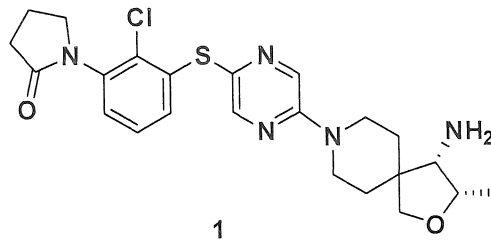
Con đường tổng hợp cho phản ứng là:

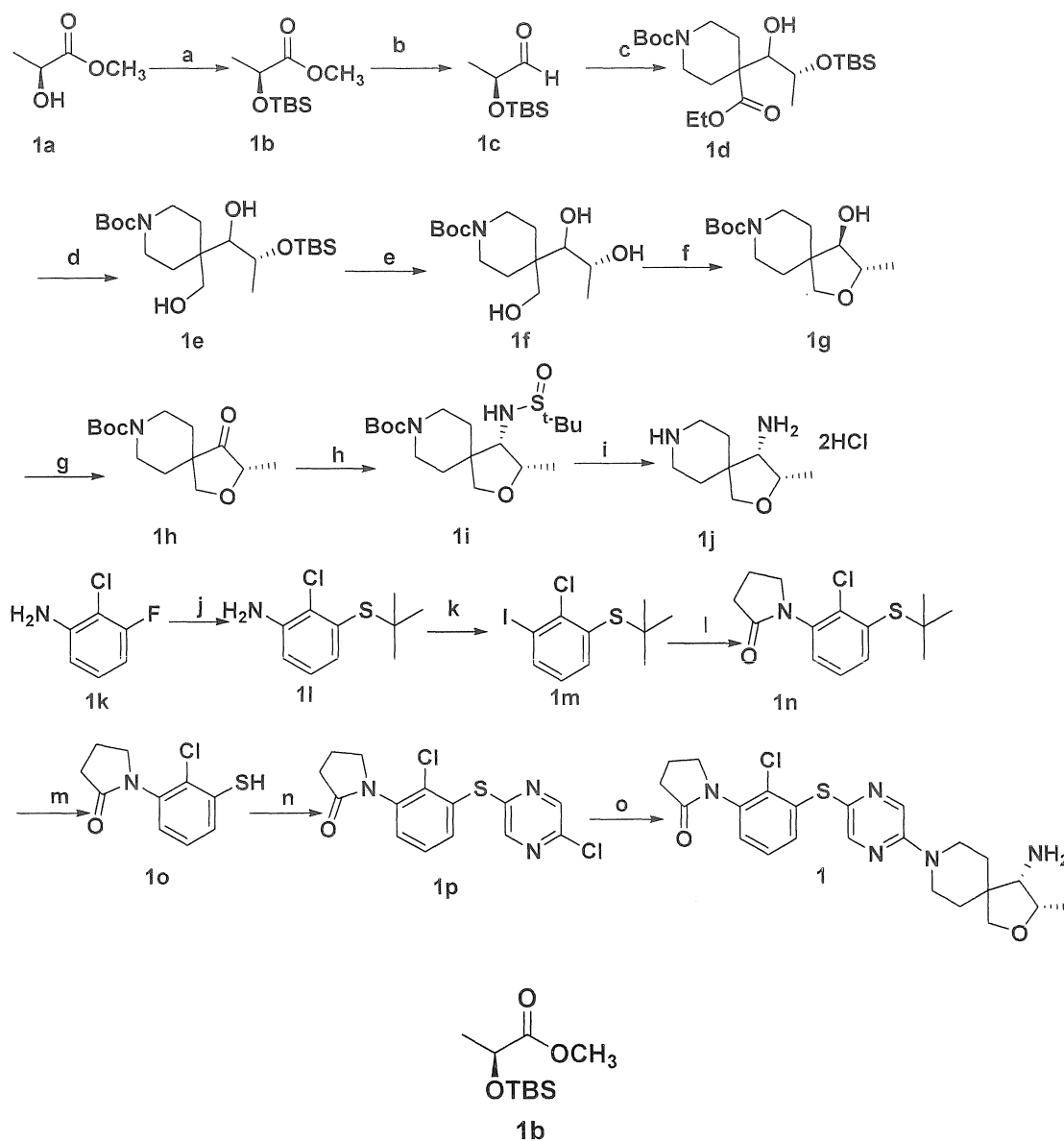


Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án sau đây có thể mô tả thêm sáng chế, tuy nhiên, các phương án này không được sử dụng để làm hạn chế phạm vi của sáng chế.

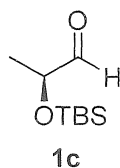
Ví dụ 1





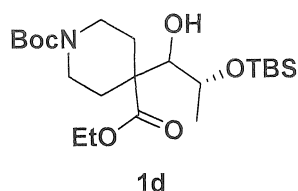
Imidazol (102 g, 1,5 mol) được thêm vào dung dịch **1a** (104 g, 1,0 mol) trong diclometan (600 mL), sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch diclometan (200 mL) trong tert-butyltrimethylsilyl ether (165 g, 1,1 mol) trong bồn nước đá, cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, rửa 3 lần với nước, và pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất hút ẩm được lọc và cô đặc phân loại để thu được **1b** thô (237 g, hiệu suất 100%), mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,32 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 8,0$ Hz 3H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).



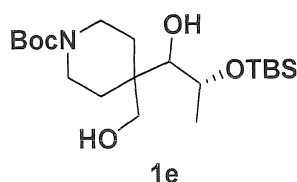
Diisobutyl nhôm hydrua (367 mL, 0,55 mol, dung dịch toluen 1,5M) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch **1b** (120 g, 0,55 mol) trong diclometan (600 mL) trong bồn nước đá, cho phản ứng trong 16 giờ. Metanol (100 mL) được thêm nhỏ giọt để làm dừng phản ứng, thêm diatomit và khuấy đều. Sau khi lọc, phần lọc được pha loãng bằng diclometan, rửa 3 lần với nước, và pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phần lọc, và phần cặn được tinh chế bằng cột silica gel (dung môi rửa giải ete dầu hỏa/etyl axetat = 10/1) để thu được **1c** (56 g, hiệu suất 54%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 4,08 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 8,0$ Hz 3H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).



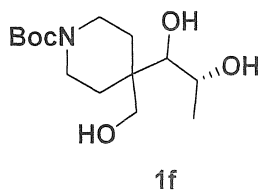
Trong điều kiện bảo vệ nito, diisopropylamin (23,4 mL, 166 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (220 mL), làm lạnh tới nhiệt độ -20°C , và n-butyllithi (64 mL, 160 mmol, dung dịch n-hexan 2,5M) được thêm nhỏ giọt, sau khi phản ứng trong 1 giờ, dung dịch ethyl N-tert-butoxycarbonyl-4-piperidincarboxylat (27,5 g, 107 mmol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL) được thêm nhỏ giọt, tăng nhiệt độ lên tới 0°C và cho phản ứng trong 1 giờ, thêm **1c** (20,5 mL, 102 mmol), cho phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat 5%, chiết 3 lần bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 2/1) để thu được **1d** (32,6 g, hiệu suất 72%).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446,7.



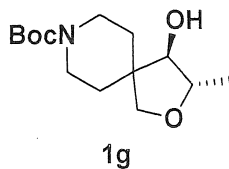
Lithi borohydrua (2,3 g, 107 mmol) được thêm từng đợt vào dung dịch **1d** (31,7 g, 71 mmol) trong tetrahydrofuran (600 mL) trong bồn nước đá. Sau khi thêm, phản ứng được thực hiện trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C trong bồn nước đá, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm để làm dừng phản ứng, hỗn hợp này được chiết 3 lần bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phần lọc để thu được **1e** thô (30,2 g, hiệu suất 100%), mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

MS m/z [M+H]⁺: 404,5, [M-H]⁻: 402,4



1e (59,0 g, 146 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (600 mL), thêm tetrabutylamoni florua (35 g, 109 mmol) và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được phân lớp bằng etyl axetat, pha nước được chiết cho đến khi không có sản phẩm. Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm, và **1f** (24 g, 57% hiệu suất) thu được bằng phương pháp sắc ký cột.

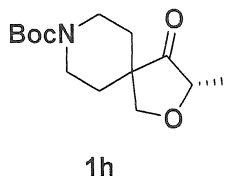
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,94-4,00 (m, 1H), 3,65-3,81 (m, 5H), 3,07-3,15 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, J = 4,0 Hz, 3H). MS m/z [M+H]⁺: 290,3, [M-H]⁻: 288,3.



Natri hydro (2,3 g, 57,44 mmol) được thêm vào tetrahydrofuran (80 mL), giảm nhiệt độ tới -15°C, dung dịch **1f** (8,3 g, 28,72 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) được thêm nhỏ giọt, sau đó thêm dung dịch p-toluensulfonyl clorua (1,72 g, 9 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL), cho phản ứng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ -15°C, và dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm nhỏ giọt cho tới khi không còn tạo ra bọt khí, được phân lớp bằng etyl axetat, và pha nước được chiết

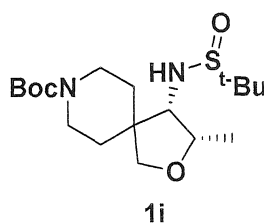
cho tới khi không còn sản phẩm, các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm, và **1g** (5 g, hiệu suất 64%) thu được bằng phương pháp sắc ký cột.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,08-4,14 (m, 1H), 3,01-3,80 (m, 7H), 1,68-1,81 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H).



1g (13,5 g, 49,7 mmol) được thêm vào diclometan (160 mL), và Dess-Martin periodinan (42 g, 99 mmol) được thêm từng đợt ở nhiệt độ -10°C và cho phản ứng nhiệt độ ở 0°C trong 16 giờ. Thêm ete (500 mL) và một lượng lớn chất rắn được kết tủa, lọc, rửa một lần bằng ete (100 mL), phần lọc được rửa một lần bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa sau đó là dung dịch natri thiosulfat bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan. Chất hút ẩm được lọc, cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm, và được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được **1h** (5,5 g, hiệu suất 41%).

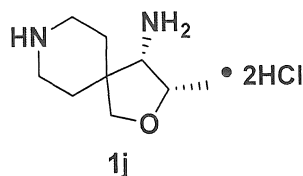
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,83-3,92 (m, 4H), 2,96-3,16 (m, 2H), 1,55-1,79 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H).



1h (20,0 g, 274,3 mmol) và R-(+)-tert-butylsulfinamit (33,2 g, 274,3 mmol) được hòa tan trong dung dịch tetrahydrofuran (350 mL), thêm tetraetyl titanat (67,7 g, 297 mmol), được thế chỗ với nitơ, cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Sau khi làm lạnh tới nhiệt độ -25°C , metanol (30 mL) được thêm vào, và lithi borohydrua (5,97 g, 274,3 mmol) được thêm từng đợt. Cho phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong 45 phút sau khi thêm. Dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào ở nhiệt độ -10°C , một lượng lớn chất rắn bị kết tủa, lọc bằng hút, bánh lọc được rửa bằng etyl axetat, và phần lọc được phân lớp, pha nước được chiết lại bằng etyl axetat cho tới khi không còn sản phẩm, pha

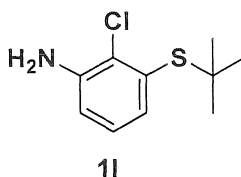
hữu cơ được rửa một lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, và pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và **1i** (12,4 g, hiệu suất 59%) thu được bằng phương pháp sắc ký cột.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,15-4,19 (m, 1H), 3,63-3,88 (m, 4H), 3,30-3,44 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,60 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (s, 9H), 1,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375,3, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 373,5.

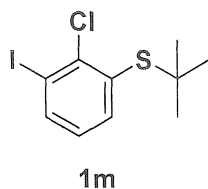


1i (12,0 g, 32,1 mmol) được hòa tan trong metanol (150 mL), dung dịch HCl trong dioxan (15 mL, 4 M) được thêm vào, tăng nhiệt độ lên tới 40°C , phản ứng được khuấy và cho phản ứng trong 1 giờ, sau đó dừng phản ứng. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **1j** (7,85 g, hiệu suất 100%).

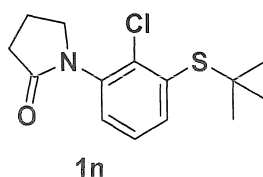
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9,25 (br, 2H), 8,38 (br, 3H), 4,20-4,23 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,46 (br, 1H), 3,14-3,23 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 2H), 1,69-2,01 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 171,2.



1k (50 g, 0,3448 mol) được hòa tan trong N, N-dimetylformamit (500 mL), tert-butyl mercaptan (87 g, 0,9374 mol) và xesi cacbonat (224 g, 0,6696 mol) được thêm vào, trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 120°C và cho phản ứng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và làm dừng bằng nước. Pha hữu cơ được tách và rửa năm lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm dạng dầu **1l**, và sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

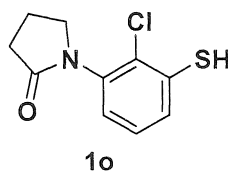


1l (1 g, 4,65 mmol) được thêm vào axit clohydric (2 mL) cô đặc, dung dịch nước (10 mL) của natri nitrit (0,25 g, 5,26 mmol) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ -5°C , khuấy trong 30 phút, dung dịch nước (10 mL) của kali iodua (1,08 g, 9,3 mmol) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ -5°C . Dừng phản ứng sau 10 phút, etyl axetat được thêm vào, được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và **1m** thu được bằng phương pháp sắc ký cột (1 g, hiệu suất 66,7%).



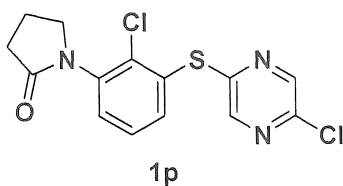
Đồng iodua (5,84 mg, 0,03 mmol) và kali cacbonat (169,6 mg, 1,2 mmol) được thêm vào toluen (4 mL), thế chỗ với nitơ, sau đó là N, N'-dimetyletylendiamin (5,4 mg, 0,06 mmol), **1m** (200 mg, 0,61 mmol), và 2-pyrrolidon (64,7 mg, 0,76 mmol), và được hồi lưu trong 16 giờ. Chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và thu được **1n** rắn bằng phương pháp sắc ký cột (6,1 mg, hiệu suất 71,8%).

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 2,44-2,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,16-2,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,33 (s, 9H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284,7.

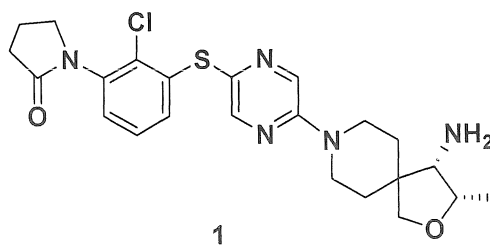


Nhôm trichlorua (424 mg, 3,3 mmol) được thêm vào diclometan khan (20 mL) và khuấy trong 10 phút, **1n** (300 mg, 1 mmol) được thêm vào, và dung dịch phản ứng được đổ vào nước đá sau 3 giờ, chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm dạng dầu **1o** (182 mg, hiệu suất 80%).

LCMS m/z [M+H]⁺: 228,4



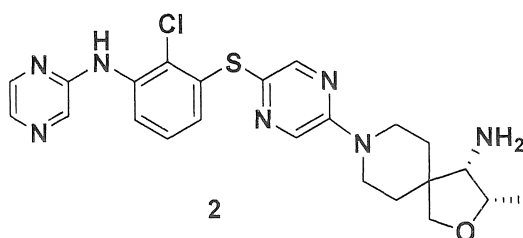
1o (286 mg, 1,26 mmol) được hòa tan trong isopropanol (5 mL), sau đó diclopyrazin (376 mg, 2,5 mmol) và diisopropylamin (323 mg, 2,5 mmol) được thêm vào, thế chỗ với nitơ, cho phản ứng qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được cô đặc và đem sắc ký cột để thu được sản phẩm dạng dầu màu vàng **1p** (400 mg). LCMS m / z [M + H]⁺: 340,3.

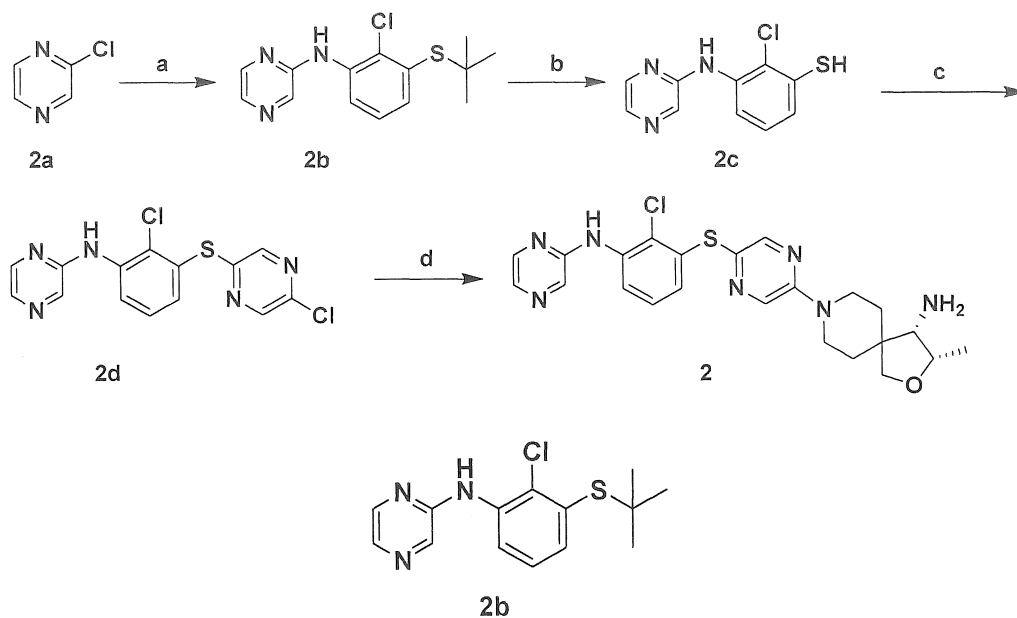


1p (413 mg, 1,22 mmol), **1j** (417 mg, 2,5 mmol), và N, N-diisopropyletylamin (317 mg, 2,5 mmol) được hòa tan trong N-metylpyrrolidon (5 mL). Thế chỗ với nitơ, cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C qua đêm, trifloaxetat được điều chế trực tiếp là cách quay ly tâm-làm khô dung môi, trung hòa bằng natri bicacbonat, chiết bằng diclometan, làm khô và cô đặc, và làm đông khô để thu được sản phẩm đích **1** (115 mg, 20% hiệu suất ở các bước n và o).

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 3H), 3,50-3,48 (m, 2H), 2,92-2,91 (m, 1H), 2,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 3H), 1,09 (d, J = 4,0 Hz, 3H). MS m/z [M+H]⁺: 474,7.

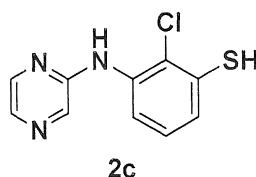
Ví dụ 2





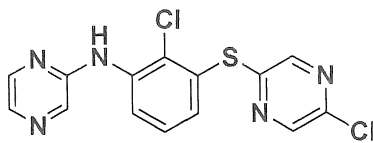
2a (1 g, 4,65 mmol) và **11** (0,64 g, 5,58 mmol) được hòa tan trong toluen (10 mL), sau đó natri tert-butoxit (0,63 g, 6,51 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (28 mg) được thêm vào, thể chố với nitơ 3 lần, tris (dibenzyliden-indenylaxeton) dipaladi (39 mg) được thêm vào, cho phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh tới nhiệt độ 20°C, nước và etyl axetat được thêm vào và phân lớp. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, lọc, pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và **2b** thu được bằng phương pháp sắc ký cột (660 mg, hiệu suất 48,5%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,34 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 1,38 (s, 9H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294,1.



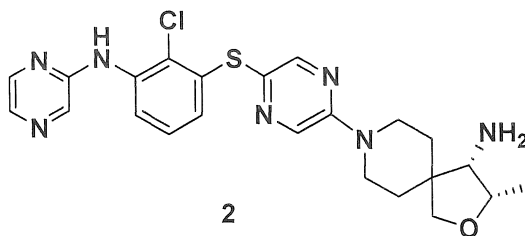
2b (0,44 g) được hòa tan trong axit clohydric cô đặc (22 mL), cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh tới nhiệt độ 20°C, phản ứng được làm dừng bằng natri bicacbonat để trung hòa, pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, lọc chất hút ẩm, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được **2c** (193 mg, hiệu suất 54,2%).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238,0, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 236,0.

**2d**

2c (160 mg, 0,675 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 mL), sau đó 2,5-diclopypyrazin (201 mg, 1,35 mmol) và kali cacbonat (279 mg, 2,025 mmol) được thêm vào, và tăng nhiệt độ lên tới 80°C và cho phản ứng trong 2 giờ. Phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ 20°C và lọc bằng hút, cô đặc phần lọc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm, **2d** thu được bằng phương pháp sắc ký cột (62 mg, hiệu suất 26,3%).

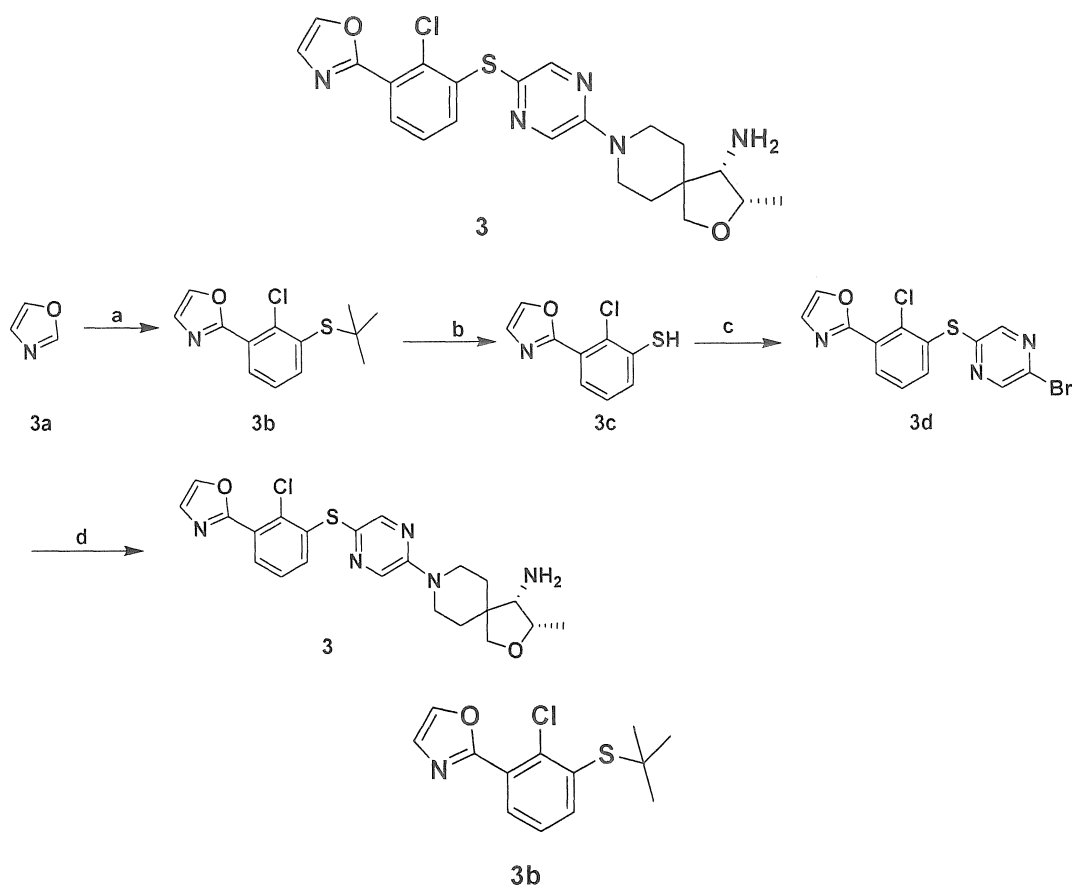
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,08-8,11 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H). LCMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 350,0, $[\text{M} - \text{H}]^-$: 348,0.

**2**

2d (462 mg, 1,83 mmol), **1j** (622 mg, 3,66 mmol), N, N-diisopropyletylamin (944 mg, 7,32 mmol), và N-metylpyrrolidon (10 mL) được thêm vào bình phản ứng, cho phản ứng ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Cô đặc bằng bơm dầu, và sản phẩm thô được điều chế trực tiếp, cô đặc để thu được sản phẩm đích **2** (150 mg, hiệu suất 23%).

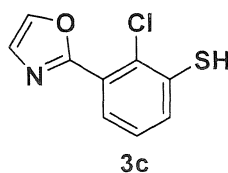
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,38-3,46 (m, 2H), 2,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,41-1,79 (m, 6H), 1,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 484,2.

Ví dụ 3



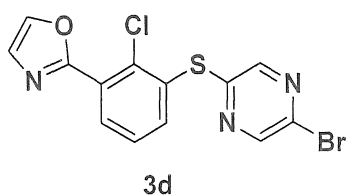
3a (530 mg, 7,68 mmol) được thêm vào N, N-dimetylformamit (50 mL), sau đó **1m** (5 g, 15,36 mmol), lithi tert-butoxit (1,23 g, 15,36 mmol), và đồng iodua (146 mg, 0,768 mmol) được thêm vào, đặt vào trong bể dầu được gia nhiệt sơ bộ ở nhiệt độ 140°C, cho phản ứng trong 20 phút, làm nguội tới nhiệt độ phòng, thêm nước, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, lọc chất hút ẩm, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, đưa qua cột để thu được **3b** (980 mg, hiệu suất 49%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).



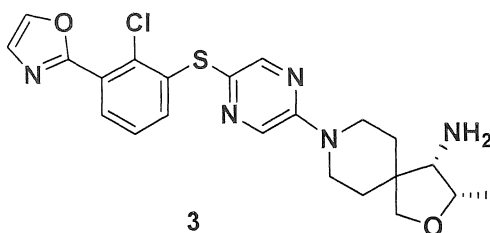
3b (1,6 g, 5,99 mmol) được hòa tan trong toluen (32 mL), nhôm trichlorua khan (3,2 g, 23,97 mmol) được thêm vào, và phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện bảo vệ nitơ. Làm dừng bằng nước đá, chiết và được phân lớp bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, phần khô cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **3c** thô (2,1 g, hiệu suất 100%), mà được sử dụng trực tiếp

trong bước phản ứng tiếp theo.



2,5-dibromopyrazin (2,77 g, 11,94 mmol) được thêm vào isopropanol (30 mL), được bảo vệ bằng nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 88°C và khuấy, (**3c**/isopropanol/N, N-diisopropyletylamin) (1,26 g, 5,97 mmol/15 mL/1,5 g, 11,94 mmol) được thêm nhỏ giọt từ từ và tiếp tục trong 1 giờ. Giảm nhiệt độ và lọc phản ứng, xả bằng etyl axetat, được rửa bằng nước, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phân lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **3d** (380 mg, hiệu suất 17,3%).

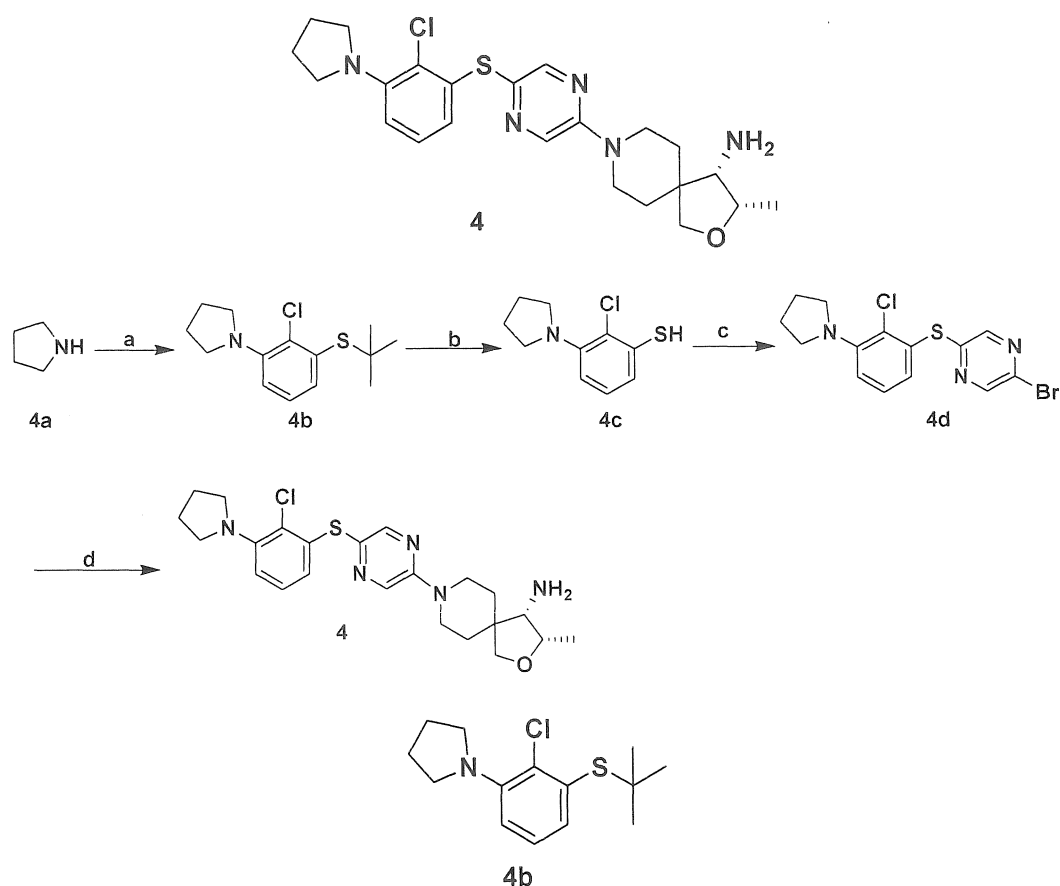
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H).



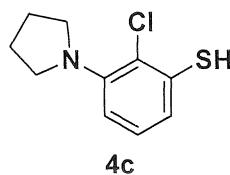
3d (727 mg, 1,9375 mmol), **1j** (1,1 g, 3,947 mmol), và kali phosphat (1,4 g, 6,6 mmol) được thêm vào isopropanol (50 mL), thế chỗ với nitơ, và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 95°C. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, diclometan và nước được thêm vào và phân lớp, chiết hai lần bằng diclometan, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phân lọc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được sản phẩm đích **3** (300 mg, hiệu suất 48%)

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,49-3,32 (m, 3H), 2,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,74-1,43 (m, 6H), 1,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 458,3.

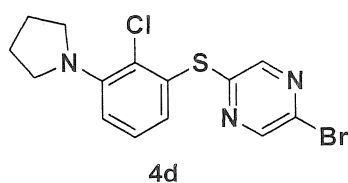
Ví dụ 4



4a (22 mg, 0,31 mmol) được thêm vào xylen (2 mL), sau đó **1m** (100 mg, 0,31 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2', 6'-diisopropoxy-1, 1'-biphenyl (10 mg, 0,031 mmol), kali tert-butoxit (103 mg, 0,93 mmol), và clo (2-dixyclohexylphosphino-2', 6'-diisopropoxy-1, 1'-biphenyl) [2- (2-aminoethylphenyl)] paladi (II) -metyl tert-butyl ete (10 mg, 0,031 mmol), tăng nhiệt độ lên tới 120°C và cho phản ứng trong 18 giờ, cô đặc và đưa qua cột để thu được **4b** (41 mg, hiệu suất 50%).

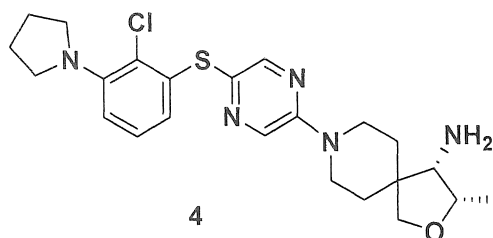


4c thu được bằng phương pháp tổng hợp **3c**.



4d thu được bằng phương pháp tổng hợp **3d**.

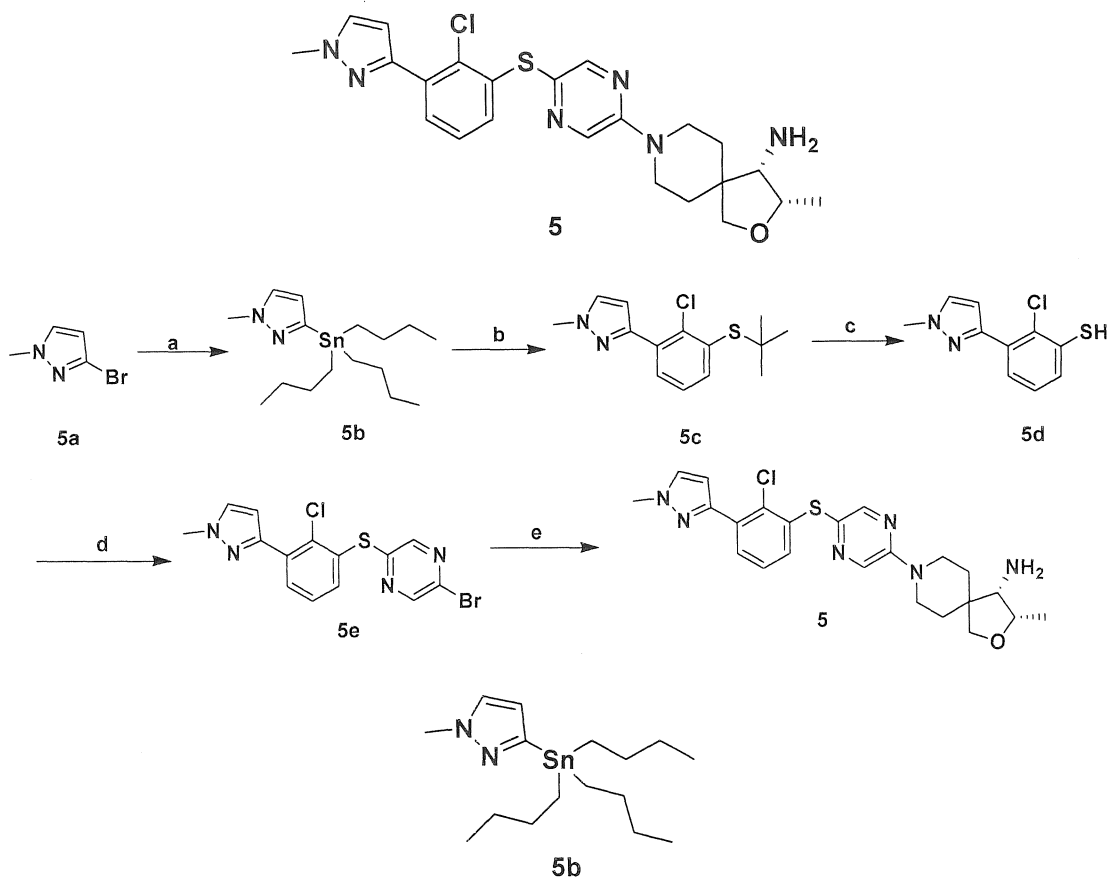
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 1,96 (m, 4H).



Sản phẩm đích 4 thu được bằng phương pháp tổng hợp 3.

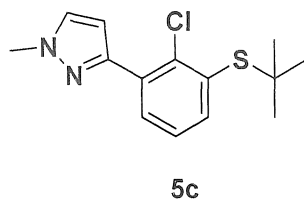
^1H NMR (DMSO , 400 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,49-3,26 (m, 7H), 2,92 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,10 (br s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,74-1,43 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 460,3.

Ví dụ 5

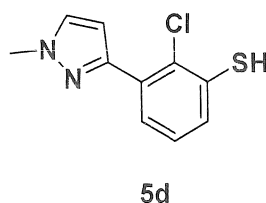


5a (1 g, 6,25 mmol) được thêm vào toluen (16 mL), sau đó là hexa-n-butylđitin (3,61 g, 6,25 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (358 mg, 0,312 mmol), tăng

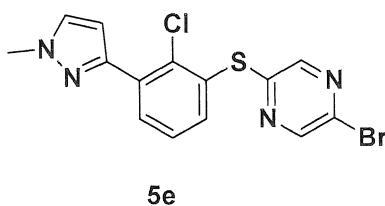
nhiệt độ lên tới 115°C và cho phản ứng trong 4,5 giờ, cô đặc qua cột để thu được **5b** (489 mg, hiệu suất 21%).



5b (389 mg, 1,046 mmol) được thêm vào xylen (16 mL), sau đó là **1m** (340 mg, 1,046 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi (60 mg, 0,0522 mmol), và tăng nhiệt độ lên tới 155°C và cho phản ứng trong 2 giờ, cô đặc và đưa qua cột để thu được **5c** (216 mg, hiệu suất 74%).



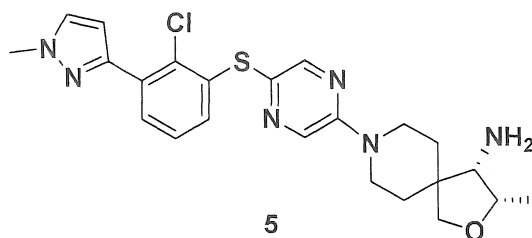
5c (100 mg, 0,3571 mmol) được hòa tan trong toluen (3,4 mL), nhôm trichlorua khan (218 mg, 1,428 mmol) được thêm vào, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ, làm dừng bằng nước đá, chiết bằng etyl axetat và phân lớp, được rửa bằng nước, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phần lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được **5d** thô.



