



(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) 
1-0019882

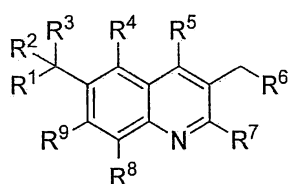
(51)⁷ **C07D 401/14, A61K 31/4709, A61P 29/00, C07D 401/06, 409/14, 413/14, 417/14**

(13) **B**

-
- | | | | |
|------|---|------|--------------------------|
| (21) | 1-2015-01154 | (22) | 15.10.2013 |
| (86) | PCT/US2013/065013 15.10.2013 | (87) | WO2014/062658 24.04.2014 |
| (30) | 61/714,419 16.10.2012 US | | |
| | 61/725,528 13.11.2012 US | | |
| | 61/782,257 14.03.2013 US | | |
| (45) | 25.10.2018 367 | (43) | 25.09.2015 330 |
| (73) | JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium | | |
| (72) | LEONARD, Kristi, A. (US), BARBAY, Kent (US), EDWARDS, James P. (US),
KREUTTER, Kevin D. (US), KUMMER, David A. (US), MAHAROOF, Umar
(US), NISHIMURA, Rachel (US), URBANSKI, Maud (US), VENKATESAN,
Hariharan (US), WANG, Aihua (US), WOLIN, Ronald L. (US), WOODS, Craig R.
(US), PIERCE, Joan (US), GOLDBERG, Steven (US), FOURIE, Anne (US), XUE,
Xiaohua (US) | | |
| (74) | Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | | |
-

(54) **HỢP CHẤT QUINOLINYL CÓ LIÊN KẾT METYLEN ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ NHÂN MÔ CÔI LIÊN QUAN ĐẾN AXIT RETINOIC GAMA T, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM**

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



Công thức I

trong đó:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, và R⁹ có ý nghĩa như được xác định trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất nêu trên và quy trình bào chế dược phẩm này. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất này với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để dùng trong phương pháp điều biến hoạt tính thụ thể nhân mô côi liên quan đến axit retinoic gamma t (ROR γ t - Retinoic acid-related orphan nuclear receptor gamma t) ở động vật có vú.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin được thể, mà là chất điều biến của thụ thể nhân ROR γ t (ROR γ t- Retinoic acid-related orphan nuclear receptor gamma t), được phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chất điều biến ROR γ t có tác dụng phòng ngừa, điều trị hoặc làm thuyên giảm hội chứng viêm, rối loạn hoặc bệnh qua trung gian ROR γ t.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể nhân mô côi liên quan đến axit retinoic gama t (Retinoic acid-related orphan nuclear receptor gamma t - ROR γ t) là thụ thể nhân, chỉ được biểu hiện trong các tế bào của hệ miễn dịch và là yếu tố phiên mã chính điều khiển quá trình biệt hóa tế bào Th17. Các tế bào Th17 là nhóm phụ của các tế bào CD4⁺ T, biểu hiện CCR6 trên bề mặt của chúng để làm trung gian cho sự di cư của chúng đến các vị trí viêm, và phụ thuộc vào sự kích thích IL-23, thông qua thụ thể IL-23 cho sự duy trì và mở rộng của chúng. Các tế bào Th17 tạo ra một số xytokin gây viêm bao gồm IL-17A, IL-17F, IL-21, và IL-22 (Korn, T., E.Bettelli, et al.(2009)."IL-17 and Th17 Cells." Annu Rev Immunol 27: 485-517.), các xytokin này kích thích các tế bào mô để tạo ra tám chemokin, xytokin và metaloproteaza gây viêm và thúc đẩy sự phục hồi của bạch cầu hạt (Kolls, J.K. and A.Linden (2004)."Interleukin-17 family members and inflammation." Immunity 21(4): 467-76; Stamp, L.K., M.J.James, et al.(2004)."Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis " Immunol Cell Biol 82(1): 1-9). Các tế bào Th17 đã cho thấy là quần thể gây bệnh chính trong một số mô hình viêm tự miễn, bao gồm bệnh viêm khớp do collagen gây ra (collagen-induced arthritis - CIA) và viêm não tủy tự miễn thực nghiệm (experimental autoimmune encephalomyelitis - EAE) (Dong, C.(2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." Nat Rev Immunol 6(4): 329-33; McKenzie, B.S., R.A.Kastelein, et al.(2006)."Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." Trends Immunol 27(1): 17-23.). Chuột thiếu hụt ROR γ t khỏe mạnh và sinh sản bình thường nhưng lại thể hiện sự biệt hóa tế bào Th16 giảm in vitro, quần thể tế bào

