



(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)



1-0053533

(51)^{2020.01} A61K 31/4375; A61K 31/5025; C07D 487/04; A61P 43/00; C07D 471/04;
A61K 31/444; A61P 35/00 (13) B

(21) 1-2021-03771

(22) 27/11/2019

(86) PCT/JP2019/046261 27/11/2019

(87) WO 2020/111087 A1 04/06/2020

(30) 2018-222530 28/11/2018 JP

(45) 25/11/2025 452

(43) 25/08/2021 401A

(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

(72) HIRAYAMA, Takaharu (JP); ITO, Yoshiteru (JP); BANNO, Hiroshi (JP);
TOKUHARA, Hidekazu (JP); TANAKA, Toshio (JP); ARIKAWA, Yasuyoshi (JP);
NII, Noriyuki (JP); KAWAKITA, Youichi (JP); IMAMURA, Shinichi (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-03771

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có thể có tác dụng ức chế MALT1 và được mong đợi là có thể được sử dụng làm thuốc dự phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, v.v., trong đó hợp chất này được biểu diễn bởi công thức (I), trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả này, muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có thể có tác dụng ức chế MALT1 (Mucosa associated lymphoid tissue protein 1) và được mong đợi là có thể được sử dụng làm thuốc dự phòng hoặc điều trị bệnh ung thư v.v..

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong các tế bào T và các tế bào B chính chịu trách nhiệm về miễn dịch qua trung gian tế bào, tín hiệu thụ thể tế bào T và tín hiệu thụ thể tế bào B đóng các vai trò quan trọng trong chức năng của chúng. Sự bất thường trong quá trình tải nạp các tín hiệu này gây ra nhiều bệnh khác nhau như bệnh ung thư và bệnh viêm. Trên thực tế, trong trường hợp của bệnh ung thư, đã có báo cáo rằng việc phân tích di truyền các bệnh nhân mắc u limphô có nguồn gốc từ tế bào T như u limphô trong bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn (adult T cell leukemia lymphoma, ATL), là một trong số các u limphô kháng, cho thấy sự bất thường di truyền trong tín hiệu thụ thể tế bào T/con đường NF- κ B, và con đường truyền tín hiệu thụ thể tế bào B/con đường NF- κ B cũng được kích hoạt liên tục trong các u limphô tế bào B khác như u limphô tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) typ ABC và u limphô tế bào vỏ (mantle cell lymphoma, MCL).

Phức hợp protein CBM trong đó các tín hiệu thụ thể tế bào T và tế bào B hợp nhất được cấu tạo từ protein giá đỡ CARD11, protein thích ứng BCL10, và MALT1 có hoạt tính paracaspaza. Sự hình thành của phức hợp protein CBM được thúc đẩy bởi tín hiệu thụ thể tế bào T và tín hiệu thụ thể tế bào B, dẫn đến gia tăng hoạt tính paracaspaza của MALT1 và hoạt hóa yếu tố phiên mã NF- κ B.

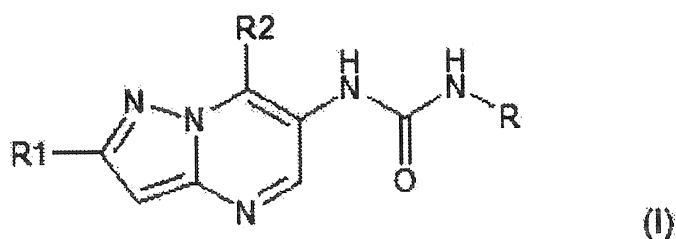
Do đó, chất ức chế hoạt tính của MALT1 được mong đợi là có thể điều chỉnh sự gia tăng hoạt tính của MALT1 gây ra bởi các bất thường về tín hiệu thụ thể tế bào T và tín hiệu thụ thể tế bào B, và được cho là có thể được sử dụng làm thuốc dự

phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm và bệnh tương tự gây ra bởi hoạt tính của MALT1.

Hợp chất theo sáng chế được mong đợi là có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh có thể bị ảnh hưởng bởi MALT1 (thường được viết tắt là “các bệnh liên quan đến MALT1” trong bản mô tả này). Nó được mong đợi là có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư [chẳng hạn, bệnh ung thư kết-trực tràng (ví dụ, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư kết-trực tràng có tính gia đình, bệnh ung thư kết-trực tràng di truyền không polyp và khối u mô đệm dạ dày ruột), bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và u trung biểu mô ác tính), u trung biểu mô, bệnh ung thư tụy (ví dụ, bệnh ung thư ống tụy và khối u nội tiết tụy), bệnh ung thư hầu, bệnh ung thư thanh quản, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày (ví dụ, ung thư tuyến hình nhú, ung thư tuyến niêm dịch và caxinom tế bào vảy tuyến), bệnh ung thư tá tràng, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư vú (ví dụ, caxinom ống dẫn sữa xâm lấn, caxinom ống dẫn sữa in situ, và bệnh ung thư vú viêm), bệnh ung thư buồng trứng (ví dụ, bệnh ung thư buồng trứng biểu mô, khối u tế bào mầm extragonadal, khối u tế bào mầm buồng trứng và khối u buồng trứng cấp thấp), bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc hormon, bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon và bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng sau khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt), bệnh ung thư gan (ví dụ, caxinom tế bào gan, bệnh ung thư gan nguyên phát và caxinom tuyến màng đệm ngoài gan), bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh ung thư tuyến giáp dạng tủy), bệnh ung thư thận (ví dụ, caxinom tế bào thận (ví dụ, caxinom tế bào thận tế bào trong suốt), caxinom tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản), bệnh ung thư tử cung (ví dụ, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư nội mạc tử cung và sacom tử cung), caxinom tuyến màng đệm thai kỳ, khối u não (ví dụ, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u tế bào hình sao tuyến tủy, u tế bào hình sao sợi, u tế bào hình sao lan tỏa, u tế bào

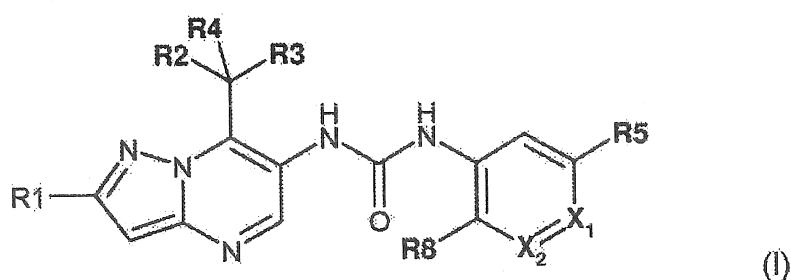
hình sao phức hồi bằng tạo hình và adenoma tuyến yên), u nguyên bào võng mạc, bệnh ung thư da (ví dụ, caxinom tế bào đáy và u melanin ác tính (ví dụ, u melanin)), sacom (ví dụ, sacom cơ vân, sacom cơ trơn, sacom mô mềm, sacom tế bào thoi và sacom xương), khối u xương ác tính, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư máu (ví dụ, đa u tủy, bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy ác tính và bệnh bạch cầu limphô bào ác tính)), u limphô ác tính (ví dụ, u limphô tế bào B lan tỏa, u limphô tế bào vỏ, bệnh bạch cầu/u limphô tế bào T ở người lớn và rối loạn tăng sinh tủy mạn tính), bệnh Hodgkin, và bệnh ung thư nguyên phát chưa rõ nguồn gốc], ức chế sự phát triển của bệnh ung thư, kìm hãm sự di căn, thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình, hoặc phòng ngừa hoặc điều trị tổn thương tiền ung thư (ví dụ, hội chứng không điển hình ở tủy xương). Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế được mong đợi là có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm não-tủy, bệnh viêm kết tràng, bệnh dị ứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác và bệnh lupus ban đỏ hệ thống), bệnh về xương, bệnh chuyển hóa, bệnh thần kinh và các bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh ung thư, bệnh tim-mạch, bệnh dị ứng và bệnh hen, bệnh Alzheimer, bệnh liên quan đến hormon, bệnh viêm, nhiễm virus (ví dụ, nhiễm virus thiếu hụt miễn dịch ở người), và nhiễm vi khuẩn (ví dụ, nhiễm khuẩn).

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ các hợp chất dưới đây như là các hợp chất có tác dụng ức chế MALT1 và có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tự miễn và các bệnh viêm như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh lupus ban đỏ hệ thống và các tình trạng bệnh viêm mạch, các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo huyết, bao gồm bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào, u limphô không Hodgkin và các u limphô tế bào B khác, hoặc các khối u rắn và bệnh tương tự.



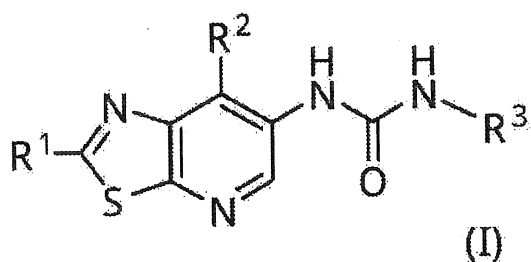
trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ các hợp chất dưới đây dưới dạng các hợp chất có tác dụng ức chế MALT1 và có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tự miễn và các bệnh viêm như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh vẩy nến, hội chứng Sjogren, bệnh lupus ban đỏ hệ thống và các tình trạng bệnh viêm mạch, các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo huyết, bao gồm bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào, u limphô không Hodgkin và các u limphô tế bào B khác, hoặc các khối u rắn và bệnh tương tự.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

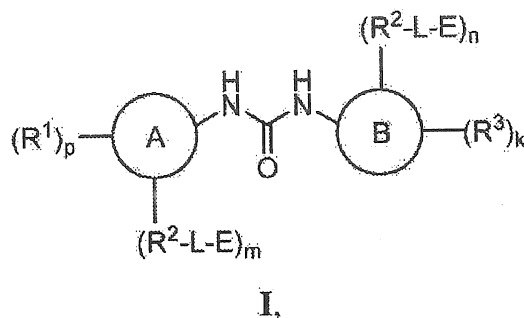
Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ các hợp chất dưới đây dưới dạng các hợp chất có tác dụng ức chế MALT1 và có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tự miễn, các bệnh viêm, các bệnh ung thư và bệnh tương tự.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ các hợp chất dưới đây dưới dạng các hợp chất có cả hai tác dụng ức chế MALT1 và thúc đẩy sự thoái biến của protein MALT1 nhờ việc bổ sung E3 ubiquitin ligaza, và có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư như bệnh

ung thư máu, bệnh lympho bào ác tính, bệnh bạch cầu, u limphô và đa u tủy, và bệnh tương tự.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

Tài liệu trích dẫn

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2015/181747

Tài liệu sáng chế 2: WO 2017/081641

Tài liệu sáng chế 3: WO 2018/020474

Tài liệu sáng chế 4: WO 2018/085247

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề kỹ thuật

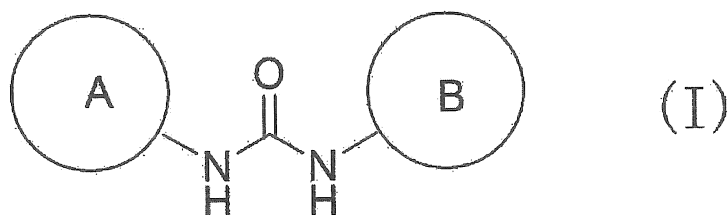
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới có thể có tác dụng ức chế MALT1 và được mong đợi là có thể được sử dụng làm thuốc dự phòng hoặc điều trị bệnh ung thư v.v., và thuốc chứa hợp chất này.

Giải pháp để giải quyết vấn đề

Nhờ các nghiên cứu siêng năng để giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) sau đây có thể có tác dụng ức chế tuyệt vời lên MALT1, dẫn đến hoàn thành sáng chế.

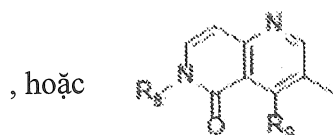
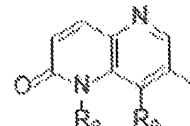
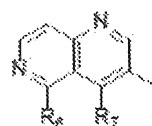
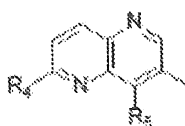
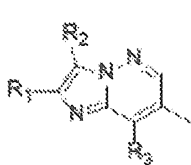
Như vậy, sáng chế là như sau.

[1] Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I):



trong đó:

A là:



R_1 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen, 3) nhóm xyano, 4) nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, 5) nhóm C_{1-3} alkoxy, 6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl, hoặc 7) nhóm phenyl;

R_2 là 1) nguyên tử hydro hoặc 2) nguyên tử halogen;

R_3 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkoxy, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen, 2) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkyl và nguyên tử halogen, 3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl, 4) nhóm amin được thế hai lần bằng nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc 5) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen;

R_4 và R_6 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen, 3) nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm hydroxyl, b) nhóm C_{1-3} alkoxy có thể được thế bằng nhóm 4-metoxyphenyl và c) nguyên tử halogen, hoặc 4) nhóm C_{1-3} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen;

R_5 , R_7 và R_9 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy hoặc 2) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen;

R₈ là nhóm C₁₋₃ alkyl; và

B là:

1) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen, b) nhóm xyano, c) nhóm C₁₋₃ alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, và d) nhóm triazolyl,

2) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C₁₋₃ alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen và b) nguyên tử halogen,

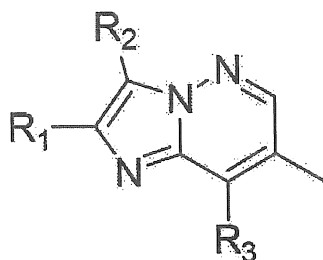
3) nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen, b) nhóm xyano, c) nhóm C₁₋₃ alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, d) nhóm C₁₋₃ alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₁₋₃ alkoxy, e) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkyl, f) nhóm imidazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkyl, g) nhóm triazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁₋₃ alkoxy và nguyên tử halogen, h) nhóm azetidiny, i) nhóm pyrrolidonyl, j) nhóm tetrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkyl, k) nhóm pyrimidinyl, và l) nhóm oxazolyl,

4) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C₁₋₃ alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, b) nhóm C₁₋₃ alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, c) nhóm xyano, và d) nguyên tử halogen, hoặc

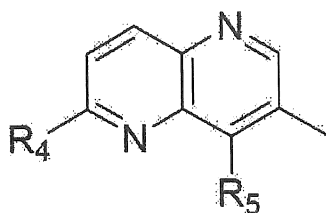
5) nhóm imidazopyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen)

hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó (đôi khi được viết tắt là “hợp chất (I)” trong bản mô tả này).

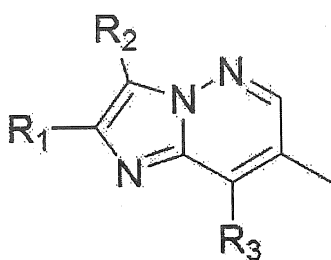
[2] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là:



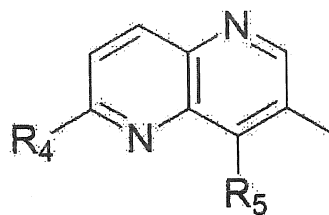
[3] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là:



[4] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là:



hoặc



;

R₁ là 1) nguyên tử halogen hoặc 2) nhóm C₁₋₃ alkyl;

R₂ là nguyên tử hydro;

R₃ là nhóm C₁₋₆ alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkoxy;

R₄ là 1) nguyên tử halogen hoặc 2) nhóm C₁₋₃ alkyl;

R₅ là nhóm C₁₋₆ alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkoxy; và

B là nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen, b) nhóm xyano, c) nhóm C₁₋₃ alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, d) nhóm C₁₋₃ alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, và e) nhóm triazolyl.

[5] Hợp chất theo mục [1], trong đó hợp chất này là:

(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

(S)-N-(4-(1-metoxyletyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(5-xyano-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(2-metoxylepropan-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure, hoặc

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure.

[6] Hợp chất theo mục [1], trong đó hợp chất này là (S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure.

[7] Hợp chất theo mục [1], trong đó hợp chất này là (S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure.

[8] Thuốc chứa hợp chất theo mục [1], hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

[9] Thuốc theo mục [8], trong đó thuốc này là chất ức chế MALT1.

[10] Thuốc theo mục [8], trong đó thuốc này là thuốc dự phòng hoặc điều trị bệnh ung thư.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng ức chế MALT1 và có thể được sử dụng làm thuốc như thuốc dự phòng hoặc điều trị bệnh ung thư v.v..

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, phần mô tả chi tiết được đưa ra bằng việc định nghĩa mỗi nhóm thể được sử dụng trong bản mô tả này. Trừ khi có quy định khác, mỗi nhóm thể có định nghĩa sau đây.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nguyên tử halogen” bao gồm flo, clo, brom và iot.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl” bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl và 2-ethylbutyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

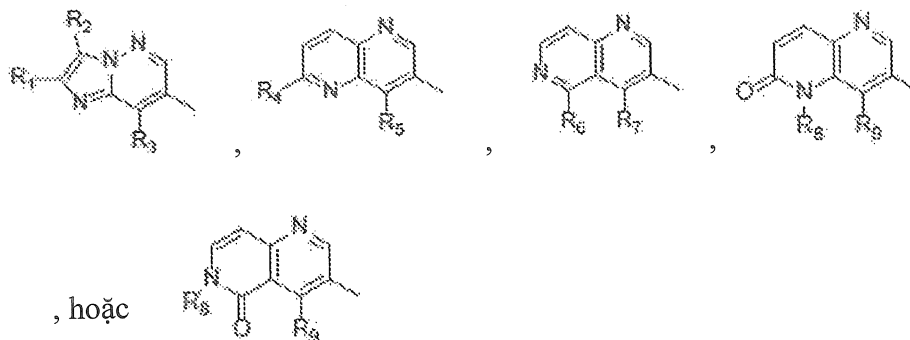
Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₃ alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, propoxy và isopropoxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm amin được thế hai lần bằng nhóm C₁₋₃ alkyl” bao gồm dimethylamino, ethylmethylamino, diethylamino, ethylpropylamino và dipropylamino.

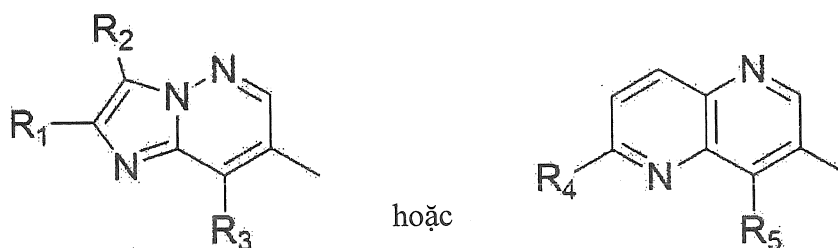
Trong bản mô tả này, “nhóm C₁₋₃ alkyl” bao gồm “nhóm C₁₋₆ alkyl” nêu trên có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Sau đây, phần mô tả chi tiết được đưa ra bằng việc định nghĩa mỗi ký hiệu trong công thức (I).

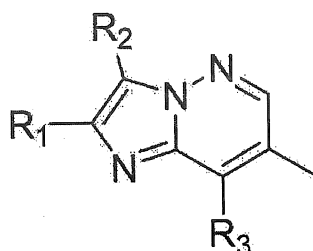
A là:



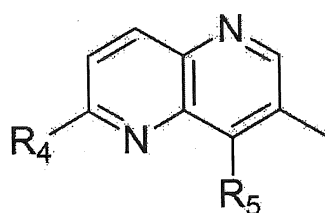
Tốt hơn nếu, A là:



Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, A là:



Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, A là:



R₁ là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử brom), 3) nhóm xyano, 4) nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), 5) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy), 6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), hoặc 7) nhóm phenyl.

Tốt hơn nữa nếu R₁ là 1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo) hoặc 2) nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl).

R_2 là 1) nguyên tử hydro hoặc 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo).

Tốt hơn nếu R_2 là nguyên tử hydro.

R_3 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, ethyl, isopropyl, sec-butyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy), nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), 2) nhóm pyrazolyl (ví dụ, 4-pyrazolyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), 4) nhóm amin được thế hai lần bằng nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl), hoặc 5) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo).

Tốt hơn nếu R_3 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, ethyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy).

R_4 và R_6 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, ethyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm hydroxyl, b) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng nhóm 4-metoxyphenyl và c) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc 4) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Tốt hơn nếu R_4 là 1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo) hoặc 2) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl).

Tốt hơn nếu R_6 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) hoặc 4) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy).

R_5 , R_7 và R_9 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, ethyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) hoặc 2) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo).

Tốt hơn nếu R_5 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, ethyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Tốt hơn nếu R_7 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) hoặc 2) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo).

Tốt hơn nếu R_9 là nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, etyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy).

R_8 là nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl).

B là:

1) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và d) nhóm triazolyl,

2) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclohexyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo) và b) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

3) nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom), b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), d) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo) và nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy), e) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl), f) nhóm imidazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl), g) nhóm triazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), h) nhóm azetidiny, i) nhóm pyrrolidonyl, j) nhóm tetrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl), k) nhóm pyrimidiny, và l) nhóm oxazolyl,

4) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), b) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), c) nhóm xyano, và d) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), hoặc

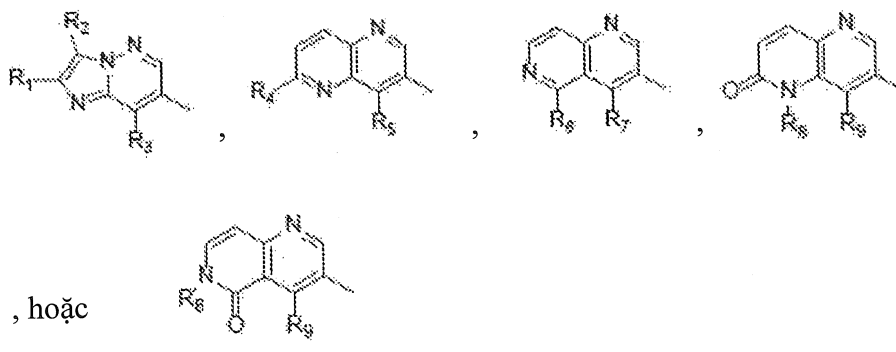
5) nhóm imidazopyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo).

Tốt hơn nếu B là nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), d) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và e) nhóm triazolyl.

Các ví dụ thích hợp về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất dưới đây.

Hợp chất I-1

Hợp chất (I), trong đó A là:



R_1 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử brom), 3) nhóm xyano, 4) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), 5) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy), 6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), hoặc 7) nhóm phenyl;

R_2 là 1) nguyên tử hydro hoặc 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo);

R₃ là 1) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, etyl, isopropyl, sec-butyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy), nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), 2) nhóm pyrazolyl (ví dụ, 4-pyrazolyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), 4) nhóm amin được thế hai lần bằng nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl), hoặc 5) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo);

R₄ là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl, etyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm hydroxyl, b) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng nhóm 4-metoxyphenyl và c) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc 4) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo);

R₅ là 1) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) hoặc 2) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo);

R₆ là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) hoặc 4) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, etoxy);

R₇ là 1) nhóm C₁₋₆ alkyl (etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy) hoặc 2) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo);

R₈ là nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl);

R₉ là nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, etyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy); và

B là:

1) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), b) nhóm xyano, c) nhóm C₁₋₃

alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và d) nhóm triazolyl,

2) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclohexyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo) và b) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

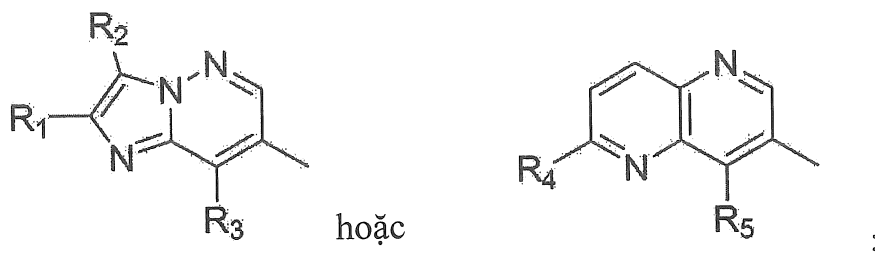
3) nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom), b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), d) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo) và nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy), e) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl), f) nhóm imidazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl), g) nhóm triazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), h) nhóm azetidiny, i) nhóm pyrrolidonyl, j) nhóm tetrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl), k) nhóm pyrimidinyl, và l) nhóm oxazolyl,

4) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), b) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), c) nhóm xyano, và d) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), hoặc

5) nhóm imidazopyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo).