2,5-dibromopyrazin (195 mg, 0,7142 mmol) được hòa tan trong isopropanol (3 mL), tăng nhiệt độ lên tới 88°C trong điều kiện bảo vệ nitơ, hỗn hợp **5d** (0,3571 mmol)/isopropanol (1,6 mL)/N, N-diisopropyletylamin (106 mg, 0,7142 mmol) được thêm nhỏ giọt từ từ trong 0,5 giờ, và khuấy ở nhiệt độ 88°C trong 16 giờ. Để nguội, chiết bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, cô đặc phần lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **5e** (58 mg, hiệu suất 43%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz,

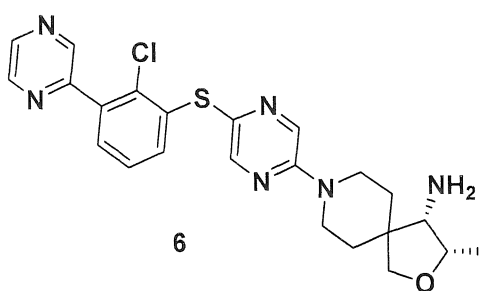
1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

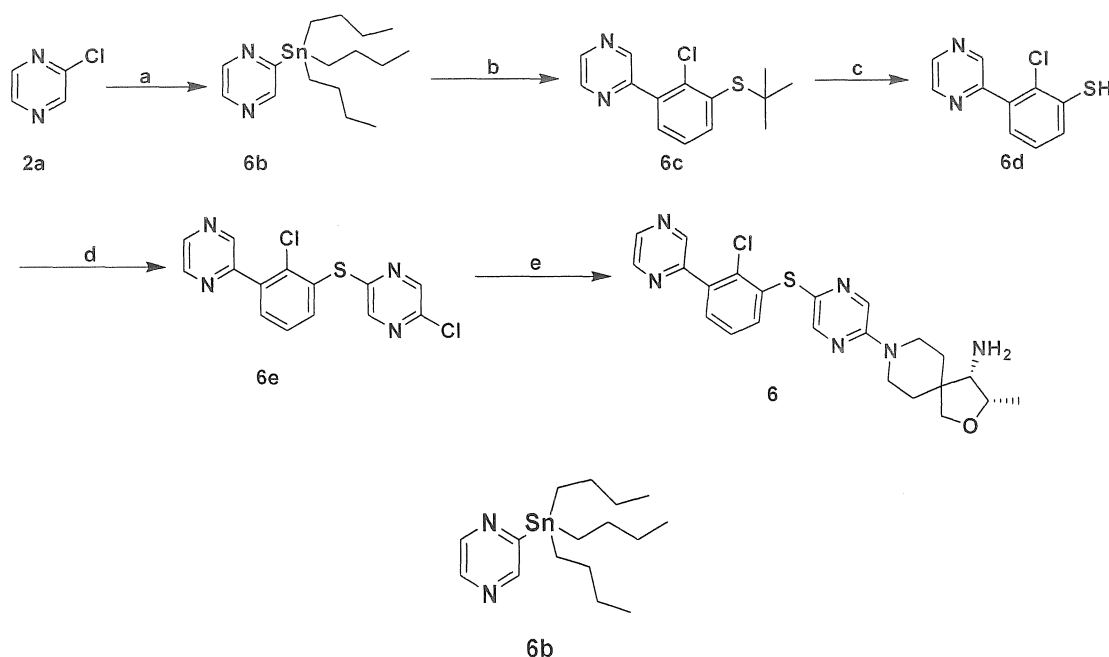


5e (500 mg, 1,316 mmol), **1j** (1,1 g, 3,947 mmol), và kali phosphat (1,4 g, 6,6 mmol) được thêm vào isopropanol (50 mL), thể chõ với nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 95°C và khuấy trong 16 giờ. Cô đặc, thêm nước, chiết hai lần bằng diclometan, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phần lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm, kết tinh từ etyl axetat để thu được sản phẩm đích **5** (300 mg, hiệu suất 48%).

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 4,0 10 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 5H), 3,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,77-1,41 (m, 6H), 1,07 (d, J = 8,0 Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 471,3.

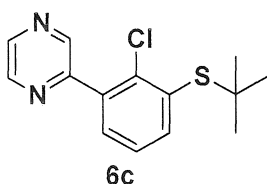
Ví dụ 6



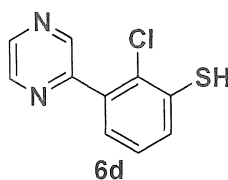


Diisopropylamin (4,65 g, 46 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 mL), n-butyllithi (18,4 mL, 46 mmol) được thêm vào bồn nước đá, cho phản ứng trong 15 phút trong bồn nước đá, N-butylin hydro (13,35 g, 46 mmol) được thêm nhỏ giọt, tiếp tục cho phản ứng trong 20 phút, làm lạnh tới nhiệt độ -78°C , **2a** (5 g, 44 mmol, trong 100 mL THF) được thêm nhỏ giọt từ từ để phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 4 giờ, tăng nhiệt độ lên tới -40°C , phản ứng được làm dừng bằng cách thêm nhỏ giọt dung dịch nước kali florua, chiết bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phần lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm, và đưa qua cột để thu được **6b** (7,4 g, hiệu suất 46%).

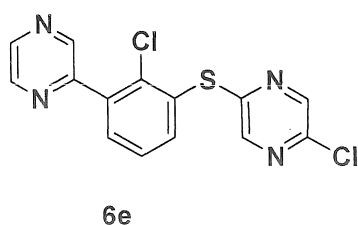
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,71-8,73 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 4,0$ Hz 1H), 8,36-8,40 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 6H), 1,30-1,39 (m, 6H), 1,16-1,20 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz 9H).



6b (6,8 g, 18,4 mmol) và **1 m** (5 g, 15,3 mmol) được hòa tan trong xylen (50 mL), tetrakis (triphenylphosphin) paladi (1,78 g, 1,3 mmol), thế chỗ với nitơ, và tăng nhiệt độ lên tới 150°C và cho phản ứng trong 6 giờ, sau khi để nguội, dung môi được làm khô ly tâm và đưa qua cột để thu được **6c** (4,2 g, hiệu suất 99%).

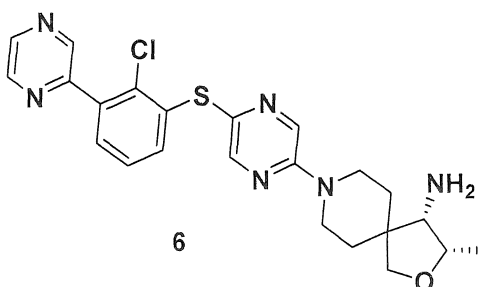


6c (500 mg, 1,8 mmol) được hòa tan trong toluen (5 mL), và sau đó nhôm trichlorua (957 mg, 7,2 mmol) được thêm từng đợt trong bồn nước đá, cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước, chiết bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc phần lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được **6d**, mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.



6d (280 mg, 1,26 mmol), diclopyrazin (376 mg, 2,5 mmol), và diisopropylamin (323 mg, 2,5 mmol) được thêm vào isopropanol (5 mL), thế chỗ với nito 3 lần, tăng nhiệt độ lên tới 80°C và cho phản ứng trong 16 giờ. Sau khi để nguội, dung môi được làm khô ly tâm, và đưa qua cột để thu được **6e** (400 mg, hiệu suất 95%).

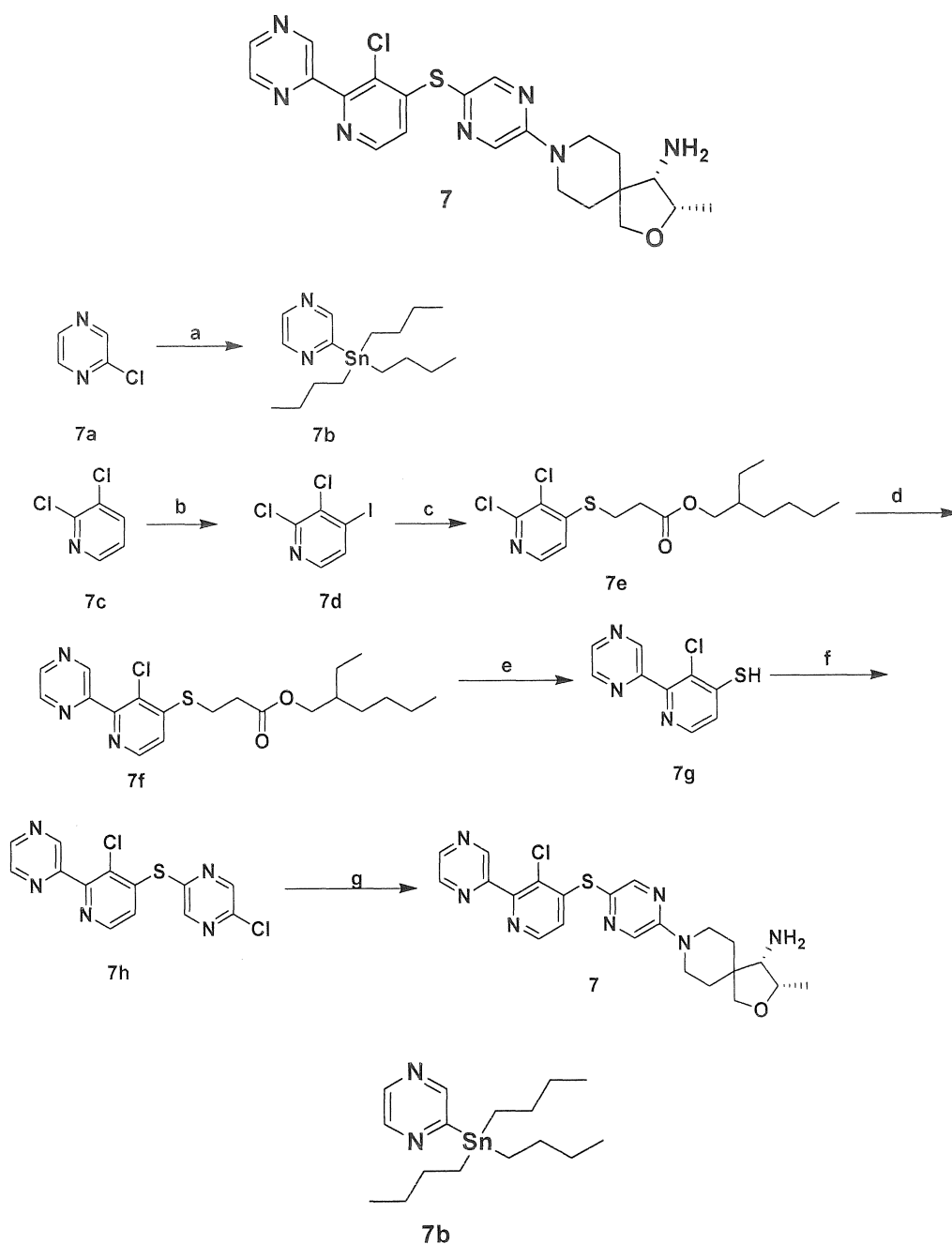
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,71-8,72 (m, 1H), 8,61 (d, $J = 4,0$ Hz 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H).



6e (410 mg, 1,22 mmol) được hòa tan trong N-metylpyrrolidon (10 mL), và sau đó **1j** (417 mg, 2,5 mmol) và diisopropylamin (317 mg, 2,5 mmol) được thêm vào. Thế chỗ với nito ba lần và tăng nhiệt độ lên tới 100°C và cho phản ứng trong 16 giờ. Sản phẩm đích **6** được điều chế trực tiếp là cách làm khô ly tâm dung môi và đông khô (120 mg, hiệu suất 21%).

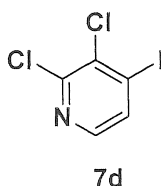
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 8,79-8,80 (m, 1H), 8,71-8,72 (d, J = 4,0 Hz 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,00-7,02 (m, 1H), 4,06-4,09 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 2H), 3,69 (d, J = 12,0 Hz 1H), 3,40-3,53 (m, 3H), 2,92 (d, J = 4,0 Hz 1H), 1,75-1,80 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 2H), 1,09 (d, J = 8,0 Hz 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469,4.

Ví dụ 7



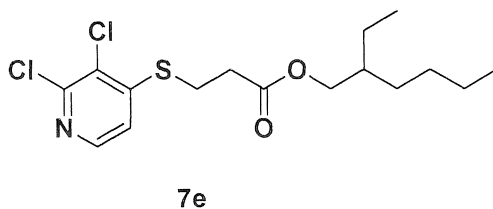
Diisopropylamin (12 g, 86 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (100 mL),
thế chỗ với nitor ba lần, giảm nhiệt độ tới -10°C trong bồn muối đá, n-butyllithi (36 mL,

86 mmol) được thêm vào, và nhiệt độ hệ thống được kiểm soát ở nhiệt độ -10°C , khuấy trong 15 phút, và sau đó thêm nhỏ giọt n-butylin hydro (26,6 g, 86 mmol), nhiệt độ được kiểm soát ở -5°C , cho phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong 20 phút sau khi thêm vào. Giảm nhiệt độ một lần nữa tới -80°C , thêm nhỏ giọt dung dịch **7a** (10 g, 86 mmol) trong tetrahydrofuran, khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ -80°C , thêm kali florua (10 mL) bão hòa để làm dừng phản ứng, lọc, phân lớp, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc dịch lọc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được **7b** (9 g, hiệu suất 28%).



n-butyllithi (27,6 mL, 102 mmol) được thêm vào ete (150 mL), giảm nhiệt độ hệ thống tới -68°C và tetrametylpiperidin (9,8 g, 61,2 mmol) được thêm nhỏ giọt, cho phản ứng trong 30 phút, dung dịch tetrahydrofuran của **7c** (10 g, 68 mmol) được thêm nhỏ giọt, cho phản ứng ở nhiệt độ -68°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước, chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ kết hợp được cô đặc để thu được **7d** thô (15 g, hiệu suất 83%).

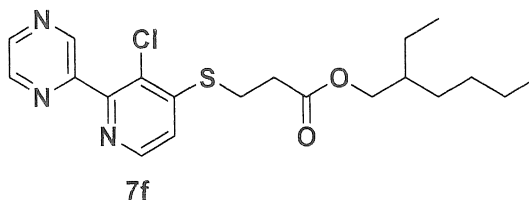
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,90 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H).



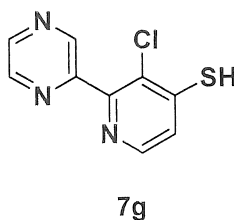
7d (10,08 g, 36,9 mmol) được hòa tan trong dioxan, và sau đó este 2-ethylhexyl axit 3-mercaptopropionic (10,46 g, 47,9 mmol) và 4,5-bisdiphenylphosphin-9,9-dimetylanten (0,533 g, 0,92 mmol), N, N-diisopropyletylamin (14,31 g, 110 mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0) (0,422 g, 0,46 mmol) được thêm vào, thể chõ với nitơ ba lần, và tăng nhiệt độ hệ thống lên tới 108°C , cho phản ứng trong 2 giờ, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được **7e** (10 g, hiệu suất 74%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,14 (s, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H),

4,04-4,05 (m, 2H), 3,27 (t, $J = 8,0$ Hz 2H), 2,74 (t, $J = 8,0$ Hz 2H), 1,53-1,60 (m, 1H), 1,24-1,41 (m, 8H), 0,86-0,90 (m, 6H).

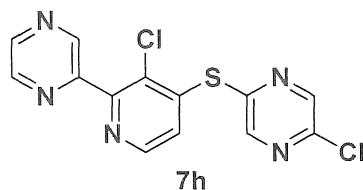


7b (6,50 g, 17,5 mmol) và **7e** (5,30 g, 14,5 mmol) được hòa tan trong xylen, sau đó đồng iodua (0,21 g, 1,10 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi (3,30 g, 1,09 mmol) được thêm vào, thế chỗ với nitơ ba lần, và tăng nhiệt độ lên tới 158°C , cho phản ứng trong 8 giờ. Giảm nhiệt độ tới 120°C , và tiếp tục phản ứng trong 16 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước, chiết 2 lần bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được **7f** (1,5 g, hiệu suất 25,4%).



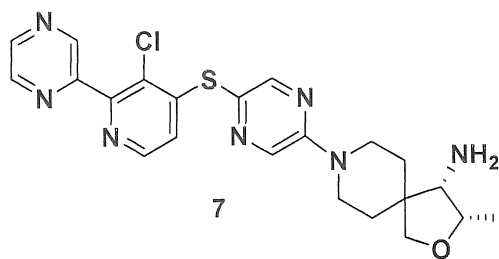
7f (1,54 g, 0,1 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran, giảm nhiệt độ hệ thống tới -68°C , dung dịch tetrahydrofuran của kali tert-butoxit (1,27 g, 0,2 mmol) được thêm nhỏ giọt, và nhiệt độ được đưa về nhiệt độ phòng một cách tự nhiên qua đêm. Dung dịch nước kali cacbonat 5% (20 mL) được thêm vào và chiết hai lần bằng etyl axetat, dung dịch nước kali cacbonat 5% (20 mL) được thêm vào pha hữu cơ và khuấy trong 10 phút. Các pha lỏng được tách ra, các pha nước được kết hợp, điều chỉnh độ pH tới 3 bằng axit clohydric 2N, và chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **7g** (800 mg, hiệu suất 95%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,11 (s, 1H), 8,74-8,75 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H).



7g (800 mg, 3,6 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 mL), sau đó 2,5-diclopypyrazin (1,69 g, 7,2 mmol) và kali cacbonat (990 mg, 7,2 mmol) được thêm vào, thế chỗ với nito 3 lần, và tăng nhiệt độ hệ thống lên tới 85°C, cho phản ứng trong 16 giờ. Diclometan được thêm vào hệ thống phản ứng, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **7h** (630 mg, hiệu suất 46%).

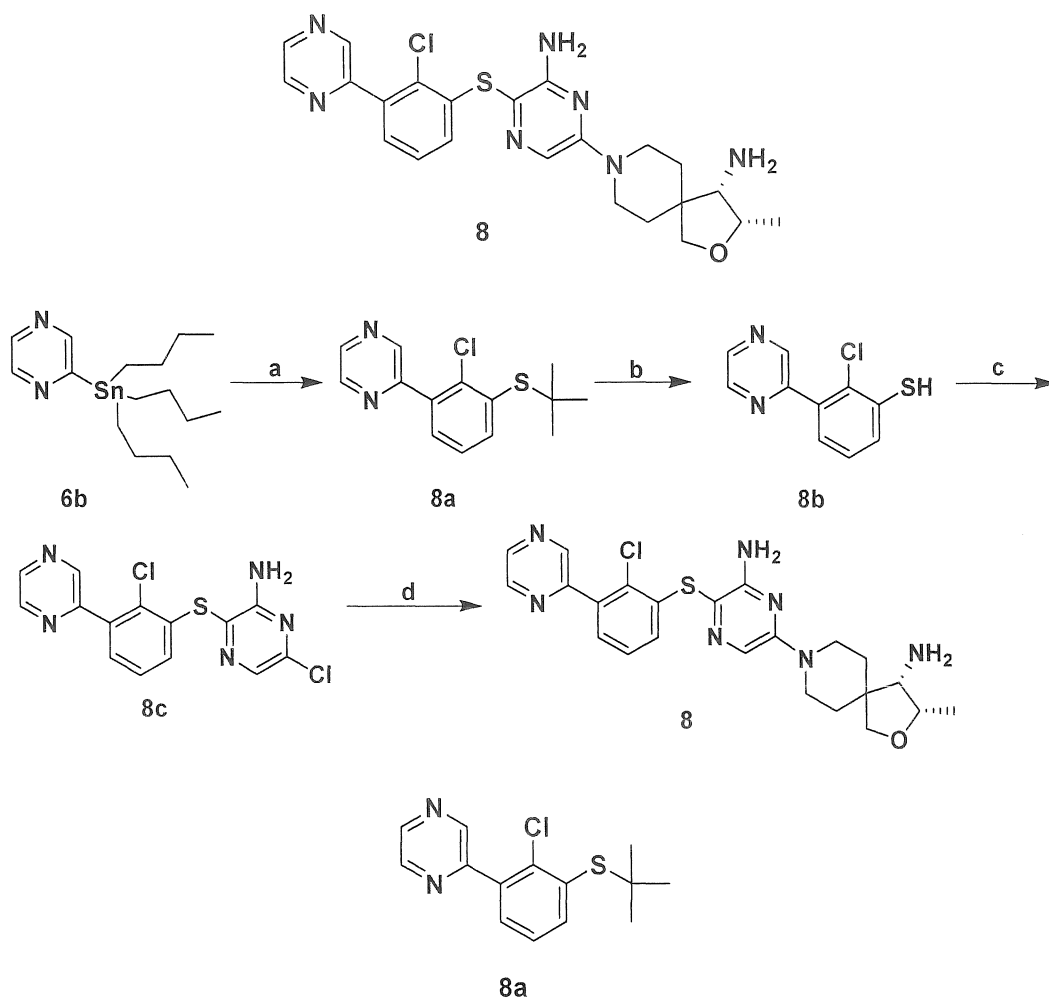
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,74-8,75 (m, 1H), 8,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).



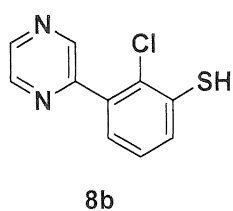
7h (400 mg, 1,05 mmol) và **1j** (529 mg, 1,88 mmol) được hòa tan trong isopropanol (10 mL), sau đó kali phosphat (1,8 g, 8,49 mmol) được thêm vào, thế chỗ với nito 3 lần, và tăng nhiệt độ hệ thống lên tới 88°C, cho phản ứng trong 16 giờ. Lọc và cô đặc để thu được sản phẩm **7** (81 mg, hiệu suất 16,3%).

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 400 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,40 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,67 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,47-3,49 (m, 3H), 2,91 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 1,50-1,78 (m, 6H), 1,06 (d, $J=4,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 470,3.

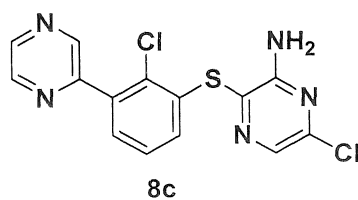
Ví dụ 8



8a được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp **6c**.

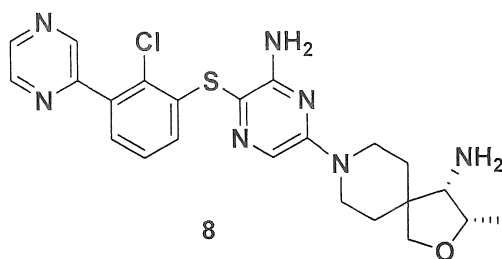


8b được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp **6d**.



8b (1,6 g, 7,2 mmol) được hòa tan trong dioxan (60 mL), và sau đó 2-amino-3-brom-5-clopyrazin (1,25 g, 7,2 mmol), kali phosphat (1,9 g, 10,8 mmol), và 1,10-o-phenanthrolin (216 mg, 1,44 mmol) được thêm vào, thế chỗ với nitơ 3 lần, và cuối cùng thêm đồng iodua (228 mg, 1,44 mmol), thế chỗ với nitơ 3 lần. Tăng nhiệt độ lên tới

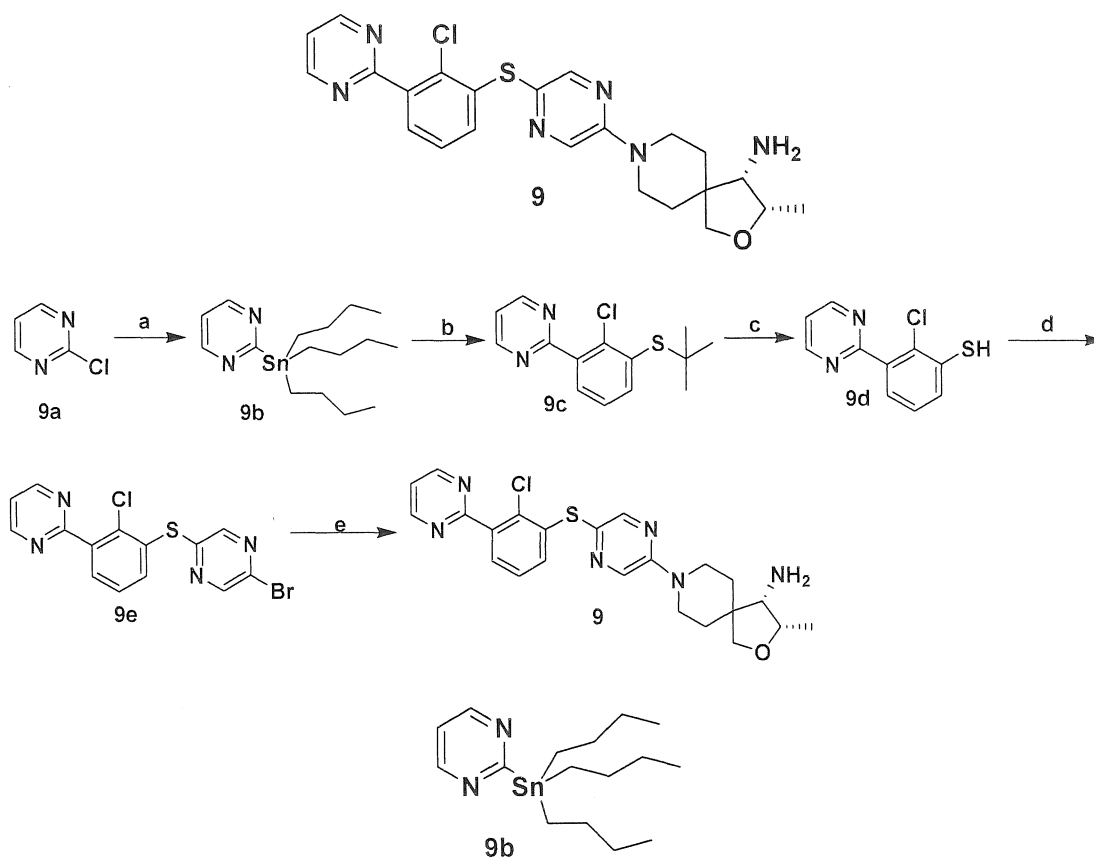
100°C và phản ứng được hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc trực tiếp qua cột để thu được **8c** (624 mg, hiệu suất 25%).



8 được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp 7.

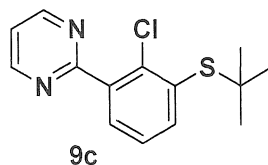
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,17 (br s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,74-1,43 (m, 6H), 1,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 484,1.

Ví dụ 9

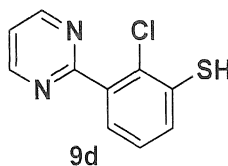


Giảm nhiệt độ tới 0°C, và dung dịch lithi diisopropylamit (64 mL, 0,064 mol, 1 mol/L) được thêm nhỏ giọt vào tetrahydrofuran (100 mL). Tributyltin hydro (18,6 g,

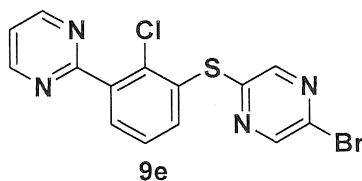
0,064 mol) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ được kiểm soát là -5°C . Sau khi thêm, cho phản ứng trong 20 phút trong khi duy trì nhiệt độ, phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ -78°C , **9a** (7,0 g, 0,061 mol) được thêm vào làm ba mẻ, cho phản ứng trong 2 giờ trong khi duy trì nhiệt độ, tăng nhiệt độ lên tới nhiệt độ phòng, amoni clorua được thêm để làm dừng phản ứng, chiết bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat, và chất hút ẩm được lọc, cô đặc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được **9b** (0,486 g, hiệu suất 2,1%).



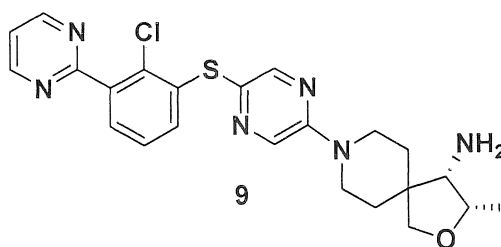
9b (70 mg, 0,189 mmol) được hòa tan trong xylen (2 mL), sau đó **1m** (65 mg, 0,1986 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (22 mg, 0,0189 mmol), và đồng iodia (10 mg, 0,0189 mmol) được thêm vào, cho phản ứng ở nhiệt độ 125°C trong 2 giờ, giảm nhiệt độ tới nhiệt độ phòng, và cô đặc qua cột để thu được **9c** (30 mg, hiệu suất 57%).



9d được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp **6d**.



9e được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp **8c**.

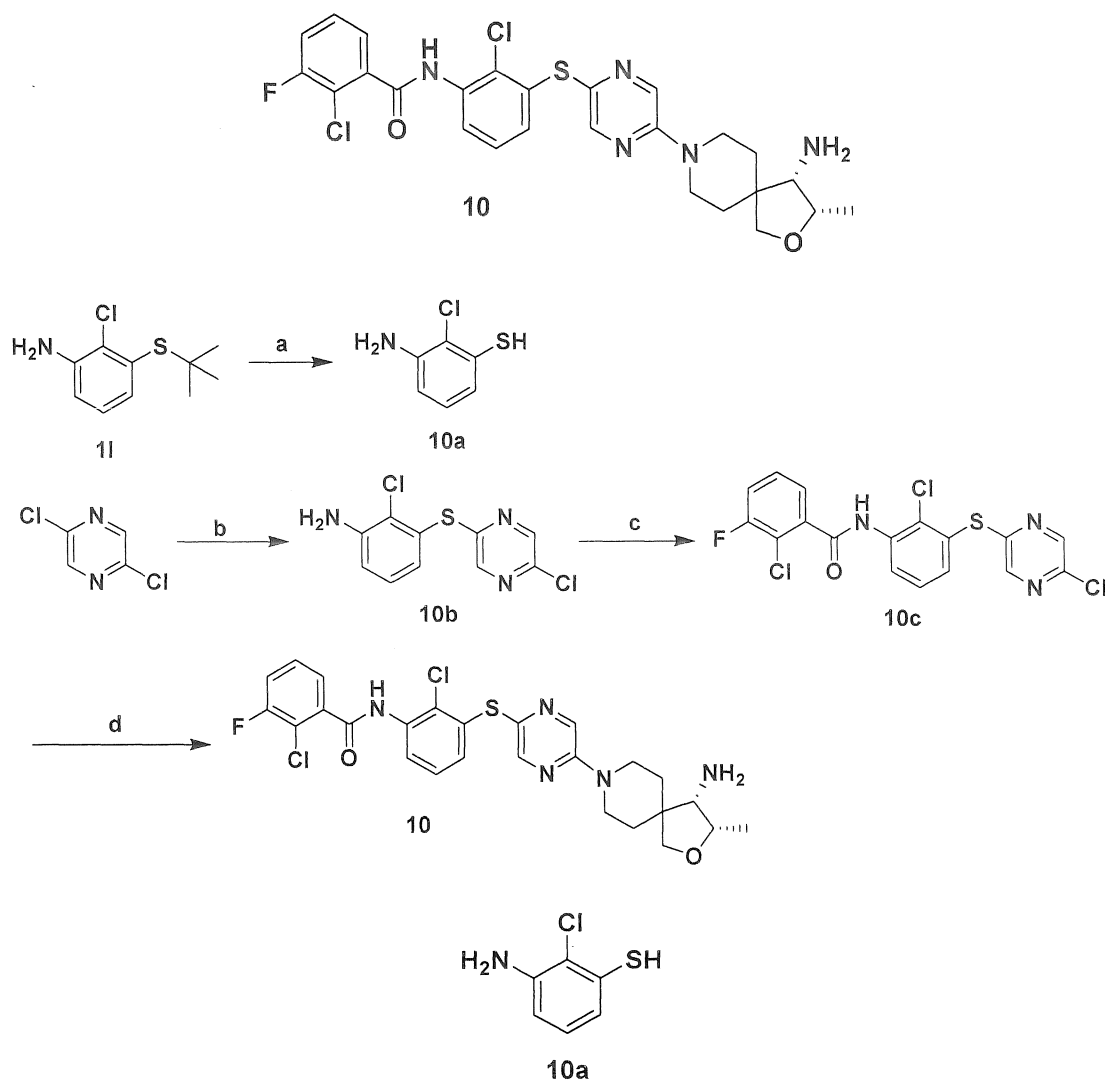


9 được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp **8**.

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,96 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 4,0$ Hz 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz,

1H), 4,05 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,87 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,77-1,41 (m, 6H), 1,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[M+H]^+$: 469,2.

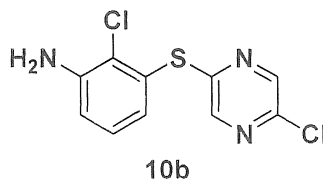
Ví dụ 10



11 (20,0 g, 93 mmol) được hòa tan trong axit clohydric cô đặc (750 mL), tăng nhiệt độ lên tới 55°C và cho phản ứng trong 24 giờ. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm tới 150 mL, làm nguội tới nhiệt độ phòng, lọc, và làm khô để thu được **10a** (10,0 g, hiệu suất 67%).

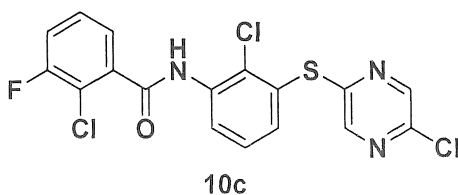
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 6,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, 1H), 5,37 (br, 2H), 5,30 (br, 1H).

MS m/z $[M-H]^-$: 157,9



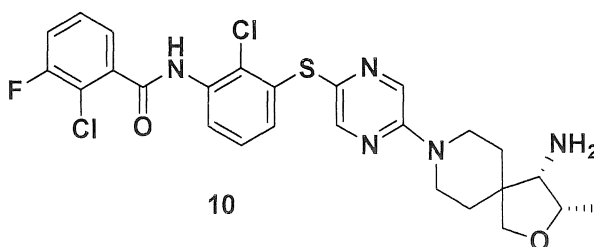
10a (0,66 g, 3,4 mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (10 mL), sau đó 2,5-diclopypyrazin (0,5 g, 3,4 mmol) và xesi cacbonat (2,2 g, 6,7 mmol) được thêm vào, tăng nhiệt độ lên tới 80°C và cho phản ứng trong 6 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, chiết bằng etyl axetat, rửa 3 lần với nước, làm khô bằng natri sulfat, và chất hút ẩm được lọc, cô đặc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được **10b** (0,39 g, hiệu suất 42%).

MS m/z [M-H]⁻: 270,1



Axit 2-clo-3-flobenzoic (64 mg, 0,37 mol) được thêm vào thionyl clorua (3 mL), khuấy để hồi lưu 1,5 giờ, và cô đặc để thu được axyl clorua. Sau đó diclometan (3 mL), pyridin (42 mg, 0,53 mol), **10b** (50 mg, 0,18 mol), và 4-dimetylaminopyridin (10 mg, 0,09 mol) được thêm vào, khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, làm dừng bằng nước, chiết bằng diclometan, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô **10c**, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

LCMS m / z [M + H]⁺: 429,0, [M-H]⁻: 427,0

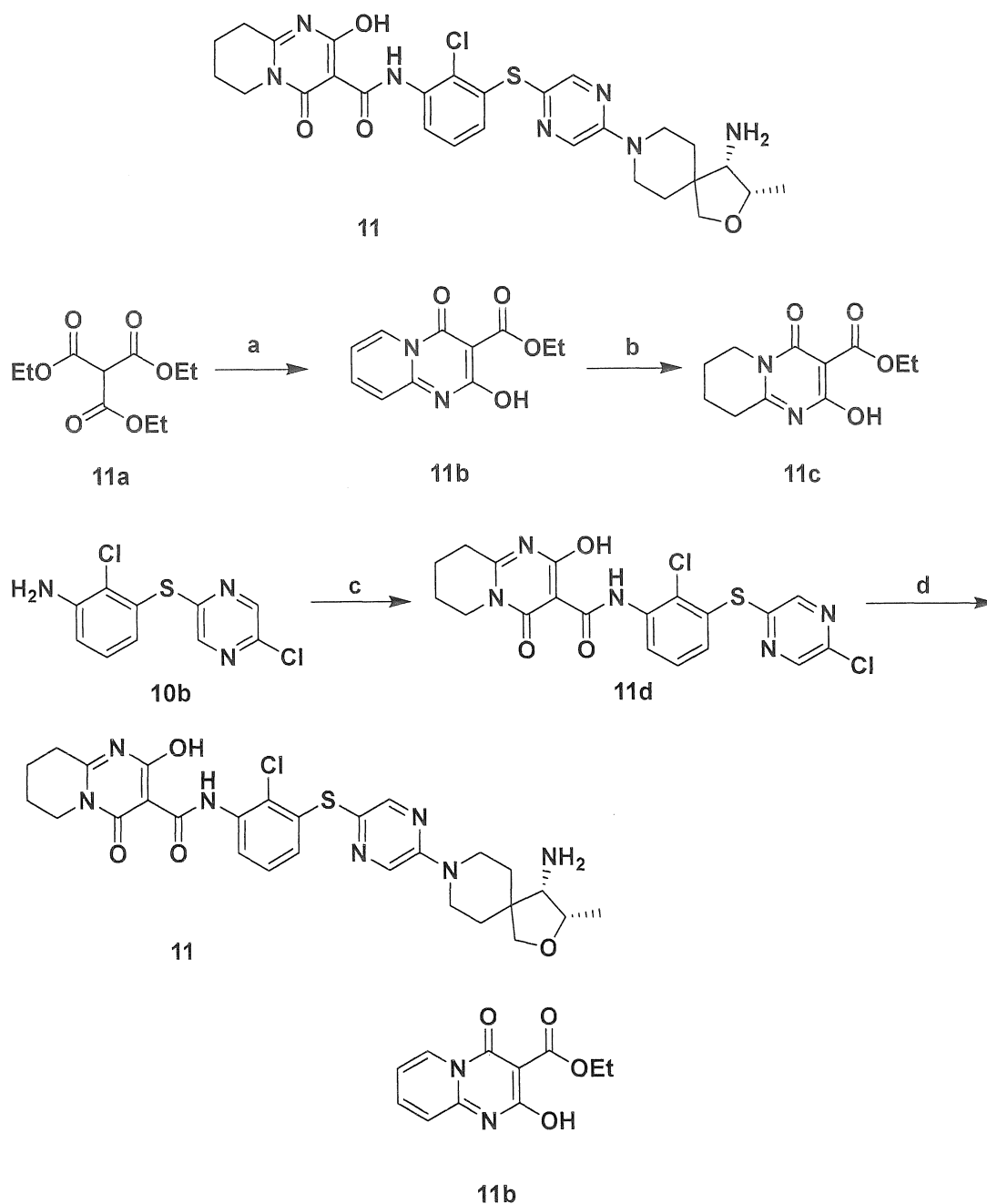


10c (430 mg, 1 mol) và **1j** (187 mg, 1,2 mol) được hòa tan trong N-metylpyrrolidon (10 mL), và sau đó N, N-diisopropyletylamin (645 mg, 5 mol) được thêm vào, tăng nhiệt độ lên tới 120°C và khuấy qua đêm, cô đặc bằng bơm dầu và sản phẩm thô được điều chế trực tiếp. Thu được **10C** (260 mg, hiệu suất 46%).

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48-

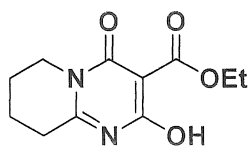
7,69 (m, 4H), 7,28 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,88-3,90 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 3,48 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 3,38-3,43 (m, 2H), 2,91 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$, 1H), 1,52-1,77 (m, 6H), 1,08 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$, 3H). MS m/z $[M+H]^+$: 562,1.