Th17 giảm đáng kể in vivo, và khả năng mắc phải EAE giảm (Ivanov, I., McKenzie, B.S., et al.(2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells." *Cell* 126(6): 1121-33.). Chuột thiếu hụt IL-23, một cytokin cần cho sự sống sót của tế bào Th17, không sản xuất được tế bào Th17 và kháng EAE, CIA, và bệnh viêm ruột (IBD) (Cua, D.J., J.Sherlock, et al.(2003). "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." *Nature* 421(6924): 744-8.; Langrish, C.L., Y.Chen, et al.(2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." *J Exp Med* 201(2): 233-40; Yen, D., J.Cheung, et al.(2006). "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis và promotes inflammation via IL-17 and IL-6." *J Clin Invest* 116(5): 1310-6.). Phù hợp với các phát hiện này, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng IL23 kìm hãm sự phát triển của chứng viêm giống bệnh vẩy nến ở mô hình bệnh ở chuột (Tonel, G., C.Conrad, et al."Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." *J Immunol* 185(10): 5688-91).

Ở người, đã có nhiều kết quả chứng minh cho vai trò của quá trình IL-23/Th17 trong quá trình sinh bệnh của các bệnh viêm. IL-17, một cytokin then chốt được tạo ra bởi các tế bào Th17, được biểu hiện ở mức cao trong nhiều bệnh dị ứng và tự miễn (Barczyk, A., W.Pierzchala, et al.(2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine." *Respir Med* 97(6): 726-33.; Fujino, S., A.Andoh, et al.(2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." *Gut* 52(1): 65-70.; Lock, C., G.Hermans, et al.(2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis." *Nat Med* 8(5): 500-8.; Krueger, J.G., S.Fretzin, et al."IL-17 is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis." *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9.). Hơn nữa, các nghiên cứu di truyền ở người đã cho thấy sự liên quan của hiện tượng đa hình trong các gen đối với thụ thể bề mặt tế bào Th17, IL-23R và CCR6, với khả năng mắc phải bệnh IBD, chứng đa xơ cứng (MS), viêm khớp dạng thấp (RA) và bệnh vẩy nến (Gazouli, M., I.Pachoula, et al."NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease." *World J Gastroenterol* 16(14): 1753-8. Nunez, C., B.Dema, et al.(2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" *Genes Immun* 9(4): 289-93.; Bowes, J. and

A.Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." *Discov Med* 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y.Okada, et al." A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." *Nat Genet* 42(6): 515-9.).

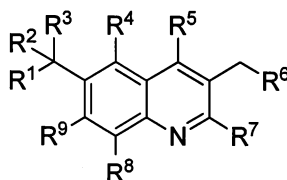
Ustekinumab (Stelara®), một kháng thể đơn dòng kháng p40 phong bế cả IL-12 và IL-23, được chấp nhận để điều trị cho người bệnh trưởng thành (18 tuổi hoặc lớn hơn) mắc bệnh vẩy nến dạng mảng mức độ vừa phải đến nặng, đây là những ứng cử viên được điều trị bằng liệu pháp ánh sáng hoặc liệu pháp tác động qua đường nội hấp. Hiện nay, các kháng thể đơn dòng chỉ hướng đích IL-23 để ức chế chọn lọc hơn nhóm phụ Th17, cũng là sự phát triển về mặt lâm sàng đối với việc điều trị bệnh vẩy nến (Garber K.(2011).“Psoriasis: from bed to benchandback” *Nat Biotech* 29, 563–566), còn nhắc đến vai trò quan trọng của quá trình Th17 được kích thích bởi IL-23 và ROR γ t trong bệnh này. Các kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng pha II gần đây chứng minh mạnh mẽ cho giả thuyết này, khi cả thụ thể kháng IL-17 và kháng thể trị liệu kháng IL-17 thể hiện mức hiệu quả cao ở bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến mạn tính (Papp, K.A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for Psoriasis." *N Engl J Med* 2012 366(13): 1181-9.; Leonardi, C., R.Matheson, et al."Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaquepsoriasis." *N Engl J Med* 366(13): 1190-9.). Ngoài ra, các kháng thể kháng IL-17 còn thể hiện các đáp ứng liên quan về mặt lâm sàng trong các thử nghiệm sớm ở bệnh RA và viêm màng mạch nhỏ (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F.(2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2, 5272.).