Hợp chất I-2

Hợp chất (I), trong đó A là:



R_1 là 1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo) hoặc 2) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl);

R_2 là nguyên tử hydro;

R_3 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy);

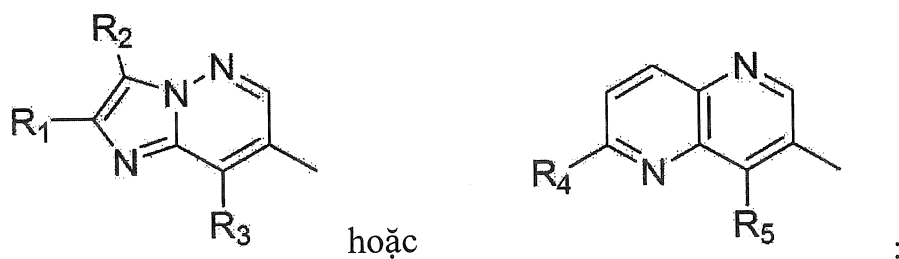
R_4 là 1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo) hoặc 2) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl);

R_5 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, etyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy); và

B là nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), d) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và e) nhóm triazolyl.

Hợp chất I-3

Hợp chất (I), trong đó A là:



R_1 là nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl);

R_2 là nguyên tử hydro;

R_3 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, etyl, isopropyl) được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy);

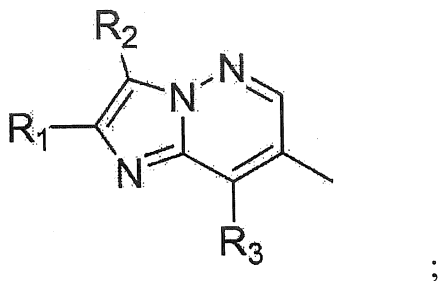
R_4 là 1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo) hoặc 2) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl);

R_5 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, etyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy); và

B là nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), b) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), c) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và d) nhóm triazolyl.

Hợp chất I-4

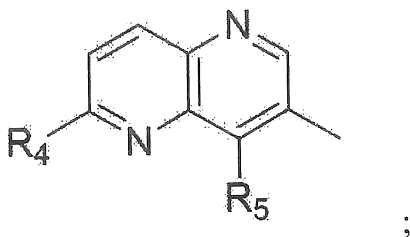
Hợp chất (I), trong đó A là:



R_1 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử brom), 3) nhóm xyno, 4) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), 5) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy), 6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), hoặc 7) nhóm phenyl;

R_2 là 1) nguyên tử hydro hoặc 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo);

R_3 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, etyl, isopropyl, sec-butyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy), nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), 2) nhóm pyrazolyl (ví dụ, 4-pyrazolyl) có thể



R_4 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm hydroxyl, b) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng nhóm 4-metoxyphenyl và c) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc 4) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo);

R_5 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) hoặc 2) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo); và

B là:

1) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

2) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclohexyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo) và b) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

3) nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom), b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), d) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo) và nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy), e) nhóm triazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3}

được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), 4) nhóm amin được thế hai lần bằng nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl), hoặc 5) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo); và

B là:

1) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), b) nhóm xyano, c) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và d) nhóm triazolyl,

2) nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử brom), b) nhóm xyano, c) nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), d) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), e) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl), f) nhóm imidazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl), g) nhóm triazolyl có thể được thế bằng 1-3 nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy) và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và h) nhóm oxazolyl,

3) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), b) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), c) nhóm xyano, và d) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), hoặc

4) nhóm imidazopyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo).

Hợp chất I-5

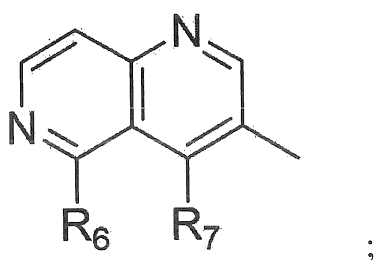
Hợp chất (I), trong đó A là:

alkoxy (ví dụ, metoxy) và nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), f) nhóm azetidiny, g) nhóm pyrrolidonyl, h) nhóm tetrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl), i) nhóm pyrimidinyl, và j) nhóm oxazolyl, hoặc

4) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Hợp chất I-6

Hợp chất (I), trong đó A là:



R₆ là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), 3) nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) hoặc 4) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, etoxy);

R₇ là 1) nhóm C₁₋₆ alkyl (etyl, isopropyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy) hoặc 2) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo); và

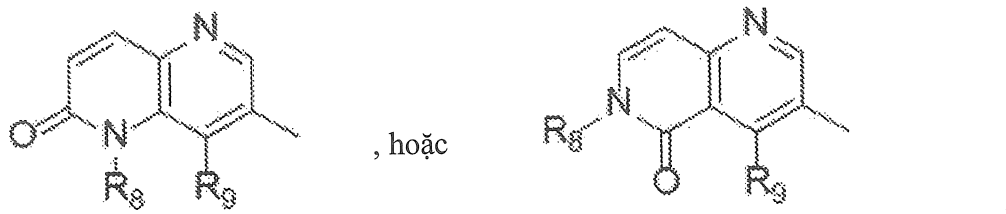
B là:

1) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc

2) nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), b) nhóm xyano, c) nhóm C₁₋₃ alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), d) nhóm C₁₋₃ alkoxy (ví dụ, metoxy) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và e) nhóm triazolyl.

Hợp chất I-7

Hợp chất (I), trong đó A là:



R_8 là nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl);

R_9 là nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, etyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy); và

B là nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), b) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl) có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), c) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy), và d) nhóm triazolyl.

Hợp chất I-8

(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

(S)-N-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(5-xyano-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(2-metoxipropan-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure, hoặc

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure.

Hợp chất I-9

(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure, hoặc

(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure.

Tốt hơn nữa, muối của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) là muối được dụng. Các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối với các bazơ vô cơ, các muối với các bazơ hữu cơ, các muối với các axit vô cơ, các muối với các axit hữu cơ, và các muối với các axit amin có tính bazơ hoặc axit.

Các ví dụ thích hợp về các muối với các bazơ vô cơ bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie; muối nhôm; và muối amoni.

Các ví dụ thích hợp về các muối với các bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin [tris(hydroxymetyl)metylamin], tert-butylamin, xyclohexylamin, benzylamin, dixyclohexylamin và N,N-dibenzyletylendiamin.

Các ví dụ thích hợp về các muối với các axit vô cơ bao gồm các muối với hydro clorua, hydro bromua, axit nitric, axit sulfuric và axit phosphoric.

Các ví dụ thích hợp về các muối với các axit hữu cơ bao gồm các muối với axit formic, axetic axit, axit trifloaxetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic và axit p-toluensulfonic.

Các ví dụ thích hợp về các muối với axit amin có tính bazơ bao gồm các muối với arginin, lysin và ornithin.

Các ví dụ thích hợp về các muối với các axit amin có tính axit bao gồm các muối với axit aspartic và axit glutamic.

Sau đây, phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế được mô tả.

Các nguyên liệu thô và các chất phản ứng được sử dụng trong mỗi bước trong các phương pháp sản xuất sau đây, và mỗi trong số các hợp chất thu được có thể tạo muối. Các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối tương tự với các muối nêu trên của hợp chất theo sáng chế.

Khi hợp chất thu được trong mỗi bước là hợp chất tự do, nó có thể được chuyển hóa thành muối mong muốn bằng phương pháp thực chất là đã biết. Ngược lại, khi hợp chất thu được trong mỗi bước là muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc loại muối mong muốn khác bằng phương pháp thực chất là đã biết.

Hợp chất thu được trong mỗi bước dưới dạng dung dịch phản ứng hoặc dưới dạng sản phẩm thô có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo. Theo cách khác, hợp chất thu được trong mỗi bước có thể được tách và/hoặc được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp tách như cô, kết tinh, kết tinh lại, chưng cất, chiết dung môi, chưng cất phân đoạn hoặc sắc ký theo phương pháp thông thường.

Khi nguyên liệu thô hoặc hợp chất phản ứng đối với mỗi bước có sẵn trên thị trường, sản phẩm có sẵn trên thị trường có thể được sử dụng như ban đầu.

Trong phản ứng của mỗi bước, thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng, nhưng trừ khi có quy định khác, nó thường nằm trong khoảng từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 10 phút đến 24 giờ.

Trong phản ứng của mỗi bước, nhiệt độ phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng, nhưng trừ khi có quy định khác, nó thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 300°C , tốt hơn là từ -78°C đến 150°C .

Trong phản ứng của mỗi bước, áp suất có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng, nhưng trừ khi có quy định khác, nó thường nằm trong khoảng từ 1atm (101,325kPa) đến 20atm (2026,5kPa), tốt hơn là từ 1atm (101,325kPa) đến 3atm (303,98kPa).

Trong phản ứng của mỗi bước, chẳng hạn, thiết bị tổng hợp vi sóng như Initiator sản xuất bởi Biotage có thể được sử dụng. Nhiệt độ phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng, nhưng trừ khi có quy định khác, nó thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 300°C, tốt hơn là từ 50°C đến 250°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng, nhưng trừ khi có quy định khác, nó thường nằm trong khoảng từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 1 phút đến 8 giờ.

Trong phản ứng của mỗi bước, chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đương lượng đến 20 đương lượng, tốt hơn là từ 0,8 đương lượng đến 5 đương lượng, liên quan đến chất nền, trừ khi có quy định khác. Khi chất phản ứng được sử dụng làm chất xúc tác, chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đương lượng đến 1 đương lượng, tốt hơn là từ 0,01 đương lượng đến 0,2 đương lượng, liên quan đến chất nền. Khi chất phản ứng cũng được dùng làm dung môi phản ứng, lượng của chất phản ứng được sử dụng là lượng của dung môi.

Trừ khi có quy định khác trong phản ứng của mỗi bước, các phản ứng được thực hiện không có dung môi hoặc nhờ việc hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong dung môi thích hợp. Các ví dụ cụ thể về dung môi bao gồm các dung môi được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, hoặc dưới đây.

Các rượu: metanol, etanol, rượu tert-butylic, 2-metoxyetanol, v.v.;

các ete: diethyl ete, diphenyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, v.v.;

các hydrocarbon thơm: clobenzen, toluen, xylen, v.v.;

các hydrocacbon: xyclohexan, hexan, v.v.;

các amit: N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, v.v.;

các hydrocacbon halogen hóa: diclometan, cacbon tetraclorea, v.v.;

các nitril: axetonitril, v.v.;

các sulfoxit: dimetyl sulfoxit, v.v.;

các bazơ hữu cơ thơm: pyridin v.v.;

các anhydrit axit: anhydrit axetic, v.v.;

các axit hữu cơ: axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, v.v.;

các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, v.v.;

các este: etyl axetat, v.v.;

các keton: axeton, metyl etyl keton, v.v.;

nước.

Để làm dung môi, hai hoặc nhiều loại có thể được trộn để sử dụng với tỷ lệ thích hợp.

Khi bazơ được sử dụng trong phản ứng của mỗi bước, chẳng hạn, bazơ được thể hiện dưới đây hoặc bazơ được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế được sử dụng.

Các bazơ vô cơ: natri hydroxit, magie hydroxit, natri cacbonat, canxi cacbonat, natri hydro cacbonat, v.v.;

các bazơ hữu cơ: trietylamin, dietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen, imidazol, piperidin, v.v.;

các alkoxit kim loại: natri etoxit, kali tert-butoxit, v.v.;

các hydrua kim loại kiềm: natri hydrua, v.v.;

các amit kim loại: natri amit, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit, v.v.;

các lithi hữu cơ: n-butyllithi, v.v..

Khi axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng trong phản ứng của mỗi bước, chẳng hạn, axit hoặc chất xúc tác axit được thể hiện dưới đây, hoặc axit hoặc chất xúc tác axit được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế được sử dụng.

Các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit bromhydric, axit phosphoric, v.v.;

các axit hữu cơ: axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit p-toluensulfonic, axit 10-camphorsulfonic, v.v.;

các axit Lewis: phức chất boron triflorua dietyl ete, kẽm iodua, nhôm clorua khan, kẽm clorua khan, sắt clorua khan, v.v..

Trừ khi có quy định khác, phản ứng của mỗi bước được thực hiện theo phương pháp thực chất là đã biết, được mô tả trong, chẳng hạn, The fifth series of experimental chemistry, các tập từ 13 đến 19 (Biên tập bởi Hiệp hội hóa học Nhật Bản); New experimental chemistry, các tập từ 14 đến 15 (Biên tập bởi Hiệp hội hóa học Nhật Bản); Precise Organic Chemistry, xuất bản lần thứ 2 có sửa đổi (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Revised Organic Name Reactions; Reaction Mechanism and Essence (được viết bởi Hideo Togo, Kodansha, Ltd.); ORGANIC SYNTHESSES Collective, các tập I đến VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (được viết bởi Jie Jack Li, xuất bản bởi OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, tập 1 đến tập 14 (Elsevier Japan); Strategic applications of named reactions in organic synthesis (bản dịch được giám sát bởi Kiyoshi Tomioka, xuất bản bởi Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc.); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) công bố năm 1989, v.v., hoặc phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Trong mỗi bước, phản ứng bảo vệ hoặc khử bảo vệ của nhóm chức được thực hiện theo phương pháp thực chất là đã biết, được mô tả trong, chẳng hạn, "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (được viết bởi Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), xuất bản bởi Wiley-Interscience năm 2007; "Protecting Groups 3rd Ed." (được viết bởi P.J. Kocienski), xuất bản bởi Thieme năm 2004, v.v., hoặc phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxyl của rượu và nhóm hydroxyl của phenol và nhóm tương tự bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như metoxymetyl ete, benzyl ete, tert-butyldimetylsilyl ete, tetrahydropyranyl ete; các nhóm bảo vệ loại carboxylat este như axetat este; các nhóm bảo vệ loại sulfonat este như metansulfonat este; và các nhóm bảo vệ loại cacbonat este như tert-butylcacbonat.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ đối với nhóm cacbonyl của aldehyt bao gồm loại axetal các nhóm bảo vệ như dimetyl axetal; và các nhóm bảo vệ loại axetal mạch vòng như 1,3-dioxan.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ đối với nhóm cacbonyl của keton bao gồm các nhóm bảo vệ loại ketal như dimetyl ketal; các nhóm bảo vệ loại ketal mạch vòng như 1,3-dioxan; các nhóm bảo vệ loại oxim như O-metyloxim; và các nhóm bảo vệ loại hydrazon như N,N-dimetyl hydrazon.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ đối với nhóm carboxyl bao gồm các nhóm bảo vệ loại este như metyl este; và loại các nhóm bảo vệ amit như N,N-dimetylamit.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ đối với thiol bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như benzylthioete; và các nhóm bảo vệ loại este như este của axit thioaxetic, thiocacbonat và thiocarbamat.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ đối với nhóm amin và dị vòng thơm như imidazol, pyrol hoặc indol bao gồm các nhóm bảo vệ loại carbamat như benzyl carbamat; các nhóm bảo vệ loại amit như axetamit; các nhóm bảo vệ loại alkylamin như N-triphenylmetylamin, và các nhóm bảo vệ loại sulfonamit như metansulfonamit.

Việc loại nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết, chẳng hạn, các phương pháp sử dụng axit, bazơ, ánh sáng cực tím, hydrazin, phenylhydrazin, natri N-metyldithiocarbamat, tetrabutylamoni florua, paladi axetat hoặc các halogenua trialkylsilyl (ví dụ, trimetylsilyl iodua, trimetylsilyl bromua), hoặc phương pháp khử.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng khử, chất khử được sử dụng bao gồm các hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua, natri triaxetoxyborohydrua, natri xyanoborohydrua, diisobutyl nhôm hydrua (diisobutylaluminum hydride, DIBAL-H), natri borohydrua và tetrametylamoni triaxetoxyborohydrua; các boran như phức chất boran tetrahydrofuran; niken Raney; coban Raney; hydro; axit formic; và trietylsilan. Khi khử liên kết đôi hoặc liên kết ba cacbon-cacbon, phương pháp được sử dụng trong đó chất xúc tác như chất xúc tác paladi-cacbon hoặc Lindlar được sử dụng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng oxy hóa, chất oxy hóa được sử dụng bao gồm các peraxit như axit m-cloperbenzoic (mCPBA), hydro peroxit và tert-butyl hydroperoxit; các perclorat như tetrabutylamoni perclorat; các clorat như natri clorat; các clorit như natri clorit; các axit periodic như natri periodat; các chất phản ứng iot hóa trị cao như iodosylbenzen; các chất phản ứng có mangan như mangan dioxit và kali permanganat; các hợp chất chì như chì tetraaxetat; các chất phản ứng có crom như pyridini clocromat (PCC), pyridini dicromat (PDC) và chất phản ứng Jones; các hợp chất halogen như N-bromosuccinimit (NBS); oxy; ozon; phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin; osmi tetroxit; selen dioxit; và 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ).

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng tạo vòng của gốc, chất khơi mào gốc được sử dụng bao gồm các hợp chất azo như azobisisobutyronitril (AIBN); các chất khơi mào gốc tan trong nước như axit 4-4'-azobis-4-xyanopentanoic (ACPA); trietylbo với sự có mặt của không khí hoặc oxy; và benzoyl peroxit. Ngoài ra, chất phản ứng gốc được sử dụng bao gồm tributylstanan, tris(trimetylsilyl)silan, 1,1,2,2-tetraphenyldisilan, diphenylsilan và samari iodua.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng Wittig, chất phản ứng Wittig được sử dụng bao gồm các alkyliden phosphoran. Các alkyliden phosphoran có thể được điều chế bằng phương pháp thực chất là đã biết, chẳng hạn, bằng cách cho muối phosphoni phản ứng với bazơ mạnh.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng Horner-Emmons, các chất phản ứng được sử dụng bao gồm các phosphonoaxetat este như methyl dimethylphosphonoaxetat và ethyl diethylphosphonoaxetat; và các bazơ như các hydrua kim loại kiềm và các hợp chất lithi hữu cơ.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng Friedel-Crafts, các chất phản ứng được sử dụng bao gồm phối hợp của axit Lewis và clorua axit, hoặc phối hợp của axit Lewis và chất alkyl hóa (ví dụ, các alkyl halogenua, các rượu, các olefin, v.v.). Theo cách khác, axit hữu cơ hoặc axit vô cơ có thể được sử dụng thay cho axit Lewis, và anhydrit axit như anhydrit axetic có thể được sử dụng thay cho clorua axit.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng thế ái nhân thơm, chất phản ứng ái nhân (ví dụ, các amin, imidazol, v.v.) và bazơ (ví dụ, các bazơ hữu cơ, v.v.) được sử dụng làm các chất phản ứng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng cộng ái nhân với carbanion, phản ứng cộng 1,4 ái nhân (phản ứng cộng Michael) với carbanion, hoặc phản ứng thế ái nhân với carbanion, bazơ được sử dụng để tạo ra carbanion bao gồm các hợp chất lithi hữu cơ, kim loại alkoxit, các bazơ hữu cơ và các bazơ hữu cơ.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng Grignard, chất phản ứng Grignard bao gồm các arylmagie halogenua như phenylmagie bromua; và các alkylmagie halogenua như methylmagie bromua. Chất phản ứng Grignard có thể được điều chế bằng phương pháp thực chất là đã biết, chẳng hạn, bằng cách cho alkyl halogenua hoặc aryl halogenua phản ứng với magie kim loại sử dụng ete hoặc tetrahydrofuran làm dung môi.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng ngưng tụ Knoevenagel, hợp chất metylen hoạt tính nằm giữa hai nhóm hút điện tử (ví dụ, axit malonic, diethyl malonat, malononitril, v.v.) và các bazơ (ví dụ, các bazơ hữu cơ, kim loại alkoxit, các bazơ hữu cơ) được sử dụng làm các chất phản ứng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng Vilsmeier-Haack, phosphoryl clorua và dẫn xuất amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, v.v.) được sử dụng làm các chất phản ứng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng azit của các rượu, các halogenua alkyl và các este sulfonat, chất azit hóa được sử dụng bao gồm diphenylphosphoryl azit (DPPA), trimetylsilyl azit và natri azit. Chẳng hạn, khi các rượu azit hóa, phương pháp sử dụng diphenylphosphoryl azit (DPPA) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), phương pháp sử dụng trimetylsilyl azit và axit Lewis, và chất tương tự được sử dụng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng amin hóa khử, chất khử được sử dụng bao gồm natri triaxetoxymethylborohydrua, natri xyanoborohydrua, hydro và axit formic. Khi chất nền là hợp chất amin, hợp chất cacbonyl được sử dụng bao gồm các aldehyt như paraformaldehyt và axetaldehyt, và các keton như xyclohexanon. Khi chất nền là hợp chất cacbonyl, các amin được sử dụng bao gồm amoniac; các amin bậc một như metylamin; và các amin bậc hai như dimetylamin.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng Mitsunobu, các este azodicarboxylat (ví dụ, diethyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD)) và triphenylphosphin được sử dụng làm các chất phản ứng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng este hóa, phản ứng amit hóa hoặc phản ứng hình thành ure, chất phản ứng được sử dụng bao gồm các axyl halogenua như clorua axit và bromua axit; và các axit carboxylic hoạt tính như các anhydrit axit, các este hoạt tính và các sulfat este. Chất hoạt hóa đối với axit carboxylic bao gồm các chất ngưng tụ trên cơ sở carbodiimide như 1-ethyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (WSCD); các chất ngưng tụ trên cơ sở triazin như 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua-n-hydrat (DMT-MM); các chất ngưng tụ trên cơ sở cacbonat este như 1,1-cacbonildiimidazol (CDI); diphenylphosphoryl azit (DPPA); muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphoni (chất phản ứng BOP); 2-clo-1-metylpyridini iodua (chất phản ứng Mukaiyama); thionyl clorua; alkyl thấp halo format như

ethyl clofomat; O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU); axit sulfuric; hoặc phối hợp của chúng. Khi chất ngưng tụ trên cơ sở carbodiimit được sử dụng, chất phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), N-hydroxysuccinimit (HOSu) hoặc 4-dimetylaminopyridin (DMAP) có thể được thêm tiếp vào phản ứng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng kết hợp, chất xúc tác kim loại được sử dụng bao gồm các hợp chất paladi như paladi axetat(II), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobis(trietylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua; các hợp chất niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken(0); các hợp chất rodi như tris(triphenylphosphin)rodi(III) clorua; các hợp chất coban; các hợp chất đồng như đồng oxit và đồng(I) iodua; và các hợp chất platin. Hơn nữa, bazơ có thể được bổ sung vào phản ứng, và bazơ như vậy bao gồm các bazơ vô cơ.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng thiocacbonyl hóa, diphospho pentasulfua thường được sử dụng làm chất thiocacbonyl hóa. Ngoài ra diphospho pentasulfua, các chất phản ứng có cấu trúc 1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua như 2,4-bis(4-metoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua (chất phản ứng Lawesson) có thể được sử dụng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng Wohl-Ziegler, chất halogen hóa được sử dụng bao gồm N-iodosuccinimit, N-bromosuccinimit (NBS), N-closuccinimit (NCS), brom và sulfuryl clorua. Hơn nữa, phản ứng có thể được tăng tốc bằng cách bổ sung chất khơi mào gốc như nhiệt, ánh sáng, benzoyl peroxit hoặc azobisisobutyronitril vào phản ứng.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng halogen hóa của nhóm hydroxy, chất halogen hóa được sử dụng bao gồm các axit halogenua của axit hydrohalogenua và các axit vô cơ, đặc biệt là axit clohydric, thionyl clorua và phospho oxyclorua đối với quá

trình clo hóa, và axit bromhydric 48% đối với quá trình brom hóa. Ngoài ra, phương pháp có thể được sử dụng để điều chế alkyl halogenua từ rượu bằng phản ứng của triphenylphosphin với cacbon tetraclorea, cacbon tetrabromua hoặc chất tương tự. Theo cách khác, phương pháp này có thể được sử dụng để tổng hợp alkyl halogenua qua phản ứng hai bước bao gồm chuyển hóa rượu thành sulfonat este, tiếp theo bằng cách phản ứng với lithi bromua, lithi clorua hoặc natri iodua.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng Arbuzov, chất phản ứng được sử dụng bao gồm các alkyl halogenua như etyl bromoaxetat; và các phosphit như trietyl phosphit và tri(isopropyl)phosphit.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng sulfonat este hóa, chất phản ứng sulfonyl hóa được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, anhydrit axit metansulfonic và anhydrit axit p-toluensulfonic.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng thủy phân, axit hoặc bazơ được sử dụng làm chất phản ứng. Ngoài ra, khi thực hiện phản ứng thủy phân axit của tert-butyl este, axit formic, trietylsilan hoặc chất tương tự có thể được bổ sung để bẫy theo cách khử cation tert-butyl của sản phẩm phụ.