Ví dụ 11



2-aminopyridin (10,0 g, 0,1 mol) và 11a (49,0 g, 0,2 mol) được hòa tan trong xylen (100 mL), gia nhiệt tới nhiệt độ 130°C và cho phản ứng trong 16 giờ, làm nguội tới nhiệt độ phòng, lọc, và bánh lọc được rửa bằng metanol 3 lần, làm khô để thu được 11b (3,80 g, hiệu suất 15%).

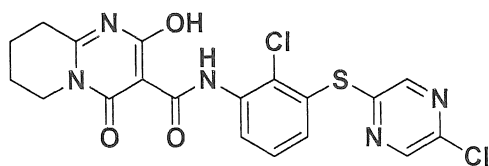
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 12,45 (br, 1H), 8,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 4,12 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235,5, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 233,2



11c

Trong điều kiện bảo vệ nitơ, **11b** (2,00 g, 8,5 mmol) và paladi trên cacbon (0,2 g) được hòa tan bằng metanol (20 mL), thế chỗ với hydro, và cho phản ứng ở nhiệt độ và áp suất bình thường trong 3 giờ, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **11c** (1,77 g, hiệu suất 87%).

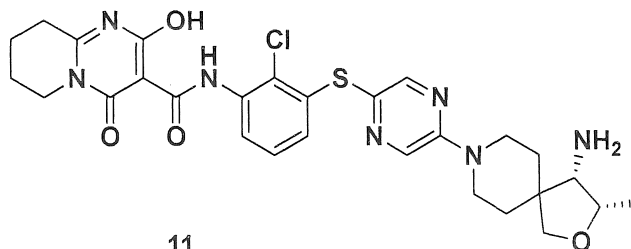
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 12,29 (br, 1H), 4,06 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,71-1,83 (m, 4H), 1,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239,2, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 237,2.



11d

11c (275 mg, 1,1 mmol) và **10b** (271 mg, 1,0 mmol) được hòa tan trong clobenzen (6 mL), gia nhiệt tới nhiệt độ 130°C và cho phản ứng trong 5 giờ, làm nguội tới nhiệt độ phòng, lọc, và làm khô để thu được **11d** (260 mg, hiệu suất 56%).

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 14,74 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,48 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 3,84 (br, 2H), 2,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,78-1,90 (m, 4H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$: 462,3.



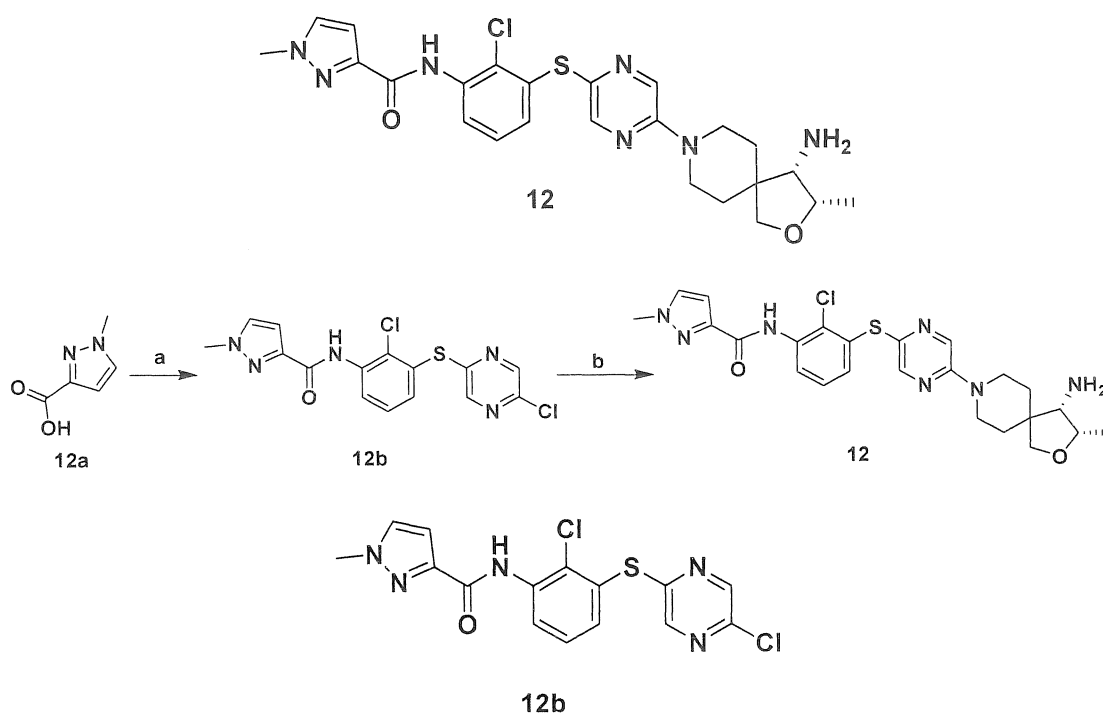
11

11d (200 mg, 0,43 mmol), **1j** (190 mg, 0,79 mmol), và kali phosphat (0,34 mg, 1,6 mol) được thêm vào N-methylpyrrolidon (8 mL), tăng nhiệt độ lên tới 120°C và khuấy

trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng và tinh chế bằng cột điều chế pha đảo để thu được **11** (43 mg, hiệu suất 17%).

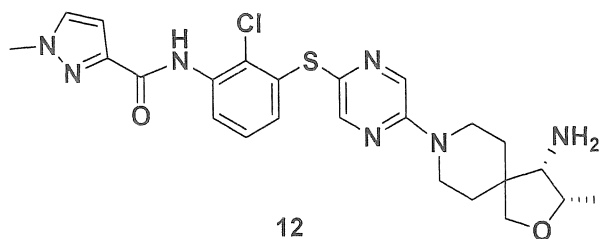
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 12,8 (br, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (br, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,50 (br, 3H), 3,50-4,10 (m, 9H), 2,99 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,52-1,85 (m, 8H), 1,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 598,6.

Ví dụ 12



12a (279 mg, 2,2 mol) được thêm vào thionyl clorua (5 mL), khuấy hồi lưu trong 1,5 giờ, và cô đặc để thu được axyl clorua. Diclometan (5 mL), pyridin (262 mg, 3,32 mol), **10b** (300 mg, 1,1 mol), và 4-dimetylaminopyridin (68 mg, 0,55 mol) được thêm vào axyl clorua, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước, chiết bằng diclometan, làm khô và cô đặc, chất rắn trắng **12b** (250 mg, hiệu suất 59%) thu được bằng phương pháp sắc ký cột.

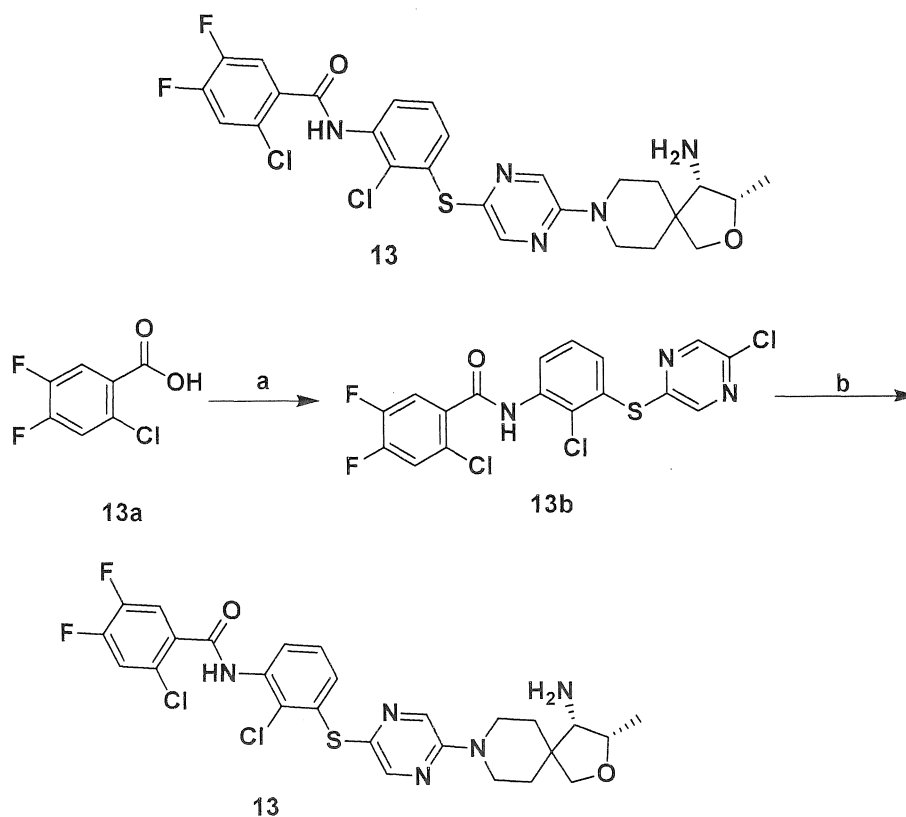
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379,9

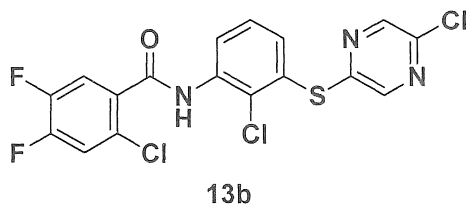


12b (250 mg, 0,66 mol) được hòa tan trong N-metylpyrrolidon (5 mL), sau đó **1j** (224 mg, 1,2 mol) và N, N-diisopropyletylamin (340 mg, 2,64 mol) được thêm vào, khuấy qua đêm ở nhiệt độ 120°C, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và sản phẩm thô được điều chế trực tiếp để thu được chất rắn trắng nhờ **12** (140 mg, hiệu suất 41%).

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,26 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$, 1H), 6,69 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 4,06-4,08 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,85-3,93 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 3,48 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 3,38-3,46 (m, 2H), 2,91 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$, 1H), 1,24-1,76 (m, 6H), 1,08 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514,2.

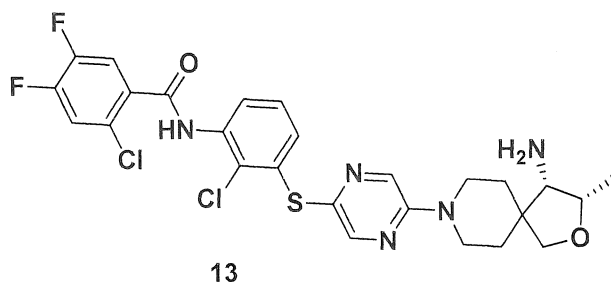
Ví dụ 13





Axit 2-clo-4,5-diflobenzoic (425 mg, 2,2 mol) được thêm vào thionyl clorua (5 mL), khuấy hồi lưu trong 1,5 giờ, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được axyl clorua. Diclometan (5 mL), pyridin (262 mg, 3,32 mol), 4-dimetylaminopyridin (68 mg, 0,55 mol), và **10b** (300 mg, 1,1 mol) được thêm vào axyl clorua, khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, làm dừng bằng nước, chiết bằng diclometan, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, cô đặc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm, và chất rắn trắng **13b** (270 mg, hiệu suất 54,9%) thu được bằng phương pháp sắc ký cột.

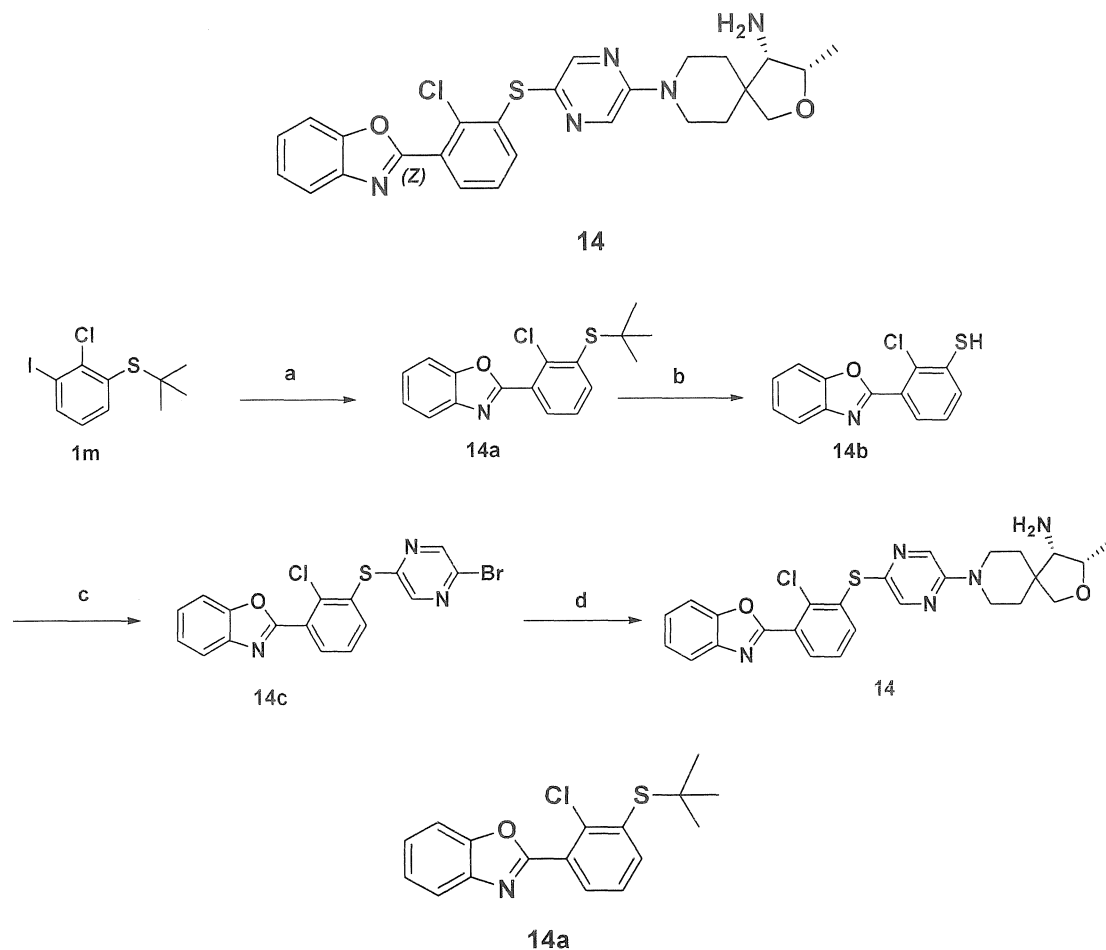
LCMS m/z [M+H]⁺: 446,0, [M-H]⁻: 444,0



13b (270 mg, 0,61 mol) được hòa tan trong N-metylpyrrolidon (5 mL), sau đó **1j** (206 mg, 1,21 mol) và N, N-diisopropyletylamin (3c15 mg, 2,44 mol) được thêm vào, tăng nhiệt độ lên tới 120°C và khuấy qua đêm, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được điều chế trực tiếp để thu được chất rắn trắng nhờ **13** (100 mg, hiệu suất 21%).

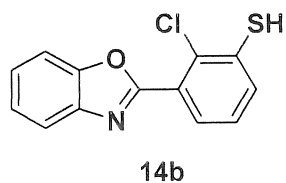
¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,06-4,09 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39-3,45 (m, 2H), 2,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,46-1,77 (m, 6H), 1,08 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

MS m/z [M+H]⁺: 580,1.



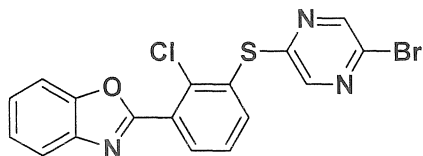
Hợp chất benzoxazol (575 mg, 4,82 mmol), lithi tert-butoxit (772 mg, 9,64 mmol), và đồng iodua (91,8 mg, 0,482 mmol) được thêm vào bình ba cổ 100 mL, **1m** (2 g, 7,225 mmol) được thêm vào, hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15 mL), gia nhiệt tới nhiệt độ 150°C trong điều kiện bảo vệ nito, và khuấy trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, thêm 50 mL nước, chiết bằng etyl axetat, rửa pha hữu cơ 3 lần với nước và sau đó làm khô, cô đặc, và đưa qua cột để thu được **14a** (300 mg, hiệu suất: 20%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,03-8,05 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).



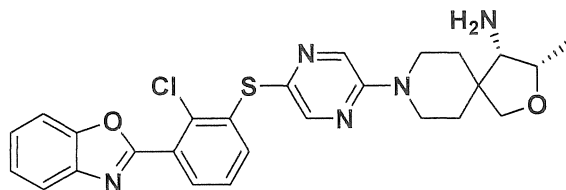
14a (100 mg, 0,315 mmol) và nhôm trichlorua khan (167,8 mg, 1,26 mmol) được thêm vào bình ba cổ 50 mL, toluen (3 mL) được thêm vào, và khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 15 giờ. Sau khi thêm 20 mL nước, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô và làm khô ly tâm để thu được **14b**. Hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

**14c**

2,5-dibromopyrazin (3 g, 13,2 mmol) được thêm vào bình ba cổ 50 mL, isopropanol (15 mL) được thêm vào, tăng nhiệt độ và khuấy đến 60°C, **14b** (580 mg, 2,20 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (568,6 mg, 4,40 mmol) được thêm nhỏ giọt và phản ứng được khuấy qua đêm. Sau khi chiết bằng nước và etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô, cô đặc, và đưa qua cột để thu được **14c** (230 mg, hiệu suất: 25%).

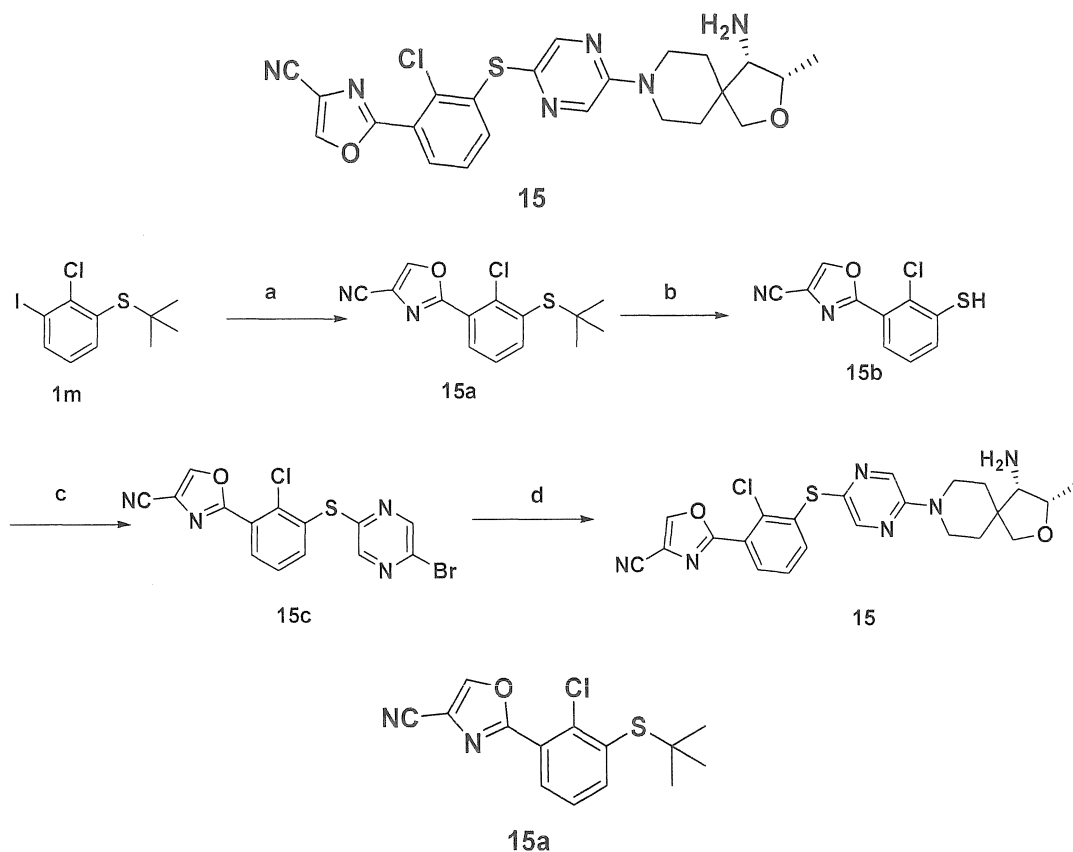
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), δ 7,82-7,86 (m, 2H), δ 7,61-7,63 (m, 1H), δ 7,46-7,50 (t, 1H), δ 7,39-7,42 (m, 2H).

**14**

14d (230 mg, 0,55 mmol), isopropanol (10 mL), **1j** (173 mg, 0,71 mmol), và kali phosphat (700 mg, 3,3 mmol) được thêm vào bình ba cổ 50 mL và phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 95°C, khuấy trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, thêm 30 mL nước, chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô đặc. Sản phẩm thô được đưa qua cột để thu được **14** (30 mg, hiệu suất 11%).

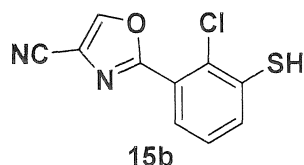
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,29-8,31 (d, $J = 8,0$ Hz 2H), 7,87-7,88 (d, $J = 4,0$ Hz 1H), 7,80-7,82 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 7,70-7,72 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), δ 7,35-7,38 (t, 1H), 7,10-7,12 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 2H), 3,87-3,89 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 3,71-3,73 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,01-3,03 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 1,69-1,85 (m, 5H), 1,21-1,23 (d, $J = 8,0$ Hz 3H). MS m/z [$\text{M}-\text{H}^+$]: 508,04.

Ví dụ 15



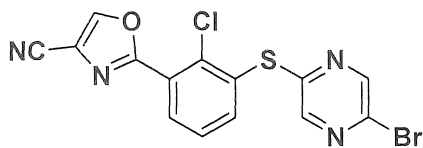
Hợp chất 4-oxazolcarbonitril (1,0 g, 10,63 mmol), paladi axetat (2,86 g, 12,8 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxy-biphenyl (218 mg, 0,53 mmol), 1,8-diazabixycloundec-7-en (3,24 g, 21,26 mmol) được thêm vào bình ba cổ 100mL, thêm **1m** (3,50 g, 12,8 mmol), hòa tan trong N,N-dimetylformamit, gia nhiệt tới nhiệt độ 130°C trong điều kiện bảo vệ nitơ và khuấy trong 48 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được rửa ba lần bằng nước, cô đặc và đưa qua cột để thu được **15a** (630 mg, hiệu suất 20%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 7,88-7,90 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 7,83-7,85 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 7,35-7,39 (t, 1H), 1,36 (s, 9H).



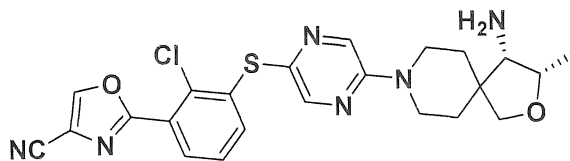
15a (630 mg, 2,15 mmol) và nhôm trichlorua khan (1,20 g, 8,61 mmol) được thêm vào bình ba cổ 50 mL, toluen (8 mL) được thêm vào, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi thêm 20 mL nước, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được

làm khô và làm khô ly tâm để thu được **15b**. Hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

**15c**

2,5-dibromopyrazin (3,0 g, 12,9 mmol) được thêm vào bình ba cổ 50 mL, isopropanol (15 mL) được thêm vào, tăng nhiệt độ và khuấy đến 60°C, **15b** (509 mg, 2,15 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (556mg, 4,3 mmol) được thêm nhỏ giọt, khuấy và cho phản ứng qua đêm, sau khi thêm 30 mL nước, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô, cô đặc, và đưa qua cột để thu được **15c** (220mg, hiệu suất: 25%).

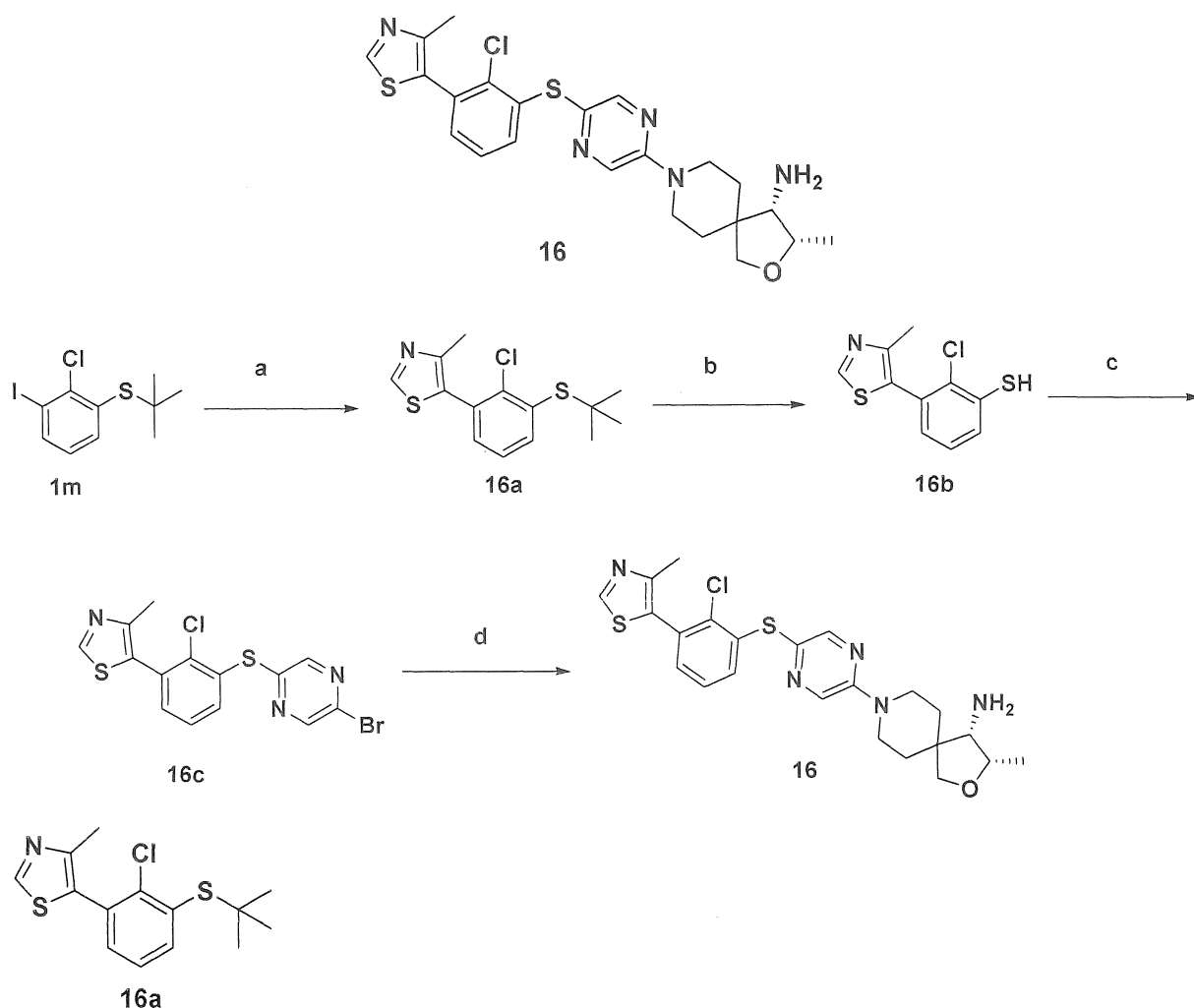
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,49 (s, 1H), δ 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09-8,11 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 7,87-7,89 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 7,49-7,53 (t, 1H).

**15**

15c (220 mg, 0,56 mmol), isopropanol (10 mL), **1j** (176 mg, 0,71 mmol), và kali phosphat (700 mg, 3,3 mmol) được thêm vào bình ba cổ 50 mL và gia nhiệt tới nhiệt độ 95°C, khuấy và cho phản ứng trong 18 giờ, dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, 30 mL nước được thêm vào, chiết bằng diclometan, cô đặc và đưa qua cột để thu được **15** (16 mg, hiệu suất 6%).

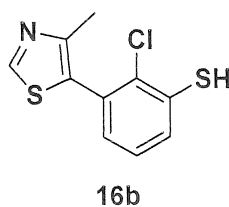
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,34 (s, 1H), δ 8,30 (s, 1H), 8,24(s, 1H), 7,77-7,79 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 7,25-7,29 (t, 1H), 7,15-7,17 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 2H), 3,85-3,87 (d, $J = 8,0$ Hz 1H), 3,72-3,75 (d, $J = 12,0$ Hz 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,04-3,05 (d, $J = 4,0$ Hz 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 3H), 1,52 (s, 2H), 1,27-1,29 (d, $J = 8,0$ Hz 3H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}^+]$: 483,4.

Ví dụ 16

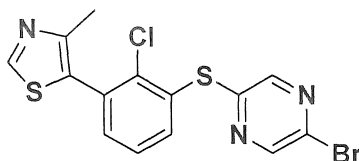


4-metylthiazol (455 mg, 4,6 mmol), 1,4-dioxan (10 mL), **1m** (1,25 g, 13,8 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (262 mg, 0,76 mmol), và xesi cacbonat (2,42 g, 7,6 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL. Phản ứng được thực hiện qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Để xử lý sau, đầu tiên dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết ba lần bằng etyl axetat, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và tinh chế bằng cột để thu được **16a** (500 mg, hiệu suất: 44%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,28(t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

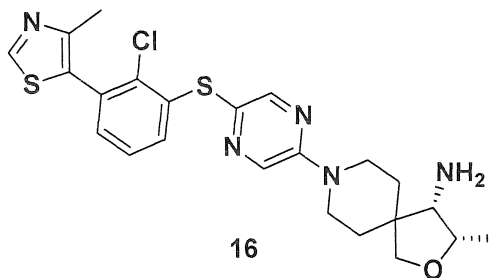


36b (500 mg, 1,68 mmol) được hòa tan trong axetonitril (0,5 mL), và axit clohydric cô đặc (12 M, 5 mL) được thêm vào, cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào để chiết hai lần, rửa một lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc chất hút ẩm, cô đặc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm, mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

**16c**

2,5-dibromopyrazin (454 mg, 3,5 mmol) được thêm vào isopropanol (10 mL), được bảo vệ bằng nitơ, gia nhiệt tới nhiệt độ 70°C, N, N-diisopropyletylamin (671 mg, 2,82 mmol) và **16b** trong isopropanol được thêm nhỏ giọt từ từ trong 1 giờ, và sau đó tăng nhiệt độ lên tới 80°C qua đêm. Nước được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, lọc chất hút ẩm, cô đặc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **16c** (100 mg, hiệu suất 17,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

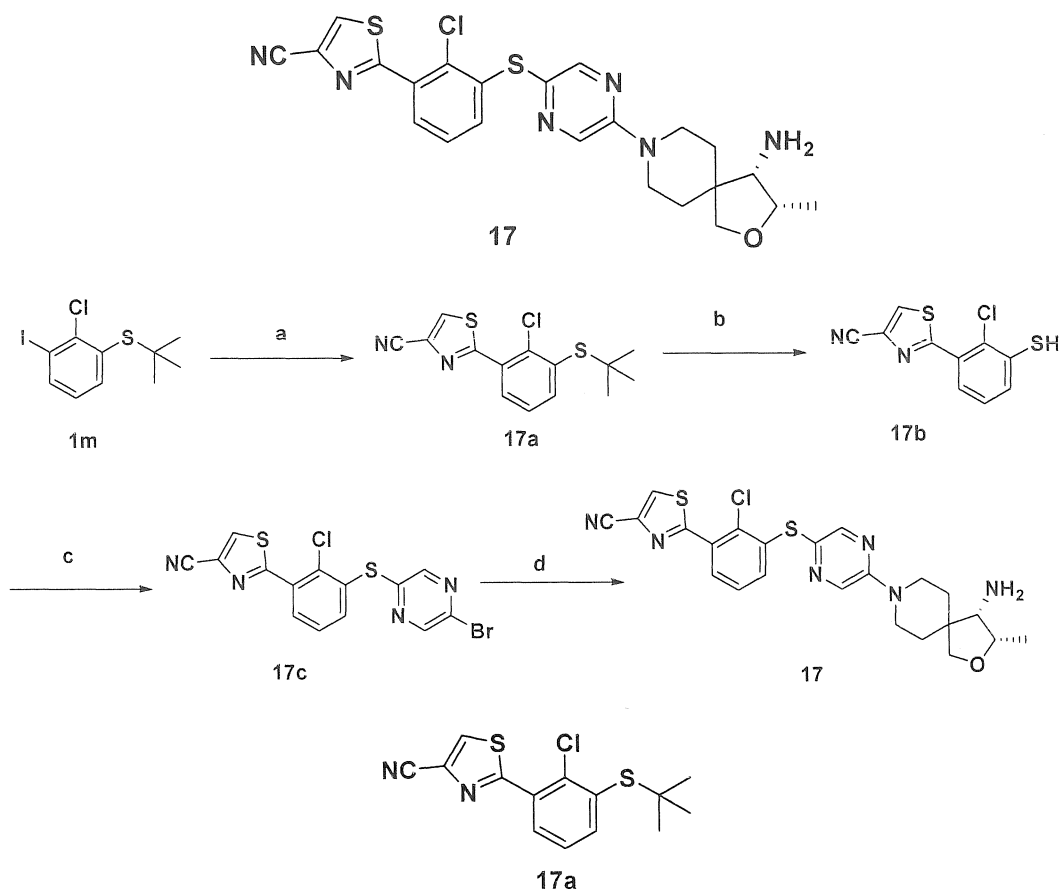
**16**

Hợp chất **16c** (100 mg, 0,25 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL, sau đó **1j** (61 mg, 0,25 mmol) và N,N-dimetylformamit (2 mL) được thêm vào, sau đó là kali phosphat (318 mg, 1,5 mmol), gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C, và cho phản ứng trong 2 giờ. 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, làm khô ly tâm, và nạo đĩa (hai lần) để thu được **16** (35 mg, hiệu suất 28%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 21,5, 1,1$ Hz, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 8,8$

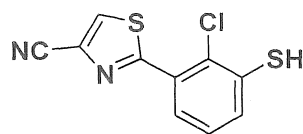
Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,53-3,31 (m, $J = 22,8, 13,0, 9,2, 3,5$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,97-1,73 (m, 4H), 1,26 (s, 3H). LCMS m/z $[M+H]^+$: 488,4.

Ví dụ 17

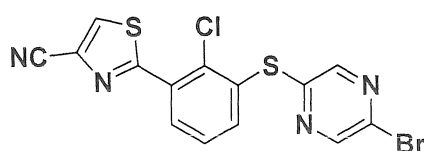


4-xyanothiazol (600 mg, 5,5 mmol), 1,4-dioxan (30 mL), **1m** (1,5 g, 4,6 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (300 mg, 0,92 mmol), và xesi cacbonat (3,0 g, 9,2 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL. Cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Để xử lý sau, đầu tiên dung dịch phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết ba lần bằng etyl axetat, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và tinh chế bằng cột để thu được **17a** (630 mg, hiệu suất: 44%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

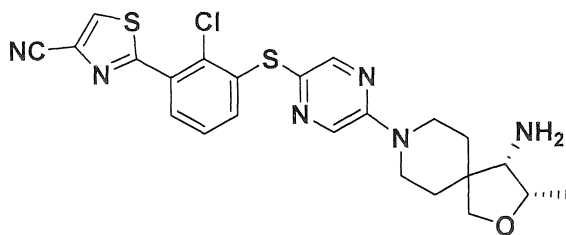
**17b**

17b (630 mg, 2,0 mmol) được hòa tan trong toluen (20 mL), nhôm trichlorua khan được thêm vào, và cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào để chiết hai lần, được rửa bằng nước muối bão hòa một lần, làm khô bằng natri sulfat, lọc chất hút ẩm, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khô, mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

**17c**

2,5-dibromopyrazin (387 mg, 3,0 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (571 mg, 2,4 mmol) được thêm vào axetonitril (5 mL), được bảo vệ bằng nitơ, và dung dịch axetonitril **17b** tiếp tục được thêm nhỏ giọt trong 1 giờ, và cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khô, và **17c** thu được bằng quá trình tinh chế cột (70 mg, hiệu suất 14,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

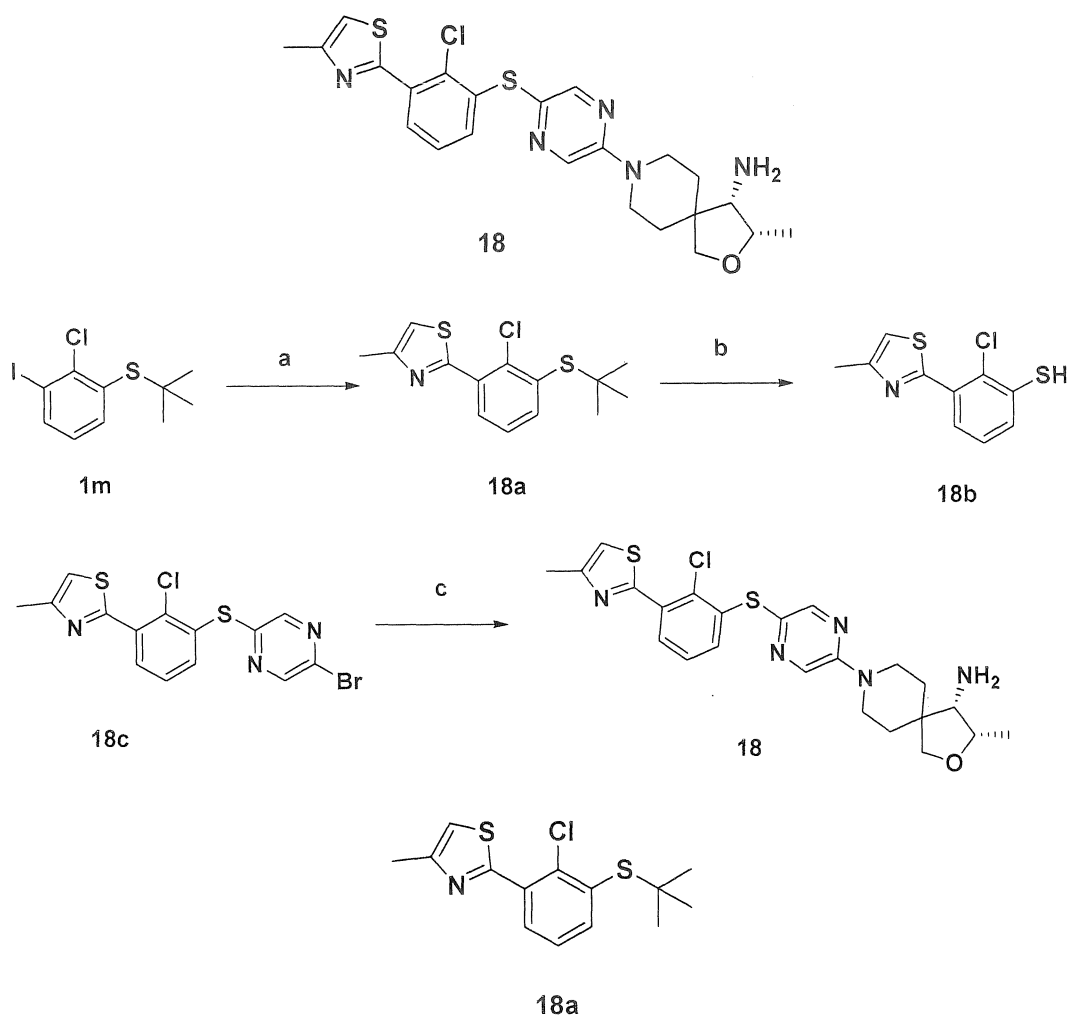
**17**

Hợp chất **17d** (70 mg, 0,17 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL, sau đó **1j** (42 mg, 0,17 mmol), N, N-dimetylformamit (2 mL), và sau đó kali phosphat (216 mg, 1,0 mmol), gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C , cho phản ứng trong 2 giờ. 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, pha hữu cơ

được làm khô bằng natri sulfat, làm khô ly tâm, và nghiền vụn (ete dầu hỏa: etyl axetat = 30:1) để thu được **17** (56 mg, hiệu suất 66,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,55-3,34 (m, 2H), 3,01 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,25 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499,4.