Tất cả các bằng chứng nêu trên đều chứng minh rằng sự ức chế quá trình Th17 bằng cách điều biến hoạt tính ROR γ t là chiến lược hiệu quả để điều trị các bệnh viêm qua trung gian miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất có hiệu quả trong việc điều trị bệnh viêm qua trung gian miễn dịch.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



Công thức I

trong đó:

R¹ là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, quinazolinyl, xinolinyl, benzothiazolyl, indazolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl hoặc quinolinyl; trong đó pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, quinazolinyl, xinolinyl, benzothiazolyl, indazolyl, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, quinolinyl, và pyrazolyl tùy ý được thế bằng C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, C(O)NH₂, C(O)NHC₍₁₋₂₎alkyl, C(O)N(C₍₁₋₂₎alkyl)₂, NHC(O)C₍₁₋₄₎alkyl, NHSO₂C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkyl, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, OC₍₁₋₄₎alkyl, N(C₍₁₋₄₎alkyl)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SC₍₁₋₄₎alkyl, OH, CO₂H, CO₂C₍₁₋₄₎alkyl, C(O)CF₃, SO₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHC₍₁₋₂₎alkyl, SO₂N(C₍₁₋₂₎alkyl)₂, C(O)NHSO₂CH₃, hoặc OCH₂OCH₃; và tùy ý được thế bằng hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, C₍₁₋₂₎alkyl, SCH₃, OC₍₁₋₂₎alkyl, CF₃, -CN, và F; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎alkyl, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, và C₍₁₋₂₎alkyl; và thiadiazolyl và oxadiazolyl này tùy ý được thế bằng C₍₁₋₂₎alkyl; và pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrimidinyl, pyridazyl, và pyrazinyl này tùy ý được thế bằng ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C(O)NHC₍₁₋₂₎alkyl, C(O)N(C₍₁₋₂₎alkyl)₂, NHC(O)C₍₁₋₄₎alkyl, NHSO₂C₍₁₋₄₎alkyl, C(O)CF₃, SO₂CF₃, SO₂NHC₍₁₋₂₎alkyl, SO₂N(C₍₁₋₂₎alkyl)₂, C(O)NHSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₄₎alkyl, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃ (bao gồm -(CH₂)₃OCH₃), SC₍₁₋₄₎alkyl, CF₃, F, Cl, và C₍₁₋₄₎alkyl;

R^2 là triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, azetidin-3-yl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $C_{(1-3)}$ alkyl-piperidinyl, thiazolyl, pyridazyl, pyrazinyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, hoặc imidazolyl; trong đó imidazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{(1-2)}$ alkyl, SCH_3 , $OC_{(1-2)}$ alkyl, CF_3 , -CN, F, và Cl; và pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrimidinyl, pyridazyl, và pyrazinyl này tùy ý được thế bằng ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, -CN, $OC_{(1-2)}$ alkyl, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F, Cl, hoặc $C_{(1-2)}$ alkyl; và triazolyl, thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl này tùy ý được thế bằng hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, -CN, $OC_{(1-2)}$ alkyl, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F, Cl, và $C_{(1-2)}$ alkyl; và thiadiazolyl và oxadiazolyl tùy ý được thế bằng $C_{(1-2)}$ alkyl; và pyrazolyl tùy ý được thế bằng ba nhóm CH_3 ;

R^3 là H, OH, OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H, hoặc F;

R^5 là H, Cl, -CN, CF_3 , $SC_{(1-4)}$ alkyl, $OC_{(1-4)}$ alkyl, OH, $C_{(1-4)}$ alkyl, $N(CH_3)OCH_3$, $NH(C_{(1-4)})alkyl$, $N(C_{(1-4)})alkyl)_2$, hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