Trong mỗi bước, khi thực hiện phản ứng loại nước, chất loại nước được sử dụng bao gồm axit sulfuric, diphospho pentoxit, phospho oxyclorea, N,N'-dixiclohexylcarbodiimit, nhôm oxit và axit polyphosphoric.

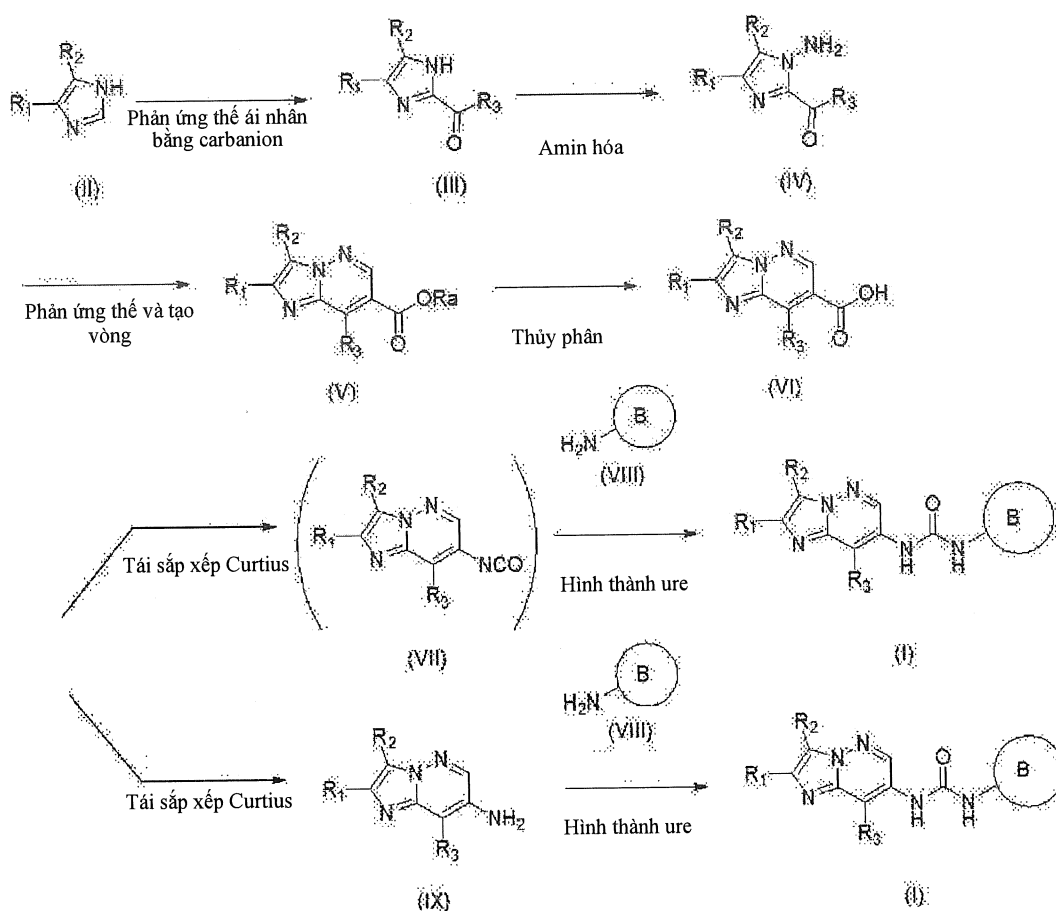
Khi hợp chất thu được trong mỗi bước có các nhóm amin, imidazol, pyrol, dị vòng thơm như indol, nhóm carboxyl, nhóm hydroxyl và nhóm tương tự làm nhóm thế, các nhóm này có thể được bảo vệ bằng nhóm như các nhóm đã liệt kê ở trên. Trong trường hợp này, hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ ở giai đoạn thích hợp. Việc đưa vào hoặc loại bỏ các nhóm bảo vệ này được thực hiện theo cùng một cách như được mô tả ở trên.

Hơn nữa, trong mỗi bước, phản ứng nêu trên và phản ứng tương tự có thể được kết hợp tùy ý.

Sau đây, phương pháp sản xuất hợp chất (I) được mô tả.

Trừ khi có quy định khác, mỗi ký hiệu trong công thức phản ứng sau đây có ý nghĩa giống như đã mô tả ở trên. Hợp chất nguyên liệu thô có thể dễ dàng nhận được trên thị trường, hoặc có thể được sản xuất bằng phương pháp thực chất là đã biết hoặc phương pháp tương tự, trừ khi phương pháp sản xuất cụ thể được mô tả.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra từ hợp chất (II) bằng phương pháp sau đây.



Hợp chất (II) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường hoặc được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết.

Hợp chất (IV) có thể được tạo ra bằng phản ứng amin hóa của hợp chất (III) với dẫn xuất hydroxylamin với sự có mặt của bazơ hoặc axit. Dẫn xuất hydroxylamin bao gồm O-(4-nitrobenzoyl)hydroxylamin, axit hydroxylamin-O-sulfonic và O-diphenylphosphinyl hydroxylamin.

Hợp chất (V) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (IV) phản ứng với acrylat este trong môi trường khí oxy với sự có mặt của chất xúc tác paladi và muối vô cơ như lithi bromua. Chất xúc tác paladi bao gồm paladi(II) axetat, và acrylat este bao gồm metyl acrylat và etyl acrylat. Theo cách khác, hợp chất (V) có thể cũng được sản xuất bằng cách cho hợp chất (IV) phản ứng với metyl 3,3-dimetoxypropanoat với sự có mặt của axit, tiếp theo là tạo vòng nội phân tử với sự có mặt của bazơ.

Hợp chất (VIII) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường như ban đầu, hoặc được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (VIII) phản ứng với hợp chất (VII) thu được bằng cách cho hợp chất (VI) phản ứng trong điều kiện tồn tại đồng thời diphenylphosphoryl azit (DPPA), tùy ý bazơ, sử dụng quá trình tái sắp xếp Curtius. Dung môi được sử dụng bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, ngoài các dung môi nêu trên.

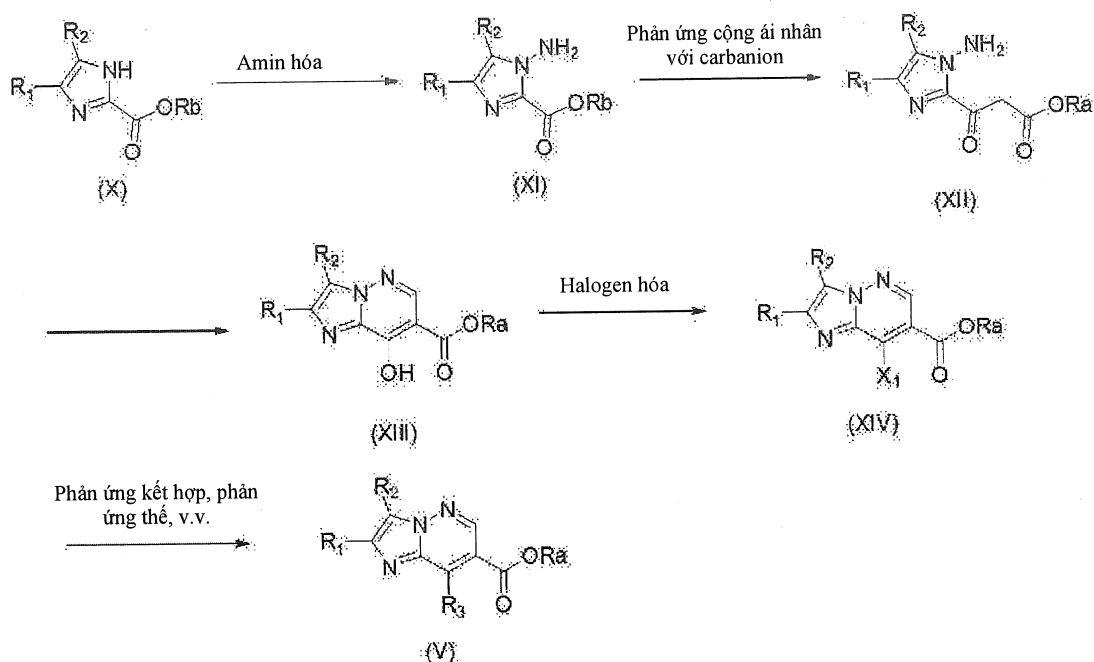
Hợp chất (IX) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (VI) phản ứng trong điều kiện tồn tại đồng thời diphenylphosphoryl azit (DPPA), tùy ý bazơ, sử dụng quá trình tái sắp xếp Curtius. Dung môi được sử dụng bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng quá trình hình thành ure trong điều kiện tồn tại đồng thời hợp chất (IX), hợp chất (VIII), chất hoạt hóa, và bazơ tùy ý. Chất hoạt hóa bao gồm các dẫn xuất clofomat este như 2,2,2-tricloetyl clofomat, phenyl clofomat hoặc p-nitrophenyl clofomat, triphosgen, phosgen, N,N'-cacbonyldiimidazol, hoặc N,N'-disuxcinimidyl cacbonat. Trong số chúng, triphosgen và 2,2,2-tricloetyl clofomat là được ưu tiên.

Trong bước nêu trên, các nhóm thế R_1 và R_2 có thể được chuyển hóa thành các loại nhóm thế khác bằng phản ứng thế ái điện tử, phản ứng kết hợp hoặc phương pháp thực chất là đã biết ở giai đoạn thích hợp. Chẳng hạn, hợp chất (IV) trong đó R_1 là nguyên tử halogen có thể được tạo ra bằng cách thực hiện phản ứng thế ái điện tử trên

hợp chất (IV) trong đó R_1 là nguyên tử hydro. Chất ái điện tử được sử dụng trong phản ứng này bao gồm N-iodosuccinimit, N-bromosuccinimit (NBS), N-closuccinimit (NCS), brom và sulfonyl clorua. Ngoài ra, hợp chất (V) trong đó R_1 là nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, nhóm methyl) có thể được tạo ra bằng cách để hợp chất (V) trong đó R_1 là nhóm rời chuyển (ví dụ, nguyên tử halogen) phản ứng với axit boronic hữu cơ hoặc chất phản ứng boronat este hữu cơ (ví dụ, 2,4,6-trimethylboroxin). Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ hoặc muối vô cơ (ví dụ, trikali phosphat), phức chất kim loại nêu trên như paladi, hoặc với sự có mặt của phối tử phosphin. Các ví dụ về phối tử phosphin bao gồm 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos).

Hợp chất (V) có thể cũng được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



Hợp chất (X) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường hoặc được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết.

Hợp chất (XI) có thể được tạo ra bằng phản ứng amin hóa của hợp chất (X). Phương pháp amin hóa bao gồm phương pháp giống như phương pháp sản xuất hợp chất (IV) từ hợp chất (III).

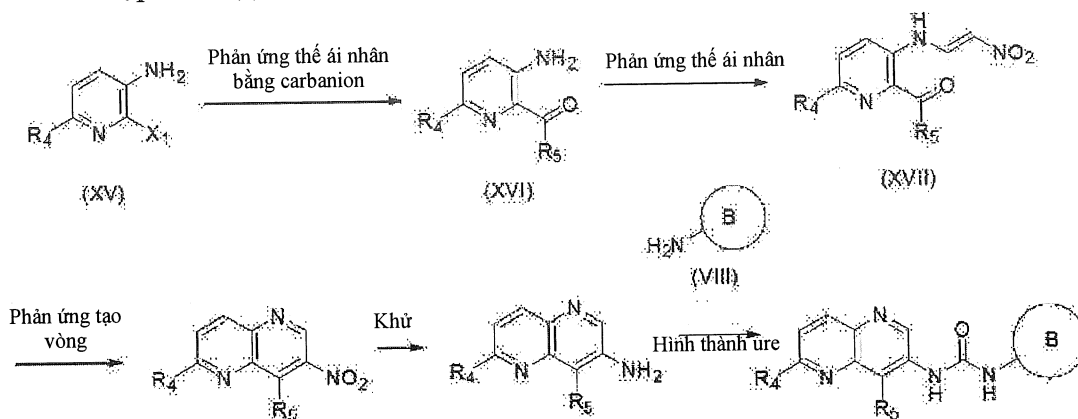
Hợp chất (XIII) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XII) phản ứng với sự có mặt của N,N-dimetylformamit dimetyl axetal.

X₁ của hợp chất (XIV) là nguyên tử halogen. Chất halogen hóa được sử dụng trong phản ứng halogen hóa trong quá trình tạo ra hợp chất (XIV) bao gồm phospho oxybromua ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (V) có thể được tạo ra từ hợp chất (XIV) bằng cách kết hợp phản ứng kết hợp, phản ứng thế hoặc phương pháp thực chất là đã biết.

Trong bước nêu trên, các nhóm thế R₁ và R₂ có thể được chuyển hóa thành các loại nhóm thế khác bằng phản ứng thế ái điện tử hoặc phương pháp thực chất là đã biết ở giai đoạn thích hợp.

Hợp chất (I) có thể cũng được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



Hợp chất (XV) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường hoặc được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết. X₁ là nguyên tử halogen.

Hợp chất (XVII) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XVI) và dẫn xuất nitroenamin tham gia phản ứng thế ái nhân với sự có mặt của axit. Dẫn xuất nitroenamin bao gồm (E)-4-(2-nitrovinyl)morpholin.

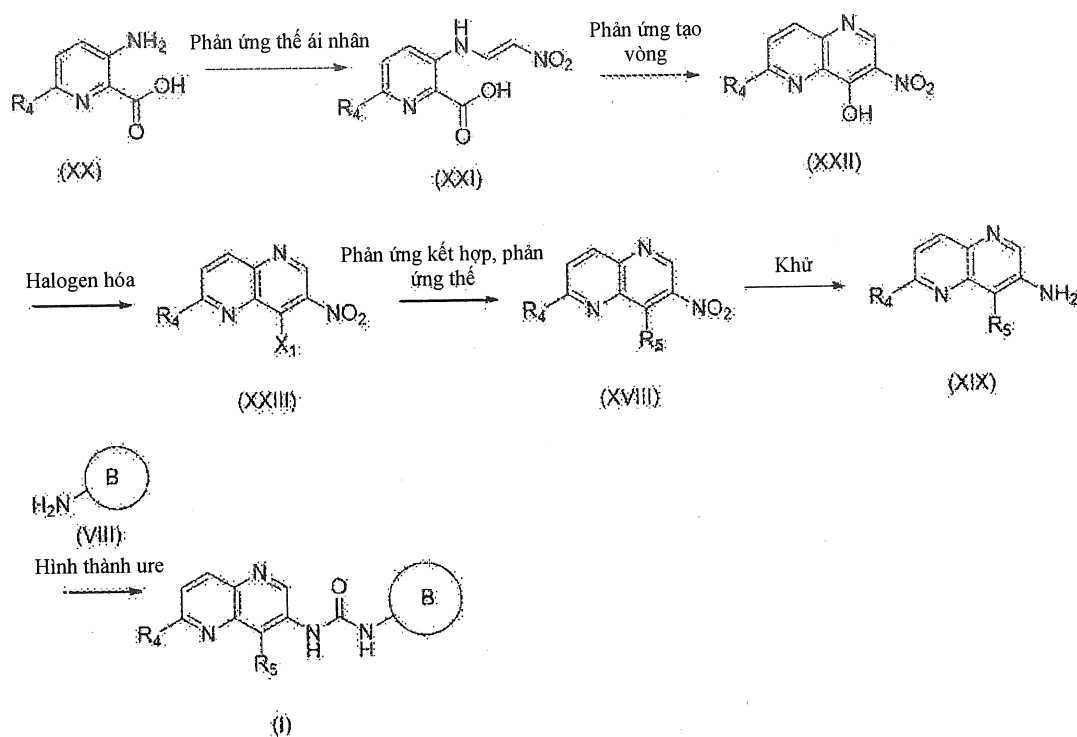
Hợp chất (XVIII) có thể được tạo ra bằng phản ứng tạo vòng nội phân tử của hợp chất (XVII). Phản ứng này có thể tùy ý được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

Hợp chất (XIX) có thể được tạo ra bằng cách khử hợp chất (XVIII). Ngoài các dung môi nêu trên, chất khử bao gồm sắt, thiếc (II) clorua và thiếc (II) clorua dihydrat.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng quá trình hình thành ure trong điều kiện tồn tại đồng thời hợp chất (XIX), hợp chất (VIII), chất hoạt hóa, và bazơ tùy ý. Chất hoạt hóa bao gồm các dẫn xuất clofomat este như 2,2,2-tricloetyl clofomat, phenyl clofomat hoặc p-nitrophenyl clofomat, triphosgen, phosgen, N,N'-cacbonyldiimidazol, hoặc N,N'-disuxcinimidyl cacbonat. Trong số chúng, triphosgen và 2,2,2-tricloetyl clofomat là được ưu tiên.

Trong các bước nêu trên, các nhóm thế R_4 và R_5 có thể được chuyển hóa bằng cách kết hợp phản ứng kết hợp, phản ứng thế, hoặc phương pháp thực chất là đã biết ở giai đoạn thích hợp.

Hợp chất (I) có thể cũng được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



Hợp chất (XX) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường hoặc được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết.

Hợp chất (XXI) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XX) và dẫn xuất nitroenamin tham gia phản ứng thế ái nhân với sự có mặt của axit. Dẫn xuất nitroenamin bao gồm (E)-4-(2-nitrovinyl)morpholin.

Hợp chất (XXII) có thể được tạo ra bằng cách tạo vòng nội phân tử phản ứng của hợp chất (XXI). Phản ứng này có thể tùy ý được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

X₁ của hợp chất (XXIII) là nguyên tử halogen. Chất halogen hóa được sử dụng trong phản ứng halogen hóa trong quá trình tạo ra hợp chất (XXIII) bao gồm phospho tribromua ngoài các dung môi nêu trên.

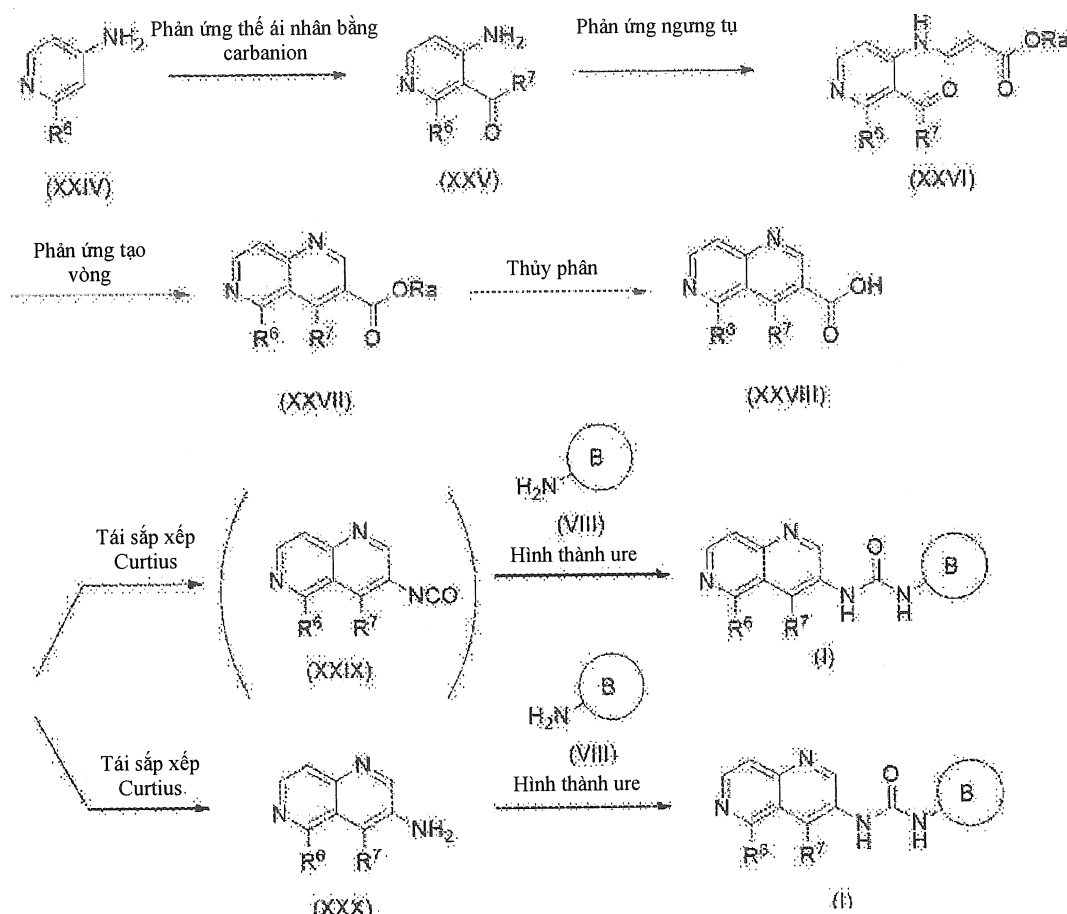
Hợp chất (XVIII) có thể được tạo ra từ hợp chất (XXIII) bằng cách kết hợp phản ứng kết hợp, phản ứng thế hoặc phương pháp có vài bước thực chất là đã biết. Chất xúc tác được sử dụng trong phản ứng kết hợp trong quá trình tạo ra hợp chất (XVIII) bao gồm PdCl₂ (Amphos)₂ ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (XIX) có thể được tạo ra bằng cách khử hợp chất (XVIII). Ngoài các dung môi nêu trên, chất khử bao gồm sắt, thiếc (II) clorua và thiếc (II) clorua dihydrat.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng quá trình hình thành ure trong điều kiện tồn tại đồng thời hợp chất (XIX), hợp chất (VIII), chất hoạt hóa, và bazơ tùy ý. Chất hoạt hóa bao gồm các dẫn xuất clofomat este như 2,2,2-tricloetyl clofomat, phenyl clofomat hoặc p-nitrophenyl clofomat, triphosgen, phosgen, N,N'-cacbonyldiimidazol, hoặc N,N'-disuxcinimidyl cacbonat. Trong số chúng, triphosgen và 2,2,2-tricloetyl clofomat là được ưu tiên.

Trong các bước nêu trên, các nhóm thế R₄ và R₅ có thể được chuyển hóa bằng cách kết hợp phản ứng kết hợp, phản ứng thế ái nhân, hoặc phương pháp thực chất là đã biết ở giai đoạn thích hợp.