Ví dụ 18



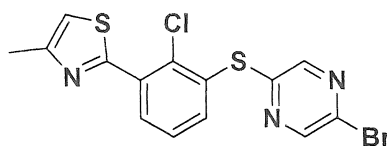
4-methylthiazol (1,1 g, 11,0 mmol), N, N-dimetylformamit (20 mL), **1m** (3,0 g, 9,2 mmol), đồng trifloaxetat (531 mg, 1,84 mmol), và lithi tert-butoxit (1,48 g, 18,4 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL. Cho phản ứng qua đêm ở nhiệt độ 130°C trong điều kiện nitơ. Để xử lý sau, đầu tiên dung dịch phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết ba lần bằng etyl axetat, các pha hữu cơ được

kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và tinh chế bằng cột để thu được **18a** (1,0 g, hiệu suất: 36,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,6, 6,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

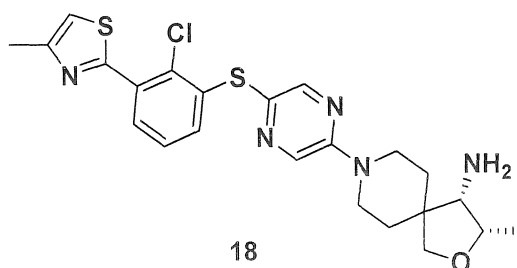
**18b**

18a (1,0 g, 3,3 mmol) được hòa tan trong toluen (30 mL), nhôm trichlorua khan được thêm vào, và cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào để chiết hai lần, được rửa bằng nước muối bão hòa một lần, làm khô bằng natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khô, và được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

**18c**

2,5-dibrompyrazin (2,38 g, 10 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (1,0 g, 8,0 mmol) được thêm vào axetonitril (20 mL), được bảo vệ bằng nitơ, và **18b** trong axetonitril được thêm nhỏ giọt từ từ trong 1 giờ, và sau đó cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khô, và tinh chế bằng cột để thu được **18c** (100 mg, hiệu suất 6,3%).

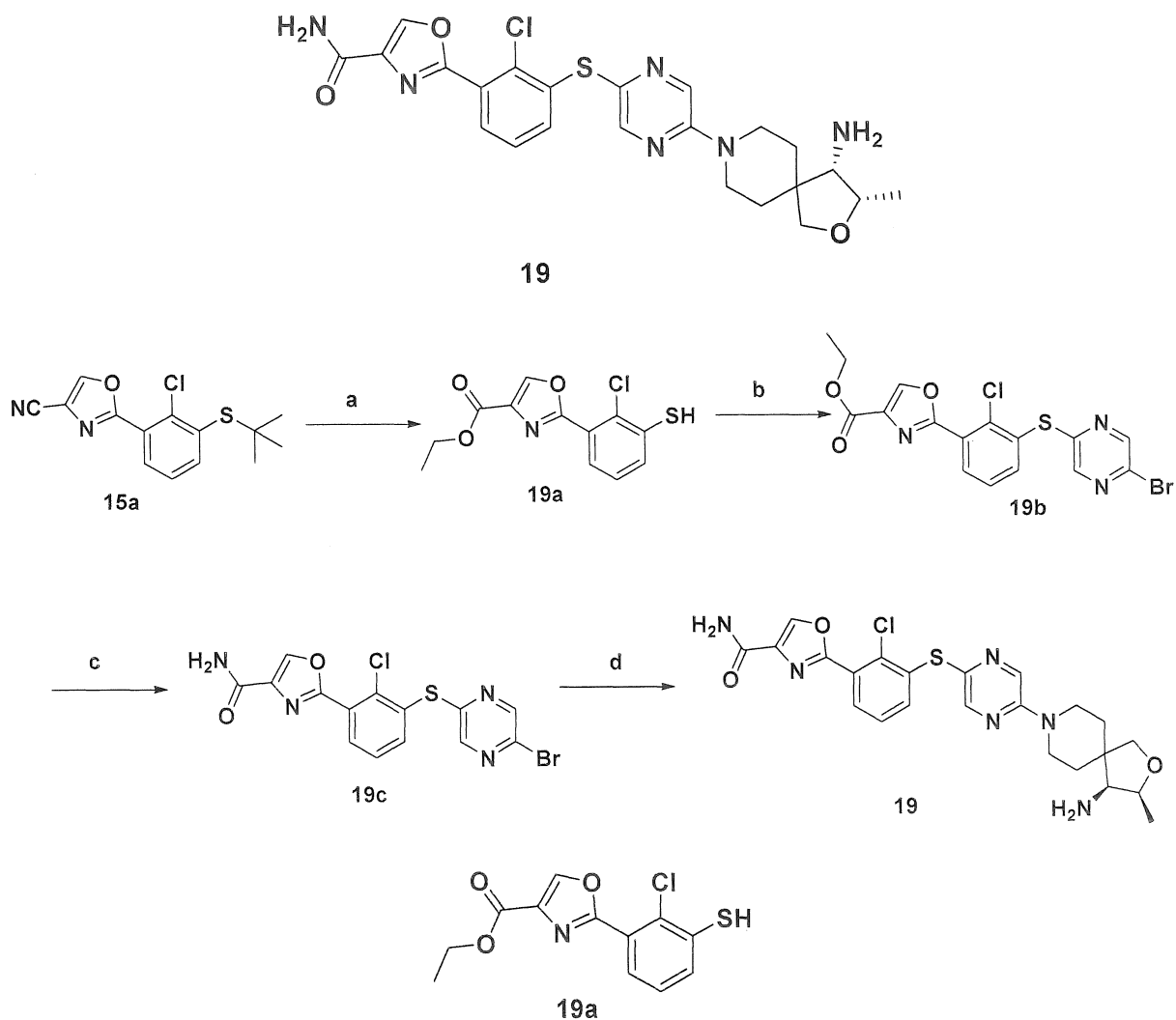
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

**18**

Hợp chất **18c** (100 mg, 0,25 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL, sau đó **1j** (61 mg, 0,25 mmol), N, N-dimetylformamit (2 mL), và sau đó kali phosphat (318 mg, 1,5 mmol), gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C, cho phản ứng trong 2 giờ. 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, làm khô ly tâm, và đưa qua cột để thu được **18** (50 mg, hiệu suất 41%).

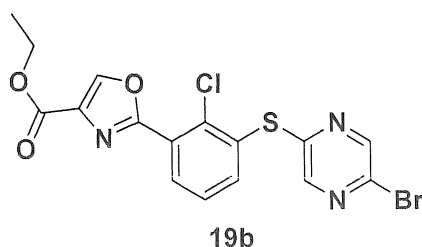
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,45-3,23 (m, 2H), 3,12 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,96 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,87-1,74 (m, 3H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488,3.

Ví dụ 19



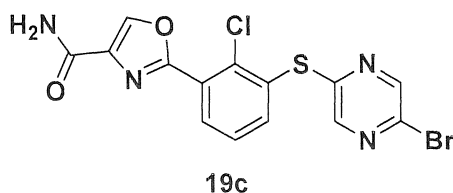
Axit sunfuric (13mL) được thêm từ từ vào dung dịch etanol (30mL) của **15a** (2,0g, 6,83mmol) và được gia nhiệt và hồi lưu. Sau khi phản ứng xong, phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl axetat (100 mL), và chiết bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc và sản phẩm thô được tinh chế bằng cột để thu được chất rắn vàng nhạt **19a** (0,5 g, hiệu suất: 26,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,02 (s, 1H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



2,5-dibrompyrazin (1,68 g, 7,05 mmol) được hòa tan trong isopropanol (20 mL) và gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong điều kiện bảo vệ N_2 . Dung dịch chứa **19a** (0,5 g, 1,73 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,58 mL, 3,52 mmol) trong isopropanol (20 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch này trong 2 giờ. Sau khi thêm xong, cho phản ứng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng cột để thu được chất rắn trắng **19b** (0,229 g, hiệu suất 29,5%).

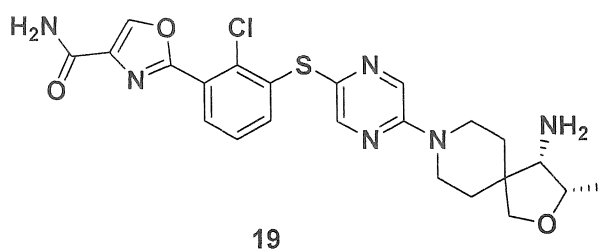
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,44 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



Amoniac (3 mL, dung dịch nước 28%) được thêm vào dung dịch **19b** (229 mg, 0,52 mmol) trong tetrahydrofuran/metanol (2,0 mL/3,0 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Sau khi phản ứng xong, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, phần kết tủa được lọc và làm khô để thu được **19c** (128 mg, hiệu suất: 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J

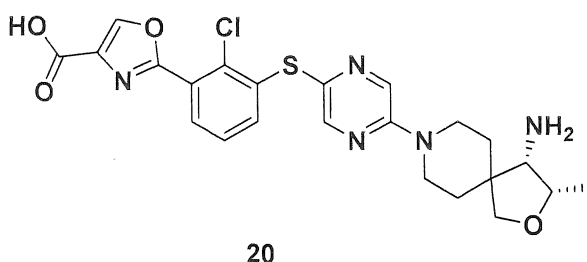
= 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

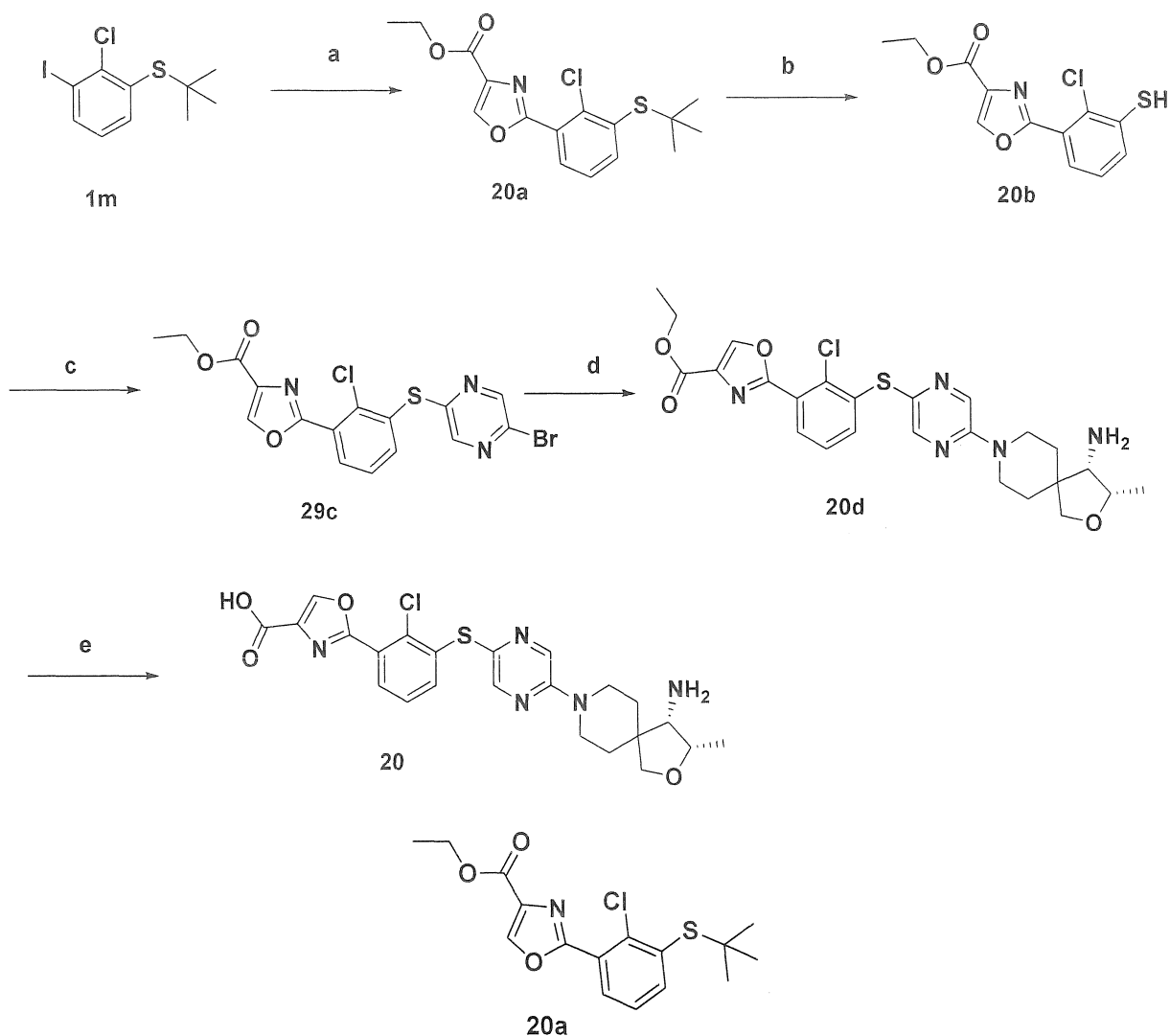


19c (128 mg, 0,31 mmol), **1j** (0,083 g, 0,342 mmol) và kali phosphat (0,396 g, 1,86 mmol) được thêm vào N, N-dimetylformamit (5 mL) khô và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện nitơ qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc, và tinh chế bằng cách nạo đĩa để thu được **19** (70 mg, hiệu suất: 44,8%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 7,84 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 4,37 – 4,19 (m, 3H), 4,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,43 – 3,24 (m, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 3H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,34-132 (m, 4H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ : m/z = 501,2$.

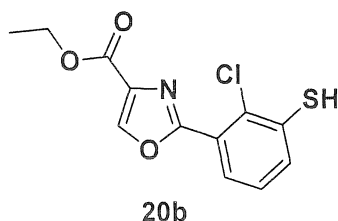
Ví dụ 20



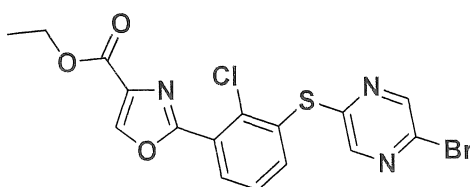


Etyl 4-oxazolcarboxylat (1,0 g, 7,08 mmol), **1m** (2,3 g, 7,08 mmol), paladi axetat (0,079 g, 0,35 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (0,25g, 0,71 mmol) và xêsi cacbonat (4,65 g, 14,17 mmol) được thêm vào 25 mL dung dịch 1,4-dioxan, gia nhiệt và cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C qua đêm trong điều kiện bảo vệ nito. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua diatomit. Cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được chất rắn màu vàng nâu **20a** (1,0 g, 41,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,36 (s, 9H).

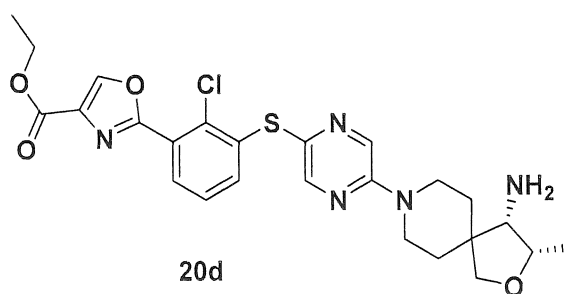


Nhôm trichlorua (1,57 g, 11,78 mmol) được thêm từ từ vào dung dịch **20a** (1,0 g, 2,95 mmol) trong toluen (30 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện bảo vệ nitơ trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xong, phản ứng được làm dừng bằng nước đá, và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch muối, và làm khô qua natri sulfat khan, pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **20b**. Nó có thể được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

**20c**

2,5-dibromopyrazin (6,72 g, 28,2 mmol) được hòa tan trong isopropanol (20 mL), gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong điều kiện bảo vệ nitơ. Dung dịch **20b** (2,0g, 6,92 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (2,328 mL, 14,08 mmol) trong isopropanol (20 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch này trong hơn 2 giờ và tiếp tục phản ứng trong 1 giờ. Sau khi phản ứng xong, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và tinh chế để thu được chất rắn trắng **20c** (0,950 g, hiệu suất: 30,6%).

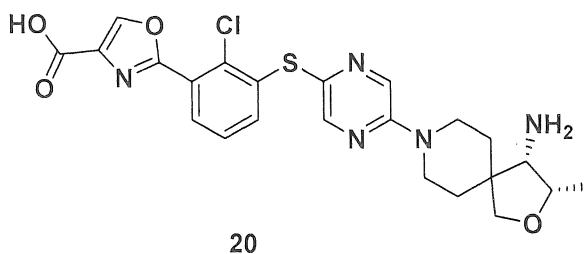
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

**20d**

20c (215 mg, 0,49 mmol), **1j** (0,12 g, 0,49 mmol) và kali phosphat (0,57 g, 2,71 mmol) được thêm vào N, N-dimetylformamit (10 mL) khô, cho phản ứng qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện bảo vệ nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng cách nạo đĩa để thu được **20d**

(108 mg, hiệu suất: 45%).

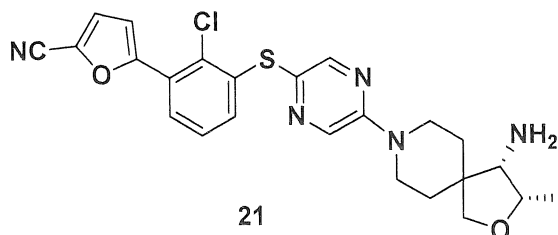
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 4,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,47-3,29 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,94-1,70 (m, 4H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

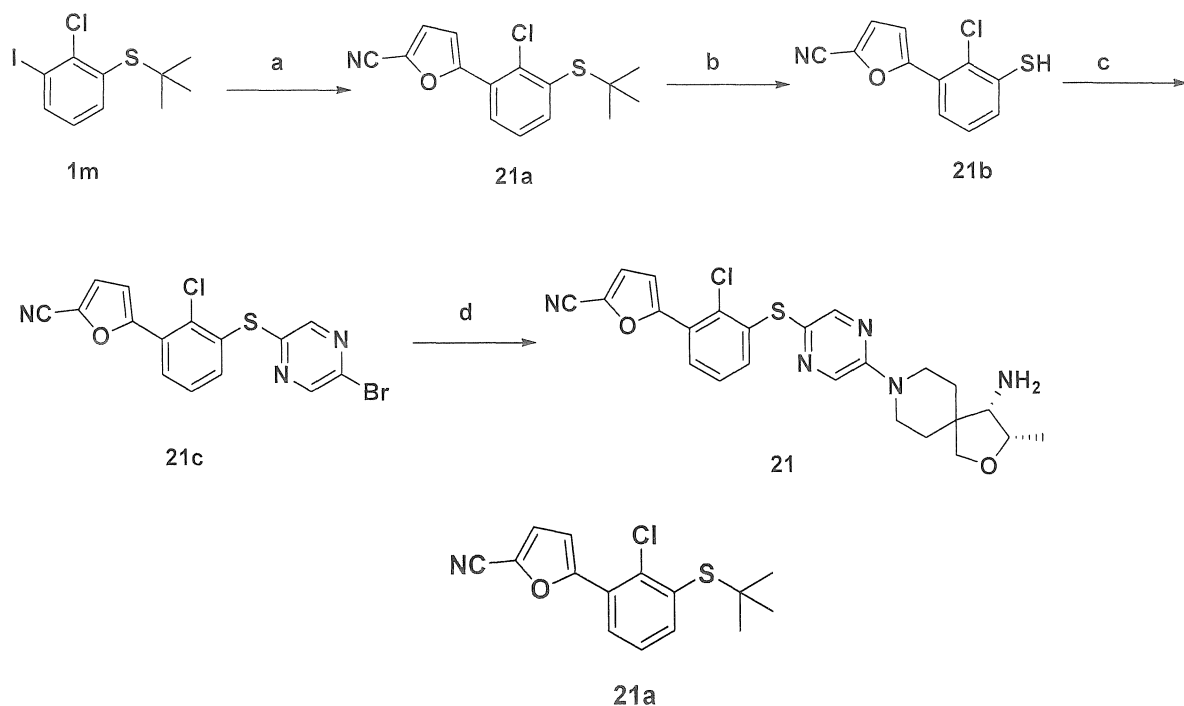


20d (0,1g, 0,189 mmol) và lithi hydroxit (0,032 g, 0,76 mmol) được thêm vào hỗn hợp metanol/nước (0,5 mL/2,0 mL) và cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xong, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (2 mL), và độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng axit clohydric 1N. Chất rắn được lọc, được rửa bằng nước, và sau đó được rửa bằng một lượng nhỏ dung dịch metanol/diclometan (1/20) lạnh, chất rắn được làm khô để thu được **20** (76 mg, hiệu suất: 80%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,29 – 8,27 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,4-3,36 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,91-1,69 (m, 4H), 1,39 – 1,30 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 502,1$.

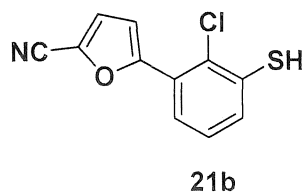
Ví dụ 21



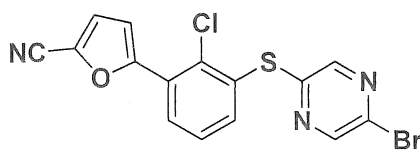


2-cyanofuran (1 mL), N, N-dimethylformamit (10 mL), **1m** (1,0 g, 3,1 mmol), paladi axetat (67 mg, 0,3 mmol), 2 -(dixyclohexylphosphino)biphenyl (210 mg, 0,6 mmol), và xesi cacbonat (1,98 g, 6,1 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL. Cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Để xử lý sau, đầu tiên dung dịch phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết ba lần bằng etyl axetat, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và tinh chế bằng cột để thu được **21a** (500 mg, hiệu suất: 59%).

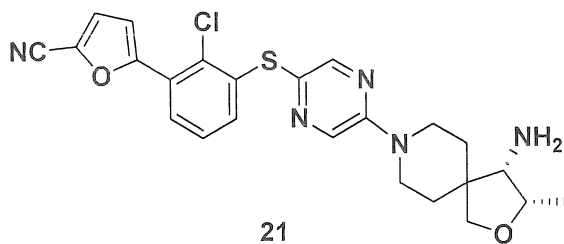
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).



21a (500 mg, 2,1 mmol) được hòa tan trong toluen (30 mL), nhôm clorua khan (1,7 g, 12,8 mmol) được thêm vào, và cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào để chiết hai lần, rửa một lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **21b**, mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

**21c**

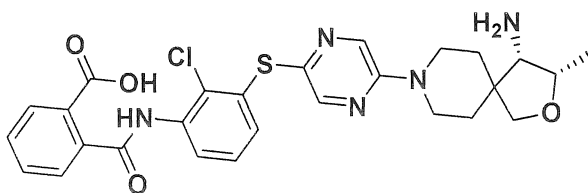
2,5-dibromopyrazin (1,6 g, 6,7 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (670 mg, 5,4 mmol) được thêm vào axetonitril (20 mL), được bảo vệ bằng nitơ, và dung dịch **21b** trong axetonitril được thêm nhỏ giọt từ từ trong khoảng 1 giờ, sau đó cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được thêm vào từ từ, chiết bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế để thu được **21c** (180 mg, hiệu suất 21%).

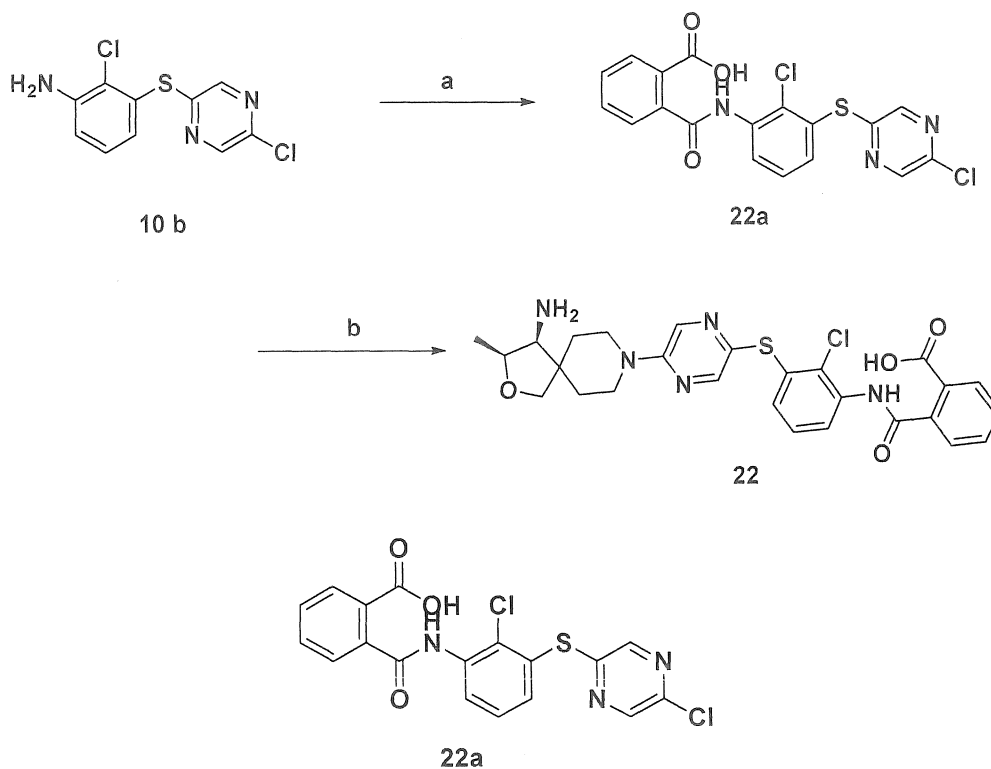
**21**

Hợp chất **21c** (180 mg, 0,45 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL, sau đó là **1j** (110 mg, 0,45 mmol), N, N-dimetylformamit (5 mL), và sau đó là kali phosphat (572 mg, 2,7 mmol), gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C, và cho phản ứng trong 2 giờ. 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, cô đặc và tinh chế để thu được **21** (40 mg, hiệu suất 18%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,4$ Hz, 3H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,57-3,30 (m, 2H), 3,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 3H), 1,24 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482,2.

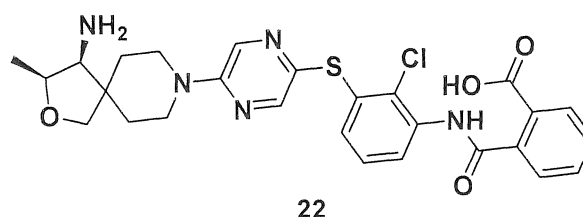
Ví dụ 22

**22**



10b (200 mg, 0,74 mmol) và phthalic anhydrua (180 mg, 1,2 mmol) được thêm vào axit axetic (2 mL) và cho phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong 5 giờ trong ống hàn kín. Nước được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế để thu được **22a** (250 mg, hiệu suất 80,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,85 – 7,77 (m, 3H), 7,48 (m, 2H).

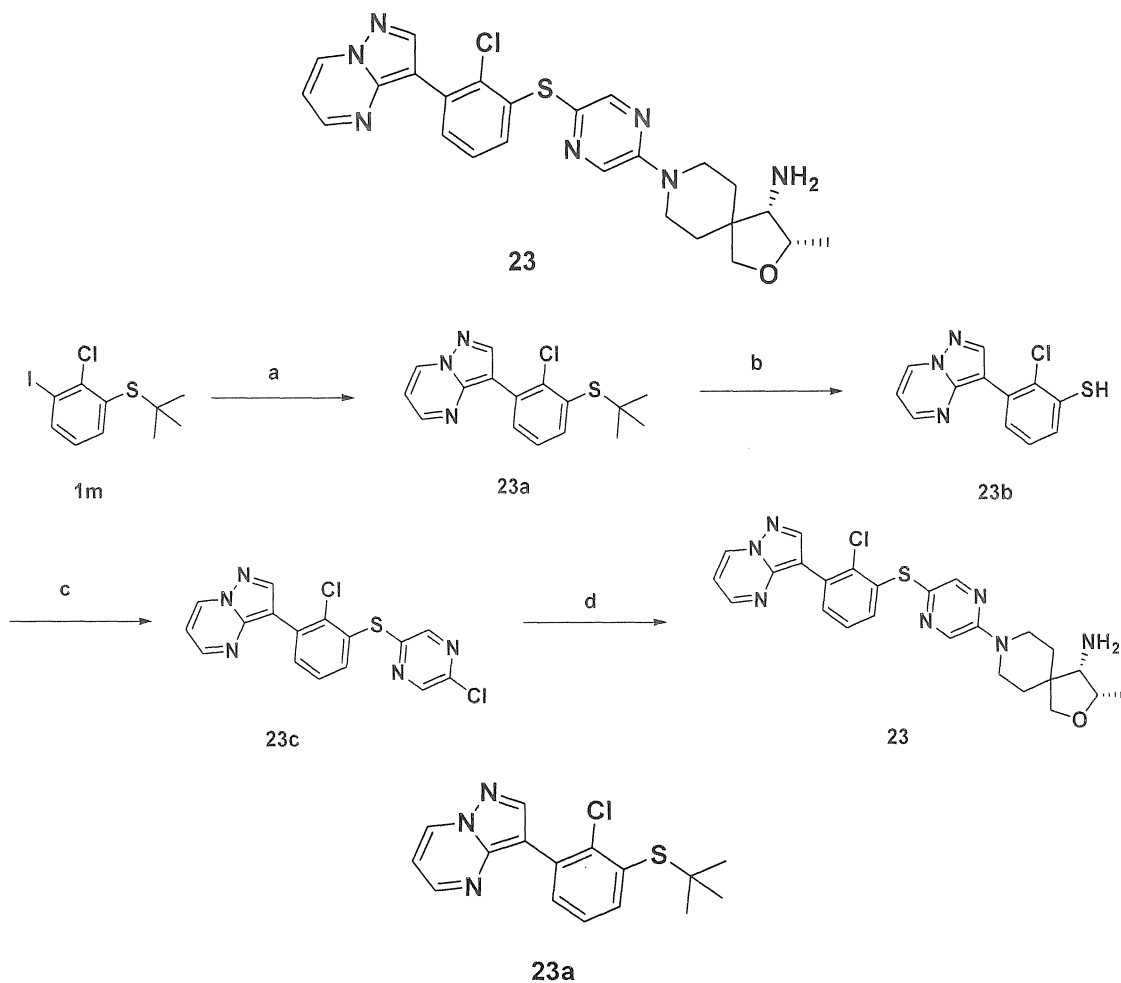


22a (250 mg, 0,6 mmol), kali phosphat (764 mg, 3,6 mmol) và **1j** (145mg, 0,6 mmol) được thêm vào 10 mL N, N-dimetylformamit, gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C và cho phản ứng trong 5 giờ, nước được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế để thu được **22** (30 mg, hiệu suất: 9,1%).

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,25 (s, 1H), 7,79-7,63 (m, , 3H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,81-3,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,60 – 3,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H),

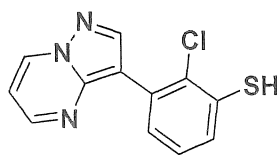
3,17-3,14 (m, 1H), 1,77-1,48 (m, 4H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS m/z $[M+H]^+$: 554,2.

Ví dụ 23

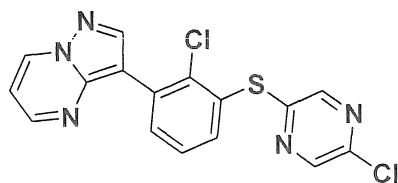


Pyrazolo[1,5-A]pyrimidin (547 mg, 4,6 mmol), N, N-dimetylformamit (8 mL), **1m** (1,5 g, 4,6 mmol), paladi axetat (103 mg, 0,46 mmol), lithi clorua (190 mg, 4,6 mmol), và kali cacbonat (640 mg, 4,6 mmol) được thêm vào ống hàn kín 30 mL. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. Để xử lý sau, đầu tiên dung dịch phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng, và thêm 50 mL nước. Dung dịch này được chiết ba lần bằng etyl axetat, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và tinh chế để thu được chất rắn **23a** (400 mg, hiệu suất: 25,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,81 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,2, 4,0$ Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

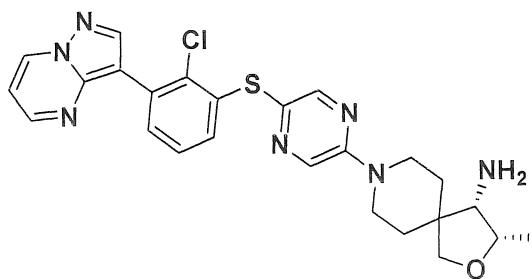
**23b**

23a (400 mg, 1,3 mmol) được hòa tan trong toluen (10 mL), nhôm clorua khan (335 mg, 2,52 mmol) được thêm vào, và cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào để chiết hai lần, được rửa bằng nước muối bão hòa một lần, làm khô bằng natri sulfat, chất hút ẩm được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được **23b**. Chất này được sử dụng trực tiếp ở bước phản ứng tiếp theo.

**23c**

2,5-Diclopyrazin (257 mg, 1,38 mmol), **23b** (330 mg, 1,26 mmol), và kali cacbonat (350 mg, 2,52 mmol) được hòa tan trong N, N-dimetylformamit/axetonitril (10/10 mL), được bảo vệ bằng nitơ, và cho phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Nước được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, chất hút ẩm được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **23c** (60 mg, hiệu suất 13%).

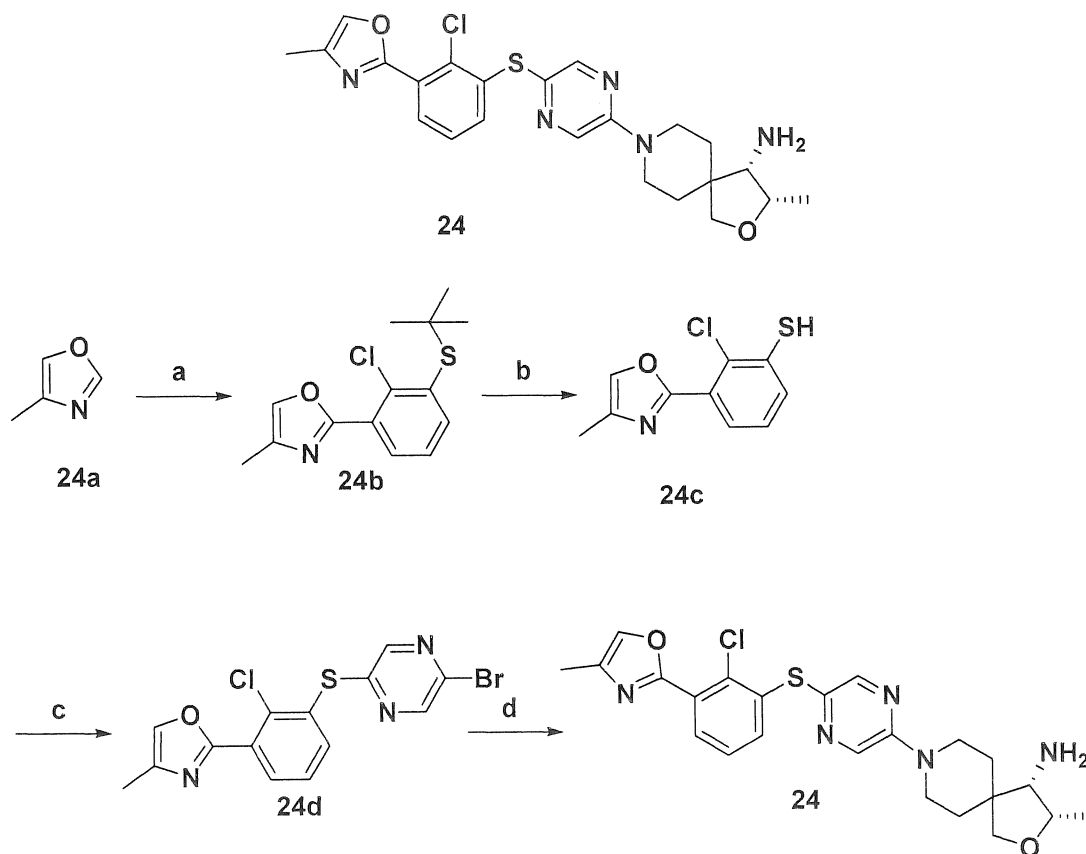
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 4,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 7,2, 4,0$ Hz, 1H).

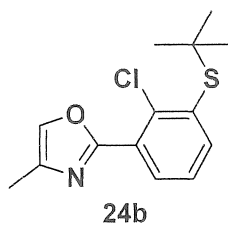
**23**

Hợp chất **23c** (60 mg, 0,16 mmol) được thêm vào bình một miệng 100 mL, sau đó là **1j** (110 mg, 0,16 mmol), N, N-dimetylformamit (5 mL), và sau đó là kali phosphat (203 mg, 0,96 mmol), gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C và cho phản ứng trong 2 giờ. 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat, pha hữu cơ được rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được **23** (20 mg, hiệu suất 24,5%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,57-8,49 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 7,62 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,2, 4,0$ Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,15-3,91 (m, 3H), 3,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508,3

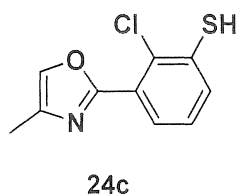
Ví dụ 24



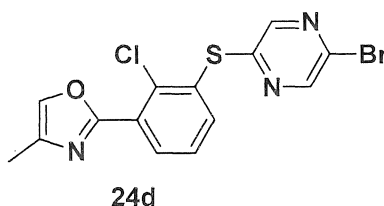


24a (1,0 g, 12,0 mmol) được thêm vào N-N dimetylformamit (24 mL), sau đó là **1m** (5,9 g, 18,0 mmol), đồng iodua (457 mg, 2,4 mmol), và lithi tert-butoxit (1,15 g, 14,4 mmol). Trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 145°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào, chiết và được phân lớp bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa một lần, làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và đi qua cột để thu được **24b** (2,3 g, hiệu suất 67 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).