Hợp chất (I) có thể cũng được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



Hợp chất (XXIV) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường hoặc được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết.

Hợp chất (XXVI) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XXV) và dẫn xuất axit 3-oxopropanoic tham gia phản ứng thế ái nhân với sự có mặt của axit. Dẫn xuất axit 3-oxopropanoic bao gồm methyl 3,3-dimethoxypropanoat.

Hợp chất (XXVII) có thể được tạo ra bằng tạo vòng nội phân tử phản ứng của hợp chất (XXVI). Phản ứng này có thể tùy ý được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

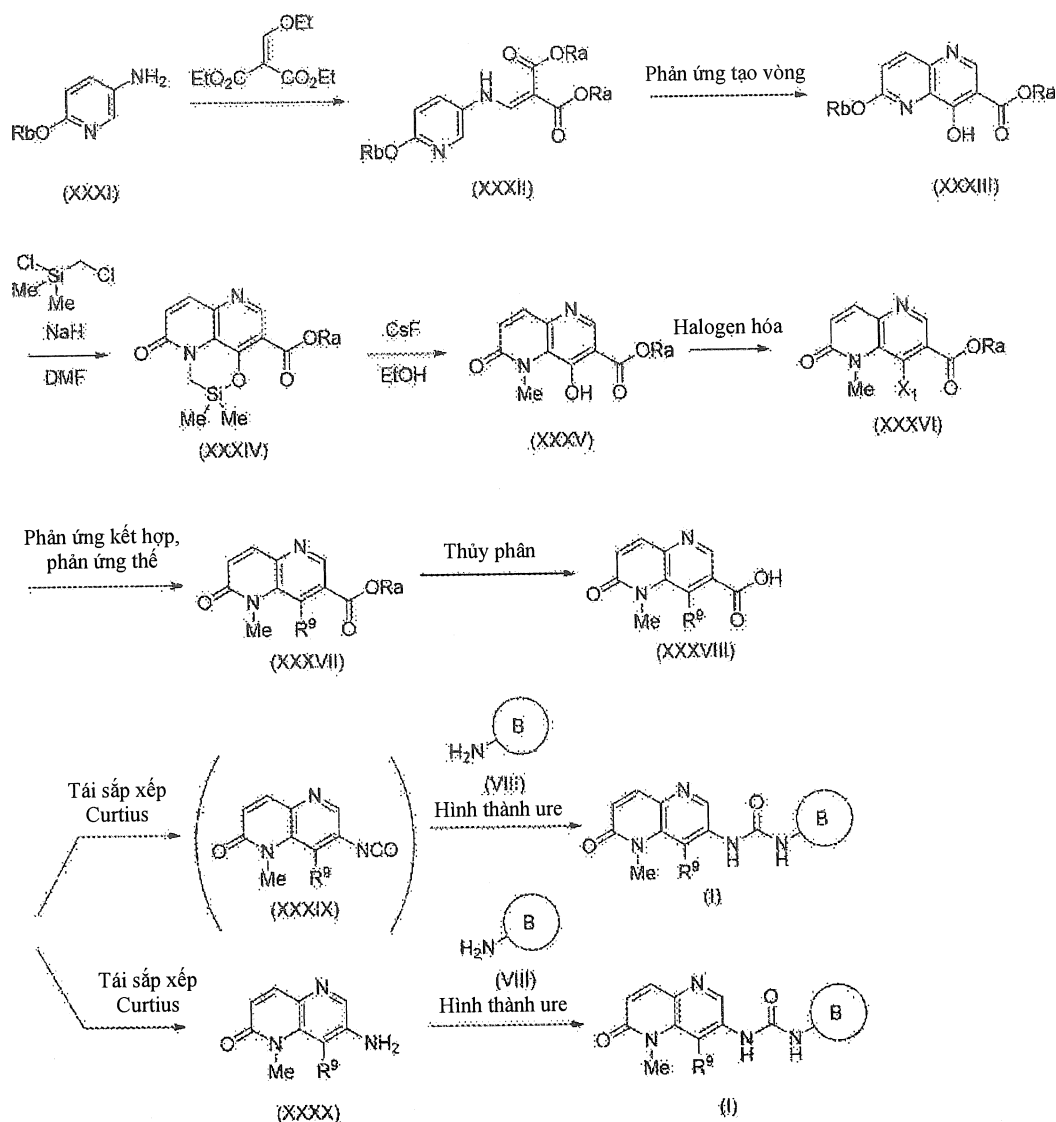
Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (VIII) phản ứng với hợp chất (XXIX) thu được bằng cách cho hợp chất (XXVIII) phản ứng trong điều kiện tồn tại đồng thời diphenylphosphoryl azit (DPPA), tùy ý bazơ, bằng cách sử dụng quá trình tái sắp xếp Curtius. Dung môi được sử dụng bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (XXX) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XXVIII) phản ứng trong điều kiện tồn tại đồng thời diphenylphosphoryl azit (DPPA), tùy ý bazơ, sử dụng quá trình tái sắp xếp Curtius. Dung môi được sử dụng bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng quá trình hình thành ure trong điều kiện tồn tại đồng thời hợp chất (XXX), hợp chất (VIII), chất hoạt hóa, và tùy ý bazơ. Chất hoạt hóa bao gồm các dẫn xuất clofomat este như 2,2,2-tricloetyl clofomat, phenyl clofomat hoặc p-nitrophenyl clofomat, triphosgen, phosgen, N,N'-cacbonyldiimidazol, hoặc N,N'-disuxcinimidyl cacbonat. Trong số chúng, triphosgen và 2,2,2-tricloetyl clofomat là được ưu tiên.

Trong các bước nêu trên, các nhóm thế R_6 và R_7 có thể được chuyển hóa bằng cách kết hợp phản ứng kết hợp, phản ứng thế, hoặc phương pháp thực chất là đã biết ở giai đoạn thích hợp.

Hợp chất (I) có thể cũng được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



Hợp chất (XXXI) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường hoặc được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết.

Hợp chất (XXXII) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XXXI) và dẫn xuất axit alkoxymetylen malonic tham gia phản ứng thể ái nhân với sự có mặt của axit. Dẫn xuất axit alkoxymetylen malonic bao gồm diethyl etoxymetylen malonat.

Hợp chất (XXXIII) có thể được tạo ra bằng phản ứng tạo vòng nội phân tử của hợp chất (XXXII).

Hợp chất (XXXIV) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XXXIII) phản ứng với clo(clometyl)dimetylsilan với sự có mặt của bazơ.

Hợp chất (XXXV) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XXXIV) phản ứng với xesi florua.

X₁ của hợp chất (XXXVI) là nguyên tử halogen. Chất halogen hóa được sử dụng trong phản ứng halogen hóa trong quá trình tạo ra hợp chất (XXXVI) bao gồm phospho tribromua ngoài các chất nêu trên.

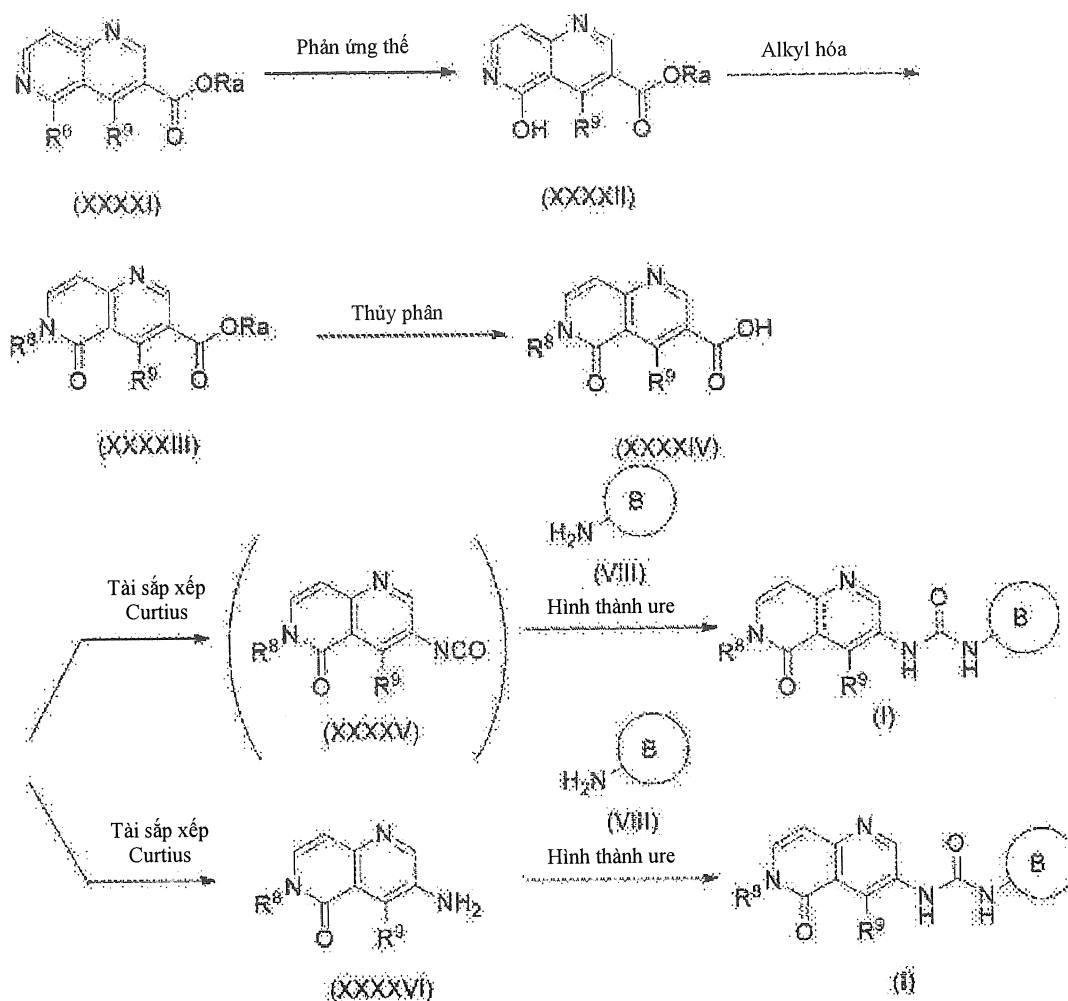
Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (VIII) phản ứng với hợp chất (XXXIX) thu được bằng cách cho hợp chất (XXXVIII) phản ứng trong điều kiện tồn tại đồng thời diphenylphosphoryl azit (DPPA), tùy ý bazơ, bằng cách sử dụng quá trình tái sắp xếp Curtius. Dung môi được sử dụng bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (XXXX) có thể được tạo ra bằng cách cho phản ứng với hợp chất (XXXVIII) trong điều kiện tồn tại đồng thời diphenylphosphoryl azit (DPPA), tùy ý bazơ, bằng cách sử dụng quá trình tái sắp xếp Curtius. Dung môi được sử dụng bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng quá trình hình thành ure trong điều kiện tồn tại đồng thời hợp chất (XXXX), hợp chất (VIII), chất hoạt hóa, và tùy ý bazơ. Chất hoạt hóa bao gồm các dẫn xuất clofomat este như 2,2,2-tricloetyl clofomat, phenyl clofomat hoặc p-nitrophenyl clofomat, triphosgen, phosgen, N,N'-cacbonyldiimidazol, hoặc N,N'-disuxcinimidyl cacbonat. Trong số chúng, triphosgen và 2,2,2-tricloetyl clofomat là được ưu tiên.

Trong các bước nêu trên, nhóm thế R₉ có thể được chuyển hóa bằng cách kết hợp phản ứng kết hợp, phản ứng thế, hoặc phương pháp thực chất là đã biết ở giai đoạn thích hợp.

Hợp chất (I) có thể cũng được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



Hợp chất (XXXI) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, hoặc được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết hoặc phương pháp giống như phương pháp đối với hợp chất (XXVII).

Hợp chất (XXXIII) có thể được tạo ra bằng cách alkyl hóa hợp chất (XXXII) với sự có mặt của bazơ. Bazơ bao gồm lithi hydroxit ngoài các bazơ nêu trên.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (VIII) phản ứng với hợp chất (XXXV) thu được bằng cách cho hợp chất (XXXIV) phản ứng trong điều kiện tồn tại đồng thời diphenylphosphoryl azit (DPPA), tùy ý bazơ, bằng cách sử dụng quá trình tái sắp xếp Curtius. Dung môi được sử dụng bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (XXXVI) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XXXIV) phản ứng trong điều kiện tồn tại đồng thời diphenylphosphoryl azit (DPPA), tùy ý bazơ,

bằng cách sử dụng quá trình tái sắp xếp Curtius. Dung môi được sử dụng bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, ngoài các dung môi nêu trên.

Hợp chất (I) có thể được tạo ra bằng quá trình hình thành ure trong điều kiện tồn tại đồng thời hợp chất (XXXXVI), hợp chất (VIII), chất hoạt hóa, và tùy ý bazơ. Chất hoạt hóa bao gồm các dẫn xuất clofomat este như 2,2,2-tricloetyl clofomat, phenyl clofomat hoặc p-nitrophenyl clofomat, triphosgen, phosgen, N,N'-cacbonyldiimidazol, hoặc N,N'-disuxcinimidyl cacbonat. Trong số chúng, triphosgen và 2,2,2-tricloetyl clofomat là được ưu tiên.

Trong các bước nêu trên, các nhóm thế R_8 và R_9 có thể được chuyển hóa bằng cách kết hợp phản ứng kết hợp, phản ứng thế, hoặc phương pháp thực chất là đã biết ở giai đoạn thích hợp.

Việc chuyển hóa nhóm thế của hợp chất (I) thu được bằng cách sử dụng phương pháp thực chất là đã biết (nghĩa là, đưa nhóm thế vào hoặc chuyển hóa nhóm chức) có thể cũng tạo ra một hợp chất khác hoặc muối của nó được bao gồm trong hợp chất (I).

Để làm phương pháp đưa nhóm thế vào hoặc chuyển hóa nhóm chức, các phương pháp chung đã biết được sử dụng. Các ví dụ về chúng bao gồm chuyển hóa nguyên tử halogen (ví dụ, flo, clo, brom, iot) hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl-oxy mà có thể được halogen hóa [ví dụ, metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, triclometansulfonyloxy, triflometansulfonyloxy (triflat)] thành nhóm metyl, nhóm xyclopropyl, nhóm vinyl, nhóm xyano, nhóm formyl, nhóm cacbonyl, nhóm carboxyl, nhóm hydroxyl, nhóm amin hoặc nhóm boryl, chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm etynyl bằng quá trình tạo đồng đẳng Seyferth-Gilbert, chuyển hóa este thành nhóm carboxy bằng quá trình thủy phân, chuyển hóa nhóm carboxy thành nhóm carbamoyl bằng quá trình amit hóa, chuyển hóa nhóm carboxy thành nhóm hydroxy metyl bằng quá trình khử, chuyển hóa nhóm cacbonyl thành rượu bằng quá trình khử hoặc alkyl hóa, amin hóa khử nhóm cacbonyl, hình thành oxim của nhóm cacbonyl, axyl hóa nhóm amin, hình thành ure của nhóm amin, sulfonyl hóa nhóm amin, alkyl hóa nhóm

amin, thể hoặc amin hóa halogen hoạt tính bằng amin, alkyl hóa nhóm hydroxy, và thể hoặc amin hóa nhóm hydroxy.

Trong trường hợp có vị trí phản ứng mà tại đó phản ứng khác với phản ứng dự định xảy ra khi đưa vào nhóm thể hoặc chuyển hóa nhóm chức được thực hiện, hợp chất được bao gồm trong phạm vi của sáng chế có thể cũng được sản xuất bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào vị trí phản ứng trước bằng phương pháp thực chất là đã biết, và loại bỏ nhóm bảo vệ bằng phương pháp thực chất là đã biết sau khi hoàn thành phản ứng mong muốn, khi cần thiết.

Chẳng hạn, khi hợp chất nguyên liệu thô hoặc hợp chất trung gian có nhóm amin, nhóm carboxyl hoặc nhóm hydroxyl dưới dạng nhóm thể, các nhóm này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit và tương tự. Trong trường hợp này, hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ sau khi phản ứng, nếu cần thiết.

Hợp chất (I) thu được bằng phương pháp sản xuất nêu trên có thể được tách và tinh chế bằng phương pháp đã biết như chiết dung môi, thay đổi độ pH của dung dịch, chuyển độ tan, kết tinh, kết tinh lại và sắc ký.

Khi hợp chất (I) chứa các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân vị trí và các chất đồng phân quay, các chất đồng phân này cũng được bao gồm dưới dạng hợp chất (I), và mỗi chất đồng phân có thể thu được dưới dạng sản phẩm duy nhất bằng kỹ thuật tổng hợp và kỹ thuật tách thực chất là đã biết. Chẳng hạn, khi hợp chất (I) có chất đồng phân quang học, chất đồng phân quang học tách ra khỏi hợp chất cũng được bao gồm trong hợp chất (I).

Ở đây, chất đồng phân quang học có thể được sản xuất bằng phương pháp thực chất là đã biết.

Hợp chất (I) có thể là tinh thể.

Tinh thể của hợp chất (I) (sau đây, đôi khi được viết tắt là “tinh thể của sáng chế”) có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp kết tinh thực chất là đã biết đối với hợp chất (I) để kết tinh nó.

Tinh thể của sáng chế được dự định có các tính chất vật lý-hóa học (ví dụ, điểm nóng chảy, độ tan, độ ổn định) và các đặc tính sinh học (ví dụ, động học in vivo (hấp thụ, phân bố, chuyển hóa, bài tiết), hiệu lực của thuốc) tuyệt vời và có thể được sử dụng làm thuốc.

Hợp chất (I) có thể là đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể được dụng. Ở đây, đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có nghĩa là chất kết tinh gồm có hai hoặc nhiều chất rắn duy nhất ở nhiệt độ trong phòng, mà các chất rắn này khác nhau về tính chất vật lý (ví dụ, cấu trúc, điểm nóng chảy, nhiệt nóng chảy, độ hút ẩm, độ tan và độ ổn định). Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có thể được sản xuất theo phương pháp đồng kết tinh thực chất là đã biết.

Hợp chất (I) có thể là hydrat, không phải là hydrat, không phải là solvat hoặc solvat.

Hơn nữa, hợp chất được chuyển hóa bằng đơtori trong đó ^1H đã được chuyển hóa thành ^2H (D) cũng được bao gồm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) có thể được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) hoặc tương tự. Hợp chất (I) được đánh dấu hoặc được thể bằng chất đồng vị có thể được sử dụng, chẳng hạn, dưới dạng chất đánh dấu (chất đánh dấu chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography, PET)) được sử dụng trong quá trình PET, và được mong đợi là có thể được sử dụng trong các lĩnh vực như chẩn đoán trong y học.

Hợp chất (I) có thể được sử dụng làm tiền dược chất.

Tiền dược chất của hợp chất (I) là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng phản ứng với enzym, axit dạ dày hoặc tương tự trong các điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, nghĩa là, hợp chất trải qua quá trình oxy hóa, khử, thủy phân v.v., dưới tác

dụng của enzym để biến đổi thành hợp chất (I), hoặc hợp chất mà trải qua quá trình thủy phân hoặc tương tự do axit dạ dày hoặc tương tự để biến đổi thành hợp chất (I).

Tiền dược chất của hợp chất (I) bao gồm hợp chất có nhóm amin của hợp chất (I) được axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất có nhóm amin của hợp chất (I) được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) được metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmethyl hóa, pivaloyloxymethyl hóa, hoặc tert-butyl hóa); hợp chất có nhóm hydroxy của hợp chất (I) được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (ví dụ, hợp chất có nhóm hydroxy của hợp chất (I) được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, hoặc dimethylaminomethylcarbonyl hóa); hợp chất có nhóm carboxy của hợp chất (I) được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất có nhóm carboxy của hợp chất (I) etyl-este hóa, phenyl-este hóa, carboxymethyl-este hóa, dimethylaminomethyl-este hóa, pivaloyloxymethyl-este hóa, etoxycarbonyloxyethyl-este hóa, phthalidyl-este hóa, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-este hóa, xyclohexyloxycarbonyl-ethyl-este hóa, hoặc methylamit hóa). Các hợp chất này có thể được sản xuất từ hợp chất (I) bằng phương pháp thực chất là đã biết.

Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất (I) có thể là chất biến đổi thành hợp chất (I) trong các điều kiện sinh lý, như được mô tả trong Molecular Design, trang 163 đến 198 trong “Pharmaceutical research and development”, tập 7, bởi Hirokawa Shoten năm 1990.

Trong bản mô tả này, tiền dược chất có thể tạo ra muối. Muối như vậy bao gồm các muối được lấy ví dụ là muối của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) nêu trên.

Hợp chất (I) hoặc tiền dược chất của nó (sau đây, đôi khi đơn giản được viết tắt là “hợp chất của sáng chế”) có thể có hoạt tính chất ức chế MALT1y, và có thể được sử dụng làm thuốc dự phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, chất ức chế đối với sự phát triển của bệnh ung thư, và chất ức chế đối với sự di căn của bệnh ung thư.

Hợp chất theo sáng chế có thể có thể được sử dụng làm thuốc, do hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế chọn lọc chống lại MALT1, và cũng tuyệt vời về hiệu lực thuốc, dược động lực học (ví dụ, hấp thụ, phân bố, chuyển hóa, bài tiết), độ tan (ví dụ, độ tan trong nước), sự tương tác với các sản phẩm dược phẩm khác (ví dụ, tác dụng ức chế enzym chuyển hóa thuốc), độ an toàn (ví dụ, tính độc cấp tính, tính độc mạn tính, tính độc di truyền, tính độc sinh sản, tính độc tim mạch, tính sinh ung thư, tính độc trung tâm), và độ ổn định (ví dụ, độ ổn định hóa học, độ ổn định chống lại enzym).

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế tác dụng MALT1 quá mức (bất bình thường) ở các động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột, chuột lang, thỏ, mèo, chó, trâu bò, cừu, khỉ, người).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài được tiêu hóa cho động vật có vú (tốt hơn là người) dưới dạng thuốc, hoặc như bột hoặc phối hợp với chất mang dược dụng.

Sau đây, thuốc chứa hợp chất theo sáng chế (đôi khi được viết tắt là “thuốc của sáng chế”) được mô tả chi tiết. Các ví dụ về dạng liều lượng của thuốc của sáng chế bao gồm các chế phẩm dùng qua đường miệng như viên nén (ví dụ, viên nén bao đường, viên nén bao màng, viên nén dùng dưới lưỡi, viên nén dùng trong khoang miệng, viên nén phân rã nhanh dùng qua đường miệng), viên tròn, hạt, bột, viên nang (ví dụ, viên nang mềm, vi nang), xi rô, nhũ tương, hỗn dịch và chế phẩm màng (ví dụ, màng phân rã dùng qua đường miệng, màng bám dính niêm mạc miệng). Ngoài ra, các ví dụ về các dạng liều lượng của thuốc của sáng chế bao gồm các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa như thuốc tiêm, thuốc truyền hoặc thuốc dùng qua da (ví dụ, thuốc dùng qua da bằng cách điện di ion), thuốc đạn, thuốc mỡ, thuốc dùng qua đường mũi, thuốc dùng qua đường phổi và thuốc nhỏ mắt. Hơn nữa, thuốc của sáng chế có thể là chế phẩm giải phóng có kiểm soát như chế phẩm giải phóng nhanh và chế phẩm giải phóng kéo dài (ví dụ, vi nang giải phóng kéo dài).

Thuốc của sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp sản xuất đã biết thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm (ví dụ, phương pháp được mô tả trong Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia)). Ngoài ra, thuốc của sáng chế có thể chứa chất phụ gia như tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất làm ngọt, chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất tạo màu, chất bảo quản, chất thơm, hương liệu, chất làm ổn định hoặc chất làm đặc thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, với lượng thích hợp, nếu cần.

Chất mang dược dụng được mô tả ở trên bao gồm các chất phụ gia này.

Chẳng hạn, viên nén có thể được sản xuất bằng cách sử dụng tá dược, chất kết dính, chất làm rã, chất làm trơn và chất tương tự, và viên tròn và hạt có thể được sản xuất bằng cách sử dụng tá dược, chất kết dính, chất làm rã và chất tương tự. Ngoài ra, bột và viên nang có thể được sản xuất bằng cách sử dụng tá dược và chất tương tự, xirô có thể được sản xuất bằng cách sử dụng chất làm ngọt và chất tương tự, và nhũ tương hoặc hỗn dịch có thể được sản xuất bằng cách sử dụng chất tạo hỗn dịch, chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa và chất tương tự.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, glucoza, tinh bột, sucroza, xenluloza vi tinh thể, glyxyrhiza dạng bột, manitol, natri hydro cacbonat, canxi phosphat và canxi sulfat.

Các ví dụ về chất kết dính bao gồm 5 đến 10% trọng lượng bột nhão tinh bột, 10 đến 20% trọng lượng dung dịch gom arabic hoặc dung dịch gelatin, 1 đến 5% trọng lượng dung dịch tragacant, dung dịch carboxymetyl xenluloza, dung dịch natri alginat hoặc glyxerin.

Các ví dụ về chất làm rã bao gồm tinh bột và canxi cacbonat.

Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, axit stearic, canxi stearat và bột talc tinh chế.

Các ví dụ về chất làm ngọt bao gồm glucoza, fructoza, đường nghịch chuyển, sorbitol, xylitol, glyxerin và xirô đơn.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm natri lauryl sulfat, Polysorbate 80, este của axit béo đơn chức với sorbitan và Polyoxyl 40 stearat.

Các ví dụ về chất tạo hỗn dịch bao gồm gôm arabic, natri alginat, natri carboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza và bentonit.

Các ví dụ về chất nhũ hóa bao gồm gôm arabic, tragacant, gelatin và Polysorbate 80.

Chẳng hạn, trong trường hợp ở đó thuốc của sáng chế là viên nén, viên nén này có thể được sản xuất bằng cách bổ sung vào hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn, tá dược (ví dụ, lactoza, sucroza, tinh bột), chất làm rã (ví dụ, tinh bột, canxi cacbonat), chất kết dính (ví dụ, tinh bột, gôm arabic, carboxymetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl xenluloza), hoặc chất làm trơn (ví dụ, bột talc, magie stearat, Polyetylen glycol 6000), tiếp theo là đúc ép, theo phương pháp thực chất là đã biết, và sau đó tùy ý thực hiện bước che dấu vị giác, bước bao tan trong ruột hoặc bao bền vững theo cách thực chất là đã biết. Để làm chất bao được sử dụng để bao bao gồm hydroxypropylmetyl xenluloza, chẳng hạn, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyoxyetylen glycol, Tween 80, Pluronic F68, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropyl metyl xenluloza phtalat, hydroxymetyl xenluloza axetat succinat, Eudragit (sản xuất bởi ROHM, Germany, copolyme axit metacrylic/axit acrylic) và các chất nhuộm màu (ví dụ, sắt oxit đỏ, titan dioxit) có thể được sử dụng.

Thuốc tiêm bao gồm thuốc tiêm trong tĩnh mạch, thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm qua chân bì, thuốc tiêm trong cơ, thuốc tiêm trong màng bụng và thuốc tiêm nhỏ giọt.

Các thuốc tiêm như vậy được bào chế bằng phương pháp thực chất là đã biết, nghĩa là, bằng cách hòa tan, tạo hỗn dịch hoặc nhũ hóa hợp chất của sáng chế trong chất lỏng trong nước hoặc dầu vô khuẩn. Chất lỏng trong nước bao gồm nước muối, và các dung dịch đẳng trương chứa glucoza hoặc các chất phụ trợ khác (ví dụ, D-sorbitol, D-manitol, natri clorua). Chất lỏng trong nước có thể chứa chất làm hòa tan thích hợp như rượu (ví dụ, etanol), rượu đa chức (ví dụ, propylen glycol, polyetylen glycol), hoặc chất

hoạt động bề mặt không ion (ví dụ, Polysorbate 80, HCO-50). Chất lỏng trong dầu bao gồm dầu vừng và dầu đậu nành. Chất lỏng trong dầu có thể chứa chất làm hòa tan thích hợp. Chất làm hòa tan bao gồm benzyl benzoat và rượu benzylic. Ngoài ra, chất đệm (ví dụ, chất đệm phosphat, chất đệm natri axetat), chất làm dịu (ví dụ, benzalkoni clorua, procain hydroclorua), chất làm ổn định (ví dụ, albumin huyết thanh người, polyetylen glycol), chất bảo quản (ví dụ, rượu benzylic, phenol) hoặc chất tương tự có thể được trộn vào trong thuốc tiêm. Dung dịch tiêm đã được bào chế có thể được nạp một cách thông thường vào ống thuốc tiêm.

Hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong thuốc của sáng chế thay đổi phụ thuộc vào dạng của chế phẩm, nhưng thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, tốt hơn là khoảng từ 2 đến khoảng 85% trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng từ 5 đến khoảng 70% trọng lượng, so với toàn bộ chế phẩm.

Hàm lượng của chất phụ gia trong thuốc của sáng chế thay đổi phụ thuộc vào dạng của chế phẩm, nhưng thường nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 99,9% trọng lượng, tốt hơn là khoảng từ 10 đến khoảng 90% trọng lượng, so với toàn bộ chế phẩm.

Hợp chất theo sáng chế ổn định, có tính độc thấp, và có thể được sử dụng an toàn. Liều lượng hằng ngày của hợp chất theo sáng chế thay đổi phụ thuộc vào tình trạng và trọng lượng của bệnh nhân, loại của hợp chất, đường sử dụng, v.v.. Chẳng hạn, khi được sử dụng qua đường miệng cho bệnh nhân với mục đích điều trị bệnh ung thư, liều lượng hằng ngày đối với người lớn (trọng lượng cơ thể khoảng 60kg) nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 1000mg, tốt hơn là khoảng từ 3 đến khoảng 300mg, tốt hơn nữa là khoảng từ 10 đến khoảng 200mg của hợp chất theo sáng chế. Liều lượng hằng ngày có thể được sử dụng theo liều đơn hoặc từ 2 đến 3 chiều chia nhỏ.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, nó thường được sử dụng ở dạng chế phẩm lỏng (ví dụ, thuốc tiêm). Liều đơn của hợp chất theo sáng chế thay đổi phụ thuộc vào mục đích sử dụng, cơ quan đích, triệu chứng, phương pháp sử dụng, v.v.. Chẳng hạn, thông thường, được ưu tiên là sử dụng khoảng từ 0,01 đến khoảng

100mg, tốt hơn là khoảng từ 0,01 đến khoảng 50mg, tốt hơn nữa là khoảng từ 0,01 đến khoảng 20mg hợp chất theo sáng chế trên mỗi kg trọng lượng cơ thể bằng cách tiêm trong tĩnh mạch.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng phối hợp với các thuốc khác. Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng phối hợp với các thuốc như chất trị liệu hormon, chất hóa trị liệu, chất điều trị miễn dịch hoặc thuốc ức chế sự ảnh hưởng của yếu tố tăng trưởng tế bào và thụ thể của nó. Sau đây, thuốc mà có thể được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế được viết tắt là “thuốc đi kèm”.

Để làm “chất trị liệu hormon”, chẳng hạn, fosfestrol, diethylstilbestrol, clotrianisen, medroxyprogesteron axetat, megestrol axetat, clomadinon axetat, xyproteron axetat, danazol, alylestrenol, gestrinon, mepartrixin, raloxifen, ormeloxifen, levormeloxifen, các chất kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen xitrat, toremifen xitrat), thuốc tránh thai, mepitiostan, testololacton, aminoglutethimit, chất chủ vận LH-RH (ví dụ, goserelin axetat, buserelin, leuprorelin axetat), droloxifen, epitioctanol, ethinyl estradiol sulfonat, các chất ức chế aromataza (ví dụ, fadrozol hydroclorua, anastrozol, letrozol, exemestan, vorozol, formestan), chất kháng androgen (ví dụ, flutamid, bicalutamit, nilutamit, enzalutamit), các chất ức chế 5 α -reductaza (ví dụ, finasterit, epristerit, dutasterit), các thuốc hormon adrenocortical (ví dụ, dexametason, prednisolon, betametason, triamxinolon), các chất ức chế tổng hợp androgen (ví dụ, abirateron), retinoit và các thuốc làm chậm quá trình chuyển hóa của retinoit (ví dụ, liarozol), hormon tuyến giáp, và các chế phẩm hệ phân phối thuốc (Drug Delivery System, DDS) có thể được sử dụng.

Để làm “chất hóa trị liệu”, chẳng hạn, các chất alkyl hóa, các chất chống chuyển hóa, các thuốc kháng sinh trị bệnh ung thư, và các chất trị bệnh ung thư có nguồn gốc từ thực vật có thể được sử dụng.

Để làm “các chất alkyl hóa”, chẳng hạn, mù tạc nitơ, N-oxit hydroclorua mù tạc nitơ, clorambuxil, xyclophosphamit, ifosfamit, thiotepa, carbocon, improsulfan

tosylat, busulfan, nimustin hydroclorua, mitobronitol, melphalan, dacarbazin, ranimustin, estramustin natri phosphat, trietylen melamin, carmustin, lomustin, streptozoxin, pipobroman, etogluxit, carboplatin, xisplatin, miboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, altretamin, ambamustin, dibrospidium hydroclorua, fotemustin, prednimustin, pumitepa, ribomustin, temozolomit, treosulfan, trophosphamit, zinostatin stimalamer, adozelesin, xystemustin, bizelesin, và các chế phẩm DDS của chúng có thể được sử dụng.

Để làm “các chất chống chuyển hóa”, chẳng hạn, mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, thioinosin, methotrexat, pemetrexed, enoxitabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, anxitabin hydroclorua, các thuốc 5-FU (ví dụ, flouraxil, tegafur, UFT, doxifluridin, carmofur, galoxitabin, emitefur, capexitabin), aminopterin, nelarabin, leucovorin canxi, tabloit, butoxin, canxi folinat, levofolinat canxi, cladribin, emitefur, fludarabin, gemxitabin, hydroxycarbamit, pentostatin, piritrexim, idoxuridin, mitoguazon, tiazofurin, ambamustin, bendamustin, và các chế phẩm DDS của chúng có thể được sử dụng.

Để làm “các thuốc kháng sinh trị bệnh ung thư”, chẳng hạn, actinomycin D, actinomycin C, mitomycin C, chromomycin A3, bleomycin hydroclorua, bleomycin sulfat, peplomycin sulfat, daunorubixin hydroclorua, doxorubixin hydroclorua, aclarubixin hydroclorua, pirarubixin hydroclorua, epirubixin hydroclorua, neocarzinostatin, mithramycin, sarkomycin, carzinophilin, mitotan, zorubixin hydroclorua, mitoxantron hydroclorua, idarubixin hydroclorua, và các chế phẩm DDS của chúng (ví dụ, PEG ribosome bao nang doxorubixin) có thể được sử dụng.

Để làm “các chất trị bệnh ung thư có nguồn gốc từ thực vật”, chẳng hạn, etoposid, etoposide phosphat, vinblastin sulfat, vincristin sulfat, vindesin sulfat, teniposid, paclitaxel, doxetaxel, cabazitaxel, vinorelbin và các chế phẩm DDS của chúng có thể được sử dụng.

Để làm “chất trị liệu miễn dịch”, chẳng hạn, pixibanil, krestin, schizophyllan, lentinan, ubenimex, interferon, interleukin, các yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào, các yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt, erythropoietin, lymphotoxin, BCG vaccin, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polysaccharit K, procodazol, các kháng thể kháng CTLA4 (ví dụ, ipilimumab, tremelimumab), các kháng thể kháng PD-1 (ví dụ, nivolumab, pembrolizumab) và các kháng thể kháng PD-L1 có thể được sử dụng.

“Yếu tố tăng trưởng tế bào” trong “thuốc ức chế ảnh hưởng của yếu tố tăng trưởng tế bào và thụ thể của nó” có thể là chất bất kỳ thúc đẩy sự tăng trưởng tế bào, và thông thường bao gồm các yếu tố mà là các peptit có trọng lượng phân tử nhỏ hơn hoặc bằng 20000, và sử dụng sự ảnh hưởng của chúng ở nồng độ thấp bằng cách liên kết với thụ thể. Đặc biệt là, (1) EGF (yếu tố tăng trưởng biểu bì) hoặc chất gần như là có cùng một hoạt tính [ví dụ, TGF α], (2) insulin hoặc các chất gần như có cùng một hoạt tính [ví dụ, insulin, yếu tố tăng trưởng kiểu insulin (insulin-like growth factor, IGF)-1, IGF-2], (3) yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor, FGF) hoặc các chất gần như có cùng một hoạt tính [ví dụ, FGF có tính axit, FGF có tính bazơ, yếu tố tăng trưởng tế bào keratin (keratinocyte growth factor, KGF), FGF-10], và (4) các yếu tố tăng trưởng tế bào khác [ví dụ, yếu tố kích thích khuẩn lạc (colony stimulating factor, CSF), EPO (erythropoietin), IL-2 (interleukin-2), yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor, NGF), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor, PDGF), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β (transforming growth factor β , TGF β), yếu tố tăng trưởng tế bào gan (hepatocyte growth factor, HGF), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (vascularendothelial growth factor, VEGF), heregulin và angiopoietin] có thể được sử dụng.

“Thụ thể đối với yếu tố tăng trưởng tế bào” có thể là thụ thể bất kỳ có khả năng liên kết với yếu tố tăng trưởng tế bào nêu trên. Đặc biệt là, thụ thể EGF, thụ thể heregulin (ví dụ, HER3), thụ thể insulin, thụ thể IGF -1, thụ thể IGF -2, thụ thể FGF -1 hoặc thụ

thể FGF-2, thụ thể VEGF, thụ thể angiopoietin (ví dụ, Tie2), thụ thể PDGF, và thụ thể tương tự có thể được sử dụng.

Để làm “thuộc ức chế sự ảnh hưởng của yếu tố tăng trưởng tế bào và thụ thể của nó”, các chất ức chế EGF, các chất ức chế TGF α , các chất ức chế heregulin, các chất ức chế insulin, các chất ức chế IGF, các chất ức chế FGF, các chất ức chế KGF, các chất ức chế CSF, các chất ức chế EPO, các chất ức chế IL-2, các chất ức chế NGF, các chất ức chế PDGF, các chất ức chế TGF β , các chất ức chế HGF, các chất ức chế VEGF, các chất ức chế angiopoietin, các chất ức chế thụ thể EGF, các chất ức chế HER2, các chất ức chế HER4, các chất ức chế thụ thể insulin, các chất ức chế thụ thể IGF-1, các chất ức chế thụ thể IGF-2, các chất ức chế thụ thể FGF-1, các chất ức chế thụ thể FGF-2, các chất ức chế thụ thể FGF-3, các chất ức chế thụ thể FGF-4, các chất ức chế thụ thể VEGF, các chất ức chế Tie-2, các chất ức chế thụ thể PDGF, các chất ức chế thụ thể TLR, các chất ức chế Abl, các chất ức chế Raf, các chất ức chế FLT3, các chất ức chế c-Kit, các chất ức chế Src, các chất ức chế PLC, các chất ức chế PKC, các chất ức chế Smo, các chất ức chế ALK, các chất ức chế ROR1, các chất ức chế Trk, các chất ức chế Ret, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế Aurora, các chất ức chế PLK, các chất ức chế MEK (MEK1/2), các chất ức chế MET, các chất ức chế CDK, các chất ức chế Akt, các chất ức chế ERK, các chất ức chế PI3K, các chất ức chế IKK, các chất ức chế BTK, các chất ức chế IRAK, các chất ức chế HDAC, các chất ức chế TAK1, các chất ức chế TBK1, các chất ức chế ZAP, các chất ức chế SYK, các chất ức chế LCK, các chất ức chế TYK2, các chất ức chế SYK, các chất ức chế JAK, các chất ức chế FAK, các chất ức chế LYN và chất tương tự có thể được sử dụng. Đặc biệt hơn là, các kháng thể kháng VEGF (ví dụ, bevacizumab, ramucurumab), các kháng thể kháng HER2 (ví dụ, trastuzumab, pertuzumab), các kháng thể kháng EGFR (ví dụ, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab), các kháng thể kháng HGF, imatinib, erlotinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, lapatinib, vatalanib, ibrutinib, bosutinib, cabozantinib, crizotinib, alectinib, vismodegib, axitinib,

motesanib, nilotinib, 6-[4-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl]-N-[1(R)-phenylethyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (AEE-788), vandetanib, temsirolimus, everolimus, enzastaurin, tozasertib, 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-flophenyl)carbamoylmethyl]-1H-pyrazole-3-ylamino]quinazolin-7-yloxy]propyl]-N-ethylamino]ethyl phosphat este (AZD-1152), axit 4-[9-clo-7-(2,6-diflophenyl)-5H-pyrimid[5,4-d][2]benzazepin-2-ylamino]benzoic, muối N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxiphenyl)vinylsulfonylmethyl]phenyl]glyxin natri (ON-1910Na), volasertib, selumetinib, trametinib, N-[2(R),3-dihydroxypropoxy]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)benzamid (PD-0325901), bosutinib, regorafenib, afatinib, idelalisib, ceritinib, dabrafenib và chất tương tự có thể được sử dụng.

Ngoài ra các thuốc nêu trên, asparaginaza, axeglaton, procarbazin hydroclorua, muối phức protoporphyrin-coban, thủy ngân hematoporphyrin-natri, các chất ức chế topoisomeraza I (ví dụ, irinotecan, topotecan, indotecan, indimitecan), các chất ức chế topoisomeraza II (ví dụ, sobuzoxan), các chất gây biệt hóa (ví dụ, các retinoit, các vitamin D), các chất ức chế tạo mạch khác (ví dụ, fumagillin, dịch chiết từ cá mập, các chất ức chế COX-2), các chất chặn α (ví dụ, tamsulosin hydroclorua), axit bisphosphonic (ví dụ, pamidronat, zoledronat), thalidomit, lenalidomit, pomalidomit, 5 azaxitidin, dexitabin, các chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, ixazomib), các chất ức chế NEDD8 (ví dụ, pevonedistat), các chất ức chế UAE, các chất ức chế PARP (ví dụ, olaparib, niraparib, veliparib), các chất ức chế BCL2 (ví dụ, venetoclax, obatoclax, oblimersen), các kháng thể kháng u như kháng thể kháng CD20 (ví dụ, rituximab, obinutuzumab) và kháng thể kháng CCR4 (ví dụ, mogamulizumab), các chất liên hợp kháng thể-thuốc (ví dụ, trastuzumab emtansin, brentuximab vedotin), các liệu pháp tế bào T được biến đổi gen sử dụng các thụ thể kháng nguyên khảm (chimeric antigen receptor, CAR) (liệu pháp CAR-T) (ví dụ, tisagenlecleuxel, axicabtagen xiloleuxel) và tương tự có thể cũng được sử dụng làm thuốc đi kèm.

Phối hợp của hợp chất theo sáng chế với thuốc đi kèm có thể tạo ra các tác dụng tuyệt vời. Chẳng hạn, (1) liều lượng có thể được giảm so với trường hợp trong đó hợp

chế và thuốc đi kèm qua các đường sử dụng khác nhau, và (5) sử dụng hai chế phẩm thu được bằng cách bào chế riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm qua các đường sử dụng khác nhau với thời gian trễ (chẳng hạn, sử dụng theo thứ tự hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, hoặc sử dụng theo thứ tự ngược lại).

Liều lượng của thuốc đi kèm có thể được chọn thích hợp dựa trên liều lượng được sử dụng trong lâm sàng. Ngoài ra, tỷ lệ phối hợp của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được chọn thích hợp phụ thuộc vào đối tượng cần sử dụng, đường sử dụng, bệnh cần điều trị, triệu chứng, phối hợp và tương tự. Chẳng hạn, khi đối tượng cần sử dụng là người, thuốc đi kèm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng có thể được sử dụng so với 1 phần trọng lượng của hợp chất theo sáng chế.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc đi kèm của sáng chế có thể được sử dụng phối hợp với các liệu pháp không sử dụng thuốc. Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc đi kèm của sáng chế có thể được phối hợp với liệu pháp không sử dụng thuốc, chẳng hạn, (1) phẫu thuật, (2) liệu pháp hóa học tăng huyết áp cảm ứng sử dụng angiotensin II hoặc tương tự, (3) liệu pháp gen, (4) liệu pháp nhiệt, (5) liệu pháp làm lạnh, (6) cắt bỏ bằng laze, và (7) liệu pháp chiếu xạ.

Chẳng hạn, bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc đi kèm của sáng chế trước hoặc sau khi phẫu thuật hoặc quá trình tương tự, hoặc trước hoặc sau khi điều trị phối hợp hai hoặc ba liệu pháp này, các hiệu quả như ức chế sự phát triển của sự kháng, kéo dài, sự sống không có bệnh tật, kìm hãm sự di căn hoặc sự tái diễn của bệnh ung thư, và kéo dài đời sống có thể đạt được.

Ngoài ra, việc điều trị bằng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc đi kèm của sáng chế, và liệu pháp hỗ trợ [(i) sử dụng chất kháng sinh (ví dụ, các β -lactam như pansporin, các macrolit như claritromyxin) chống lại các biến chứng của các bệnh nhiễm khác nhau, (ii) sử dụng thuốc truyền có hàm lượng calo cao, chế phẩm axit amin, và multivitamin để cải thiện các rối loạn dinh dưỡng, (iii) sử dụng morphin để làm giảm đau, (iv) sử dụng thuốc cải thiện các tác dụng phụ như buồn nôn, nôn mửa, ăn không ngon miệng,

chất theo sáng chế hoặc thuốc đi kèm được sử dụng đơn lẻ, (2) thuốc được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được chọn phụ thuộc vào triệu chứng của bệnh nhân (nhẹ, trầm trọng, v.v.), (3) khoảng thời gian điều trị có thể được thiết lập dài hơn, (4) hiệu quả điều trị có thể được kéo dài, và (5) tác dụng hiệp đồng có thể đạt được bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế phối hợp với thuốc đi kèm.

Sau đây, trường hợp trong đó hợp chất theo sáng chế được sử dụng phối hợp với thuốc đi kèm được gọi là “thuốc đi kèm của sáng chế”.

Khi sử dụng thuốc đi kèm của sáng chế, thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm không bị giới hạn, nhưng hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được sử dụng cho đối tượng cần được sử dụng ở cùng một thời điểm, hoặc với thời gian trễ. Khi được sử dụng với thời gian trễ, thời gian trễ sẽ thay đổi phụ thuộc vào hoạt chất được sử dụng, dạng bào chế, và phương pháp sử dụng. Chẳng hạn, khi thuốc đi kèm được sử dụng trước tiên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong vòng từ 1 phút đến 3 ngày, tốt hơn là trong vòng từ 10 phút đến 1 ngày, tốt hơn nữa là trong vòng từ 15 phút đến 1 giờ sau khi thuốc đi kèm được sử dụng. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng trước tiên, thuốc đi kèm có thể được sử dụng trong vòng từ 1 phút đến 1 ngày, tốt hơn là trong vòng từ 10 phút đến 6 giờ, tốt hơn nữa là trong vòng từ 15 phút đến 1 giờ sau khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng. Liều lượng của thuốc đi kèm có thể được dựa trên liều lượng được sử dụng trong lâm sàng, và có thể được chọn thích hợp phụ thuộc vào đối tượng cần sử dụng, đường sử dụng, bệnh, phối hợp và tương tự.