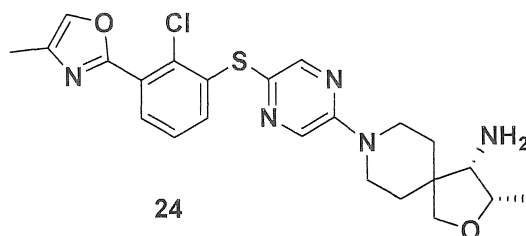
24b (2,0 g, 7,1 mmol) được hòa tan trong toluen (40 mL), nhôm trichlorua khan (5.68 g, 42,6 mmol) được thêm vào, được bảo vệ bằng nitơ, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước đá, chiết bằng etyl axetat và phân lớp, làm khô qua natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **24c**, mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.



2,5-dibromopyrazin (5,06 g, 21,3 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (1,84 mL, 14,2 mmol) được hòa tan trong isopropanol (50 mL), trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 70°C, dung dịch **24c** (1,6 g, 7,1 mmol) trong isopropanol (15 mL) được thêm nhỏ giọt từ từ trong 1 giờ, tăng nhiệt độ lên tới 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản

ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, chiết bằng ethyl axetat, làm khô qua natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **24d** (600 mg, hiệu suất 22%).

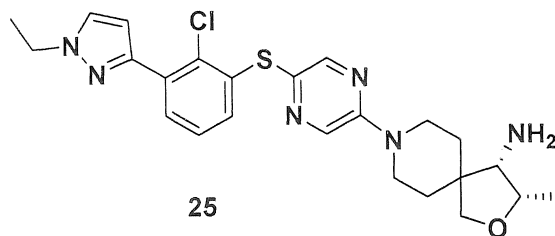
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

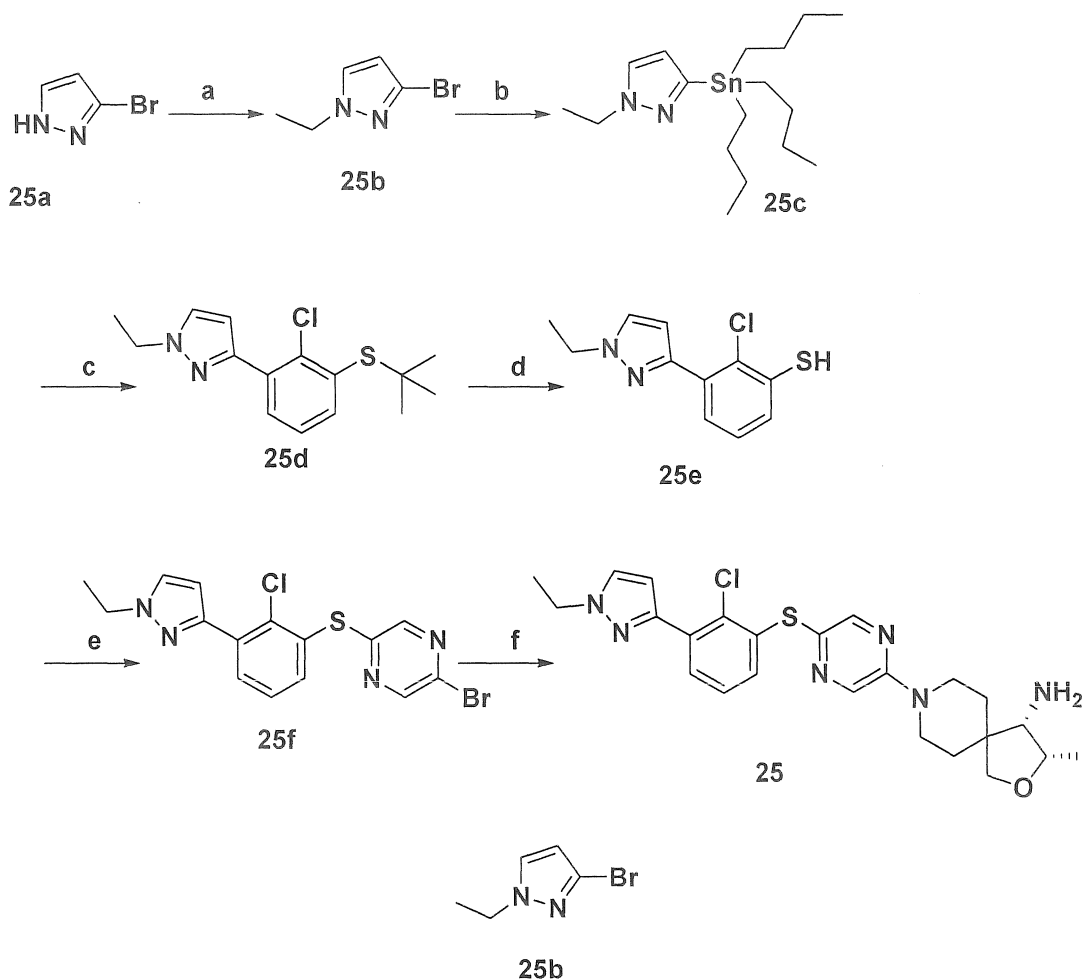


24d (600 mg, 1,57 mmol), **1j** (495 mg, 2,04 mmol), và kali phosphat (2,0 g, 9,41 mmol) được thêm vào isopropanol (20 mL), thế chỗ với nitơ, và tăng nhiệt độ lên tới 95°C và khuấy trong 36 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm đích **24** (349 mg, hiệu suất 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,96 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 3H), 1,19-1,21 (m, 5H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 472,2.

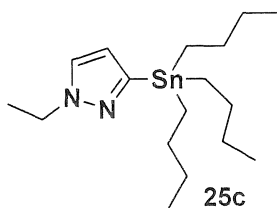
Ví dụ 25





25a (4,8g, 32,66 mmol) được thêm vào N-N dimetylformamit (160 mL), natri hydro (1,96 g, 48,99 mmol) được thêm từng đợt vào bồn nước đá, khuấy trong 30 phút, sau đó thêm iodoetan (8,15 g, 52,26 mmol), cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa trong bồn nước đá, chiết bằng etyl axetat, làm khô qua natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **25b** (4,3 g, hiệu suất 75%).

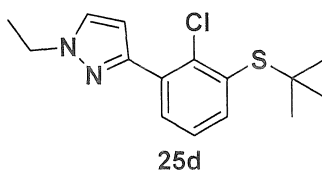
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 1,41 (m, 3H).



25b (4,3 g, 24,56 mmol) được thêm vào toluen (125 mL), sau đó là tetrakis(triphenylphosphin) paladi (1,42 g, 1,23 mmol), hexa-n-butyl ditin (14,25 g, 24,56 mmol). Trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 110°C và cho phản ứng

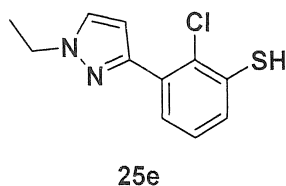
trong 16 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và đưa qua cột để thu được **25c** (2,6 g, hiệu suất 27%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,47 (m, 3H), 1,32 (m, 6H), 1,07 (m, 6H), 0,89 (m, 9H).

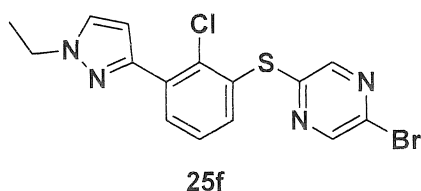


25c (2,5 g, 6,49 mmol) được thêm vào xylen (65 mL), sau đó là **1m** (1,8 g, 6,49 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (376 mg, 0,33 mmol), và gia nhiệt tới nhiệt độ 155°C trong điều kiện bảo vệ nitơ và cho phản ứng trong 2 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và đưa qua cột để thu được **25d** (1,65 g, hiệu suất 85%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (dd, $J = 6,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,35 (s, 9H).



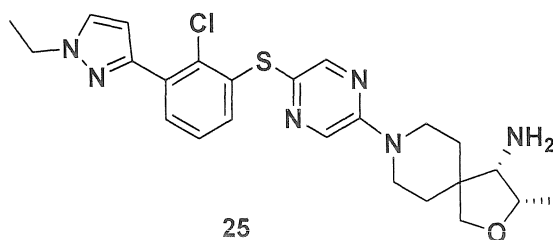
25d (1,55g, 5,26 mmol) được hòa tan trong toluen (50 mL), nhôm trichlorua khan (2,8g, 21,03 mmol) được thêm vào trong bồn nước đá, được bảo vệ bởi nitơ, khuấy phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm dừng bằng nước đá, chiết bằng etyl axetat và được phân lớp, làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **25e** (1,25 g, hiệu suất 100%), mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.



2,5-dibromopyrazin (5 g, 21,03 mmol) được hòa tan trong isopropanol (10 mL), gia nhiệt tới nhiệt độ 65°C trong điều kiện bảo vệ nitơ, và hỗn hợp **25e** (1,25g, 5,26

mmol)/isopropanol (10 mL)/N, N-diisopropyletylamin (1,36g, 10,52 mmol) được thêm nhỏ giọt từ từ trong 1 giờ, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 65°C. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **25f** (500 mg, hiệu suất 25%).

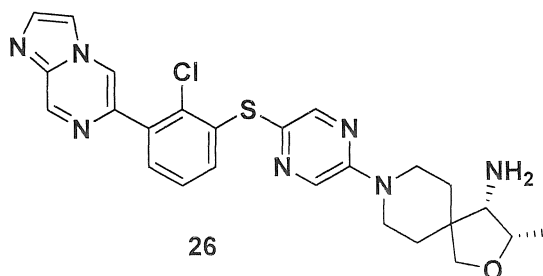
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 1,53 (m, 3H).

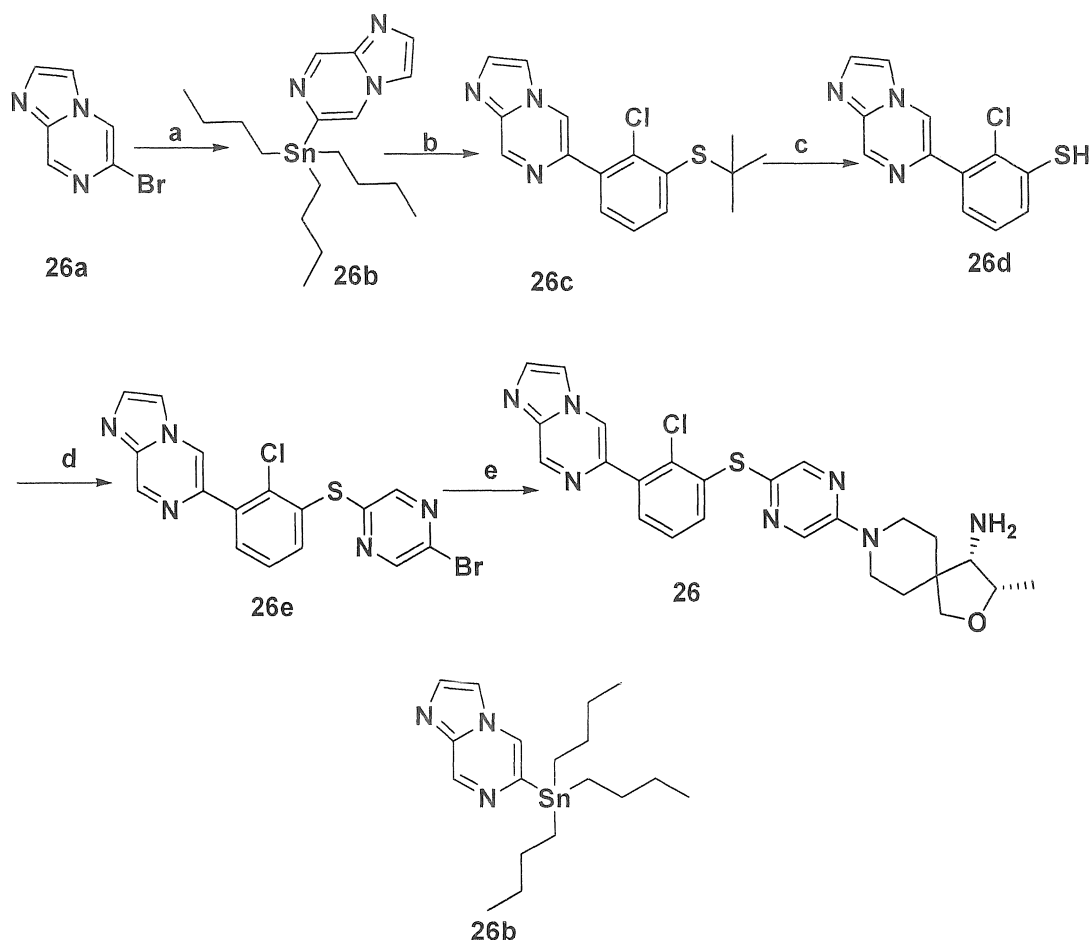


25f (450 mg, 1,14 mmol), **1j** (360 mg, 1,48 mmol), và kali phosphat (1,45 g, 6,85 mmol) được thêm vào isopropanol (12 mL) và khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 48 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm đích **25** (200 mg, hiệu suất 36%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,69 (m, 3H), 1,51 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485,2.

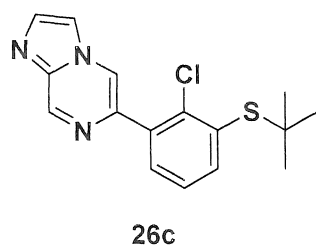
Ví dụ 26





26a (5,0g, 25,25 mmol) được thêm vào 1,4-dioxan (150 mL), sau đó là natri cacbonat (8,0 g, 75,75 mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (1,16 g, 1,26 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2', 6'-dimetoxi-biphenyl (1,04 g, 2,53 mmol), và hexa-n-butyl ditin (17,6 g, 30,30 mmol). Trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 110°C và cho phản ứng trong 16 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và đưa qua cột để thu được **26b** (4,05g, hiệu suất 39%).

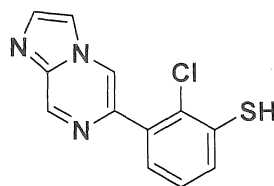
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (brs, 1H), 7,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (brs, 1H), 7,62 (s, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,36 (m, 6H), 1,19 (m, 6H), 0,91 (m, 9H).



26b (4,0g, 9,78 mmol) được thêm vào xylen (50 mL), sau đó **1m** (2,8 g, 9,78 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (566 mg, 0,49 mmol), và gia nhiệt tới nhiệt độ 155°C trong điều kiện bảo vệ nitơ, cho phản ứng trong 2 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt

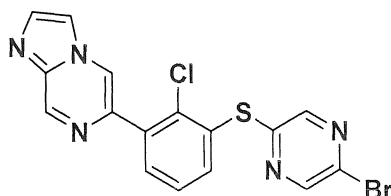
độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và đưa qua cột để thu được **26c** (3,0g, hiệu suất 96%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).



26d

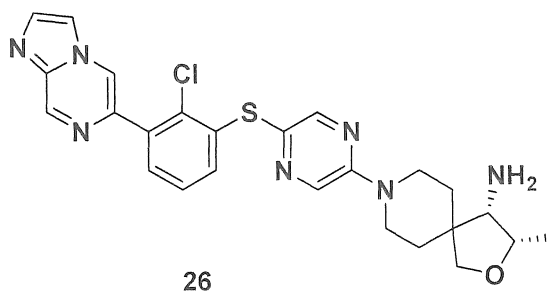
26c (2,8 g, 8,81 mmol) được hòa tan trong toluen (45 mL), nhôm trichlorua khan (4,7 g, 35,24 mmol) được thêm từng đợt, được bảo vệ bởi nito, khuấy và cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Làm dừng bằng nước đá, chiết bằng ethyl axetat và phân lớp, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **26d**, mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.



26e

2,5-dibromopyrazin (8,4 g, 35,24 mmol) được hòa tan trong isopropanol (60 mL), trong điều kiện bảo vệ nito, tăng nhiệt độ lên tới 65°C , và hỗn hợp dung dịch **26d** (2,2 g, 8,81 mmol)/isopropanol (15 mL)/N, N-diisopropyletylamin (2,27 g, 17,62 mmol) được thêm nhỏ giọt từ từ trong 1 giờ, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 65°C . Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột để thu được **26e** (700 mg, hiệu suất 20%).

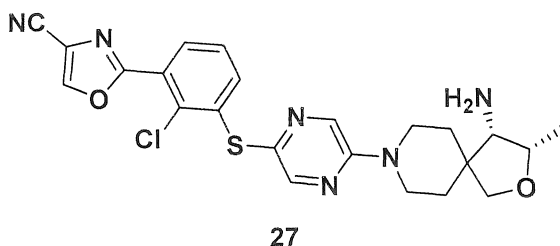
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,14 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,88 (brs, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

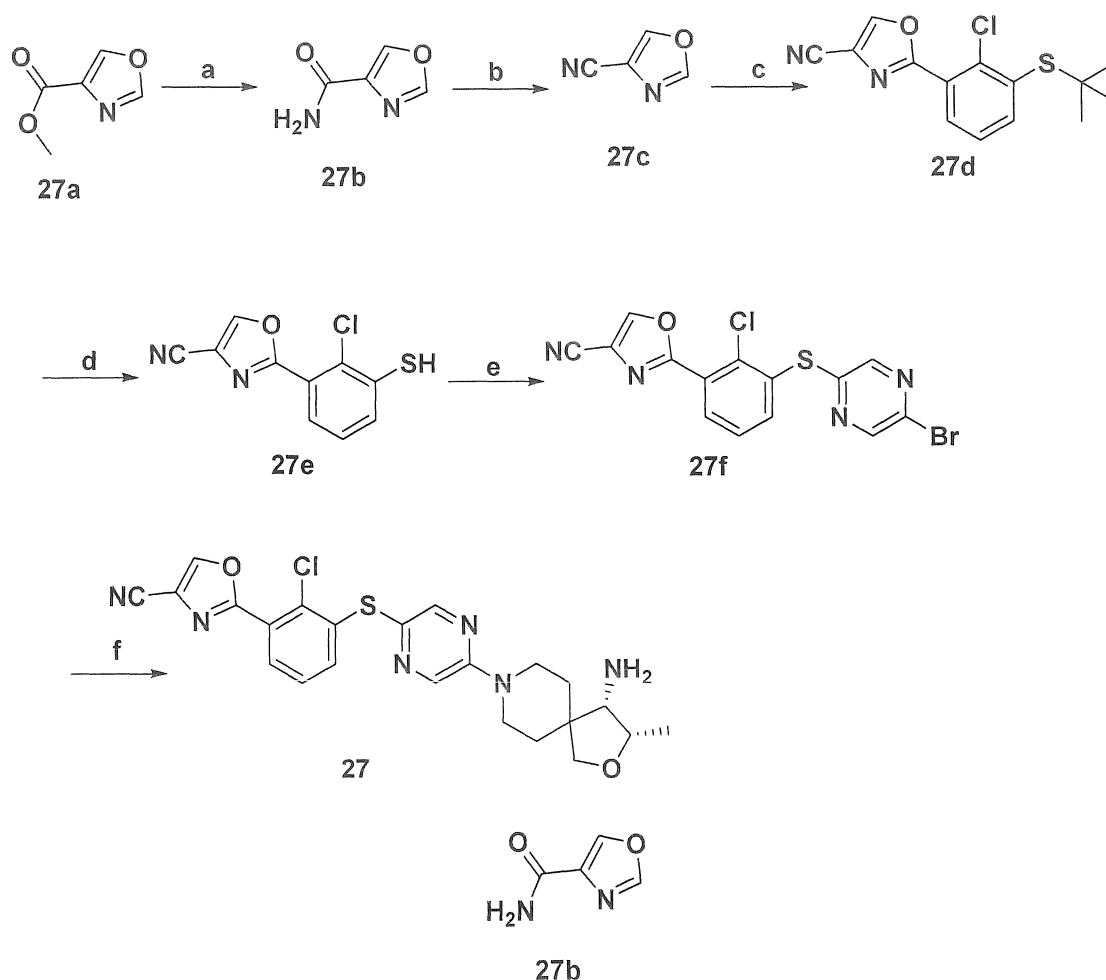


26e (700 mg, 1,67 mmol), **1j** (528 mg, 2,17 mmol), và kali phosphat (2,13 g, 10,02 mmol) được thêm vào isopropanol (36 mL), thể chõ với nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 95°C và khuấy trong 20 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được sản phẩm đích **26** (310 mg, hiệu suất 36%).

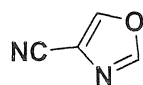
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 21,3$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,64 (m, 4H), 1,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508,2.

Ví dụ 27



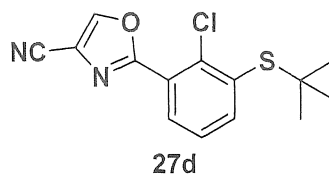


27a (73,0 g, 0,51 mol) được thêm vào metanol (800 mL), sau đó là amoniac (160 mL), và cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được **27b** ở dạng chất rắn màu vàng (64,0 g, hiệu suất 96%).



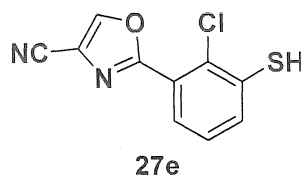
27c

27b (56,0 g, 0,5 mol) được thêm vào tetrahydrofuran (700 mL), sau đó là pyridin (79,1 g), TFPA (136,5 g) được thêm nhỏ giọt từ từ vào bồn nước đá, và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Etyl axetat được thêm vào, rửa một lần bằng nước, axit clohydric pha loãng và nước muối bão hòa, pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm, và thu được **27c** (34,0 g, hiệu suất 72%) bằng phương pháp sắc ký cột.

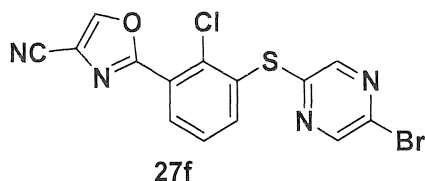


27c (30g, 0,318 mol) được thêm vào dioxan (50 mL), sau đó là **1m** (104 g, 0,318 mol), paladi axetat (6,92 g, 0,0318 mol), 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (11,14 g, 0,0318 mol), xesi cacbonat (209,3 g, 0,637 mol), gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C và khuấy trong 16 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và đưa qua cột để thu được **27d** (15 g, hiệu suất 15,9%).

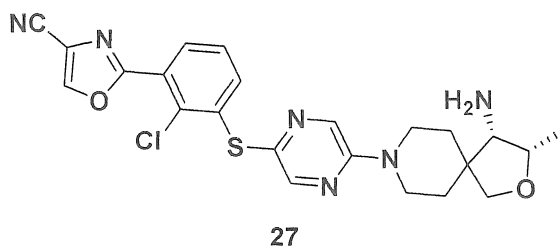
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).



27d (10,0 g, 34,13 mmol) được hòa tan trong toluen (150 mL), nhôm trichlorua khan (27,3 g, 204,78 mmol) được thêm vào, được bảo vệ bằng nitơ, và khuấy ở nhiệt độ phòng để phản ứng trong 4 giờ. Làm dừng bằng nước đá, chiết bằng etyl axetat và phân lớp, làm khô qua natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **27e**, mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.



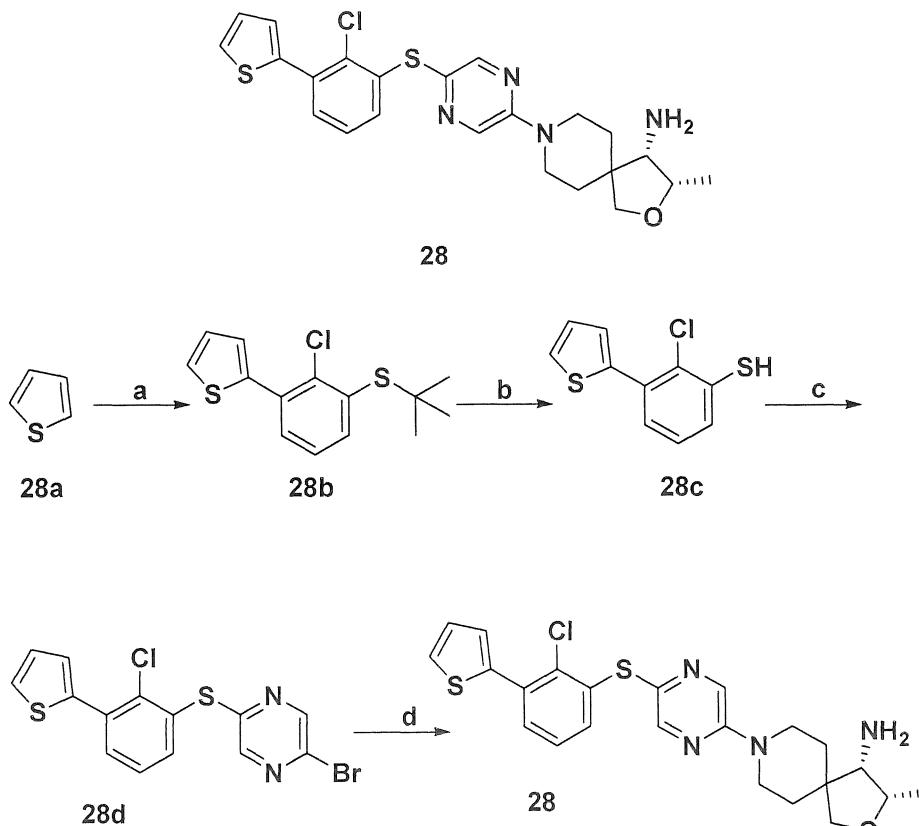
2,5-dibrompyrazin (20,3 g, 85,33 mmol) và **27d** (8,0 g, 34,13 mmol) được thêm vào axetonitril (150 mL), sau đó là N, N-diisopropyletylamin (8,82g, 68,26 mmol), được bảo vệ bằng nitơ, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột để thu được **27e** (2,5 g, hai bước hiệu suất 18,0%).

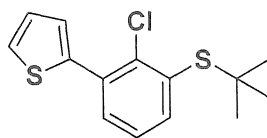


27e (2,5 g, 6,35 mmol), **1j** (1,85 g, 7,62 mmol), và kali phosphat (8,09 g, 38,10 mmol) được thêm vào N-N dimetylformamit (50 mL) và khuấy ở nhiệt độ 70°C trong điều kiện bảo vệ nitơ trong 4 giờ. Nước được thêm vào và chất rắn được kết tủa, lọc để thu được chất rắn, và đi qua cột để thu được sản phẩm đích **27** (1,1 g, hiệu suất 37%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,27–4,21 (m, 1H), 3,98-3,97 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,04 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,95-1,74 (m, 6H), 1,30 (s, 5H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 483,2.

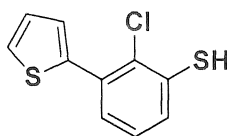
Ví dụ 28



**28b**

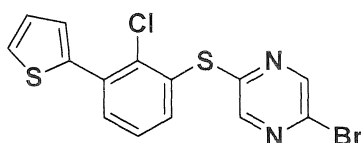
28a (3,87 g, 45,92 mmol) được thêm vào N-N dimetylformamit (50 mL), sau đó là **1m** (3,0 g, 9,18 mmol), paladi axetat (207 mg, 0,92 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (644 mg, 1,84 mmol), và xesi cacbonat (5,97 g, 18,36 mmol), trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 110°C và cho phản ứng trong 16 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, thêm nước, chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và đi qua cột để thu được **28b** (1,8 g, hiệu suất 69%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

**28c**

28b (1,2 g, 4,23 mmol) được hòa tan trong toluen (50 mL), nhôm trichlorua khan (3,4 g, 25,35 mmol) được thêm vào, được bảo vệ bằng nitơ, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Làm dừng bằng nước đá, chiết bằng etyl axetat và phân lớp, làm khô qua natri sulfat, chất hút ẩm được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **28c**, mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

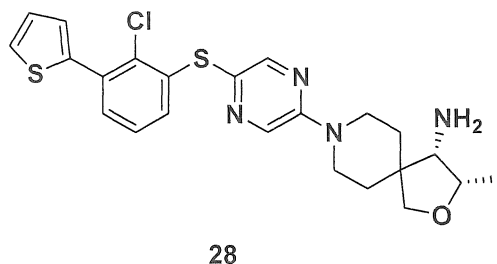
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,45 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,02 (s, 1H).

**28d**

2,5-dibromopyrazin (2,52 g, 10,58 mmol) được hòa tan trong isopropanol (25 mL), trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 80°C, và hỗn hợp dung dịch của **28c**

(960 mg, 4,23 mmol)/isopropanol (25 mL)/N,N-diisopropyletylamin (1,1 g, 8,46 mmol) được thêm nhỏ giọt từ từ trong 1 giờ, và tiếp tục khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 80°C. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **28d** (810 mg, hiệu suất 50%).

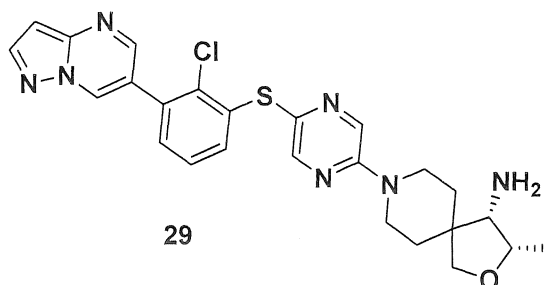
LCMS m/z [M+H⁺]: 383,0.

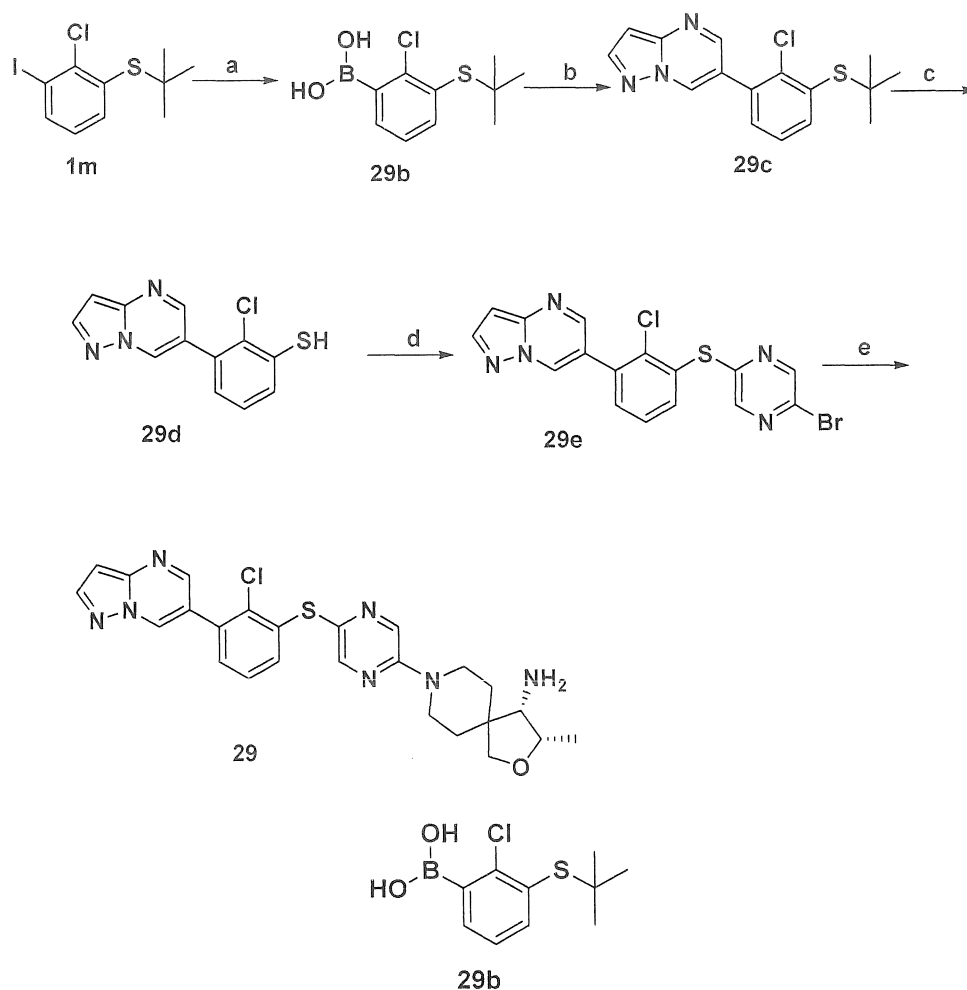


28d (810 mg, 2,12 mmol), **1j** (620 mg, 2,54 mmol), và kali phosphat (2,70 g, 12,72 mmol) được thêm vào N-N dimetylformamit (10 mL), thế chỗ với nitơ, và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Nước được thêm vào và chất rắn được kết tủa, lọc để thu được chất rắn, và đưa qua cột pha đảo để thu được sản phẩm đích **28** (150 mg, hiệu suất 15%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,27(d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,98-3,97 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,04 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,95-1,74 (m, 6H), 1,30 (s, 3H). LCMS m/z [M+H⁺]: 473,2.

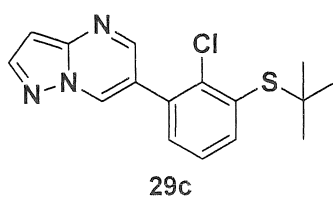
Ví dụ 29





1m (3,0 g, 9,2 mmol) được thêm vào phức hợp boran tetrahydrofuran (19,98 mL, 19,98 mmol), sau đó là các vảy magie (0,225 g, 9,2 mmol), và cho phản ứng trong điều kiện siêu âm cho đến khi các vảy magie biến mất. Sau đó, nước được thêm nhỏ giọt từ từ và tăng nhiệt độ lên tới 100°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, axit clohydric pha loãng được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, nghiền nhỏ bằng diclometan và ete dầu hỏa để thu được chất rắn trắng **29b** (1,8 g, hiệu suất 80%).

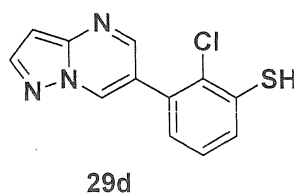
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).



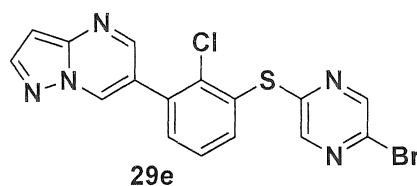
29b (0,737 g, 3,02 mmol) được thêm vào dioxan (15 mL), sau đó là nước (5 mL),

6-brompyrazolo[1,5-A]pyrimidin (0,6 g, 3,02 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0,349 g, 0,302 mmol), kali cacbonat (1,253 g, 9,06 mmol), gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C và khuấy trong 16 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, nước được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và đi qua cột để thu được **29c** (0,82 g, hiệu suất 85%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

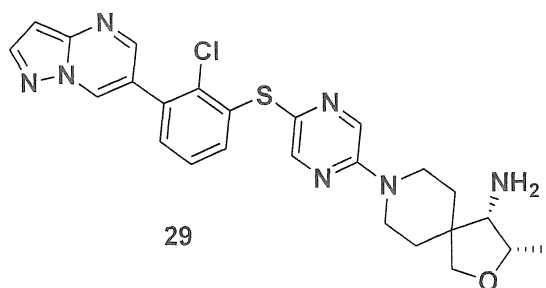


29c (0,82 g, 2,58 mmol) được hòa tan trong toluen (20 mL), nhôm trichlorua khan (1,376 g, 10,32 mmol) được thêm vào bồn nước đá, được bảo vệ bằng nitơ, và khuấy ở nhiệt độ phòng để phản ứng trong 4 giờ. Làm dừng bằng nước đá, chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **29d**, mà được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.



2,5-dibrompyrazin (2,455 g, 10,32 mmol) được hòa tan trong isopropanol (20 mL), trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 80°C, hỗn hợp **29d** (2,58 mmol)/isopropanol (30 mL)/N,N-diisopropyletylamin (1,7 mL, 10,32 mmol) được thêm nhỏ giọt từ từ trong 2 giờ, và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **29e** (309 mg, hiệu suất 31%).

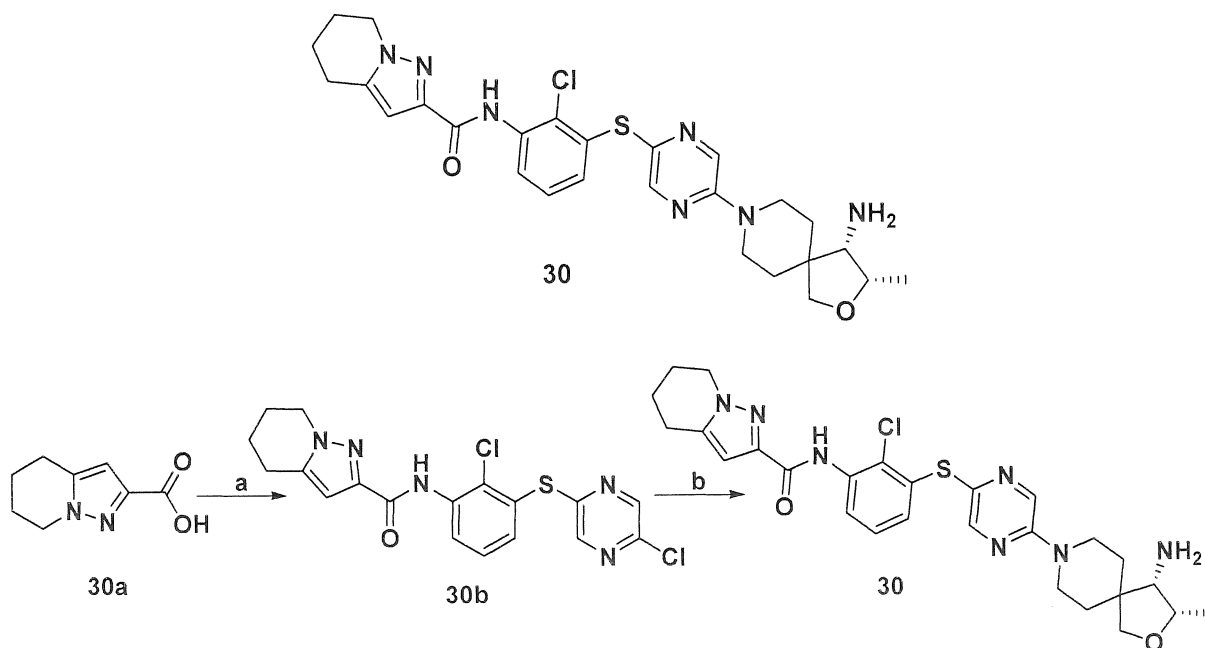
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 6,77 (dd, $J = 2,3, 0,7$ Hz, 1H).

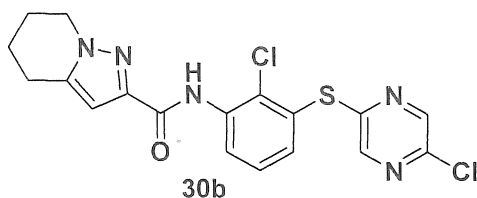


29e (200 mg, 0,478 mmol), **1j** (139 mg, 0,573 mmol), kali phosphat (406 mg, 1,912 mmol) được thêm vào N-N dimetylformamit (10 mL) và tăng nhiệt độ lên tới 80°C và khuấy trong 4 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, nước được thêm vào, chiết bằng diclometan, làm khô qua natri sulfat khan, lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và đi qua cột để thu được sản phẩm đích **29** (169 mg, hiệu suất 68%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,08-3,87 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 3H), 1,38 (brs, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 508,3.

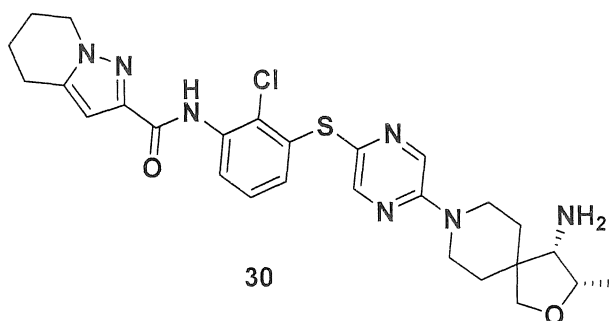
Ví dụ 30





30a (41,5 mg, 0,25 mmol) được hòa tan trong diclometan (3,0 mL), 2 giọt N-N dimetylformamit được thêm vào, sau đó oxalyl clorua (1,0 mL) được thêm từ từ vào bồn nước đá và phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện bảo vệ nitơ. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được axyl clorua. Diclometan (3,0 mL), **10b** (68,0 mg, 0,25 mmol), N, N-diisopropyletylamin (0,164 mL, 1,0 mmol) được thêm vào axyl clorua và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và đưa qua sắc ký cột để thu được chất rắn trắng **30b** (21,0 mg, hiệu suất 20%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,44 (s, 1H), 8,74 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H).

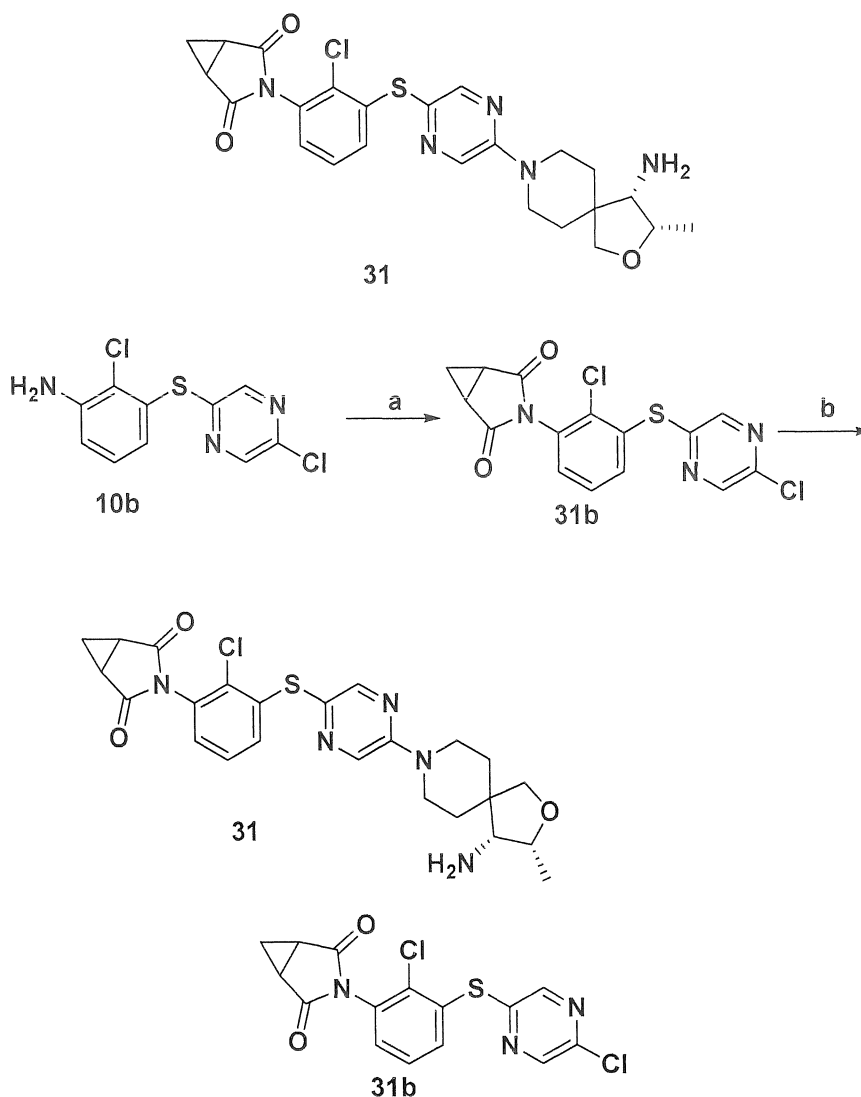


30b (83,0 mg, 0,198 mmol) được hòa tan trong N-N dimetylformamit (5 mL), sau đó **1j** (57,8 mg, 0,237 mmol) và kali phosphat (168,1 mg, 0,792 mmol), và tăng nhiệt độ lên tới 80°C và khuấy trong 4 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, nước được thêm vào, chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và sản phẩm đích **30** (40 mg, 37% hiệu suất) thu được qua cột.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,39 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,54-3,28 (m, 2H), 3,01 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 2,84 (t,

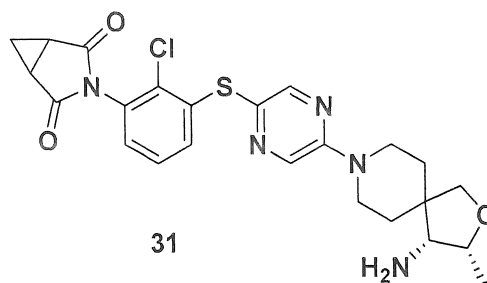
$J = 6,4$ Hz, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,82-1,63 (m, 3H), 1,50-1,27 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H). LCMS m/z $[M+H]^+$: 554,3.

Ví dụ 31



Thêm 3-oxabicyclo [3.1.0] hexan-2,4-dion (200 mg, 1,67 mmol) vào dung dịch **10b** (400 mg, 1,48 mmol) trong dicloetan (10 mL), trong điều kiện bảo vệ nito, tăng nhiệt độ lên tới 100°C để phản ứng trong 1,5 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, thêm N, N'-carbonyl diimidazol (360 mg, 2,22 mmol), trong điều kiện bảo vệ nito, tăng nhiệt độ lên tới 100°C để phản ứng trong 4 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và đưa qua sắc ký cột để thu được chất rắn vàng nhạt **31b** (300 mg, hiệu suất 46%).

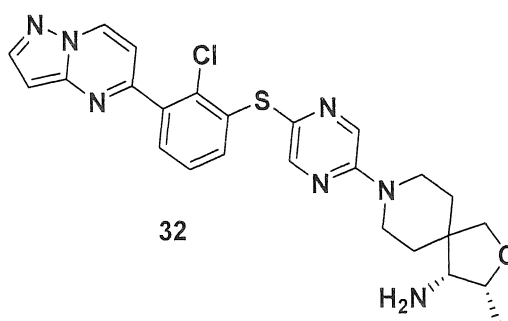
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42(s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H).

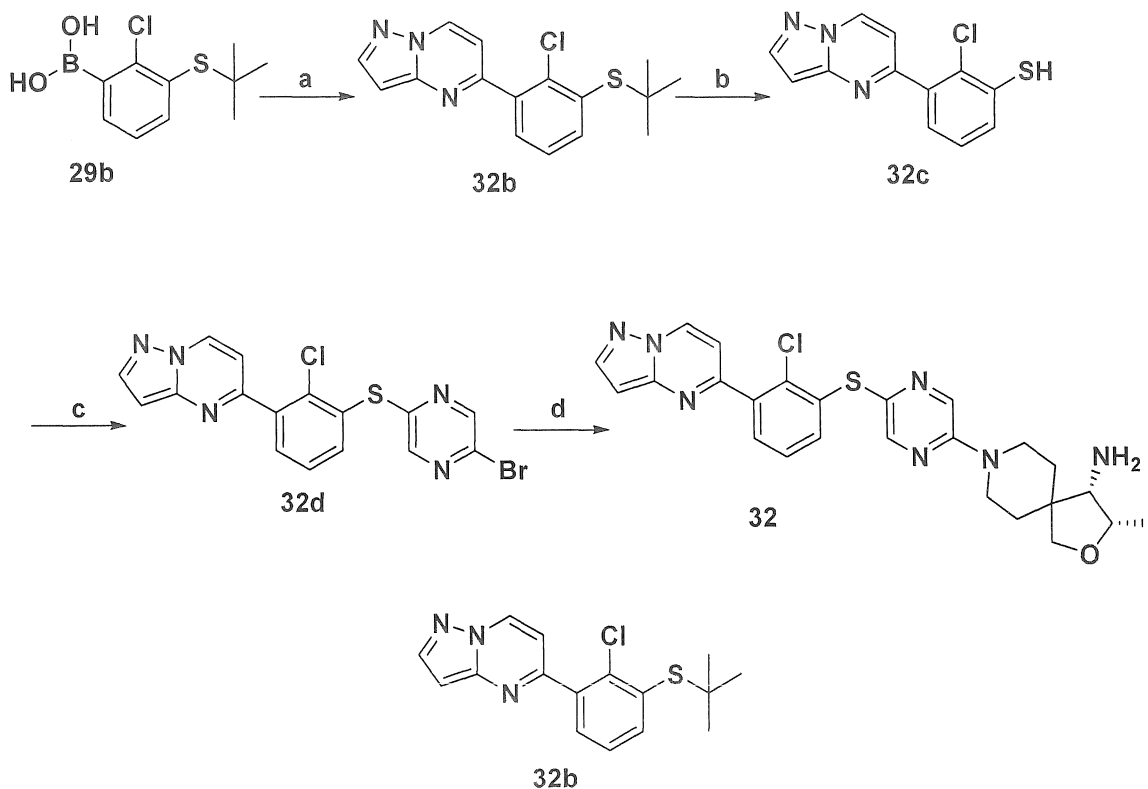


31b (250 mg, 0,68 mmol), **1j** (196 mg, 0,81 mmol), kali phosphat (864 mg, 4,07 mmol) được thêm vào N, N-dimetylformamit (5 mL). Trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 80°C và khuấy trong 4 giờ. Nước được thêm vào, chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và đi qua cột để thu được sản phẩm đích **31** (50 mg, hiệu suất 18%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,06-3,05 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 500,3.

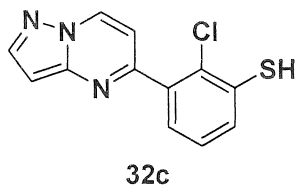
Ví dụ 32





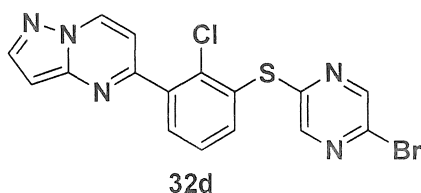
29b (0,584 g, 2,393 mmol) được thêm vào dicloetan (10 mL), sau đó nước (10 mL), 5-clopyrazolo [1,5-a]pyrimidin (0,3676 g, 2,393 mmol), [1,1'-Bis (diphenylphosphino) feroxeny]paladi diclorua (0,0875 g, 0,1197 mmol), và natri cacbonat (1,268 g, 11,965 mmol), trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 95°C và khuấy trong 16 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, nước được thêm vào, chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa một lần, làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và đi qua cột để thu được **32b** (0,678 g, hiệu suất 89%).

¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,78 – 6,73 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).



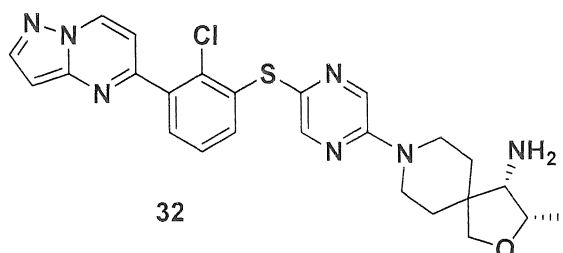
32b (0,68 g, 2,14 mmol) được hòa tan trong toluen (20 mL), nhôm trichlorua khan (1,14 g, 10,32 mmol) được thêm vào bồn nước đá, và trong điều kiện bảo vệ nitơ, phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm dừng bằng nước đá, chiết bằng etyl

axetat và phân lớp, làm khô bằng natri sulfat khan, chất hút ẩm được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **32c**, mà được sử dụng trực tiếp ở phản ứng tiếp theo.



2,5-dibromopyrazin (2,04 g, 8,56 mmol) được hòa tan trong isopropanol (10 mL), trong điều kiện bảo vệ nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 80°C, hỗn hợp dung dịch của **32c** (2,14 mmol)/isopropanol (25 mL)/N, N-diisopropyletylamin (1,414 mL, 8,56 mmol) được thêm nhỏ giọt từ từ trong 2 giờ, và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **32d** (0,2 g, hiệu suất 22%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J = 12,0, 7,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

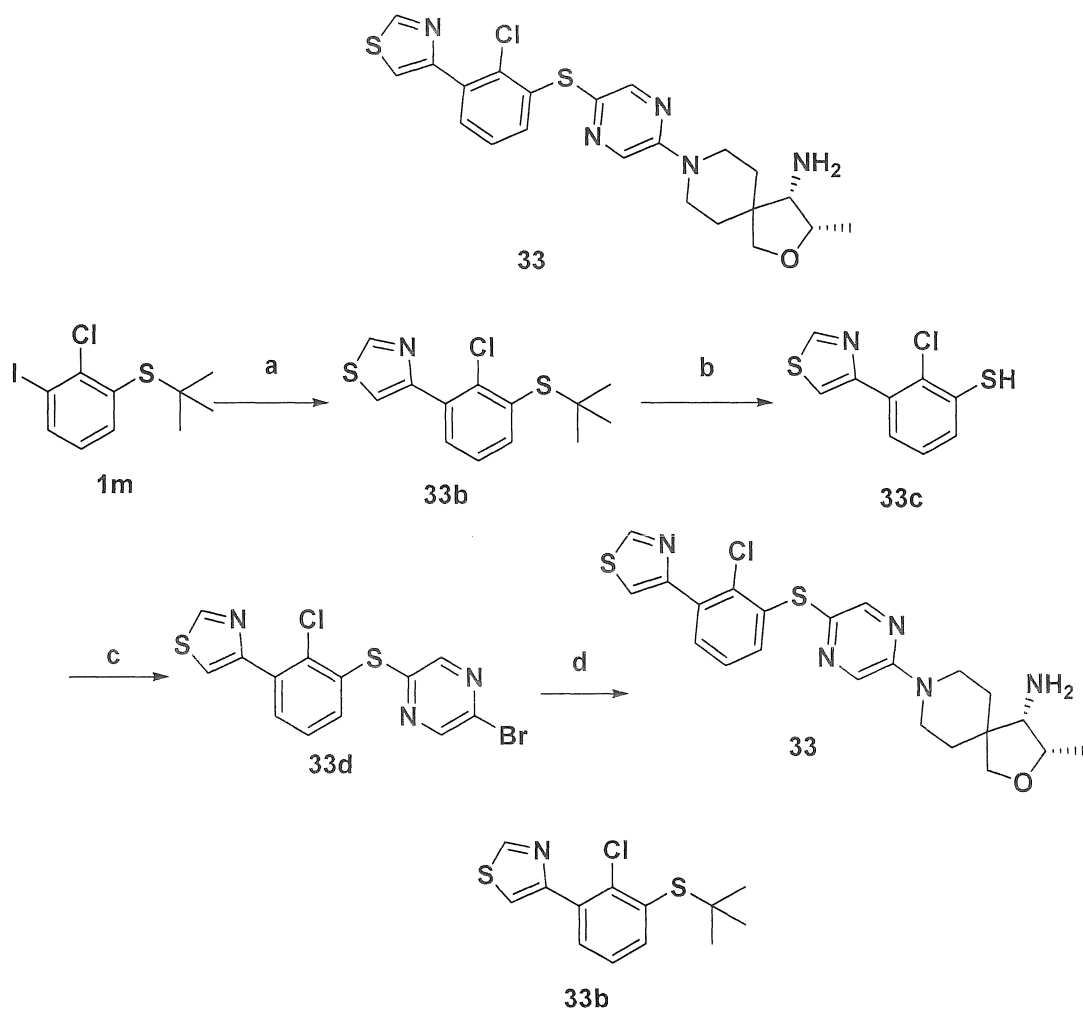


32d (200 mg, 0,478 mmol), **1j** (139 mg, 0,573 mmol), và kali phosphat (406 mg, 1,912 mmol) được thêm vào N-N dimetylformamit (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, nước được thêm vào, chiết bằng diclometan, làm khô qua natri sulfat khan, lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và đi qua cột để thu được sản phẩm đích **32** (143 mg, hiệu suất 57%).

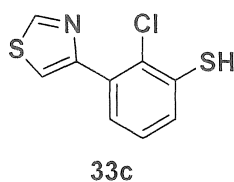
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 2,3, 0,7$ Hz, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 4,04 – 3,87 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,64 (m, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H).

LCMS m/z $[M+H]^+$: 508,3.

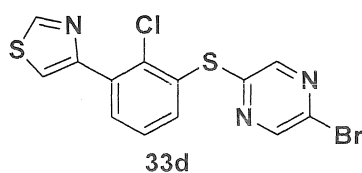
Ví dụ 33



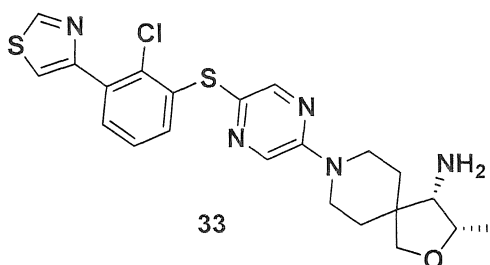
Thiazol (300 mg, 3,5 mmol), **1m** (1,4 g, 4,23 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (123,5 mg, 0,35 mmol), paladi axetat (158 mg, 0,70 mmol), xesi cacbonat (2,27 g, 7,0 mmol) được thêm vào dioxan (10 mL). Hỗn hợp này được thể chỗ với nitơ ba lần, và phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, thêm 50 mL nước, và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và tinh chế bằng cột để thu được sản phẩm dạng dầu **33b** (350 mg, hiệu suất: 35,2 %).



33b (350 mg, 1,23 mmol) được hòa tan trong axetonitril (0,5 mL), axit clohydric cô đặc (12 M, 5 mL) được thêm vào, và cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Sau khi thêm nước (10 mL), chiết bằng ethyl axetat (20 mL) hai lần, được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL) một lần, làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, và cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm đến khô và sản phẩm được sử dụng trực tiếp ở phản ứng tiếp theo.



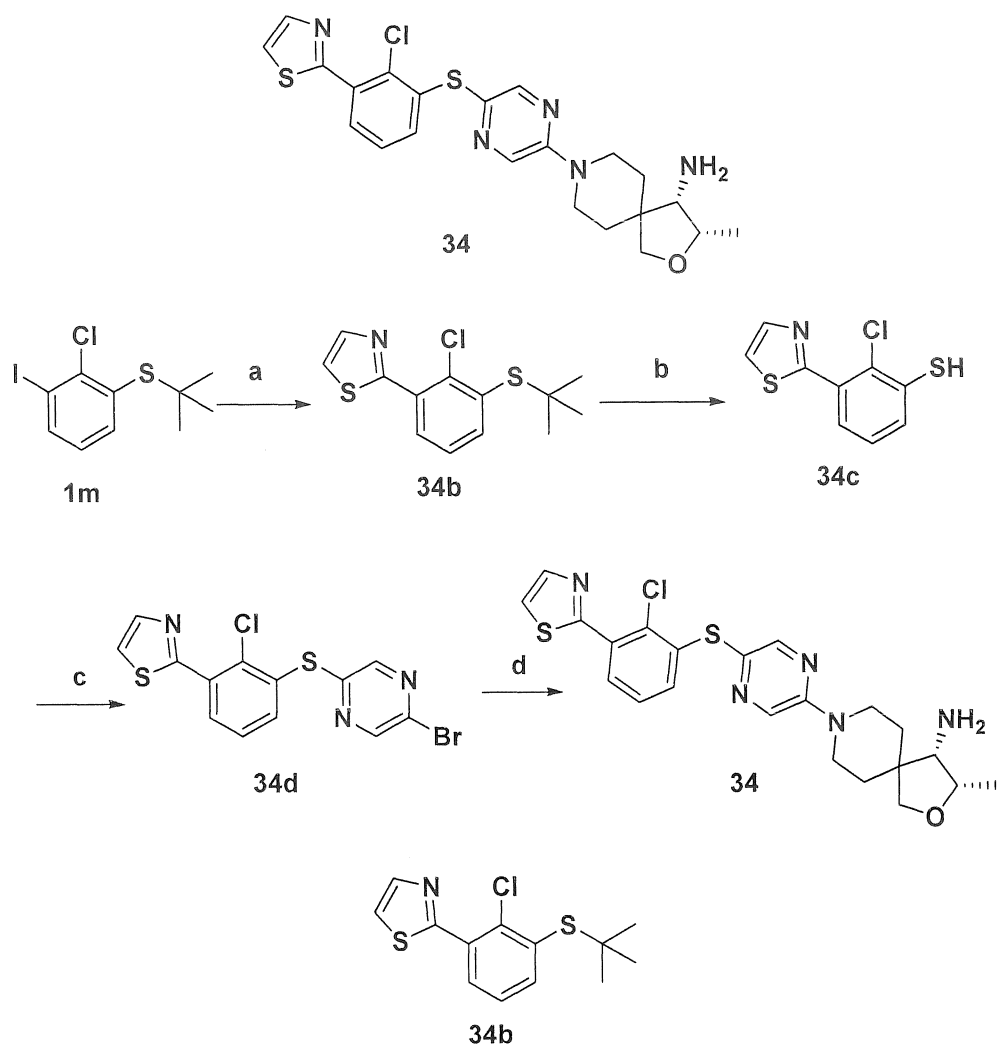
2,5-dibromopyrazin (454 mg, 3,5 mmol) được thêm vào isopropanol (10 mL), được bảo vệ bởi nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 80°C, N,N-diisopropyletylamin (671 mg, 2,82 mmol) và **33c** trong isopropanol được thêm từ từ, tiếp tục thêm nhỏ giọt trong 1 giờ, và sau đó tăng nhiệt độ lên tới 80°C qua đêm. Nước (20mL) được thêm vào, chiết bằng ethyl axetat (20mL) hai lần, làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, và cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được **33d** (120 mg).



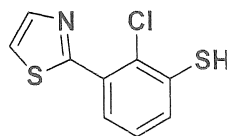
N, N-dimetylformamit (2 mL), sau đó là kali phosphat (166,5 mg, 0,78 mmol) được thêm vào hợp chất **33d** (50 mg, 0,13 mmol) và **1j** (25,5 mg, 0,15 mmol), và gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C và cho phản ứng trong 2 giờ. 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng ethyl axetat (20 mL), rửa ba lần bằng nước muối bão hòa (20 mL), pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), làm khô ly tâm, đưa qua cột pha thuận và cạo khỏi đĩa để thu được **33** (35 mg, hiệu suất 28%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,29-9,24 (m, 2H), 8,09 (m, 1H), 7,35 – 6,34 (m, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,53-3,52 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,12-3,11 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,30 (s, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488,4.

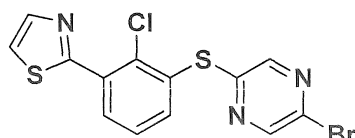
Ví dụ 34



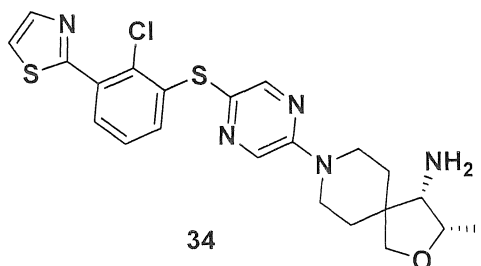
Thiazol (175 mg, 1,8 mmol), **34a** (500 mg, 1,5 mmol), đồng iodua (58 mg, 0,3 mmol), và xesi cacbonat (1 g, 3 mmol) được thêm vào dioxan (5 mL). Cho phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong 48 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết bằng ethyl axetat (30 mL) ba lần, các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (50 mL), làm khô bằng natri sulfat khan (5,0 g), và tinh chế bằng cột để thu được **34b** (160 mg, hiệu suất 37,6%).

**34c**

34b (160mg, 0,56 mmol) được hòa tan trong axetonitril (0,5 mL), axit clohydric cô đặc (12 M, 5 mL) được thêm vào, và cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Sau khi thêm nước (10 mL), chiết bằng etyl axetat (20 mL) hai lần, được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL) một lần, làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, và cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm đến khô và sản phẩm được sử dụng trực tiếp ở phản ứng tiếp theo.

**34d**

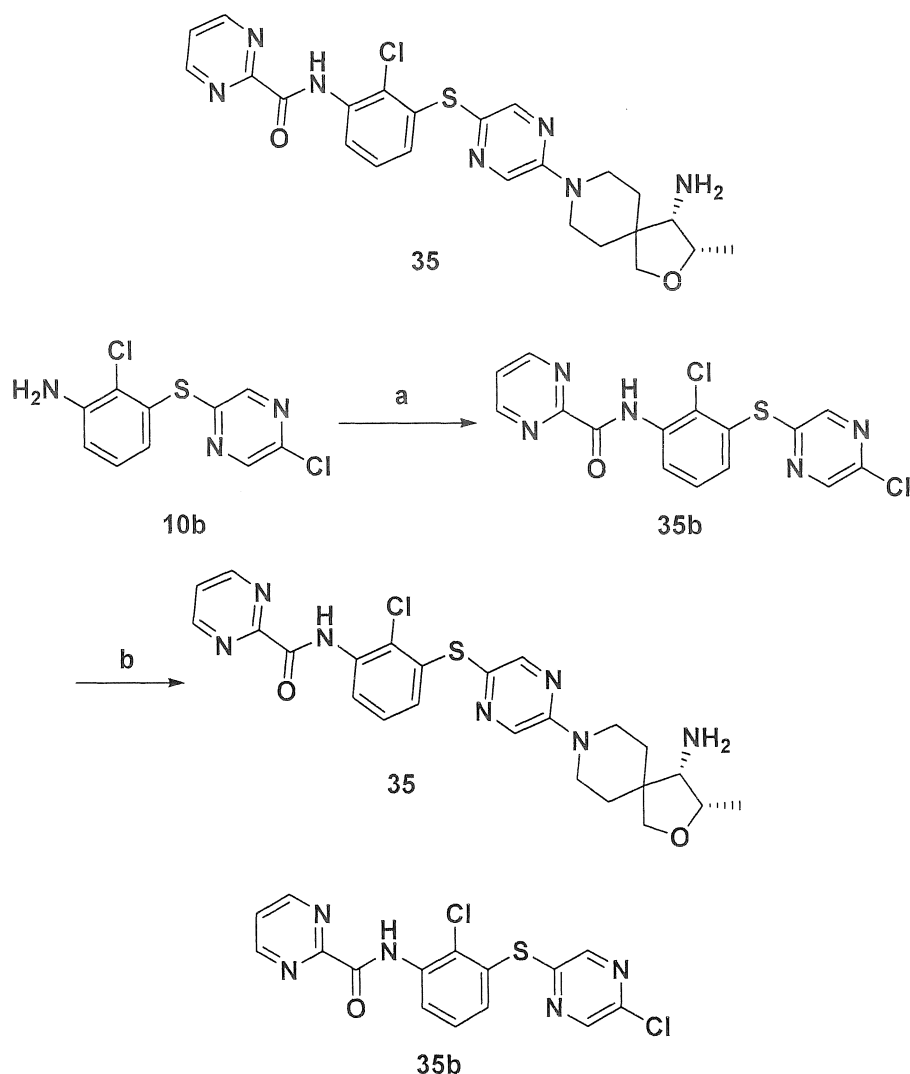
2,5-dibrompyrazin (337,4 mg, 1,4 mmol) được thêm vào isopropanol (10 mL), được bảo vệ bằng nitơ, tăng nhiệt độ lên tới 80°C, N,N-diisopropyletylamin (146 mg, 1,12 mmol) và **34c** trong isopropanol (2 mL) được thêm từ từ, tiếp tục thêm nhỏ giọt trong 1 giờ, và sau đó tăng nhiệt độ lên tới 80°C qua đêm. Giảm nhiệt độ tới nhiệt độ phòng, nước (20mL) được thêm vào, chiết bằng etyl axetat (20 mL) hai lần, làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm đến khô, và tinh chế bằng cột để thu được **34d** (30 mg, hiệu suất 13,9%).

**34**

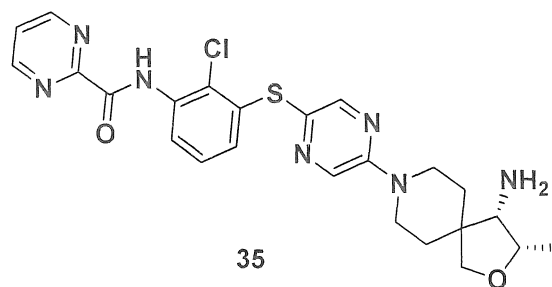
N, N-dimetylformamit (2 mL) được thêm vào hợp chất **34d** (30 mg, 0,078 mmol) và **1j** (20 mg, 0,086 mmol), sau đó là kali phosphat (99 mg, 0,47 mmol), và gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C, cho phản ứng trong 2 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng và 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat (20 mL), rửa ba lần bằng nước muối bão hòa (20 mL), pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), và tinh chế bằng cột để thu được **34** (12 mg, hiệu suất 32,5%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,41 – 7,40 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,97-9,65 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 4H), 1,15 (s, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 474,2.

Ví dụ 35



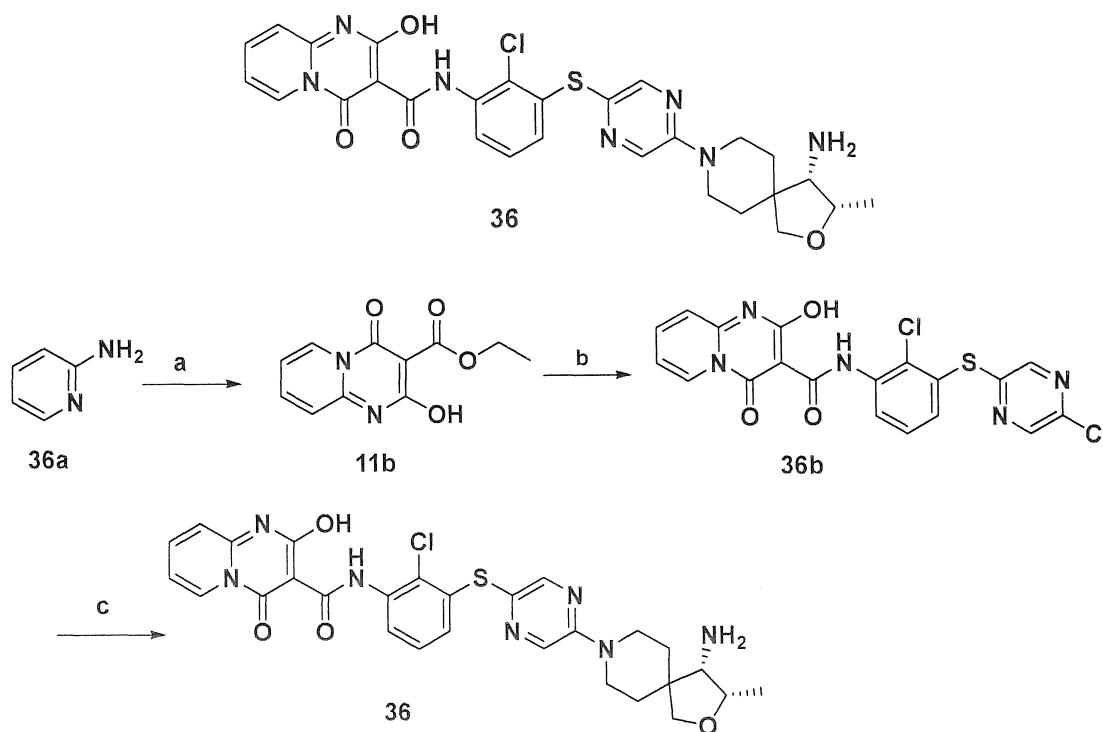
Dicloetan (5 mL) được thêm vào **10b** (50 mg, 0,18 mmol), axit pyrimidin-2-carboxylic (27 mg, 0,22 mmol), và N, N-carbonyldiimidazol (44 mg, 0,27 mmol). Cho phản ứng ở nhiệt độ 130°C trong 48 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, nước (20mL) được thêm vào, chiết bằng etyl axetat (20 mL) hai lần, được rửa bằng nước muối bão hòa (20mL) một lần, làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khô, và tinh chế bằng cột để thu được **35b** (90 mg).

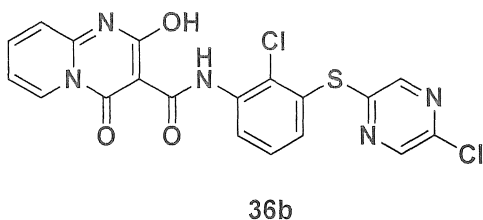


N, N-dimetylformamit (5 mL), sau đó là kali phosphat (370 mg, 1,78 mmol) được thêm vào hợp chất **35b** (110 mg, 0,29 mmol) và **1j** (79 mg, 0,32 mmol), và gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C, cho phản ứng trong 2 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat (20 mL), được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL) một lần, làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khô, và tinh chế bằng cột để thu được **35** (30 mg, hiệu suất: 20,1%).

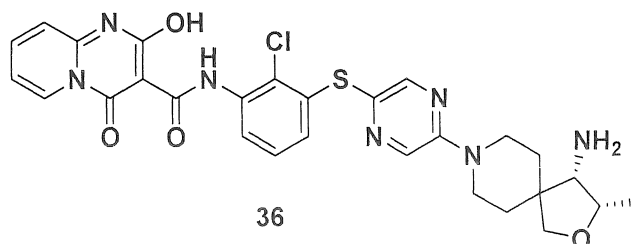
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97-8,96 (m, 2H), 8,29-8,17 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,19-1,13 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 3H), 2,96-2,95 (m, 1H), 1,80-1,57 (m, 4H), 1,15 (s, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 512,2.

Ví dụ 36





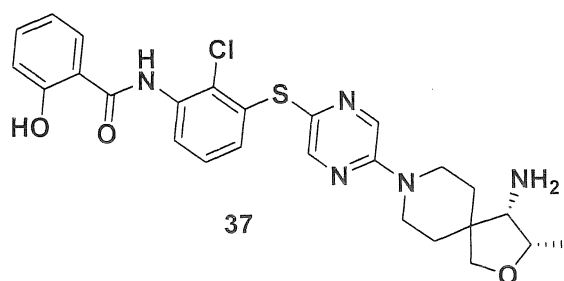
Clobenzen (15 mL) được thêm vào **11b** (100 mg, 0,41 mmol) và 2-clo-3-((5-clopyrazin-2-yl)mercapto)anilin (133 mg, 0,49 mmol). Để yên ở nhiệt độ 130°C qua đêm. Sau khi để nguội, etyl axetat (15 mL) được thêm vào, chất rắn được kết tủa, và **36b** (110 mg, hiệu suất 49%) thu được bằng cách lọc.

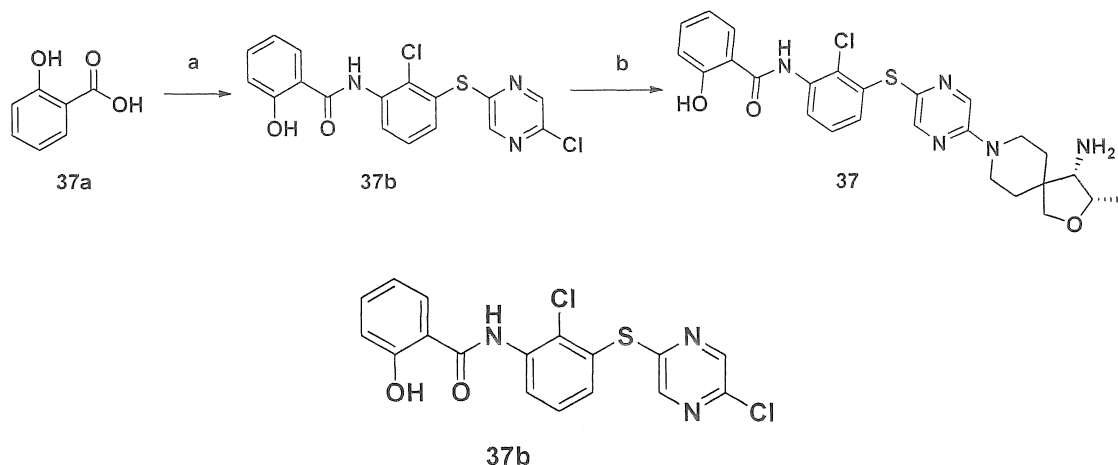


Dimetyl sulfoxit (15 mL), sau đó là kali phosphat (166 mg, 0,78 mmol) được thêm vào **36b** (60 mg, 0,13 mmol) và **1j** (26 mg, 0,15 mmol), và gia nhiệt tới nhiệt độ 80 °C để phản ứng qua đêm. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, nước muối bão hòa (75 mL) được thêm vào, khuấy trong 30 phút, và lọc để thu được chất rắn. Sau khi tinh chế cột, thu được **36** (60 mg, hiệu suất: 76%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,61-9,59 (m, 1H), 8,48-8,42 (m, 2H), 8,22-8,21 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,47-6,44 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 3H), 2,91-2,90 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,78-1,45 (m, 4H), 1,23 (s, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 594,3.