Các ví dụ về dạng sử dụng khi hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm được sử dụng phối hợp bao gồm (1) sử dụng chế phẩm đơn thu được bằng cách đồng thời bào chế hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, (2) sử dụng đồng thời hai chế phẩm thu được bằng cách bào chế riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm qua cùng một đường sử dụng, (3) sử dụng hai chế phẩm thu được bằng cách bào chế riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm qua cùng một đường sử dụng với thời gian trễ, (4) sử dụng đồng thời hai chế phẩm thu được bằng cách bào chế riêng rẽ hợp chất theo sáng

tiêu chảy, giảm bạch cầu, giảm lượng tiểu cầu, giảm nồng độ hemoglobin, rụng tóc, suy gan, suy thận, DIC và sốt, và (v) sử dụng thuốc để ngăn chặn sự kháng đa thuốc trong bệnh ung thư, v.v.] có thể được phối hợp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn nữa dựa vào các ví dụ, ví dụ điều chế và ví dụ thử nghiệm sau đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Sáng chế có thể được cải biến mà không di trệch khỏi phạm vi của sáng chế.

“Nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ dưới đây thông thường thể hiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến khoảng 35°C. Tỷ lệ được thể hiện đối với dung môi hỗn hợp là tỷ lệ thể tích, trừ khi có quy định khác. Phần trăm (%) cho biết % trọng lượng, trừ khi có quy định khác.

Trong phép sắc ký cột trên silicagel, silicagel gắn kết với aminopropylsilan được sử dụng khi được mô tả là NH, silicagel gắn kết 3-(2,3-dihydroxypropoxy)propylsilan được sử dụng khi được mô tả là Diol, và silicagel gắn kết với N-(2-aminoethyl)-3-aminopropylsilan được sử dụng khi được mô tả là DiNH. Khi được mô tả là C18 trong phép sắc ký lỏng tính năng cao (high performance liquid chromatography, HPLC), silicagel gắn kết với octadexyl được sử dụng. Tỷ lệ của dung môi rửa giải là tỷ lệ thể tích, trừ khi có quy định khác.

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong các ví dụ sau đây.

Boc₂O: di-tert-butyl dicacbonat

CDCl₃: cloroform đơteri hóa

DMSO-d₆: dimetyl sulfoxit đơteri hóa

¹H NMR: phổ cộng hưởng từ proton (Proton nuclear magnetic resonance)

LC/MS: sắc ký lỏng/phổ khối (Liquid chromatograph mass spectrometer)

ESI: ion hóa phun điện tử (Electrospray ionization)

APCI: ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization)

DBU: 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undeca-7-en

DIEA: diisopropyletylamin

DMAP: 4-dimetylamino pyridin

DMF: N,N-dimetylformamit

mp: điểm nóng chảy (melting point)

DPPA: diphenylphosphoryl azit

MS: phổ khối (Mass spectrum)

$[M+H]^+$, $[M-H]^-$: đỉnh ion phân tử

M: nồng độ mol (Molarity)

N: độ chuẩn (Normality)

$Pd(OAc)_2$: paladi axetat (II)

SPhos: 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl

TEA: trietylamin

TFA: axit trifloaxetic

THF: tetrahydrofuran

1H NMR được đo bằng phổ kế NMR dịch chuyển Fourier. Thiết bị ACD/SpecManager (tên thương mại) và thiết bị tương tự được sử dụng để phân tích. Đỉnh của các proton không bền không được mô tả, chẳng hạn, đỉnh đối với các nhóm hydroxyl và các nhóm amin.

MS được đo bằng LC/MS. Để làm phương pháp ion hóa, phương pháp ESI hoặc phương pháp APCI được sử dụng. Dữ liệu được mô tả là các giá trị đo được (phát hiện được). Thông thường, quan sát được đỉnh ion phân tử ($[M+H]^+$, $[M-H]^-$, v.v.), nhưng trong trường hợp của hợp chất có nhóm tert-butoxycarbonyl, dưới dạng ion phân mảnh, có thể quan sát được đỉnh của nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm tert-butyl tách ra. Ngoài ra, trong trường hợp của hợp chất có nhóm hydroxyl, dưới dạng ion phân mảnh, có thể quan sát được đỉnh của H_2O tách ra. Trong trường hợp của các muối, thường quan sát được các đỉnh ion phân tử tự do hoặc các đỉnh ion phân mảnh.

Ví dụ tham khảo 1

5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-amin

A) 3-clo-2-(diflometoxy)-5-nitropyridin

Hỗn hợp gồm 3-clo-5-nitropyridin-2-ol (10g) và axetonitril (300ml) được bổ sung axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (11,86ml) và natri sulfat (3,26g) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được bổ sung thêm axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (11,86ml) và natri sulfat (3,26g) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 3 ngày. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để làm cho nó có tính bazơ, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,31g).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (1H, t, $J = 70,8\text{Hz}$), 8,97 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 9,11 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$).

B) 5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-amin

Hỗn hợp gồm 3-clo-2-(diflometoxy)-5-nitropyridin (2,57g), thiếc (II) clorua dihydrat (12,91g) và etanol (100ml) được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm loãng bằng etyl axetat và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, và sau đó chất không tan được lọc ra. Lớp nước của phần lọc được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,17g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194,9.

Ví dụ tham khảo 2

6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin

A) 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-3-(triflometyl)pyridin

Hỗn hợp gồm 2-clo-5-nitro-3-(triflometyl)pyridin (3,0g) và THF (15ml) được bổ sung 2H-1,2,3-triazol (0,921ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng nước, và sau đó lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,75g).

MS: $[M+H]^+$ 259,9.

B) 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin

Hỗn hợp gồm 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-3-(triflometyl)pyridin (3,54g), dung dịch 10% axit clohydric/metanol (101ml) và metanol (100ml) được bổ sung thiếc (II) clorua (12,95g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, etyl axetat được bổ sung vào bã, và dung dịch natri hydroxit 2N trong nước được bổ sung vào hỗn hợp để trung hòa. Chất kết tủa được lọc ra, và sau đó lớp nước của phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,95g).

MS: $[M+H]^+$ 229,9.

Ví dụ tham khảo 3

5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-amin

A) 3-clo-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin

Hỗn hợp gồm 2,3-diclo-5-nitropyridin (5,0g), 2H-1,2,3-triazol (1,7ml), kali cacbonat (4,3g) và DMF (25ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn

hợp phản ứng tạo ra được rót vào nước đá, tiếp theo là chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, và bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat, tiếp theo là cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,5g).

MS: $[M+H]^+$ 225,9.

B) 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-amin

Hỗn hợp gồm 3-clo-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin (3,3g), thiếc (II) clorua dihydrat (16,3g) và etanol (100ml) được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng etyl axetat, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung, và sau đó chất không tan được lọc ra. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,4g).

MS: $[M+H]^+$ 195,9.

Ví dụ tham khảo 4

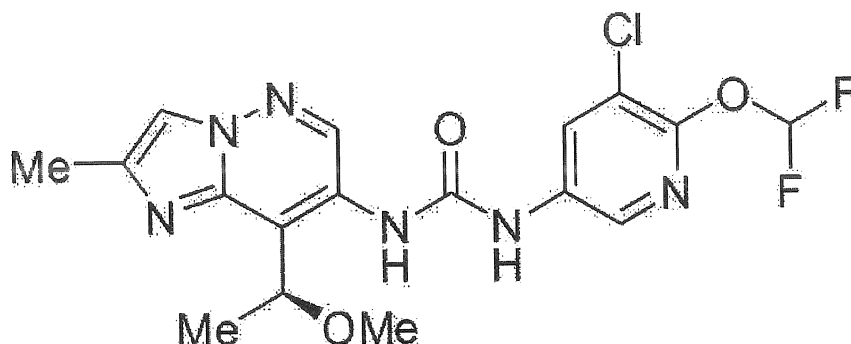
5-amino-2-(diflometoxy)nicotinonitril

Hỗn hợp gồm 5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-amin (319mg), Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (300mg), Sphos (269mg), kẽm xyanua (1,54g) và DMF (10ml) được khuấy ở 120°C trong 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào dung dịch amoniac 10% trong nước, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoniac 10% trong nước, nước, tiếp theo là nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (205mg).

MS: $[M+H]^+$ 185,9.

Ví dụ 1

(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure



A) 2-metoxi-1-(1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Hỗn hợp gồm 1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol (50g) và THF (600ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch 1,6M n-butyllithi/hexan (100ml) ở -10°C , tiếp theo tăng nhiệt độ đến 0°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C , tiếp theo bổ sung nhỏ giọt metyl 2-metoxipropanoat (20,94g). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, tiếp theo tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (10ml), tiếp theo chiết lớp nước bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Hexan được bổ sung vào bã, và chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (50g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (3H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,83 (3H, s), 4,88-4,93 (1H, m), 6,89-7,43 (17H, m).

B) 1-(1H-imidazol-2-yl)-2-metoxipropan-1-on

Hỗn hợp gồm 2-metoxi-1-(1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (150g) và dung dịch 5% axetic axit/metanol (500ml) được gia nhiệt để hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo ra đến nhiệt độ trong phòng, dung môi

được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (44g).

MS: $[M+H]^+$ 154,8.

C) 1-(1-amino-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxipropan-1-on

Hỗn hợp gồm 1-(1H-imidazol-2-yl)-2-metoxipropan-1-on (20g) và DMF (100ml) được bổ sung dung dịch kali tert-butoxit 1M trong THF (143ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung O-(4-nitrobenzoyl)hydroxylamin (26g) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được làm lạnh bằng nước đá (40ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Ethyl axetat (200ml) được bổ sung vào bã, chất không tan được lọc ra, và phân lọc được cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (17g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (3H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,24 (3H, s), 4,94-4,99 (1H, m), 6,86 (2H, brs), 7,06 (1H, s), 7,47 (1H, s).

D) Tert-butyl(2-(2-metoxipropanoyl)-1H-imidazol-1-yl)carbamate

Hỗn hợp gồm 1-(1-amino-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxipropan-1-on (17g) và DMF (50ml) được bổ sung DMAP (6,1g) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bổ sung Boc_2O (22,3ml) ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13g).

MS: $[M+H]^+$ 270,1.

E) Tert-butyl(4-brom-2-(2-metoxipropanoyl)-1H-imidazol-1-yl)carbamate

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2-(2-metoxipropanoyl)-1H-imidazol-1-yl)carbamate (8,0g) và DMF (40ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch N-bromosuccinimide (5,2g) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở

cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng nước (80ml), tiếp theo chiết lớp nước bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,5g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 1,46 (9H, s), 3,21 (3H, s), 4,83-4,85 (1H, m), 7,93 (1H, s), 10,80 (1H, s).

F) 1-(1-amino-4-brom-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxipropan-1-on

Hỗn hợp gồm tert-butyl(4-brom-2-(2-metoxipropanoyl)-1H-imidazol-1-yl)carbamate (10g) và diclometan (100ml) được bổ sung TFA (20ml) ở 0°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (50ml) được bổ sung vào bã. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. n-pentan được bổ sung vào bã, và chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,0g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248,2.

G) Metyl 2-brom-8-(1-metoxietyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Hỗn hợp gồm 1-(1-amino-4-brom-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxipropan-1-on (7,0g) và THF (50ml) được bổ sung metyl acrylat (5,1ml) và lithi bromua (9,71g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được loại khí bằng oxy, và sau đó $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,27g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ, tiếp theo khuấy trộn ở 50°C trong 16 giờ trong môi trường khí oxy. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng nước được làm lạnh bằng nước đá (50ml), tiếp theo chiết lớp nước bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương

pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,0g).

MS: $[M+H]^+$ 314,0.

H) Metyl 8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Sau khi hỗn hợp gồm metyl 2-brom-8-(1-metoxyletyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (8,0g), toluen (70ml) và nước (10ml) được loại khí bằng nitrogen, trikali phosphat (17,6g) và 2,4,6-trimetylboroxin (7,12ml) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại khí thêm nữa hỗn hợp bằng nitrogen, $Pd(OAc)_2$ (571mg) và SPhos (1,57g) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm loãng bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (50ml), tiếp theo chiết lớp nước bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,0g).

MS: $[M+H]^+$ 250,2.

I) (S)-metyl 8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Metyl 8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (4,36g) được phân đoạn bằng HPLC (CHIRALCEL OD-H (VJ002), đường kính trong 20mm × chiều dài 250mm, pha động: hexan/2-propanol = 950/50). Phân đoạn với thời gian lưu ngắn hơn chứa sản phẩm đích được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2034mg).

Độ tinh khiết quang: 99,9% ee, thời gian lưu: 6,845 phút (CHIRALCEL OD-H (VK069), đường kính trong 4,6mm × chiều dài 250mm, pha động: hexan/2-propanol = 950/50)

MS: $[M+H]^+$ 250,0.

Cấu hình tuyệt đối được xác định bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

J) Axit (S)-8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic trifloaxetat

Hỗn hợp gồm (S)-metyl 8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (1,71g) và axit axetic (17ml) được bổ sung dung dịch axit clohydric 6N (17,15ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được cô dưới áp suất giảm, bã được phân đoạn bằng HPLC (C18, pha động: nước/axetonitril (chứa 0,1% TFA)). Phân đoạn thu được được cô dưới áp suất giảm, và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,6g).

MS: $[M+H]^+$ 236,0.

K) (S)-8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-amin

Hỗn hợp gồm axit (S)-8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic trifloaxetat (2,6g), TEA (5,3ml) và toluen (150ml) được bổ sung DPPA (4,9ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Axit axetic (50ml) và nước (50ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tạo ra, tiếp theo khuấy trộn ở 80°C qua đêm. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bã được làm loãng bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết lớp nước bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,38g).

MS: $[M+H]^+$ 207,0.

L) (S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure

Hỗn hợp gồm (S)-8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-amin (1180mg), DIEA (3,49ml) và THF (10ml) được bổ sung triphosgen (679,1mg) ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được bổ sung 5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-amin (1,17g) thu được trong ví dụ tham khảo 1 ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở 60°C trong 2 giờ. Dung dịch natri hydro

cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lớp nước được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, etyl axetat/hexan), tiếp theo sắc ký cột trên silicagel (metanol/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,83g).

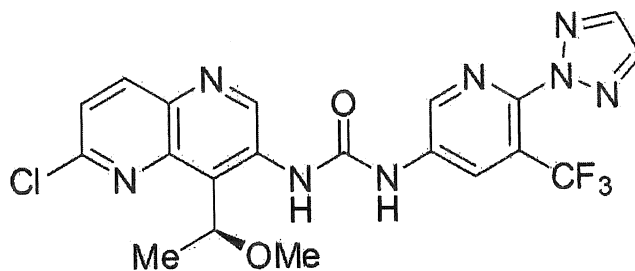
^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (3H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,35 (3H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 3,30 (3H, s), 5,26 (1H, q, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,40-7,91 (1H, m), 7,92 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 8,21 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,33 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,69 (1H, br s), 9,01 (1H, s), 10,27 (1H, br s).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427,0.

Cấu hình tuyệt đối được xác định bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

Ví dụ 2

(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure



A) Tert-butyl(6-clo-2-(2-metoxyletyl)pyridin-3-yl)carbamate

Hỗn hợp gồm tert-butyl(2-brom-6-clopyridin-3-yl)carbamate (20,0g) và THF (160ml) được bổ sung dung dịch 1,08 M metyllithi/dietyl ete (72,3ml) ở -78°C , tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Dung dịch 1,6M n-butyllithi/hexan (52,8ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tạo ra ở -78°C , tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch 2-metoxyletyl-morpholinopropan-1-on (16,9g) trong THF (60ml) ở -78°C , tiếp theo khuấy trộn trong

2 giờ kết hợp tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch axit axetic (15ml) trong nước (150ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo chiết lớp nước bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (15,81g).

MS: $[M+H-tBu]^+$ 258,9.

B) 1-(6-clo-3-((2-nitrovinyl)amino)pyridin-2-yl)-2-metoxypentan-1-on

Hỗn hợp gồm tert-butyl(6-clo-2-(2-metoxypentanoyl)pyridin-3-yl)carbamate (15,7g) và etyl axetat (100ml) được bổ sung dung dịch hydro clorua 4N trong xyclopentyl methyl ete (200ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được bổ sung thêm nữa dung dịch hydro clorua 4N trong xyclopentyl methyl ete (100ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn qua đêm ở cùng nhiệt độ, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm bã thu được, (E)-4-(2-nitrovinyl)morpholin (9,47g), dung dịch axit clohydric 6N (36ml) và axeton (120ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng nước (240ml), tiếp theo khuấy trộn ở 0°C trong 1 giờ. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước, và chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12,55g).

MS: $[M+H]^+$ 286,0.

C) 2-clo-8-(1-metoxyletyl)-7-nitro-1,5-naphtyridin

Hỗn hợp gồm DBU (6,62ml) và THF (120ml) được bổ sung dung dịch 1-(6-clo-3-((2-nitrovinyl)amino)pyridin-2-yl)-2-metoxypentan-1-on (12,55g) trong THF (280ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Sau khi điều chỉnh độ pH thành axit yếu bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric 2N, tạo ra hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được làm loãng bằng nước, tiếp theo chiết lớp nước

bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (9,82g).

MS: $[M+H]^+$ 267,9.

D) 6-clo-4-(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-amin

Hỗn hợp gồm 2-clo-8-(1-metoxyletyl)-7-nitro-1,5-naphtyridin (5,00g), thiếc (II) clorua dihydrat (21,1g) và etyl axetat (150ml) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ, và tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm loãng bằng etyl axetat, và hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch kali cacbonat 2M trong nước. Chất kết tủa được lọc ra, và sau đó lớp nước của phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,91g).

MS: $[M+H]^+$ 238,0.

E) (S)-6-clo-4-(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-amin

6-clo-4-(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-amin (3,84g) được phân đoạn bằng HPLC (CHIRALPAK IG (VJ003), đường kính trong 20mm × chiều dài 250mm, pha động: hexan/etanol = 900/100). Phân đoạn với thời gian lưu dài hơn chứa sản phẩm đích được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1865mg).

Độ tinh khiết quang: 99,9% ee, thời gian lưu: 7,359 phút (CHIRALPAK AD-H (VJ019), đường kính trong 4,6mm × chiều dài 250mm, pha động: hexan/2-propanol = 850/150)

MS: $[M+H]^+$ 238,0.

Cấu hình tuyệt đối được xác định bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

F) (S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure

Phản ứng được thực hiện trong 4 bước nhỏ sau đây.

Hỗn hợp phản ứng 1: Hỗn hợp gồm triphosgen (62mg) và THF (5ml) được bổ sung dung dịch (S)-6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-amin (100mg) và DIEA (0,220ml) trong THF (2ml) ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được bổ sung 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (106mg) thu được trong ví dụ tham khảo 2 ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở 60°C qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng 2: Hỗn hợp gồm triphosgen (187mg) và THF (12ml) được bổ sung dung dịch (S)-6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-amin (300mg) và DIEA (0,660ml) trong THF (6ml) ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được bổ sung 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (318mg) thu được trong ví dụ tham khảo 2 ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (29mg) ở cùng nhiệt độ, tiếp theo khuấy trộn qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng 3: Hỗn hợp gồm triphosgen (375mg) và THF (24ml) được bổ sung dung dịch (S)-6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-amin (600mg) và DIEA (1,32ml) trong THF (12ml) ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được bổ sung 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (636mg) thu được trong ví dụ tham khảo 2 ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (116mg) ở cùng nhiệt độ, tiếp theo khuấy trộn qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng 4: Hỗn hợp gồm triphosgen (531mg) và THF (34ml) được bổ sung dung dịch (S)-6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-amin (850mg) và

DIEA (1,87ml) trong THF (17ml) ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được bổ sung 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (901mg) thu được trong ví dụ tham khảo 2 ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (164mg) ở cùng nhiệt độ, tiếp theo khuấy trộn qua đêm.

Các hỗn hợp phản ứng từ 1 đến 4 được gom lại, và hỗn hợp thu gom được làm loãng bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết lớp nước bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. THF và etyl axetat được bổ sung vào bã, chất không tan được lọc ra, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, etyl axetat/hexan) để tạo ra tinh thể thô (3,46g). Tinh thể thô thu được được hòa tan trong etyl axetat (20ml) ở 80°C, và n-heptan (180ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch hỗn hợp ở cùng nhiệt độ. Dung dịch hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ qua đêm. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng dung dịch hỗn hợp etyl axetat và n-heptan, và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,35g).

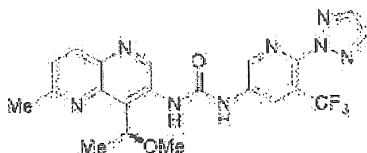
^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,56 (3H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 3,36 (3H, s), 5,85 (1H, q, $J = 6,7\text{Hz}$), 7,77 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 8,18 (2H, s), 8,46 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 8,74 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,89 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 9,24 (1H, s), 9,68 (1H, s), 10,89 (1H, s).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 491,1.

Cấu hình tuyệt đối được xác định bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

Ví dụ 3

(S)-N-(4-(1-metoxyletyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure



A) 8-(1-methoxyethyl)-2-methyl-7-nitro-1,5-naphthylen

Hỗn hợp gồm 2-clo-8-(1-methoxyethyl)-7-nitro-1,5-naphthyridin (500mg), 2,4,6-trimethylboroxin (0,39ml), Pd(dppf)Cl₂/CH₂Cl₂ (153mg), trikali phosphat (793mg) và 1,2-dimethoxyetan (20ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 1,5 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm loãng bằng etyl axetat. Chất không tan được lọc ra qua Celite và rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (439mg).

MS: [M+H]⁺ 247,9.

B) 4-(1-methoxyethyl)-6-metyl-1,5-naphthyridin-3-amin

Hỗn hợp gồm 8-(1-methoxyethyl)-2-metyl-7-nitro-1,5-naphthyridin (470mg), thiếc (II) clorua dihydrat (2,57g), THF (3ml) và etanol (12ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm ở 60°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm loãng bằng etyl axetat, và trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Chất không tan được lọc ra và rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan), tiếp theo sắc ký cột trên silicagel (NH₃, etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (306mg).

MS: [M+H]⁺ 217,9.

C) N-(4-(1-methoxyethyl)-6-metyl-1,5-naphthyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure

Dung dịch 4-(1-methoxyethyl)-6-metyl-1,5-naphthyridin-3-amin (80mg), 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (101mg) thu được trong ví dụ tham

khảo 2 và pyridin (0,089ml) trong THF (5ml) được bổ sung dung dịch triphosgen (54,6mg) trong THF (1ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pyridin (0,089ml) được bổ sung ở 0°C, tiếp theo dung dịch triphosgen (54,6mg) trong THF (1ml). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết hai lần bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (127mg).

MS: $[M+H]^+$ 473,1.

D) (S)-N-(4-(1-metoxyletyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure

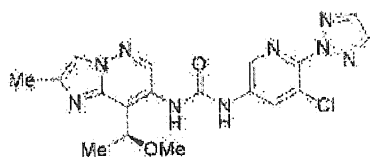
N-(4-(1-metoxyletyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure (119,8mg) được phân đoạn bằng HPLC

(CHIRALPAK AD-H (VA001), đường kính trong 20mm × chiều dài 250mm, pha động: hexan/etanol = 700/300). Phân đoạn với thời gian lưu ngắn hơn chứa sản phẩm đích được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (55,6mg).

MS: $[M+H]^+$ 473,1.

Ví dụ 4

(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure



Dung dịch (S)-metyl 8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (743mg) trong THF (30ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước

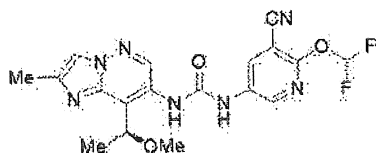
8M (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó bã được chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng dung dịch axit clohydric 6N, và cô dưới áp suất giảm. Bã được tạo huyền phù trong etanol, chất không tan được lọc ra, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch gồm bã (848mg) và triethylamin (1,51ml) trong toluen (50ml) được bổ sung DPPA (1,16ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-amin (705mg) thu được trong ví dụ tham khảo 3 được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 100°C trong 2 giờ, và sau đó rót vào trong dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, metanol/etyl axetat) và sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (488mg).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 (3H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 2,37 (3H, s), 3,33 (3H, s), 5,29 (1H, q, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 8,16 (2H, s), 8,47-8,52 (1H, m), 8,54 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,75 (1H, brs), 9,04 (1H, s), 10,59 (1H, brs).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428,0.