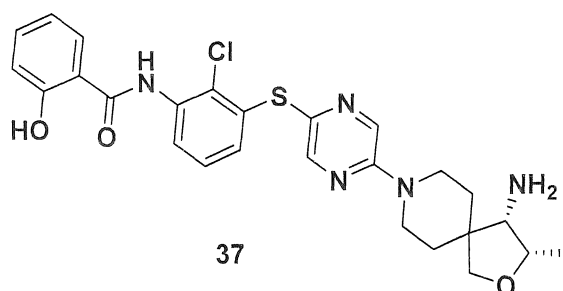
Ví dụ 37





37a (69,0 mg, 0,5 mmol) được thêm vào tetrahydrofuran khô (2,0 mL), oxalyl clorua (0,127 mL, 1,75 mmol) được thêm nhỏ giọt, và hỗn hợp được hồi lưu ở điều kiện nitơ trong 3 giờ. Khử solvat trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thu được được hòa tan trong tetrahydrofuran khô (1,0 mL) và **10b** (136,0 mg, 0,5 mmol) trong dung dịch tetrahydrofuran (3,0 mL) được thêm từ từ, được hồi lưu trong điều kiện nitơ trong 2 giờ, và cô đặc trên cột silica gel bằng etyl axetat/ete dầu hỏa (0 -30%) để thu được **37b** (175,0 mg, hiệu suất 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H).

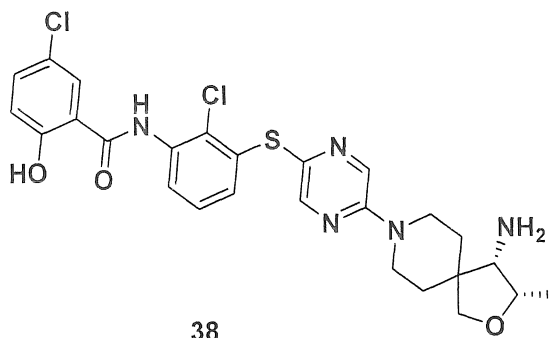


Sản phẩm đích **37** thu được theo phương pháp tổng hợp **36**.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93 – 6,93 (m, 1H), 6,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 1H), 4,07 – 3,92 (m, 2H), 3,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,50 – 3,28 (m, 2H), 3,08 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 1,89 – 1,65 (m, 2H), 1,66 – 1,46 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:

$m/z = 526,3$.

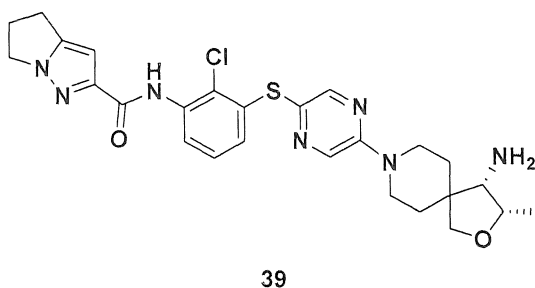
Ví dụ 38



Sản phẩm đích **38** thu được theo phương pháp tổng hợp **36**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 – 8,38 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,28 – 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,9$, 1,3 Hz, 1H), 4,26 – 3,98 (m, 3H), 3,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,38 – 3,18 (m, 3H), 1,87 – 1,49 (m, 4H), 1,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 560,2$.

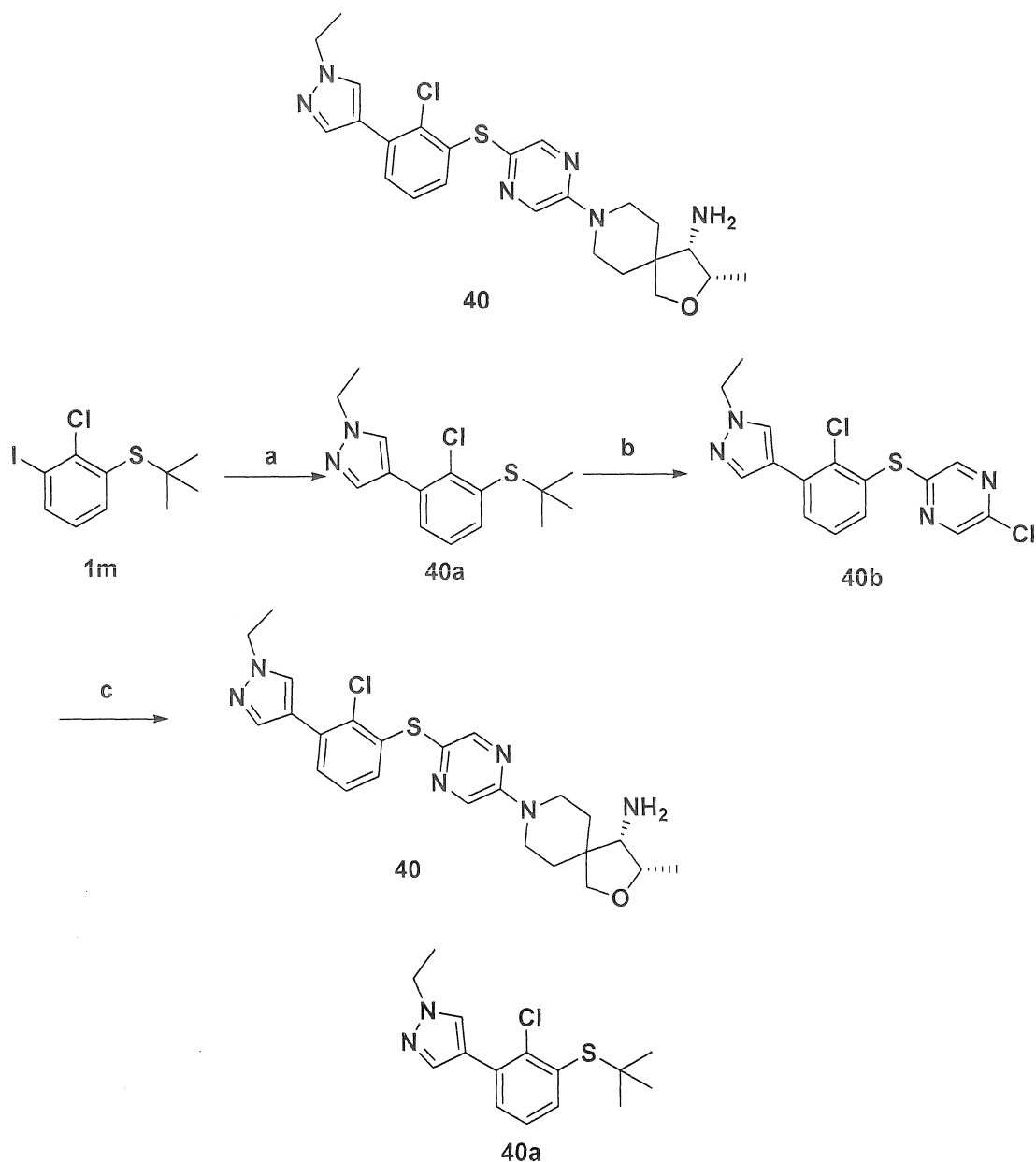
Ví dụ 39



Sản phẩm đích **39** thu được theo phương pháp tổng hợp **36**.

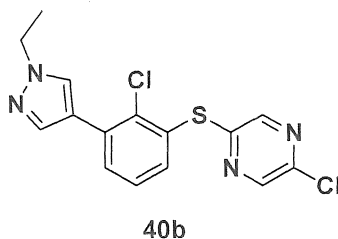
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,43 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,2 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 3H), 4,00-3,90 (m, 2 H), 3,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,53-3,46 (s, 1H), 3,42-3,36 (s, 1H), 3,03 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,98 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540,3

Ví dụ 40

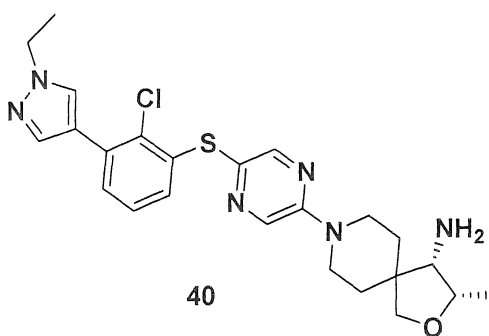


1m (100 mg, 0,3 mmol), este pinacol axit 1-etyl-1H-pyrazol-4-boronic (101,9 mg, 0,45 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (17,68 mg, 0,01 mmol), kali cacbonat (126,7 mg, 0,918 mmol) được thêm vào dung dịch hỗn hợp của toluen (5 mL), nước (1 mL), và etanol (1 mL). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết ba lần bằng etyl axetat (50 mL), các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (20 mL), làm khô bằng natri sulfat khan (5,0 g), cô đặc, tinh chế bằng cột để thu được **40a** (65 mg, hiệu suất 74%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 3H), 1,40 (s, 9H).



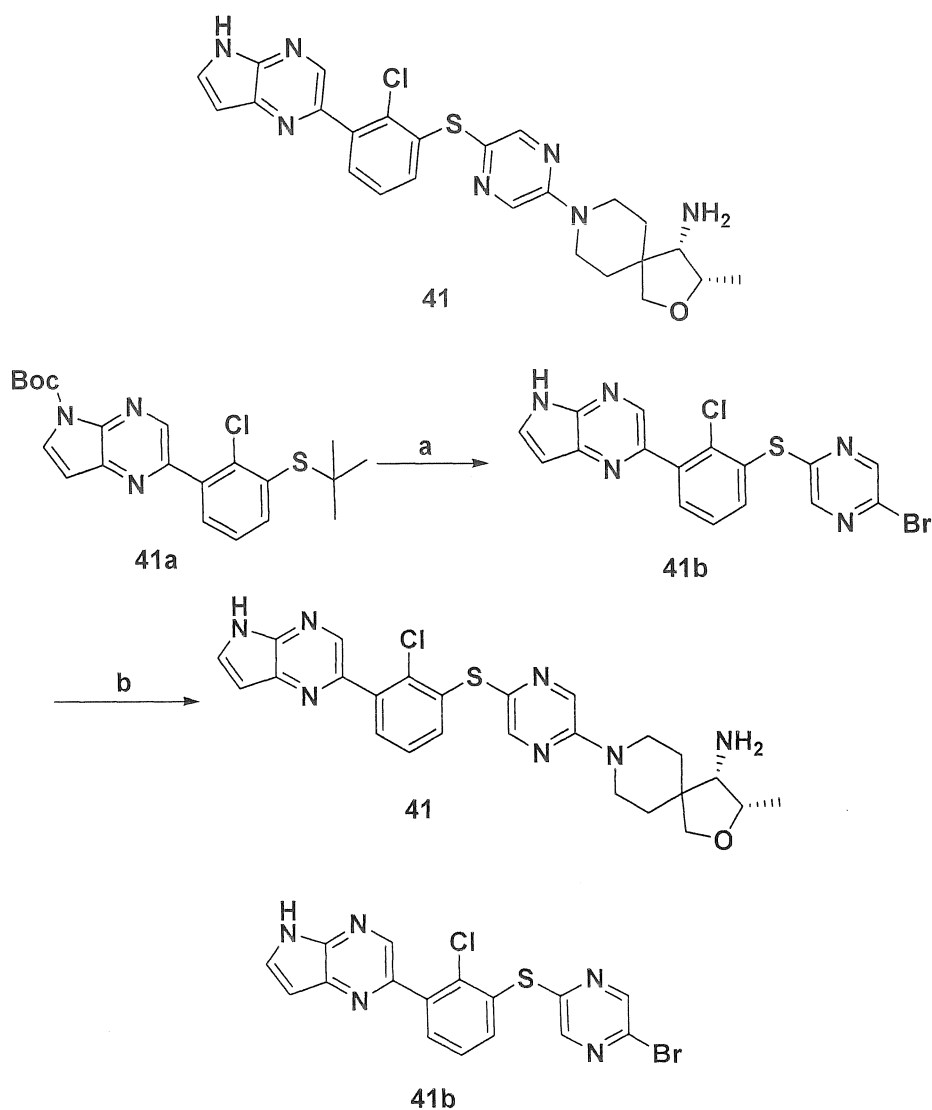
40a (65 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong axetonitril (0,5 mL), axit clohydric cô đặc (12 M, 5 mL) được thêm vào, và cho phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat (20 mL), rửa một lần bằng nước muối bão hòa (20 mL), làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong dioxan (5 mL), 2-clo-5-brompyrazin (43 mg, 0,22 mmol), 4, 5-bisdiphenylphosphin-9, 9-dimetylanten (13 mg, 0,02 mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (10 mg, 0,01 mmol), N, N-diisopropyletylamin (9 mg, 0,7 mmol) được thêm vào, cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. 50 mL nước được thêm vào, chiết ba lần bằng etyl axetat (50 mL), các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (20 mL), làm khô bằng natri sulfat khan (5,0 g), và tinh chế bằng cột để thu được **40b** (55 mg, hiệu suất: 30%).



40b (55 mg, 0,15 mmol) và **1j** (25,5 mg, 0,15 mmol) được hòa tan trong N, N-dimetylformamit (2 mL), kali phosphat (166,5 mg, 0,78 mmol) được thêm vào, gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C , và cho phản ứng trong 2 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết ba lần bằng etyl axetat (50 mL), các pha hữu cơ được kết hợp, rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (20 mL), làm khô bằng natri sulfat khan (5,0 g), và tinh chế bằng cột để thu được **40** (20 mg, hiệu suất 26%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 4H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H). 4,16-4,08 (m, 4H), 2,92-2,91 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 3H), 1,14 (s, 9H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485,3.

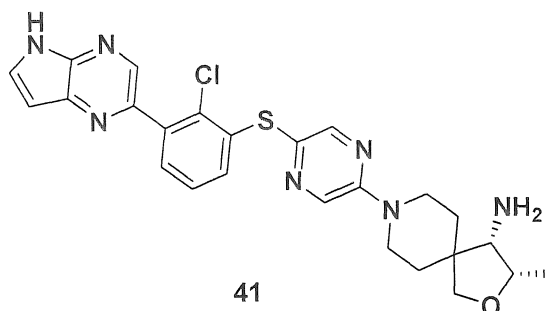
Ví dụ 41



41a (0,83 g, 2,0 mmol) được thêm vào axit clohydric cô đặc (10 mL) và khuấy hồi lưu cho tới khi phản ứng hoàn thành. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng, sản phẩm thô và N, N-diisopropyletylamin (1,32 mL, 8,0 mmol) được hòa tan trong isopropanol (20 mL), gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C, và dung dịch 2, 5-dibrompyrazin (1,9 g, 8,0 mmol) trong isopropanol (15 mL) được thêm vào trong hơn 2

giờ và khuấy trong một giờ. Cô đặc và đưa qua cột (ete dầu hỏa/ethyl axetat: 0-25%) để thu được **41b** (0,27 g, hiệu suất: 32%).

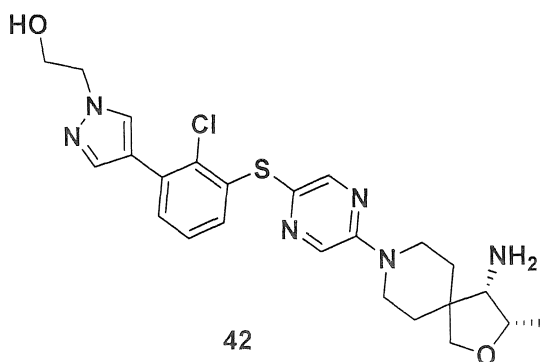
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,27 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,05-7,94 (m, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 3,5, 1,7$ Hz, 1H).

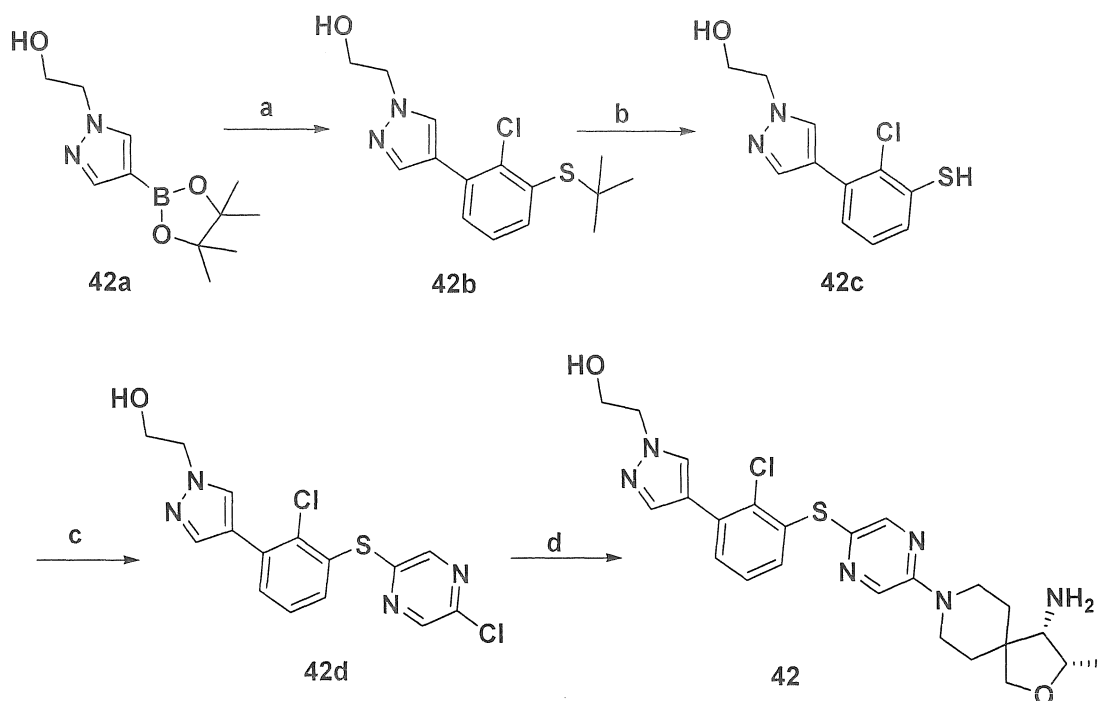


N, N-dimetylformamit (5 mL) được thêm vào **41b** (0,075 g, 0,179 mmol), **1j** (0,048 g, 0,197 mmol), và kali phosphat (0,152 g, 0,716 mmol), khuấy ở nhiệt độ 70 đến 75°C trong 1 giờ. Cô đặc qua sắc ký cột (diclometan: metanol = 100% đến 10:1) để thu được **41** (50 mg, hiệu suất: 55%).

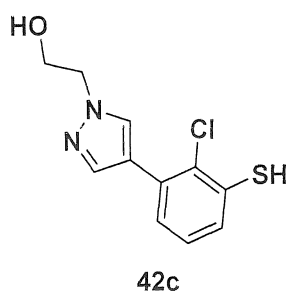
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,26 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,16-4,05 (m, 1H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,63-1,44 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508,3$.

Ví dụ 42



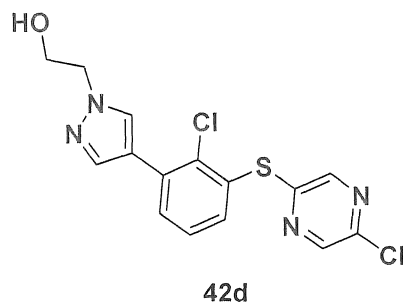


1m (326 mg, 1,0 mmol), **42a** (238,1 mg, 1,0 mmol), tetrakis(triphenyl)phosphine (115 mg, 0,1 mmol), và kali cacbonat (400 mg, 3,0 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL) và nước (1 mL), thể chỗ với nitơ ba lần và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Cô đặc và đưa qua cột (ete dầu hỏa: etyl axetat = 100% đến 10:1) để thu được **42b** (270 mg, hiệu suất: 87,1%).



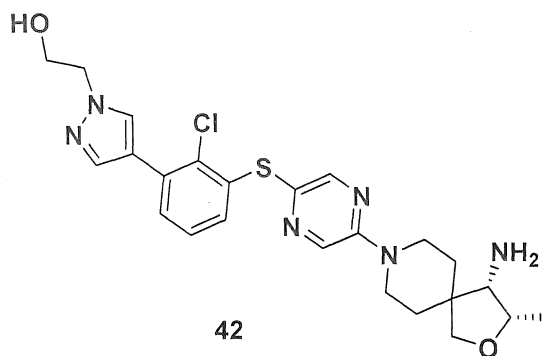
Axit clohydric (5 mL, 12M) cô đặc được thêm vào **42b** (260 mg), thể chỗ với nitơ ba lần, và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, làm dừng phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa ở nhiệt độ 0 đến 10°C, chiết bằng etyl axetat (20 mL×6), làm khô, lọc, và cô đặc để thu được **42c**, mà được sử dụng trực tiếp ở bước sau.

LCMS m/z $[M+H]^+$: 255,2.



42c (160 mg, 0,8 mmol), 2-clo-5-bromopyrazin (152 mg, 0,8 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (36,6 mg, 0,04 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (46,2 mg, 0,08 mmol), và N, N-diisopropyletylamin (310 mg, 2,4 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL), thể chõ với nitor ba lần, và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Cô đặc và đưa qua cột (ete dầu hỏa: etyl axetat = 100% đến 10:1) để thu được **42d** (180 mg, hiệu suất: 77%).

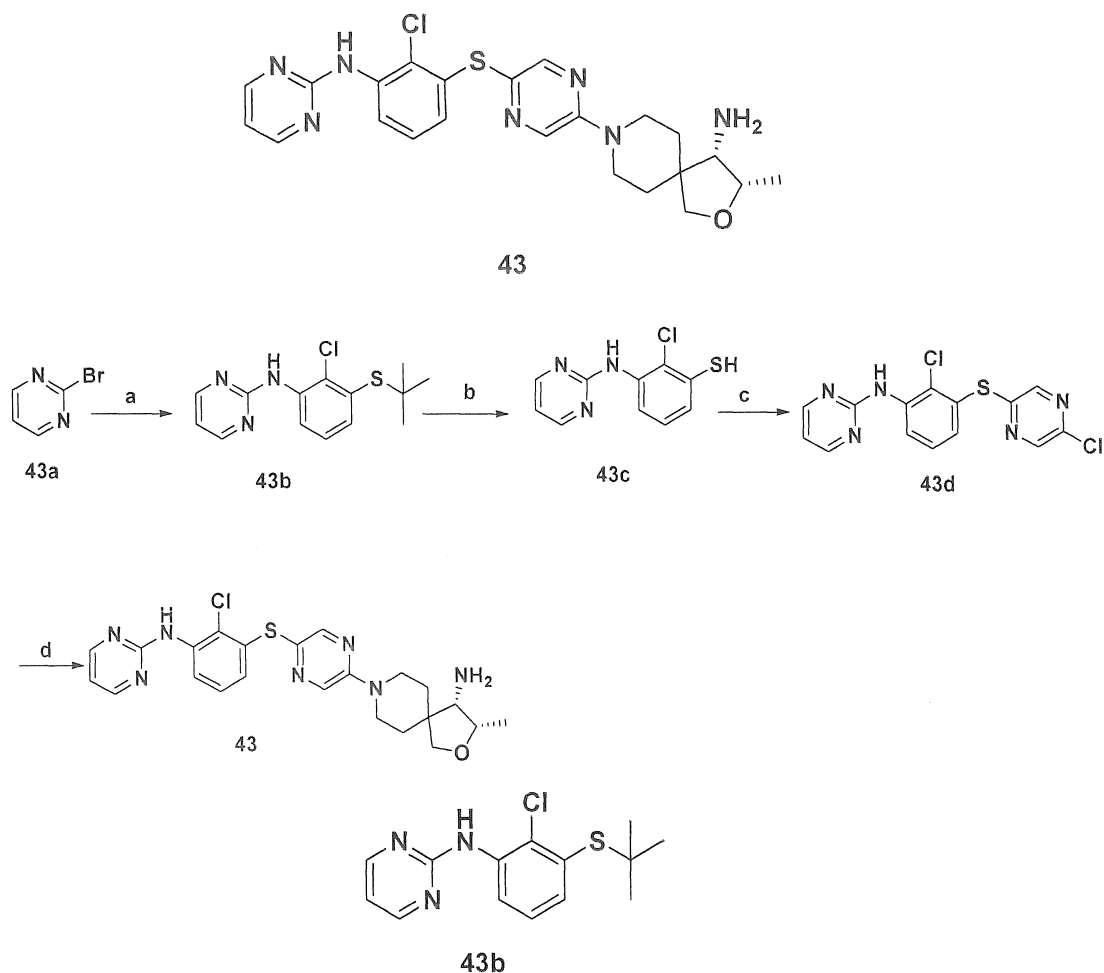
MS m/z [M+H]⁺: 367,1.



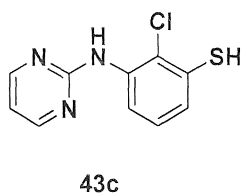
Dimetyl sulfoxit (5 mL) được thêm vào **42d** (180 mg, 0,49 mmol), **1j** (131 mg, 0,54 mmol), và kali phosphat (636 mg, 3,0 mmol), và khuấy ở nhiệt độ 80 đến 85°C trong 16 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được đổ vào nước muối 10% (50mL), khuấy trong 5 phút, chiết bằng etyl axetat (50 mL×3), cô đặc, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan: metanol = 100% đến 10:1) để thu được **42** (30 mg, hiệu suất: 12,2%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,29 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,80 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H). LCMS m/z [M+H]⁺: 501,2.

Ví dụ 43

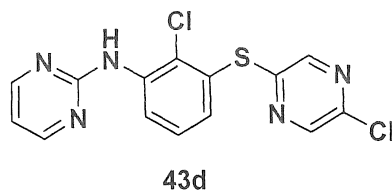


43a (1,59 g, 10 mmol), **11** (2,15 g, 10 mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (228 mg, 0,25 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9- Dimethylxanten (288 mg, 0,5 mmol), và natri tert-butoxit (1,44 g, 15 mmol) được thêm vào toluen (20 mL), thể chỗ với nitor ba lần, và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Đi qua cột (ete dầu hỏa: etyl axetat = 100% đến 10:1) để thu được **43b** (2,5 g, hiệu suất: 85,0%).



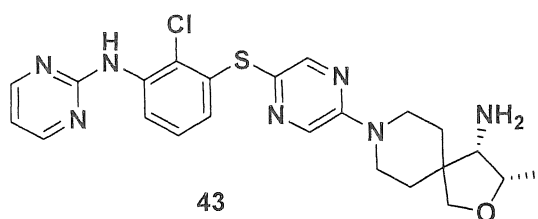
Axit clohydric cô đặc (5 mL, 12M) được thêm vào **43b** (500 mg). Hỗn hợp này được thể chỗ với nitor ba lần và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, làm dừng phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa ở nhiệt độ 0 đến 10°C, chiết bằng etyl axetat (100 mL×3), làm khô, lọc, và cô đặc để thu được **43c**, mà được sử dụng trực tiếp ở bước sau.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,80 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H).



Dioxan (4,5 mL) được thêm vào **43c** (237 mg, 1,0 mmol), 2-clo-5-brompyrazin (190 mg, 1,0 mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (46 mg, 0,05 mmol), 4,5-bis-diphenylphosphino-9, 9-dimetylxanten (57 mg, 0,1 mmol), và N, N-diisopropyletylamin (390 mg, 3,0 mmol). Hỗn hợp này được thể chỗ với nitor ba lần và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Đi qua cột (ete dầu hỏa: etyl axetat = 100% đến 10:1) để thu được **43d** (250mg, hiệu suất: 71,4%).

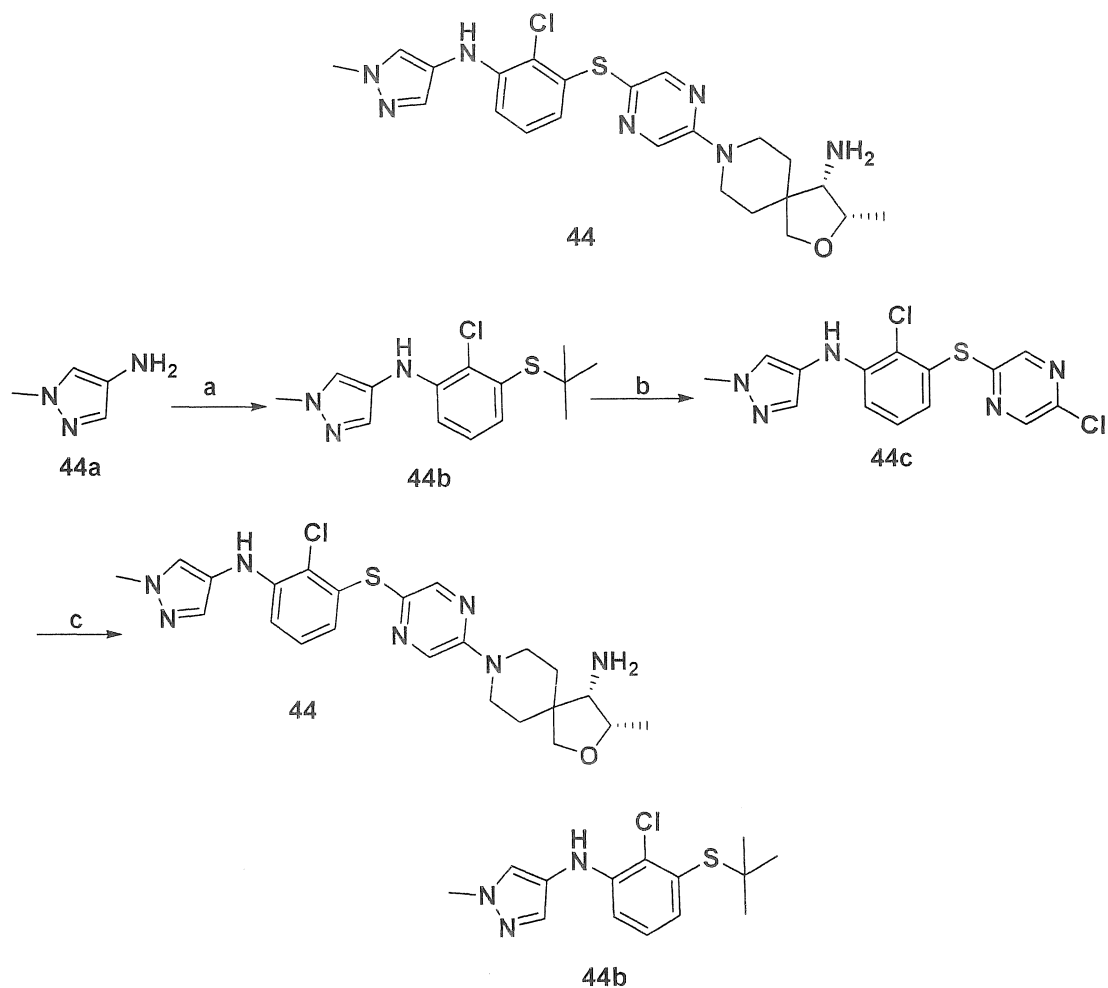
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350,2.



Dimetyl sulfoxit (5 mL) được thêm vào **43d** (200 mg, 0,57 mmol), **1j** (153 mg, 0,63 mmol), và kali phosphat (726 mg, 6,0 mmol), và khuấy ở nhiệt độ 80 đến 85°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước muối 10% (50 mL), khuấy trong 5 phút, và chiết bằng etyl axetat (50 mL $\times$ 3). Đưa qua cột silica gel pha thuận bằng diclometan: metanol = 100% đến 10:1 để thu được 170 mg chất rắn và đưa qua cột pha đảo (nước/axetonitril = 100% đến 60%) để thu được **43** (40 mg hiệu suất: 14,5%).

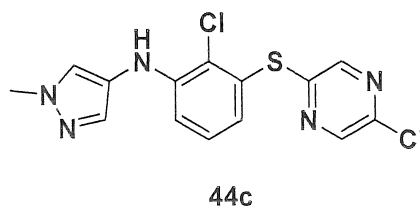
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 3H), 3,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,29-3,20 (m, 3H), 2,0-1,98 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,38 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484,3.

Ví dụ 44



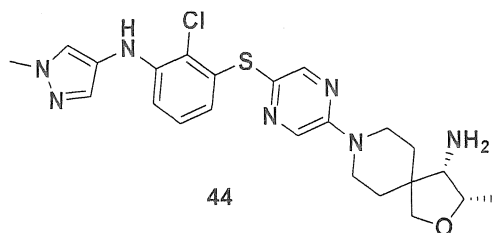
Toluen (3 mL) được thêm vào **1m** (100 mg, 0,3 mmol), **44a** (45 mg, 0,46 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua (22 mg, 0,03 mmol), và natri tert-butoxit (59 mg, 0,6 mmol), và cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ phòng, 50 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng etyl axetat (20 mL), rửa một lần bằng nước muối bão hòa (20 mL), làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **44b** (150 mg, 52% hiệu suất).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,35-6,33 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 1,39 (m, 9H).



44b (150 mg, 0,50 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 mL), axit clohydric

cô đặc (12 M, 6 mL) được thêm vào, và cho phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ. 20 mL nước được thêm vào, chiết hai lần bằng ethyl axetat (20 mL), được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL) một lần, làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Sản phẩm thô được hòa tan trong dioxan (5 mL), 2-clo-5-brompyrazin (99 mg, 0,50 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin) -9, 9-dimetylxanten (29,3 mg, 0,05 mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (46,5 mg, 0,05 mmol), N, N-diisopropyletylamin (196,7 mg, 1,52 mmol) được thêm vào liên tục, được bảo vệ bởi nitơ, và cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, nước (20 mL) được thêm vào, chiết hai lần bằng ethyl axetat (20 mL), được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL) một lần, làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột để thu được **44c** (100 mg, hiệu suất: 56%).



Hợp chất **44c** (100 mg, 0,25 mmol) và **1j** (74 mg, 0,30 mmol) được thêm vào N, N-dimetylformamit (5 mL), sau đó kali phosphat (322 mg, 1,52 mmol), và gia nhiệt tới nhiệt độ 110 °C, cho phản ứng trong 2 giờ. Làm nguội tới nhiệt độ phòng, nước (20 mL) được thêm vào, chiết hai lần bằng ethyl axetat (20 mL), rửa một lần bằng nước muối bão hòa (20 mL), làm khô bằng natri sulfat (5,0 g), lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khô, và tinh chế bằng cột để thu được **44** (20 mg, hiệu suất 14%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06-8,05 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,84-6,80 (s, 1H), 6,54-6,54 (s, 1H), 6,34-6,32 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,38-3,19 (m, 3H), 2,91-2,90 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 4H), 1,15 (m, 3H). LCMS m/z [M+H]⁺: 486,3.

Đánh giá hoạt tính sinh học

Khả năng của hợp chất theo sáng chế để ức chế chọn lọc hoạt tính của SHP2 đã được đánh giá. Đặc tính ức chế của hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây có thể được chứng minh bằng các thử nghiệm sau đây.

Thử nghiệm ức chế biến cấu SHP2

SHP2 được kích hoạt kiểu biến cấu thông qua sự hoạt hóa peptit được phosphoryl hóa bis- tyrosyl và miền Src Homolgy 2 (SH2). Các bước hoạt hóa sau đó dẫn đến sự giải phóng bề mặt tự ức chế, sau đó hoạt hóa protein tyrosin phosphatase (PTP) SHP2 và có thể được sử dụng để nhận biết chất nền và xúc tác phản ứng. Hoạt tính xúc tác SHP2 được theo dõi bằng chế độ huỳnh quang nhanh với chất nền thay thế DiFMUP.

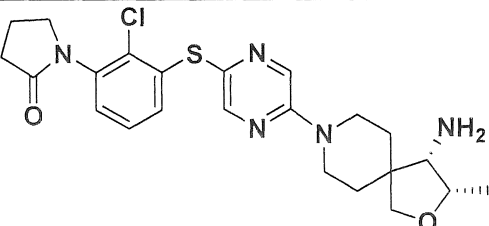
Phản ứng phosphatase được thực hiện trong các đĩa polystyren màu đen 384 giếng (Corning, Cat#3575) đáy phẳng, cạnh thấp và bề mặt không liên kết ở nhiệt độ phòng và thể tích cuối cùng là 25 μ l ở điều kiện đệm sau: HEPES 60mM, pH 7,2, NaCl 75mM, KCl 75 mM, EDTA 1mM, P-20 0,05%, DTT 5mM.