Ví dụ 5

(S)-N-(5-xyano-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure



Hỗn hợp gồm axit (S)-8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic trifloaxetat (80mg), TEA (0,17ml) và toluen (5ml) được bổ sung DPPA (0,12ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn hỗn hợp phản ứng tạo ra ở cùng

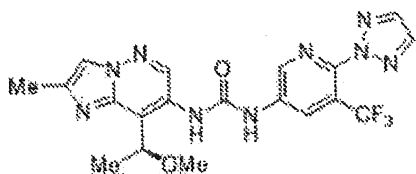
nhệt độ trong 30 phút. Hơn nữa, DPPA (0,12ml) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 5-amino-2-(diflometoxy)nicotinonitril (57,9mg) thu được trong ví dụ tham khảo 4 được bổ sung, tiếp theo khuấy trộn hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, etyl axetat/hexan), và tạo huyền phù trong và rửa bằng etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (65mg).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,53 (3H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,36 (3H, s), 3,31 (3H, s), 5,22-5,31 (1H, m), 7,47-7,98 (1H, m), 7,93 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 8,51-8,57 (2H, m), 8,68 (1H, brs), 9,01 (1H, s), 10,33 (1H, brs).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,1.

Ví dụ 6

(S)-N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure



A) Axit 8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic

Dung dịch metyl 8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (262mg) trong metanol được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 8M (0,53ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 2N, và cô dưới áp suất giảm. Bã được tạo huyền phù trong etyl axetat, và chất không tan được lọc ra. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (256mg).

MS: $[M+H]^+$ 235,9.

B) N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure

Dung dịch axit 8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic (166mg) và trietylamin (0,30ml) trong toluen (10ml) được bổ sung DPPA (0,18ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (162mg) thu được trong ví dụ tham khảo 2 được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 100°C trong 2 giờ, và sau đó rót vào trong dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng khan magie sulfat, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (NH, metanol/etyl axetat), và tạo huyền phù trong và rửa bằng etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (183mg).

MS: $[M+H]^+$ 462,1.

C) (S)-N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure

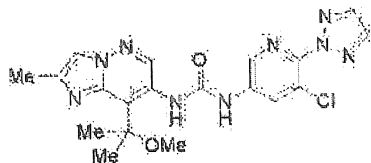
N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure (183mg) được phân đoạn bằng HPLC (CHIRALPAK IC (VB004), đường kính trong 20mm × chiều dài 250mm, pha động: hexan/2-propanol = 300/700). Phân đoạn với thời gian lưu ngắn hơn chứa sản phẩm đích được cô dưới áp suất giảm. Phần cô được rửa bằng etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (62mg).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,55 (3H, d, J = 6,8Hz), 2,37 (3H, d, J = 0,8Hz), 3,33 (3H, s), 5,24-5,34 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 0,8Hz), 8,17 (2H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,80 (1H, brs), 8,83 (1H, d, J = 2,3Hz), 9,06 (1H, s), 10,75 (1H, brs).

MS: $[M+H]^+$ 462,1.

Ví dụ 7

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(2-metoxipropan-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure



A) 1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol

Dung dịch imidazol (25g) trong metylen clorua (300ml) được bổ sung TEA (77ml) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, triphenylmetyl clorua (102g) được bổ sung từng ít một ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng nước, và sau đó được chiết hai lần bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được rửa bằng hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (110g).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6,82 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,08-7,15 (6H, m), 7,26-7,34 (9H, m), 7,45 (1H, s).

B) 2-metoxi-2-metyl-1-(1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Dung dịch 1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol (1,0g) trong THF (15ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch n-butyllithi/hexan 1,4M (2,3ml) ở -10°C, tiếp theo khuấy trộn ở 0°C trong 30 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm lạnh đến -78°C, metyl 2-metoxi-2-metylpropionat (0,5g) được bổ sung nhỏ giọt, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, tiếp theo chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tạo huyền phù trong và rửa bằng hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (650mg).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,38 (6H, s), 2,67 (3H, s), 7,02-7,15 (12H, m), 7,25-7,35 (5H, m).

C) 1-(1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-2-metylpropan-1-on

Hỗn hợp gồm 2-metoxi-2-metyl-1-(1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (4,2g) và dung dịch axit axetic-metanol 5% (50ml) được hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,2g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169,2.

D) 1-(1-amino-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-2-metylpropan-1-on

Dung dịch 1-(1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-2-metylpropan-1-on (1,4g) trong DMF (15ml) được bổ sung dung dịch kali tert-butoxit 1M trong THF (9,2ml), tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được bổ sung O-(4-nitrobenzoyl)hydroxylamin (1,7g) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước lạnh, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Bã được làm loãng bằng etyl axetat, và chất không tan được lọc ra. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184,1.

E) N-(2-(2-(2-metoxi-2-metylpropanoyl)-1H-imidazol-1-yl)(tert-butoxy)formamit

Dung dịch 1-(1-amino-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-2-metylpropan-1-on (1,0g) trong DMF (10ml) được bổ sung DMAP (0,34g), tiếp theo Boc_2O (1,2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,1g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284,2.

F) N-(4-brom-2-(2-(2-metoxi-2-metylpropanoyl)-1H-imidazol-1-yl))(tert-butoxy)formamit

Dung dịch N-(2-(2-(2-metoxi-2-metylpropanoyl)-1H-imidazol-1-yl))(tert-butoxy)formamit (1,0g) trong DMF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch N-bromosuccinimit (0,82g) trong DMF (5ml), tiếp theo khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Bã được chiết hai lần bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (700mg).

MS: $[M+H]^+$ 362,0.

G) 1-(1-amino-4-brom-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-2-metylpropan-1-on

Dung dịch N-(4-brom-2-(2-(2-metoxi-2-metylpropanoyl)-1H-imidazol-1-yl))(tert-butoxy)formamit (700mg) trong metylen clorua (10ml) được bổ sung axit trifloaxetic (3ml) ở 0°C, tiếp theo khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được cô dưới áp suất giảm, và bã được trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối bão hòa, rửa bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được rửa bằng pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (450mg).

MS: $[M+H]^+$ 262,0.

H) Metyl 2-brom-8-(2-metoxipropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Dung dịch 1-(1-amino-4-brom-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-2-metylpropan-1-on (400mg) trong THF (5ml) được bổ sung metyl acrylat (0,3ml) và lithi bromua (531mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đặt trong môi trường khí oxy, Pd(OAc)₂ (69mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí oxy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào nước, tiếp theo chiết hai lần bằng etyl

axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (250mg).

MS: $[M+H]^+$ 328,1.

I) Metyl 2-metyl-8-(2-metoxipropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Dung dịch metyl 2-brom-8-(2-metoxipropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (200mg) trong toluen (6ml) và nước (0,4ml) được bổ sung 2,4,6-trimetylboroxin (0,15ml) và trikali phosphat (390mg). Sau đó, hỗn hợp được đặt trong môi trường khí nitơ. $Pd(OAc)_2$ (28mg) và SPhos (101mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào dung dịch natri hydro cacbonat trong nước, tiếp theo chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (120mg).

MS: $[M+H]^+$ 264,0.

J) Axit metyl 2-metyl-8-(2-metoxipropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic

Dung dịch metyl 2-metyl-8-(2-metoxipropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (300mg) trong etanol (10ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 8M trong nước (0,72ml), tiếp theo khuấy trộn hỗn hợp phản ứng tạo ra ở 60°C qua đêm. Dung dịch natri hydro 8M trong nước (1,44ml) được bổ sung, tiếp theo khuấy trộn ở 80°C qua đêm. Axit clohydric 6M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để làm cho nó có tính axit ở độ pH=4, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Bã được tạo huyền phù trong etanol, và chất không tan được lọc ra và rửa bằng etanol. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm trong lúc đó được đun nóng đồng sôi bằng toluen để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (406mg).

MS: $[M+H]^+$ 250,0.

K) N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(2-metoxipropan-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure

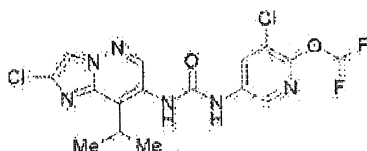
Hỗn hợp gồm axit metyl 2-metyl-8-(2-metoxipropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic (50mg) và triethylamin (0,04ml) trong DMF (5ml) được bổ sung DPPA (0,05ml), tiếp theo khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được bổ sung toluen (5ml), triethylamin (0,04ml) và 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-amin (27,5mg) thu được trong ví dụ tham khảo 3, tiếp theo khuấy trộn ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2mg).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,95 (6H, s), 2,44 (3H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 3,29 (3H, s), 7,64 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 7,70 (1H, s), 7,88-7,99 (2H, m), 8,38 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,57 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 9,17 (1H, s), 9,58 (1H, s).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,1.

Ví dụ 8

N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure



A) Ethyl 1-amino-1H-imidazol-2-carboxylat

Dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong THF (171ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch etyl imidazol-2-carboxylat (20g) trong DMF khan (400ml) ở -10°C

trong môi trường khí nitơ, tiếp theo khuấy trộn ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung dịch O-diphenylphosphinyl hydroxylamin (39,9g) trong DMF khan (1000ml) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được bổ sung nước, tiếp theo chiết 4 lần bằng metylen clorua. Phần chiết được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23,0g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,30 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,59 (2H, brs), 6,98 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$).

B) Ethyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1H-imidazol-2-carboxylat

Dung dịch ethyl 1-amino-1H-imidazol-2-carboxylat (23,0g) và DMAP (8,72g) trong DMF khan (250ml) được bổ sung nhỏ giọt Boc_2O (28,0g). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 85°C trong 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được làm loãng bằng metylen clorua, và rửa bằng dung dịch axit xitric bão hòa trong nước, tiếp theo là nước muối bão hòa. Việc làm khô được thực hiện trên natri sulfat khan, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/metylen clorua) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (26,6g).

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 1,40 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,52 (9H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,15 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$).

C) Ethyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-clo-1H-imidazol-2-carboxylat

Dung dịch ethyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1H-imidazol-2-carboxylat (80,0g) trong DMF khan (800ml) được bổ sung N-closucinimit (50,2g) từng ít một, tiếp theo khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm loãng bằng nước và được chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete xăng) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (16,8g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,39 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,49 (9H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,16 (1H, s), 8,07 (1H, brs).

D) Ethyl 3-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-clo-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanat

Dung dịch ethyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-clo-1H-imidazol-2-carboxylat (22,0g) và etyl axetat (33,5g) trong THF khan (250ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong THF (266ml) ở -10°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C , axit axetic được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 5, và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Sau khi chiết bằng etyl axetat 3 lần, lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/metylen clorua) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,7g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,50 (9H, s), 4,05 (2H, s), 4,19 (2H, q, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,25 (1H, s), 8,31 (1H, brs).

E) Ethyl 2-clo-8-hydroxyimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Dung dịch ethyl 3-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-clo-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanat (31,0g) trong metylen clorua khan (400ml) được bổ sung N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (13,4g). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (metanol/metylen clorua) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (16,0g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241,9.

F) Ethyl 8-brom-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Dung dịch ethyl 2-clo-8-hydroxyimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (16,0g) trong axetonitril (150ml) được bổ sung phospho oxybromua (30,4g), tiếp theo khuấy trộn hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 90°C trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước đá được bổ sung, tiếp theo trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp được chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/ete xăng) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,24g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,47 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 8,03 (1H, s), 8,71 (1H, s).

G) Ethyl 2-clo-8-(propen-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Hỗn hợp gồm ethyl 8-brom-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (1,0g), kali isopropenyltrifloborat (534mg), trikali phosphat (2,09g), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua (240mg), DMF khan (5ml) và 1,4-dioxan khan (15ml) được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 85°C trong 16 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó được làm loãng bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, và bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/ete xăng) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (715mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,9.

H) Ethyl 2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Hỗn hợp gồm ethyl 2-clo-8-(propen-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (1,20g) và tris(triphenylphosphin)rodi(I) clorua (418mg) trong etanol khan (30ml) được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C trong 40 giờ trong môi trường khí

hydro. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/ete xăng) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (955mg).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,43 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,59 (6H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,09-4,22 (1H, m), 4,43 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,88 (1H, s), 8,59 (1H, s).

I) Axit 2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic

Dung dịch ethyl 2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (955mg) trong metanol (10ml), THF (10ml) và nước (10ml) được bổ sung natri hydroxit (571mg), tiếp theo khuấy trộn hỗn hợp ở 10°C trong 1 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi dung dịch axit clohydric 2N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tạo ra để điều chỉnh độ pH đến 5, hỗn hợp được chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được rửa bằng ethyl axetat/ete xăng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (800mg).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,49 (6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,09-4,24 (1H, m), 8,57 (1H, s), 8,72 (1H, s), 13,97 (1H, brs).

[0243]

J) N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure

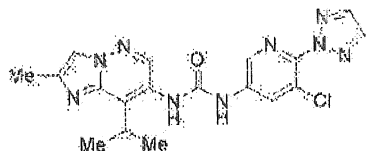
Hỗn hợp gồm axit 2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic (60mg) và triethylamin (51mg) trong dioxan (3ml) được bổ sung DPPA (130mg) ở 10°C . Sau khi hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, 5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-amin (58mg) thu được trong ví dụ tham khảo 1 được bổ sung, tiếp theo khuấy trộn ở 100°C trong 1 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/ete xăng), tiếp theo HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (31mg).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,46 (6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,41-3,57 (1H, m), 7,67 (1H, t, $J = 72,8\text{Hz}$), 8,20-8,40 (3H, m), 8,71 (1H, s), 9,03 (1H, brs), 9,62 (1H, brs).

MS: $[M+H]^+$ 430,9.

Ví dụ 9

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure



A) Metyl 2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Dung dịch axit 2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic (462mg) trong metanol được bổ sung dung dịch trimetylsilyldiazometan 0,6M trong hexan (9,6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (475mg).

MS: $[M+H]^+$ 254,1.

B) Metyl 2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat

Hỗn hợp gồm metyl 2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (475mg), 2,4,6-trimetylboroxin (0,52ml), trikali phosphat (1,92g), SPhos (307mg), toluen (3ml) và nước (0,3ml) được bổ sung Pd (OAc)₂ (84mg) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở 130°C trong 1 giờ, và sau đó rót vào trong dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (356mg).

MS: $[M+H]^+$ 234,2.

C) Axit 2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7- carboxylic

Dung dịch metyl 2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazol[1,2-b]pyridazin-7-carboxylat (356mg) trong metanol (15ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M

trong nước (1,5ml), tiếp theo khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch natri hydroxit 8M trong nước (0,76ml), tiếp theo khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tạo ra ở 0°C để trung hòa, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (254mg).

MS: $[M+H]^+$ 220,2.

D) N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure

Dung dịch axit 2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-carboxylic (80mg) và triethylamin (0,15ml) trong toluen (10ml) được bổ sung diphenylphosphoryl azit (0,09ml). Sau khi hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 40 phút, 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-amin (71mg) thu được trong ví dụ tham khảo 3 được bổ sung, tiếp theo khuấy trộn ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan), và tạo huyền phù trong và rửa bằng etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (83mg).

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,49 (6H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,38 (3H, s), 3,48 (1H, quin, $J = 6,9\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 8,12-8,16 (2H, m), 8,46 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,49 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,82 (1H, s), 9,73 (1H, brs).

MS: $[M+H]^+$ 412,2.

Các hợp chất dưới đây của các ví dụ từ 10 đến 270 được tổng hợp theo cùng một cách.

Bảng 1-1

Ví dụ số		Muối	MS
1	(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		427,0
2	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		491,1
3	(S)-N-(4-(1-metoxyletyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		473,0
4	(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		428,1
5	(S)-N-(5-xyano-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		418,1
6	(S)-N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		461,9
7	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(2-metoxylepropan-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		442,1
8	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		429,0
9	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		412,0
10	(R)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure	HCl	427,1
11	(R)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure	H ₂ SO ₄	427,1
12	(S)-N-(6-clo-4(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure	HCl	493,1
13	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyletyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure	0,5H ₂ SO ₄	493,1
14	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		427,1

Bảng 1-2

15	(R)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		427,0
16	N-(5-xyanopyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		350,1
17	N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		462,0
18	(R)-N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		461,9
19	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		428,0
20	(R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		428,2
21	(S)-N-(5-clo-6-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		442,2
22	(S)-N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		475,9
23	(S)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		442,2
24	(S)-N-(5-clo-6-(1,3-oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		428,1
25	(S)-N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		441,1
26	(S)-N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(1,3-oxazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		462,2
27	(S)-N-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		408,1
28	(S)-N-(6-(diflometoxy)-5-metylpyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxyletyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		407,1

Bảng 1-3

29	(S)-N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		442,1
30	(S)-N-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		476,2
31	(S)-N-(5-(diflometyl)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		444,2
32	(S)-N-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-[6-(4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]ure		506,3
33	(S)-N-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		476,2
34	(S)-N-[6-(4-(diflometyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		512,2
35	(S)-N-(5-brom-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		471,1
36	(S)-N-[5-clo-6-(4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		472,2
37	(S)-N-(5-clo-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		442,1
38	(S)-N-(6-(diflometoxy)-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		443,1
39	(S)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		418,9
40	(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)-2-metylpyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		441,1
41	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		381,0
42	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		491,0

Bảng 1-4

43	(R)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		491,1
44	(R)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure	HCl	493,1
45	(R)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure	0,5H ₂ SO ₄	493,1
46	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		427,1
47	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		459,1
48	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		459,1
49	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		459,1
50	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		448,1
51	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)ure		421,9
52	N-(5-clo-6-(2-metoxetox)pyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		465,9
53	N-(6-(azetidin-1-yl)-5-clopyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		447,0
54	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(2-oxopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)ure		474,9
55	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		443,0
56	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		411,0

Bảng 1-5

57	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)ure		406,0
58	N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-xyano-5-metylpyridin-4-yl)ure		397,2
59	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		456,0
60	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		458,1

61	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		458,1
62	N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		507,1
63	(R)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		507,1
64	(R)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		473,1
65	(R)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)-2-metylpyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		472,0
66	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		507,2
67	(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)-2-metylpyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		472,1
68	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		473,2
69	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(1,3-oxazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		493,1
70	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		439,1

Bảng 1-6

71	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)ure		473,1
72	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(1,3-oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		459,1
73	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)ure		473,1
74	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(diflometoxy)-5-metylpyridin-3-yl)ure		438,1
75	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-xyano-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)ure		449,1
76	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		507,2
77	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxyetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-{6-(4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl}ure		537,2

78	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		507,2
79	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-(diflometyl)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		475,1
80	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(4-(diflometyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		543,2
81	(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(diflometoxy)-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)ure		474,1
82	(S)-N-(5-brom-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		502,1
83	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		439,1
84	N-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		473,1

Bảng 1-7

85	(R)-N-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		472,9
86	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		438,1
87	N-(2-xyano-5-metylpyridin-4-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		377,2
88	(R)-N-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		487,2
89	(R)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)-2-metylpyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		452,1
90	(R)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		453,2
91	(R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		439,2
92	(R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure	HCl	439,2
93	(S)-N-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		487,2
94	(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)-2-metylpyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		452,2

95	(S)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		453,2
96	(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		439,2
97	(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)ure	HCl	439,2
98	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		353,9

Bảng 1-8

99	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure	HCOO H	464,1
100	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure	HCOO H	430,0
101	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure	HCOO H	421,1
102	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure	HCOO H	357,0
103	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure	HCOO H	400,0
104	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3,4-dixyanophenyl)ure		378,1
105	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-metoxypyridin-3-yl)ure		384,0
106	N-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		395,1
107	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3-(diflometoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		398,0
108	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)ure		368,0
109	N-(5-clo-6-xyanopyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		388,0
110	N-(8-cloimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		404,0
111	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		422,0
112	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		422,0

Bảng 1-9

113	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		382,0
114	N-(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		366,0
115	N-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(1-(diflometyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)ure		384,0
116	N-(2-Metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		446,0
117	N-(6-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		413,1
118	N-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		459,1
119	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		410,9
120	N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		404,2
121	N-(3-clo-4-metoxypheyl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		374,1
122	N-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ure		379,2
123	N-(3-clo-4-(triflometoxy)pheyl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		427,9
124	N-(3-clo-4-(diflometoxy)pheyl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		409,9
125	N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		425,0
126	N-(3-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pheyl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		411,0

Bảng 1-10

127	N-(5-xyano-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		402,0
128	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3,4-dixyanophenyl)ure		394,0
129	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		370,0
130	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-metoxypyridin-3-yl)ure		400,0

131	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		437,1
132	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		415,9
133	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		447,9
134	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		479,9
135	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		479,9
136	N-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		479,9
137	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		444,9
138	N-(2-brom-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		414,0
139	N-(5-xyanopyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		414,1
140	N-(5-xyanopyridin-3-yl)-N'-(2-xyclopropyl-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		378,1

Bảng 1-11

141	N-(5-xyanopyridin-3-yl)-N'-(2-metox-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		366,0
142	N-(2-xyano-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		361,1
143	N-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-(triflometyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		445,1
144	N-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-N'-(2-(diflometyl)-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		427,2
145	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-(diflometyl)-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		464,1
146	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-(diflometyl)-8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		464,1
147	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(3-flo-8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		445,1

148	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(3-flo-8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		445,1
149	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(3-flo-8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		445,1
150	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(2-metoxipropan-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		441,1
151	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		413,9
152	N-(8-(1-metoxetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		447,9
153	N-(8-(2-clophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2,4-diflophenyl)ure		400,1
154	N-(8-(2-clophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2,4-diflophenyl)ure	HCl	400,1

Bảng 1-12

155	N-(3-clo-8-(2-clophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2,4-diflophenyl)ure		434,0
156	N-(2-clo-8-(dimetylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		355,0
157	N-(2-clo-8-xyclopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		351,9
158	N-(2-clo-8-etylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		339,9
159	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		367,9
160	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-clo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)ure		444,0
161	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		444,0
162	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		478,1
163	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		478,1
164	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		414,0
165	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		373,1

166	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		435,0
167	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		435,1
168	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		435,1

Bảng 1-13

169	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3-(diflometoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		412,1
170	N-(8-(butan-2-yl)-2-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		380,1
171	N-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		408,0
172	N-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		411,1
173	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		483,0
174	N-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		518,1
175	N-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		475,1
176	N-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		447,0
177	N-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		454,0
178	N-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(3-(diflometoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		452,0
179	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		484,0
180	N-(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(2-clo-8-(1,1,1-triflopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		419,9
181	N-(2-clo-8-(1-hydroxyetyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2,4-diflophenyl)ure		368,0
182	N-(2-clo-8-(1-metoxypopropan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure	HCOO H	384,0

Bảng 1-14

183	N-(2-clo-8-(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure	HCOO H	428,1
184	N-(2-clo-8-(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-xyano-6-metoxypyridin-3-yl)ure		458,0
185	N-(2-clo-8-(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)ure		466,9
186	N-(1-Metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure		366,0
187	N-(6-metoxy-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		425,1
188	N-(6-metoxy-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		489,1
189	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(6-metoxy-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		455,1
190	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(6-metoxy-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		454,0
191	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(6-metoxy-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		446,2
192	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-(triflometyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		490,1
193	N-(4-(1-metoxetyl)-6-(triflometyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		525,1
194	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-(triflometyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		491,1
195	N-(4-(1-metoxetyl)-6-(triflometyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		461,1
196	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-(triflometyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		482,1

Bảng 1-15

197	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-(triflometyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		484,1
198	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-6-(triflometyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		484,1

199	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		424,1
200	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		425,1
201	N-(4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		459,2
202	N-(6-clo-4-(1-etoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		506,8
203	N-(6-(diflometyl)-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		509,2
204	N-(6-etyl-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		487,2
205	N-(6-etyl-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		487,2
206	N-(6-clo-4-(2-metoxypropan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		507,2
207	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		476,9
208	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(3-(1,1-difloetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)ure		409,2
209	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		427,1
210	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-(diflometyl)-6-metoxypyridin-3-yl)ure		422,1

Bảng 1-16

211	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(1-(propan-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)ure		441,1
212	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(3,3-difloxyhexyl)ure		383,2
213	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(3-(triflometyl)xylohexyl)ure		415,1
214	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		443,1
215	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ure		409,9
216	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-xyanopyridin-4-yl)ure		366,9

217	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		441,9
218	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		409,9
219	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		439,9
220	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-xyanopyridin-3-yl)ure		366,9
221	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(2,2,2-trifloetoxo)pyridin-3-yl)ure		473,8
222	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)ure		390,1
223	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-(diflometoxo)pyridin-4-yl)ure		408,1
224	N-(5-clo-6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		426,1

Bảng 1-17

225	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-xyano-5-metylpyridin-4-yl)ure		380,9
226	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-xyano-6-metylpyridin-4-yl)ure		380,9
227	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-xyano-3-metylpyridin-4-yl)ure		380,9
228	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-metyl-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ure		424,1
229	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		424,0
230	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(1H-tetrazol-5-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		477,9
231	N-(5-brom-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-N'-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		487,7
232	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ure		427,9
233	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ure		443,9
234	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		490,9
235	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)ure		453,9

236	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		491,9
237	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'(6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		491,9
238	N-(5-clo-6-(diflometoxy)-2-metylpyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		454,1

Bảng 1-18

239	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		457,1
240	N-(6-clo-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2-metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		438,1
241	N-(4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		443,2
242	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		409,1
243	N-(6-metyl-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		456,9
244	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(6-metyl-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		422,9
245	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(6-metyl-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		422,0
246	N-(2-xyano-5-metylpyridin-4-yl)-N'-(6-metyl-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		361,1
247	N-(6-(2,2-difloetoxo)-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		522,9
248	N-(6-(diflometoxo)-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		508,9
249	N-(6-(metoxymetyl)-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		487,1
250	N-(6-(((4-metoxoxyphenyl)metoxo)metyl)-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		593,2
251	N-(6-(hydroxymetyl)-4-(propan-2-yl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		473,2
252	N-(4-(2-clophenyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(2,4-diflophenyl)ure		411,1

Bảng 1-19

253	N-(2-clo-8-(2-clophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2,4-diflophenyl)ure		434,0
254	N-(4-(2-clophenyl)-1,6-naphtyridin-3-yl)-N'-(2,4-diflophenyl)ure		411,1
255	N-(5-metoxý-4-(1-metoxýetyl)-1,6-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		487,1
256	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(5-metoxý-4-(1-metoxýetyl)-1,6-naphtyridin-3-yl)ure		453,1
257	N-(5-xyanopyridin-3-yl)-N'-(5-metoxý-4-(1-metoxýetyl)-1,6-naphtyridin-3-yl)ure		377,1
258	N-(5-clo-4-(1-metoxýetyl)-1,6-naphtyridin-3-yl)-N'-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)ure		457,0
259	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(5-metyl-4-(propan-2-yl)-1,6-naphtyridin-3-yl)ure		422,2
260	N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxýetyl)-5-metyl-1,6-naphtyridin-3-yl)ure		438,1
261	N-(4-(1-metoxýetyl)-5-metyl-1,6-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		473,2
262	N-(4-(1-metoxýetyl)-5-metyl-1,6-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		473,2
263	N-(4-(1-metoxýetyl)-5-metyl-1,6-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		473,2
264	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxýetyl)-5-metyl-1,6-naphtyridin-3-yl)ure		439,1
265	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxýetyl)-5-metyl-1,6-naphtyridin-3-yl)ure		439,1
266	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxýetyl)-5-metyl-1,6-naphtyridin-3-yl)ure		439,1

Bảng 1-20

267	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxýetyl)-5-metyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphtyridin-3-yl)ure		455,2
-----	---	--	-------

268	N-(4-(1-metoxyletyl)-5-metyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		489,2
269	N-(4-(1-metoxyletyl)-5-metyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure		489,2
270	N-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-N'-(4-(1-metoxyletyl)-6-metyl-5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphtyridin-3-yl)ure		418,0

Ví dụ bào chế 1 (bào chế viên nang)

1) Hợp chất của ví dụ 1	30mg
2) Xenluloza dạng bột mịn	10mg
3) Lactoza	19mg
4) Magie stearat	1mg
Tổng	60mg

1), 2), 3) và 4) được trộn và nạp vào trong nang gelatin.

Ví dụ bào chế 2 (sản xuất viên nén)

1) Hợp chất của ví dụ 1	30g
2) Lactoza	50g
3) Tinh bột ngô	15g
4) Carboxymetyl xenluloza canxi	44g
5) Magie stearat	1g
Tổng của 1000 viên nén	140g

Toàn bộ lượng của các thành phần 1), 2) và 3), và 30g của thành phần 4) được nhào trộn với nước và làm khô trong chân không, tiếp theo tạo hạt. 14g của thành phần 4) và 1g của thành phần 5) được trộn với bột đã được định cỡ hạt này, tiếp theo tạo viên nén bằng máy dập viên. Theo cách này, thu được 1000 viên nén, mỗi viên nén chứa 30mg hợp chất của ví dụ 1.

Ví dụ thử nghiệm 1

Điều chế protein MALT1 người tái tổ hợp

HCl có độ pH=8,0, 300mM NaCl, 5mM DTT, 5U/ml benzonaza, 20mM imidazol, 10% glyxerol và 0,1% NP-40, việc siêu âm được thực hiện bằng cách sử dụng Sonifier (Branson). Chất lỏng đã nghiền này được ly tâm ($15300 \times G$, 30 phút, TOMY MX-301), và phần nổi lên trên thu được được cho đi qua và hấp thụ trên cột Ni-NTA Superflow (QIAGEN) đã được làm cân bằng trước bằng 50mM Tris-HCl có độ pH=8,0, 300mM NaCl, 5mM DTT và 10% glyxerol, tiếp theo rửa giải trong chất đệm chứa 50mM Tris-HCl có độ pH=8,0, 300mM NaCl, 5mM DTT, 10% glyxerol và 250mM imidazol. Hơn nữa, quá trình lọc gel được thực hiện trên cột Superdex 200 pg đã được làm cân bằng trước bằng dung dịch đệm chứa 50mM Tris-HCl có độ pH=8,0, 150mM NaCl, 5mM DTT và 10% glyxerol để thu hồi phân đoạn đích, và các lượng bằng nhau của 50mM Tris-HCl có độ pH=8,0, 150mM NaCl, 5mM DTT và 90% glyxerol được bổ sung để tạo ra protein MALT1 người đã được tinh chế. Protein điều chế được được bảo quản ở -30°C, và phần cô protein này được đo bằng bộ kit thử nghiệm protein BCA Protein Assay Kit (PIERCE) bằng cách sử dụng BSA làm chuẩn.

Đo hoạt tính ức chế enzym MALT1

Đĩa trồng 384 lỗ (Greiner) được bổ sung 2 μ l dung dịch hợp chất được làm loãng bằng chất đệm thử nghiệm ((20mM HEPES (Dojin Laboratories), 10mM KCl (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1,5mM MgCl₂ (Sigma-Aldrich), 1mM EDTA (pH=8,0) (Nippon Gene Co., Ltd.), 0,01% Triton X-100 (Sigma-Aldrich) và 1mM DTT (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)). Sau đó, 2 μ l dung dịch enzym MALT1 người tái tổ hợp đã tinh chế được bổ sung, tiếp theo ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung 2 μ l dung dịch cơ chất (75 μ M Ac-LRSR-AFC (SM Biochemicals), 20mM HEPES (Dojin Laboratories), 10mM KCl (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1,5mM MgCl₂ (Sigma-Aldrich), 1mM EDTA (pH=8,0) (Nippon Gene Co., Ltd.), 0,01% Triton X-100 (Sigma-Aldrich) và 1mM DTT (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)), tiếp theo ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các giá trị phát huỳnh quang ở bước sóng kích thích 400nm và bước sóng phát xạ 485nm ngay sau khi bổ sung cơ chất và

Trên gen MALT1 người, phản ứng chuỗi polymeraza (polymerase chain reaction, PCR) được thực hiện bằng cách sử dụng GC-030-D09 (pENTR221/MALT1, GeneCopoeia) làm khuôn với các đoạn mỗi có enzym giới hạn BamH I ở đầu tận cùng N và enzym giới hạn Not I ở đầu tận cùng C để tạo ra dime MALT1 người (340-789aa). Trên gen khóa leuxin của nấm men GCN4, PCR được thực hiện bằng cách sử dụng nấm men DNA làm khuôn với các đoạn mỗi có enzym giới hạn Nde I ở đầu tận cùng N, và trình tự liên kết (GGAAGTGGCTCAGGTAGC (SEQ ID NO: 1)) và enzym giới hạn BamH I ở đầu tận cùng C để tạo ra nấm men GCN4 (251-281aa). Cả hai mảnh thu được được xử lý bằng các enzym giới hạn, và được xen vào giữa Nde I và Not I của vector pET28a (Novagen) để tạo ra vector biểu hiện protein MALT1 người tái tổ hợp pET28a/His-LZ-hMALT1v1 (340-789)-His.

Protein MALT1 người tái tổ hợp được điều chế bằng biến đổi plasmit biểu hiện được điều chế như ở trên với ECOS Competent E. coli BL21 (DE3) (Nippon Gene Co., Ltd.). Escherichia coli thu được bằng cách biến đổi được cấy vào trong 300ml môi trường LB (1% trypton, 0,5% dịch chiết nấm men, 0,5% natri clorua, 0,01% ampicillin) và được nuôi cấy ở 30°C trong 16 giờ. Dung dịch nuôi cấy thu được được cấy ghép vào bình nuôi cấy chứa 6l môi trường lên men chính (0,3% kali dihydro phosphat, 0,6% dinatri hydro phosphat, 0,1% amoni clorua, 0,05% natri clorua, 0,024% magie sulfat, 0,01% chất chống tạo bọt PE-L, 1,5% sorbitol, 1,5% axit casamino, 0,5% dịch chiết nấm men và 0,01% ampicillin), và việc nuôi cấy được bắt đầu ở 37°C, tốc độ thông khí bằng 5l/phút, và tốc độ quay khi khuấy trộn bằng 400 vòng/phút (round per minute, rpm). Khi độ đục của dung dịch nuôi cấy đạt khoảng 500 đơn vị Klett, nhiệt độ nuôi cấy được giảm đến 16°C, và sau đó isopropyl- β -D-thiogalactopyranosit (IPTG) được bổ sung đến nồng độ cuối cùng bằng 0,1mM. Hơn nữa, việc nuôi cấy được thực hiện trong 16 giờ để gây ra sự biểu hiện của protein MALT1 người. Sau khi hoàn thành quá trình nuôi cấy, dung dịch nuôi cấy được ly tâm ở 5000rpm trong 10 phút. Sau khi tạo huyền phù Escherichia coli biểu hiện protein MALT1 người thu được trong dung dịch đệm chứa 50mM Tris-

sau phản ứng enzym được đo bằng bộ đọc đĩa Envision (PerkinElmer), và các giá trị phát huỳnh quang gia tăng bởi phản ứng enzym được sử dụng để tính mức ức chế (%). Mức ức chế (%) được tính theo giá trị khi không bổ sung enzym là 100% và giá trị khi không bổ sung hợp chất là 0%.

Các kết quả đo hoạt tính ức chế enzym MALT1 được thể hiện dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ số	Mức ức chế enzym MALT1 (%) ở nồng độ hợp chất bằng 3 μ M
1	104
2	99
3	101
4	111
5	99
6	108
7	98
8	94
9	99
22	104
31	103
35	105
36	101
59	95
66	99
133	99
173	99
255	97
261	98
269	99
270	94

Từ các kết quả này, người ta đã chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế enzym MALT1.

Ví dụ thử nghiệm 2

Đo hoạt tính chất ức chế tăng trưởng bằng cách sử dụng các tế bào OCI-Ly3

Các tế bào OCI-Ly3 được gieo trong môi trường nuôi cấy tế bào IMDM (Fujifilm Wako Pure Chemical Corporation) chứa 20% huyết thanh bào thai bò (FCS (fetal calf serum), Thermo Fisher Scientific) và monothioglycerol (Fujifilm Wako Pure Chemical Corporation) để ở nồng độ $1,25 \times 10^3$ tế bào/lỗ trên đĩa 96 lỗ. Dung dịch Titer-

Glo tế bào (Promega) được bổ sung vào tế bào mà trong đó hợp chất thử nghiệm không được thêm vào, tiếp theo khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, giá trị phát quang được đo bằng thiết bị Envision (PerkinElmer) vào ngày gieo. Các tế bào mà trong đó hợp chất thử nghiệm đã được hòa tan trong dimethyl sulfoxit (Fujifilm Wako Pure Chemical Corporation) được bổ sung vào được để yên trong tủ ủ CO₂ (37°C) trong 6 ngày. Sau đó, giá trị phát quang được đo theo cùng một cách. Mức ức chế (%) của hợp chất thử nghiệm lên sự tăng trưởng tế bào OCI-Ly3 được tính bằng công thức sau đây.

Mức ức chế sự tăng trưởng tế bào (%) = $(1 - (\text{Giá trị phát quang vào ngày 6 của quá trình xử lý bằng hợp chất thử nghiệm} - \text{Giá trị phát quang trước khi xử lý bằng hợp chất thử nghiệm}) / (\text{Giá trị phát quang vào ngày 6 khi không bổ sung hợp chất} - \text{Giá trị phát quang trước khi xử lý bằng hợp chất})) \times 100$

Các kết quả đo của mức ức chế sự tăng trưởng tế bào được thể hiện dưới đây.

Bảng 3

Ví dụ số	Mức ức chế sự tăng trưởng tế bào (%) ở nồng độ hợp chất bằng 3 μ M
1	96
2	97
3	99
4	97
5	93
6	99
7	95
9	99
22	102
31	96
35	95
36	96
59	98
66	100
133	98
173	85
255	99
261	88
269	95
270	40

Từ các kết quả này, người ta đã chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế ức chế sự tăng trưởng tế bào.

Ví dụ thử nghiệm 3

Hiệu quả kháng u trên mô hình bệnh ung thư mang tế bào OCI-Ly3

Các tế bào u limphô tế bào B tế bào lớn rải rác OCI-Ly3 ở người (DSMZ, German Collection of Microorganisms and Cell Cultures) được tạo huyền phù trong dung dịch Matrigel (BD Biosciences) : HBSS (Thermo Fisher Scientific) = 1 : 1, và 1×10^7 tế bào được cấy ghép dưới da vào trong bụng của chuột nhắt cái NOG (CLEA Japan, Inc.). Đường kính khối u của khối u đã được ghép vào được đo, và thể tích khối u được tính bằng công thức sau đây.

$$\text{Thể tích khối u} = \text{trục chính} \times \text{trục phụ} \times \text{trục phụ} \times (1/2)$$

Các cá thể với khối u đã được ghép có thể tích khối u bằng khoảng 120mm³ được chọn, và 6 động vật trên mỗi nhóm được sử dụng trong thử nghiệm này. Huyền phù của hợp chất thử nghiệm trong dung dịch 0,5% metylxenluloza (Fujifilm Wako Pure Chemical Corporation) được sử dụng qua đường miệng ở liều lượng bằng 10mg/kg (10ml/kg) hai lần trong 3 tuần. Thể tích khối u được đo vào ngày trước khi bắt đầu sử dụng và mỗi 3 đến 4 ngày theo thời gian, và đường kính khối u được đo cuối cùng vào ngày sau khi kết thúc sử dụng trong 21 ngày để tính thể tích khối u. Sự tăng trưởng khối u của nhóm được sử dụng hợp chất thử nghiệm so với nhóm đối chứng được tính bằng công thức sau đây dưới dạng tỷ lệ tăng thể tích khối u trung bình T/C.

$$T/C = ((\text{Thể tích khối u sau thời điểm kết thúc sử dụng đối với nhóm được sử dụng hợp chất thử nghiệm} - \text{Thể tích khối u vào ngày trước khi bắt đầu sử dụng đối với nhóm được sử dụng hợp chất thử nghiệm}) / (\text{Thể tích khối u sau thời điểm kết thúc sử dụng đối với nhóm đối chứng} - \text{Thể tích khối u vào ngày trước khi bắt đầu sử dụng đối với nhóm đối chứng})) \times 100$$

T/C của hợp chất thử nghiệm được thể hiện dưới đây.

Bảng 4

Ví dụ số	Liều lượng (mg/kg)	T/C (%)
1	10	13,4
2	10	2,0
3	10	38,7
4	10	43,3

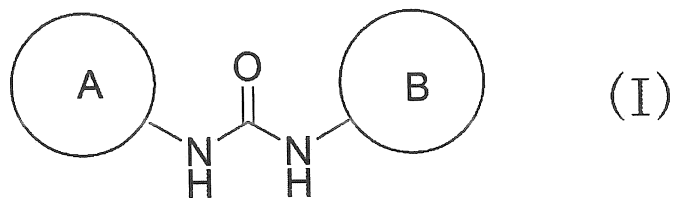
Từ các kết quả này, người ta đã chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả kháng u ở các mô hình cấy ghép dưới da bằng các tế bào u limphô tế bào B tế bào lớn rải rác OCI-Ly3 ở người.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng ức chế MALT1 và được mong đợi là có thể được sử dụng làm thuốc dự phòng hoặc điều trị bệnh ung thư v.v..

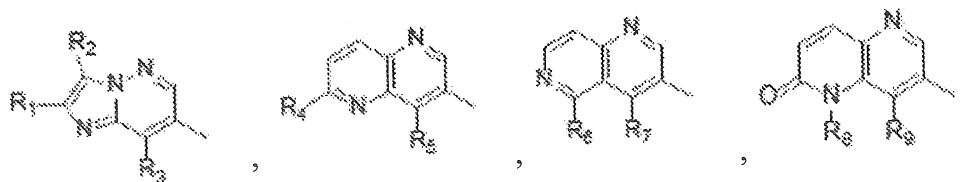
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I):

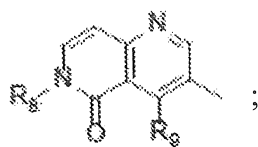


(trong đó:

A là:



hoặc



R_1 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen, 3) nhóm xyano, 4) nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, 5) nhóm C_{1-3} alkoxy, 6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl, hoặc 7) nhóm phenyl;

R_2 là 1) nguyên tử hydro hoặc 2) nguyên tử halogen;

R_3 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkoxy, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen, 2) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkyl và nguyên tử halogen, 3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl, 4) nhóm amin được thế hai lần bằng nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc 5) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen;

R_4 và R_6 là 1) nguyên tử hydro, 2) nguyên tử halogen, 3) nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm hydroxyl, b) nhóm C_{1-3} alkoxy

có thể được thế bằng nhóm 4-metoxyphenyl và c) nguyên tử halogen, hoặc 4) nhóm C_{1-3} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen;

R_5 , R_7 và R_9 là 1) nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy hoặc 2) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen;

R_8 là nhóm C_{1-3} alkyl; và

B là:

1) nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen, b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, và d) nhóm triazolyl,

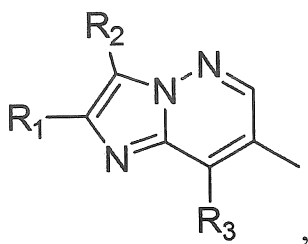
2) nhóm C_{3-6} xycloalkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen và b) nguyên tử halogen,

3) nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen, b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, d) nhóm C_{1-3} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy, e) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl, f) nhóm imidazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl, g) nhóm triazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-3} alkoxy và nguyên tử halogen, h) nhóm azetidiny, i) nhóm pyrrolidonyl, j) nhóm tetrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkyl, k) nhóm pyrimidinyl, và l) nhóm oxazolyl,

4) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, b) nhóm C_{1-3} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, c) nhóm xyano, và d) nguyên tử halogen, hoặc

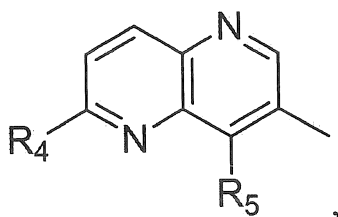
5) nhóm imidazopyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen) hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là:



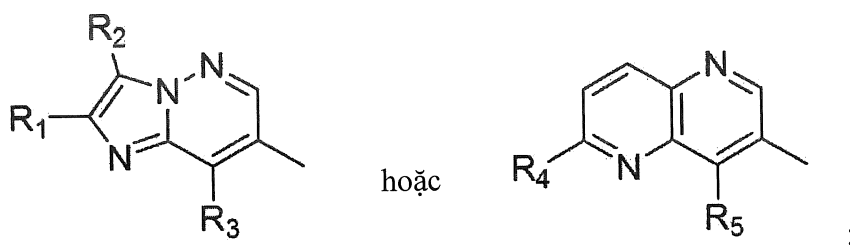
hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là:



hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là:



R_1 là 1) nguyên tử halogen hoặc 2) nhóm C_{1-3} alkyl;

R_2 là nguyên tử hydro;

R_3 là nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy;

R_4 là 1) nguyên tử halogen hoặc 2) nhóm C_{1-3} alkyl;

R_5 là nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-3} alkoxy; và

B là nhóm pyridyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ a) nguyên tử halogen, b) nhóm xyano, c) nhóm C_{1-3} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, d) nhóm C_{1-3} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, và e) nhóm triazolyl,

hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

(S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

(S)-N-(4-(1-metoxetyl)-6-metyl-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(5-xyano-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

(S)-N-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(8-(2-metoxipropan-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(2-clo-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure, hoặc

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-N'-(2-metyl-8-(propan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-N-(5-clo-6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-N'-(8-(1-metoxetyl)-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)ure,

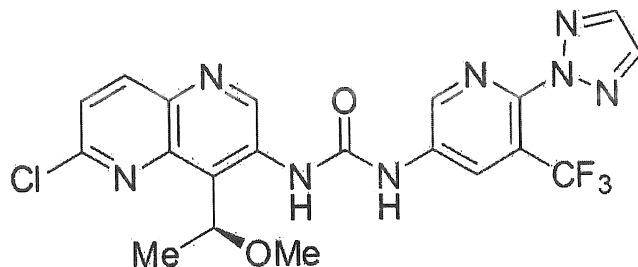
hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure,

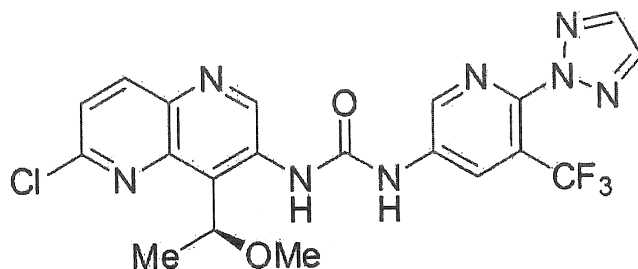
hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

8. (S)-N-(6-clo-4-(1-metoxetyl)-1,5-naphtyridin-3-yl)-N'-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure, hoặc muối của nó.

9. Hợp chất có công thức cấu tạo dưới đây:



10. Muối của hợp chất có công thức cấu tạo dưới đây:



11. Thuốc bao gồm hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, hoặc đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

1/1

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited
<120> HỢP CHẤT DỊ VÒNG VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY
<130> 092968
<150> JP2018-222530
<151> 2018-11-28
<160> 1
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết
<400> 1
ggaagtggct caggtagc

18