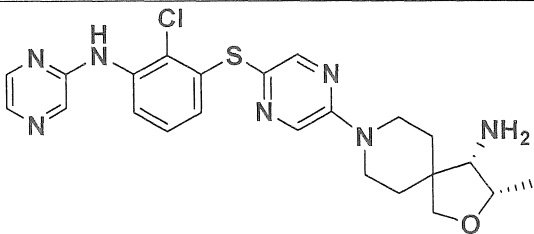
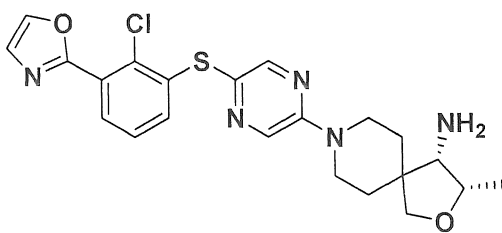
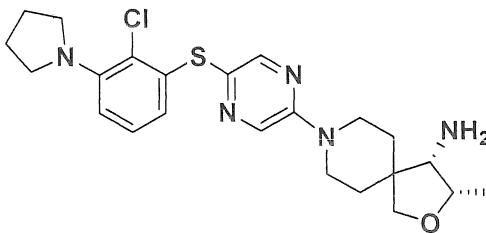
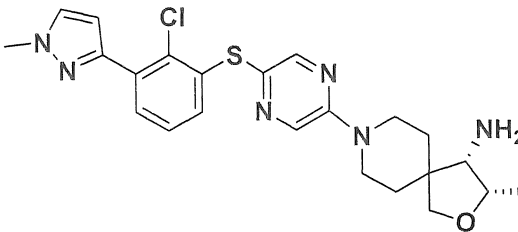
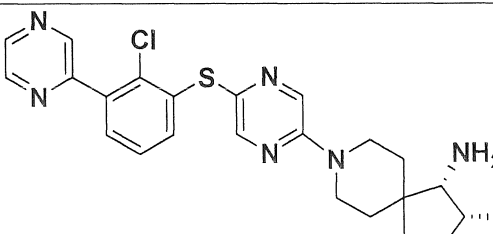
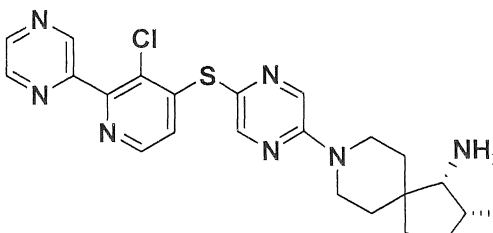
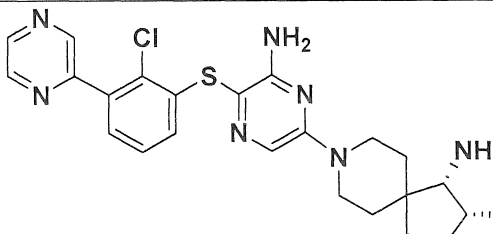
Các thử nghiệm sau được thực hiện để theo dõi sự ức chế SHP2 bởi các hợp chất (ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0003 đến 100 μ M) theo sáng chế:

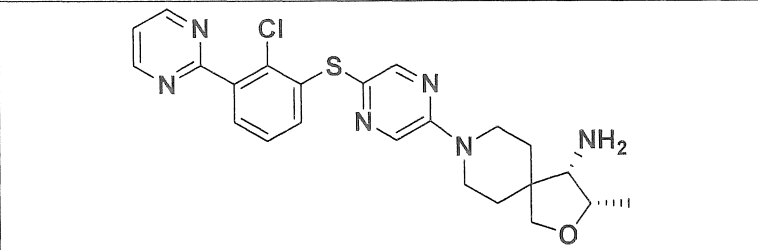
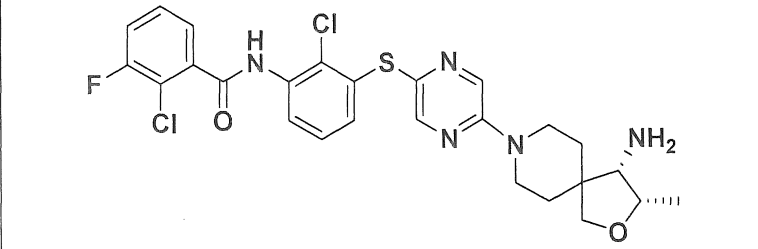
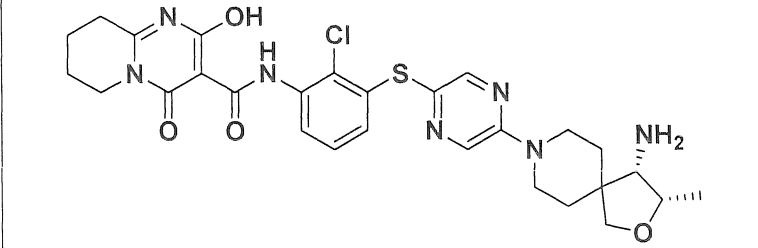
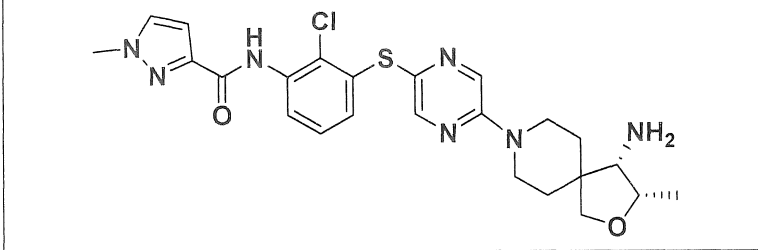
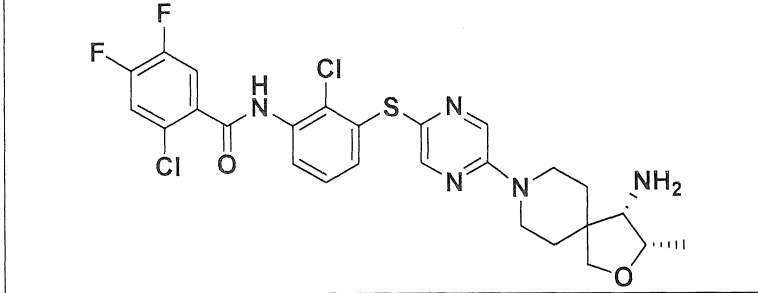
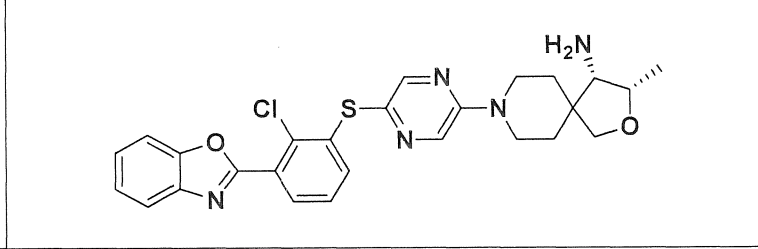
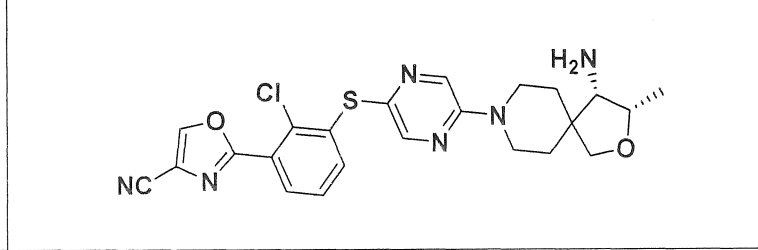
Trong đó, ủ SHP2 0,5 nM với peptit IRS1_pY1172 0,5 μ M (dPEG8) pY1222 (trình tự: H₂N-LN (pY) IDLDLV (dPEG8) LST (pY) ASINFQK-amit) (SEQ ID NO: 1) (WO2016/203406A1). Sau khi ủ ở nhiệt độ 25°C trong 30 đến 60 phút, chất nền thay thế DiFMUP (Invitrogen, cat # D6567) được thêm vào phản ứng và ủ ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Phản ứng sau đó được pha loãng cẩn thận bằng cách thêm 5 μ L dung dịch bpV (Phen) 160 μ M (Enzo Life Sciences cat # ALX-270-204). Theo dõi tín hiệu huỳnh quang bằng cách sử dụng thiết bị đọc vi đĩa (VARIOSKAN LUX, Thermo) với bước sóng kích thích và phát xạ tương ứng là 340 nm và 450 nm. Đường cong đáp ứng liều ức chế được phân tích bằng cách sử dụng đường cong hồi quy IC₅₀ được chuẩn hóa dựa trên sự chuẩn hóa dựa trên đối chứng.

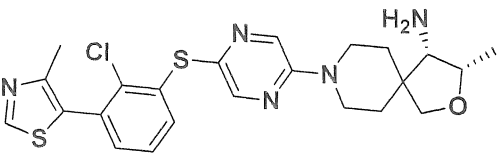
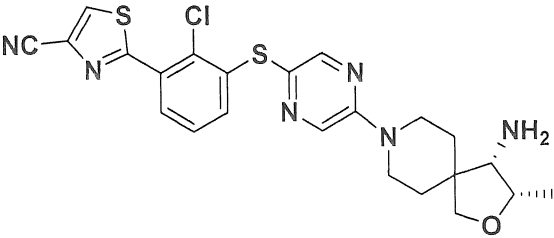
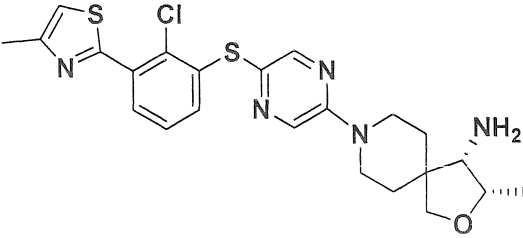
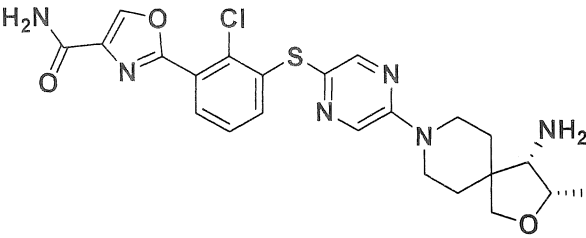
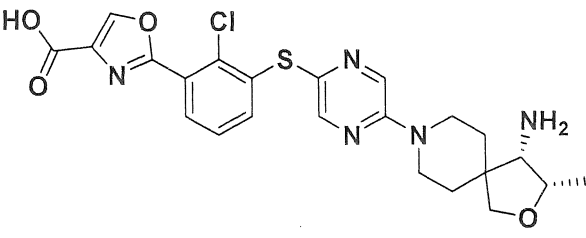
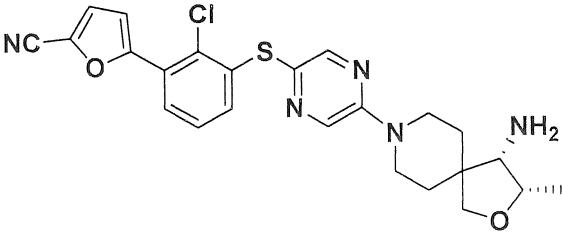
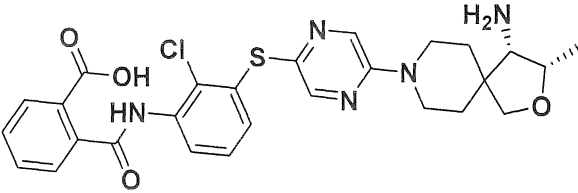
IC₅₀ của các hợp chất được liệt kê trong các phương án của sáng chế được liệt kê trong Bảng 1.

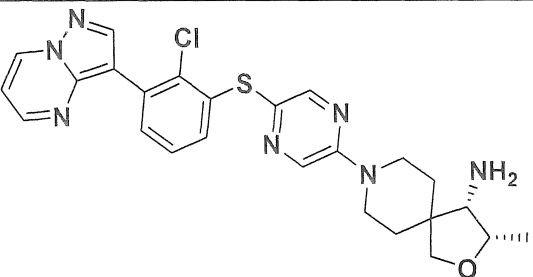
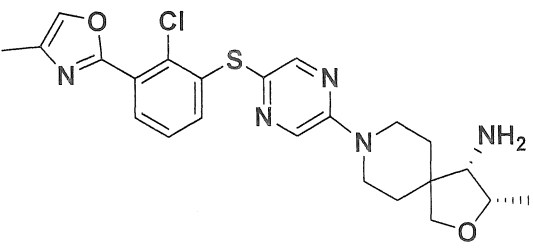
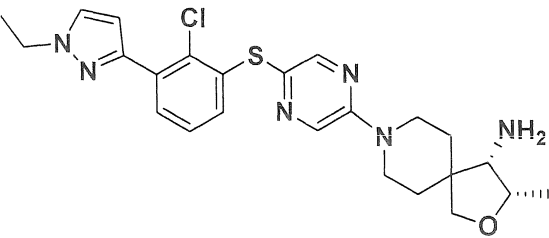
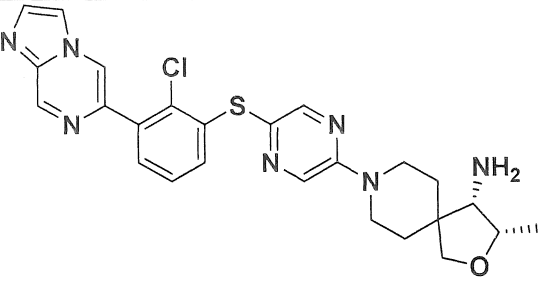
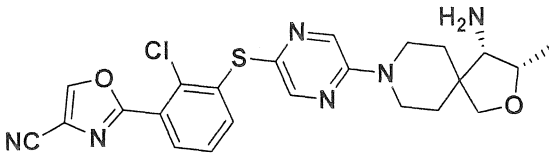
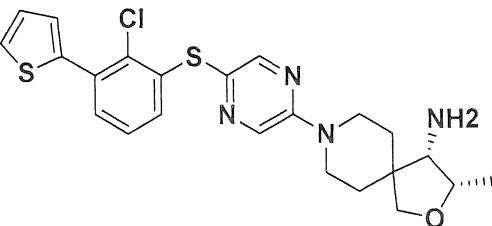
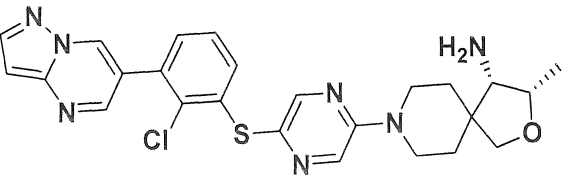
Bảng 1. Giá trị IC₅₀ của các hợp chất ức chế SHP2

Phương án ví dụ	Cấu trúc hóa học	IC ₅₀ (nM)
1		7,69

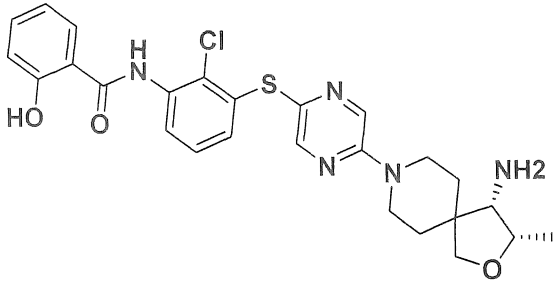
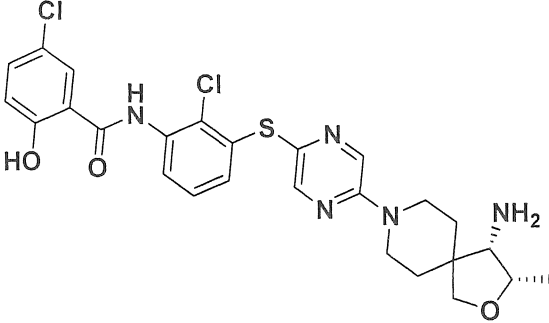
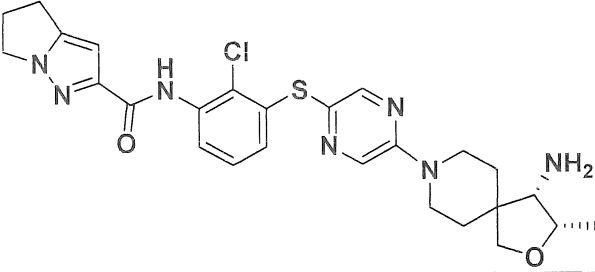
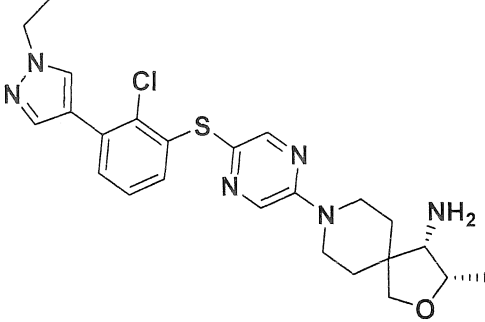
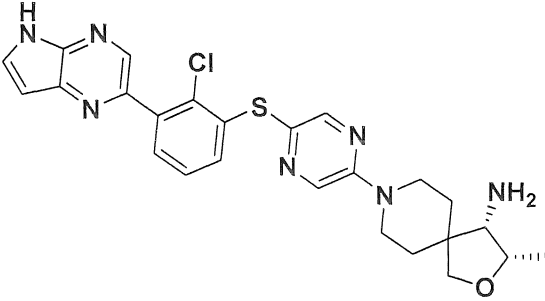
2		2,71
3		1,26
4		7,88
5		2,12
6		1,31
7		41,61
8		5,12

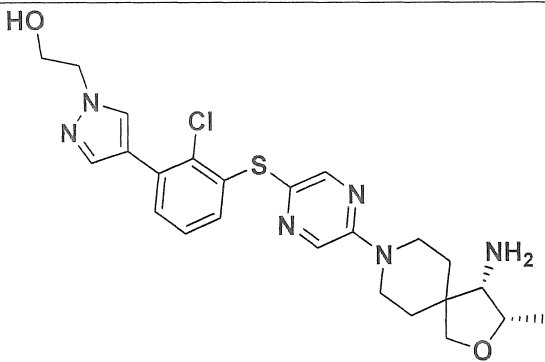
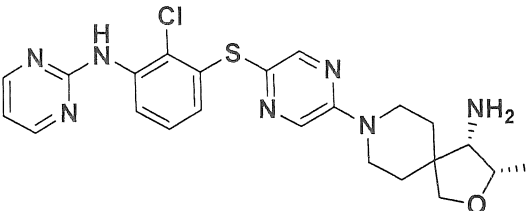
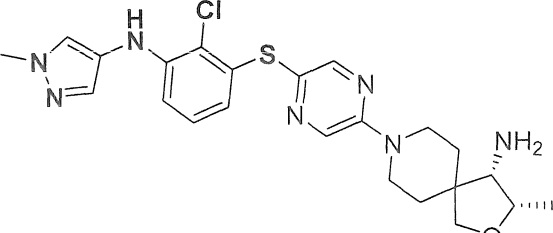
9		6,61
10		5,10
11		0,31
12		3,59
13		5,88
14		9,24
15		4,06

16		4,90
17		4,35
18		7,93
19		1,95
20		1,27
21		6,01
22		1,72

23		3,28
24		2,41
25		1,74
26		6,33
27		3,51
28		9,40
29		6,62

30		6,45
31		7,91
32		2,82
33		2,62
34		5,34
35		2,91
36		6,42

37		9,01
38		9,41
39		8,3
40		4,4
41		6,2

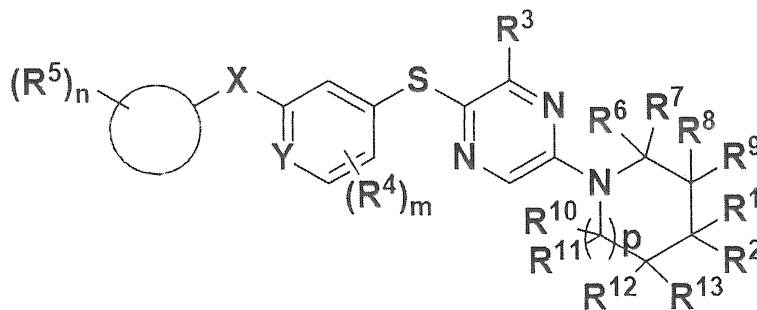
42		3,4
43		7,5
44		7,3

Bằng cách so sánh dữ liệu thử nghiệm ở Bảng 1 với dữ liệu hoạt tính của các hợp chất trong WO2016/203406A1, rõ ràng các dẫn xuất pyrazin mới theo sáng chế này có hoạt tính ức chế SHP2 tốt hơn một cách đáng kể so với các hợp chất trong WO2016/203406A1 (ví dụ, hợp chất 96 trong Bảng 9).

Các phương án cụ thể của sáng chế đã được mô tả trên đây. Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả trên đây, và những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể tạo ra nhiều biến thể hoặc cải biến khác nhau trong phạm vi của sáng chế, mà không ảnh hưởng đến bản chất của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) này có cấu trúc:



(I)

trong đó:

R^1 và R^2 cùng tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxyclyl no có từ 3 đến 8 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc heteroxyclyl no hoặc không no có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 thành phần độc lập được chọn từ nhóm bao gồm, và tùy ý, nhóm dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế bằng từ 1 đến 3 halogen, -OH, -NH₂, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ alkyl, hoặc C₁-C₁₀ xycloalkyl;

R^3 được chọn từ H và D;

X được chọn từ liên kết hóa học, -NH-, và -CONH-;

Y được chọn từ N hoặc CR⁰, trong đó R⁰ là H, D, và halogen;

mỗi R^4 là giống hoặc khác nhau, và mỗi R^4 độc lập là H, D, halogen, hoặc -CN;

 là C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm được chọn từ N, NH, O, S, C (O), và S (O);

mỗi R^5 là giống hoặc khác nhau, và mỗi R^5 độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, -OH, và C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó C₁-C₁₀ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH; hoặc hai R^5 liên kề bất kỳ có thể tạo thành vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng no hoặc không no có từ 3 đến 6 cạnh

này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 -OH, -CN, halogen, hoặc C_1 - C_{10} alkyl;

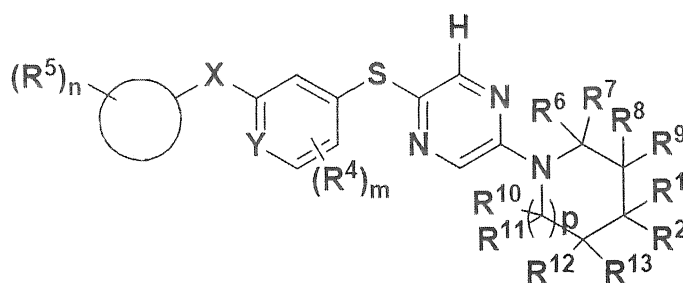
$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ độc lập được chọn từ H, D, halogen, và -CN;

m là 0, 1, 2, hoặc 3;

n là 0, 1, 2, hoặc 3; và

p là 1.

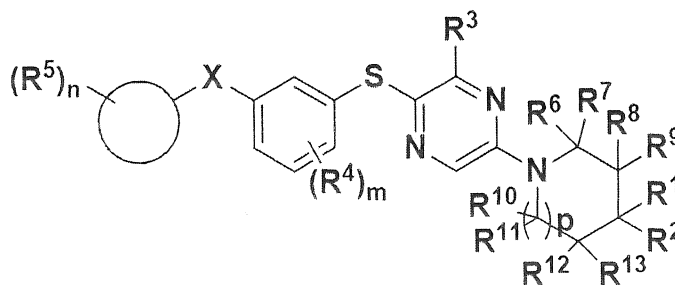
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) có cấu trúc như được thể hiện trong công thức (I-1) sau đây:



(I-1)

trong đó, $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, X, Y, m, n, p$ và  được xác định trong công thức (I).

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) có cấu trúc như được thể hiện trong công thức (I-2) sau đây:



(I-2)

trong đó, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, X, m, n, p$ và  được xác định như được thể hiện trong công thức (I).

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 và R^2 tạo thành nhóm dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng này chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NH, O, và S.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

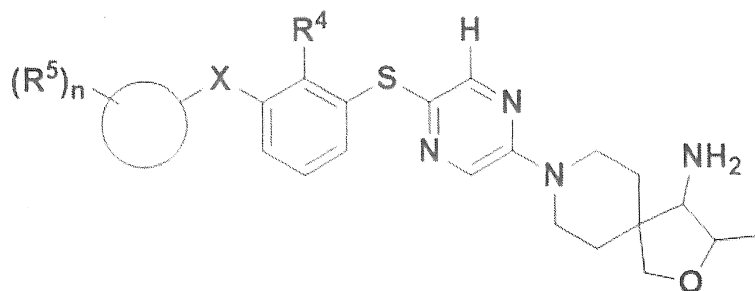
 được chọn từ C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm tùy ý từ N, NH, O, S, C (O), S (O).

6. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X được chọn từ -NH- và -CONH-.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó, khi  là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, thì heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh này chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại hoặc nhóm được chọn từ N, NH, O, S, C (O), S (O).

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^4 là giống hoặc khác nhau, và độc lập được chọn từ H, D, F, Cl, Br, hoặc I.

9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) có cấu trúc được thể hiện trong công thức (I-4):

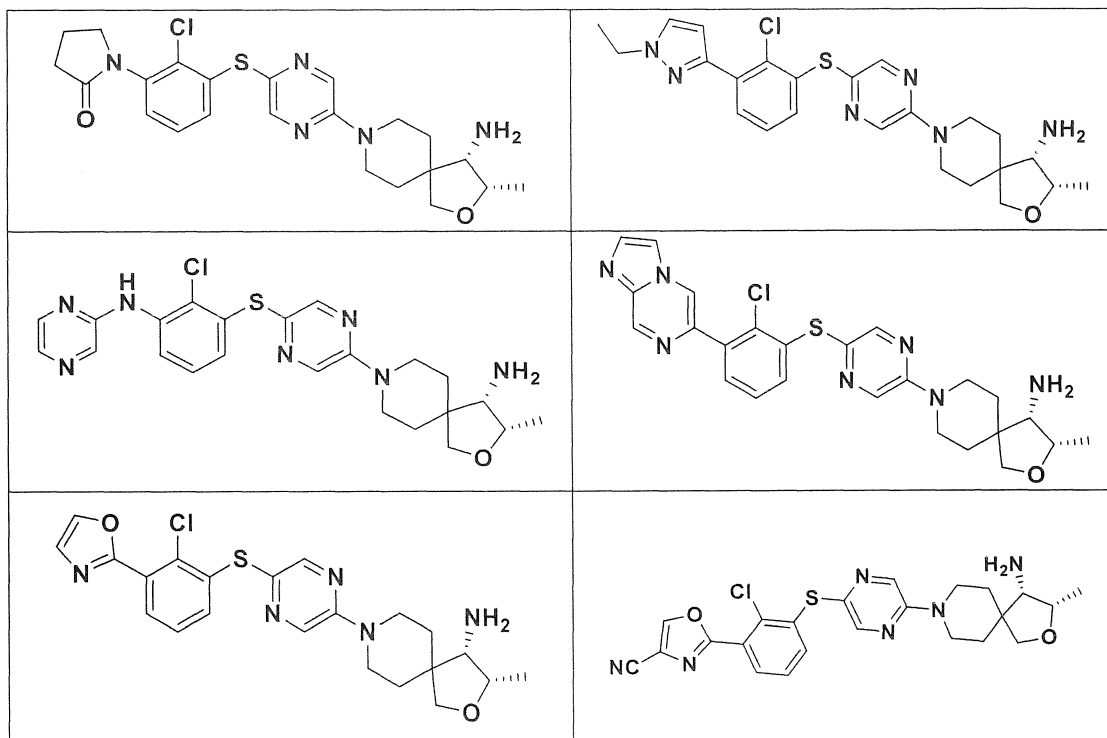


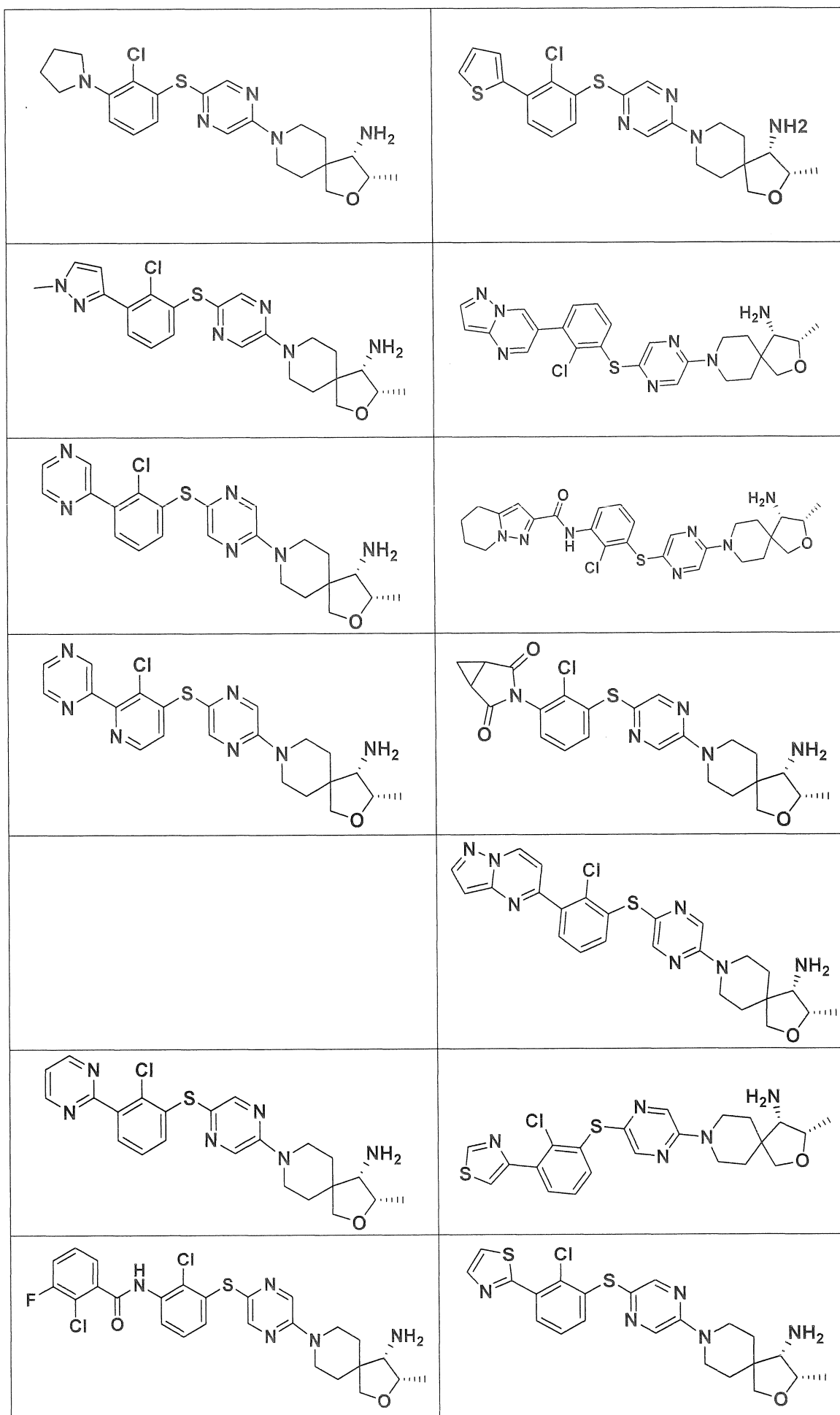
(I-4),

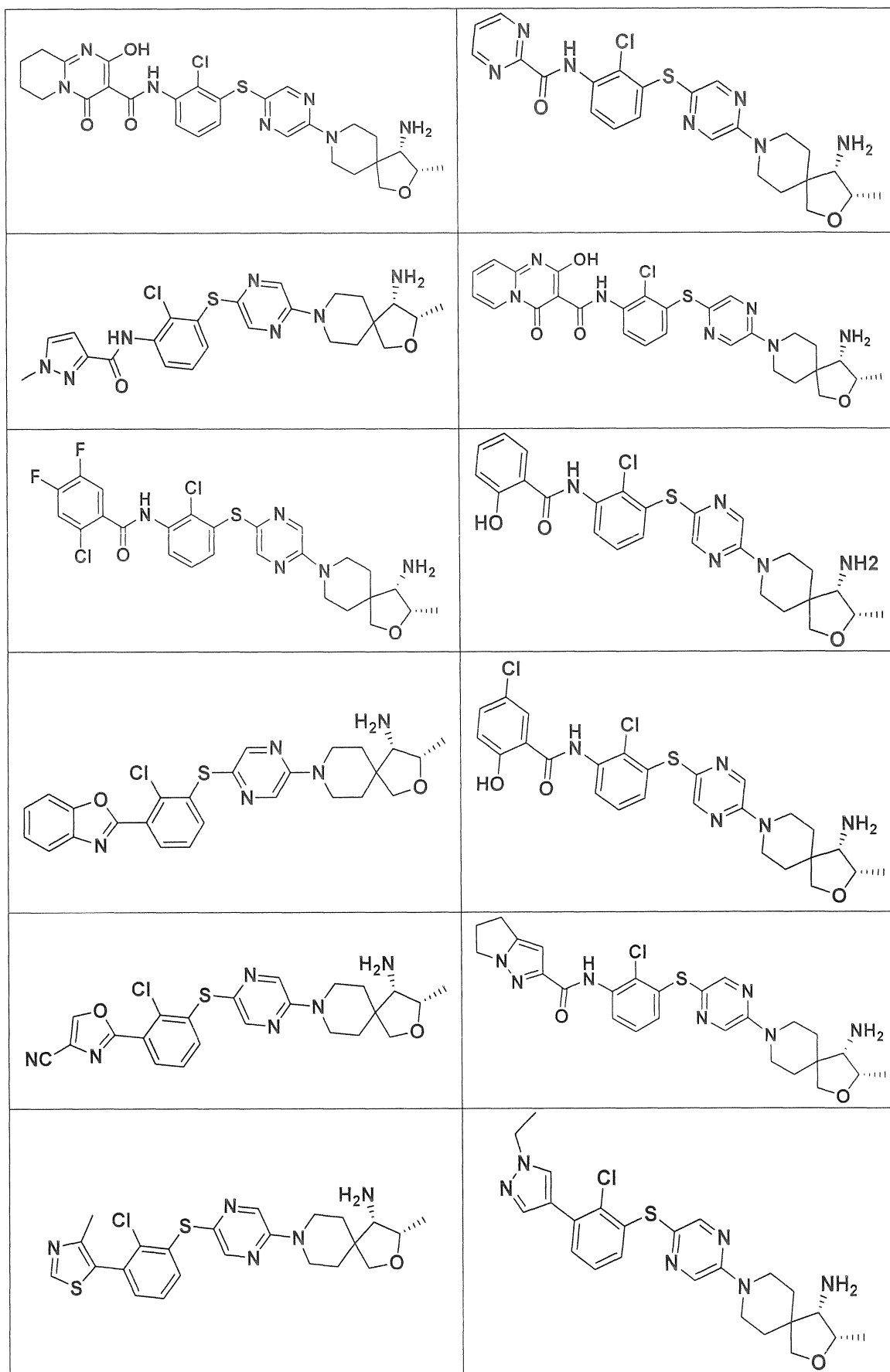
trong đó:

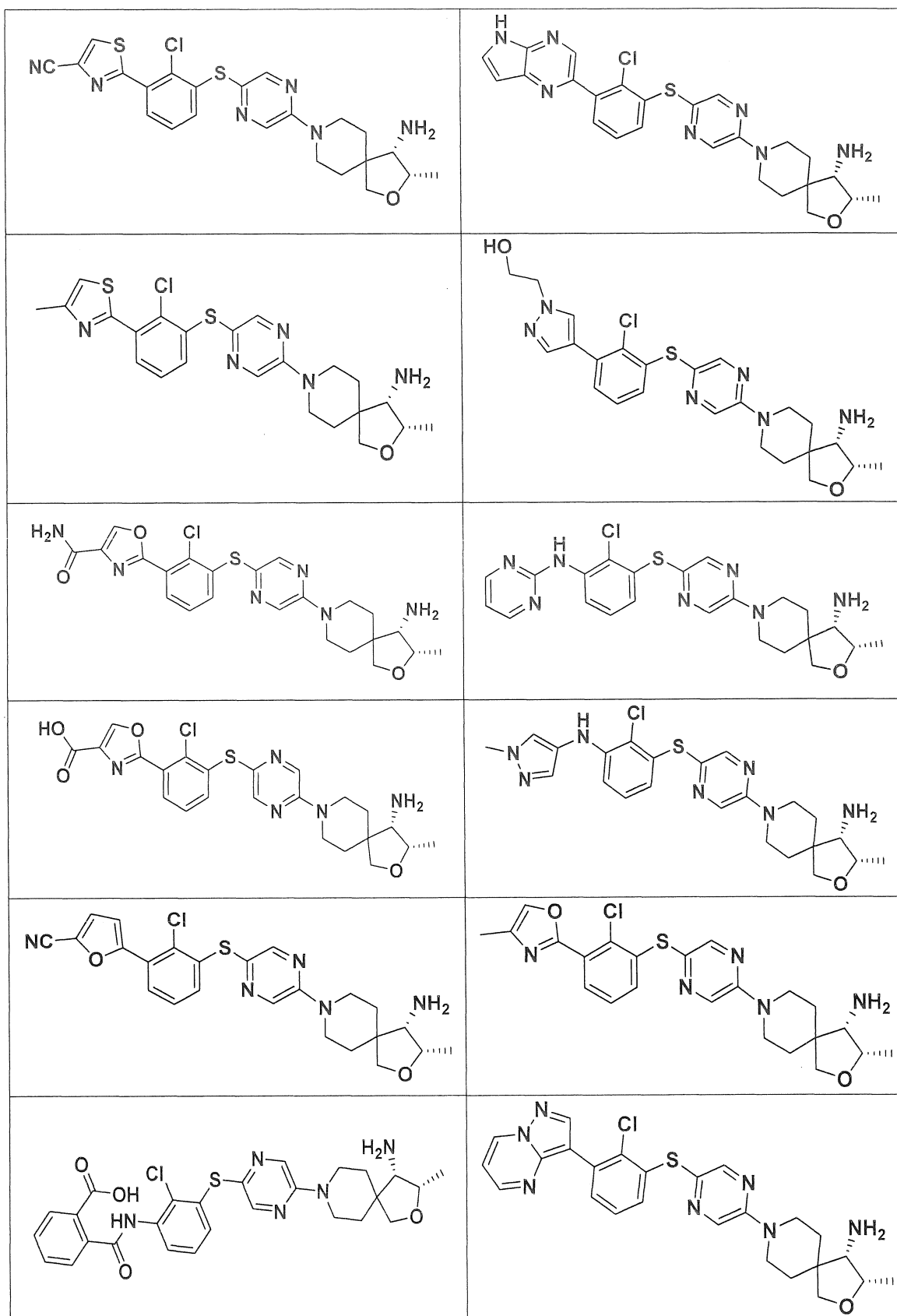
X được chọn từ liên kết hóa học, $-NH-$, $-CONH-$; và $\bigcirc$, R^4 , R^5 và n được xác định trong công thức (I).

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dựng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

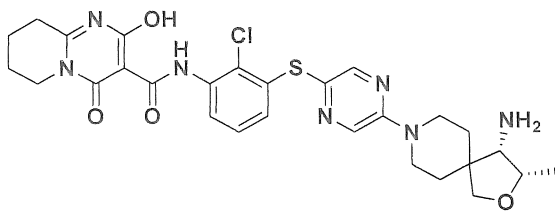








11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) là:



12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 11, hoặc muối dược dụng của nó.

13. Dược phẩm theo điểm 12, bao gồm viên nén, viên nang, dạng tiêm, dạng hạt, dạng bột, thuốc đạn, viên tròn, kem, bột nhào, gel, dạng phân tán, dung dịch dùng đường miệng, dạng xông, hỗn dịch, huyền phù khô, miếng dán, hoặc kem lỏng.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 10, hoặc muối dược dụng của nó.

15. Dược phẩm theo điểm 14, bao gồm viên nén, viên nang, dạng tiêm, dạng hạt, dạng bột, thuốc đạn, viên tròn, kem, bột nhào, gel, dạng phân tán, dung dịch dùng đường miệng, dạng xông, hỗn dịch, huyền phù khô, miếng dán, hoặc kem lỏng.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó.

17. Dược phẩm theo điểm 16, bao gồm viên nén, viên nang, dạng tiêm, dạng hạt, dạng bột, thuốc đạn, viên tròn, kem, bột nhào, gel, dạng phân tán, dung dịch dùng đường miệng, dạng xông, hỗn dịch, huyền phù khô, miếng dán, hoặc kem lỏng.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó.

19. Dược phẩm theo điểm 18, bao gồm viên nén, viên nang, dạng tiêm, dạng hạt, dạng bột, thuốc đạn, viên tròn, kem, bột nhào, gel, dạng phân tán, dung dịch dùng đường miệng, dạng xông, hỗn dịch, huyền phù khô, miếng dán, hoặc kem lỏng.