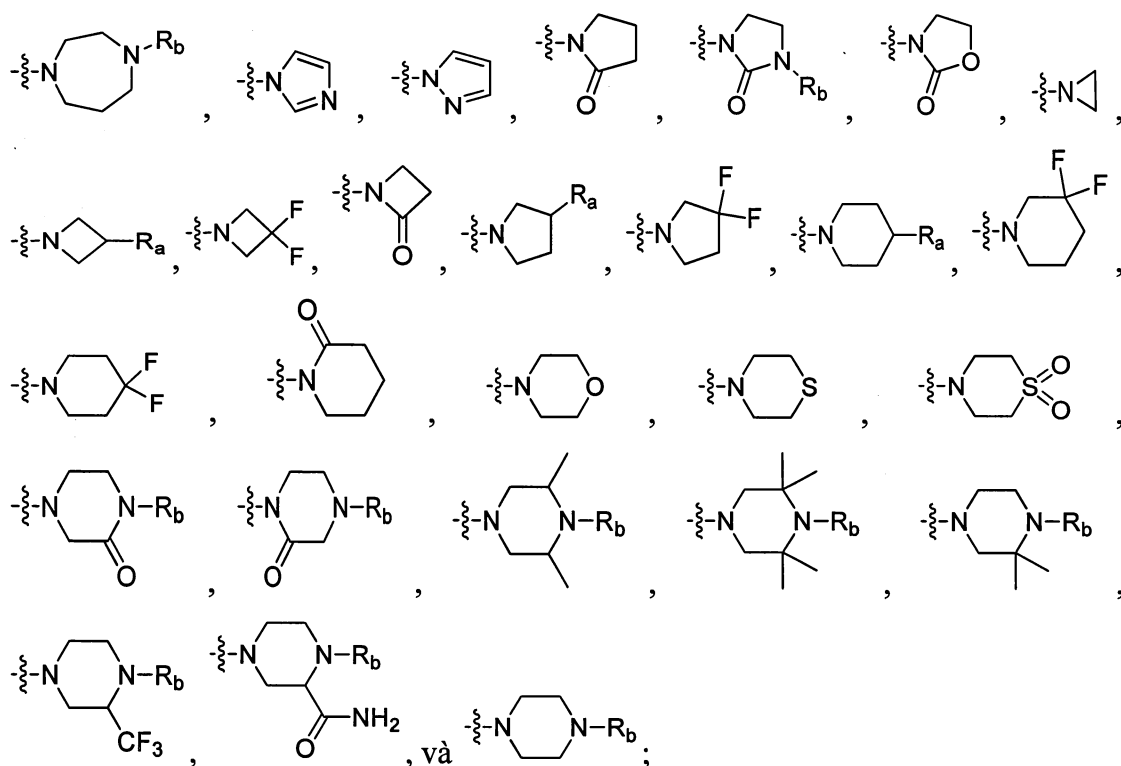
R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl này tùy ý được thế bằng Cl, F, CH_3 , SCH_3 , $OC_{(1-4)}$ alkyl, -CN, $CONH_2$, SO_2NH_2 , hoặc SO_2CH_3 ; và trong đó phenyl hoặc pyridyl này tùy ý được thế lên tới hai lần bằng OCF_3 , $SO_2C_{(1-4)}$ alkyl, CF_3 , CHF_2 , pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, $C_{(1-4)}$ alkyl, $C_{(3-4)}$ xycloalkyl, $OC_{(1-4)}$ alkyl, $N(CH_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, Cl, F, -CN, CO_2H , OH, CH_2OH , $NHCOC_{(1-2)}$ alkyl, $COC_{(1-2)}$ alkyl, SCH_3 , $CO_2C_{(1-4)}$ alkyl, NH_2 , $NHC_{(1-2)}$ alkyl, hoặc OCH_2CF_3 ; trong đó việc lựa chọn mỗi phần tử thế tùy ý là độc lập; và trong đó pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng CH_3 ;

R^7 là H, Cl, -CN, $C_{(1-4)}$ alkyl, $OC_{(1-4)}$ alkyl CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ alkyl, CF_3 , SCH_3 , $C_{(1-4)}$ alkyl NA^1A^2 (bao gồm $CH_2NA^1A^2$), $CH_2OC_{(2-3)}$ alkyl NA^1A^2 , NA^1A^2 , $C(O)NA^1A^2$, $CH_2NHC_{(2-3)}$ alkyl NA^1A^2 , $CH_2N(CH_3)C_{(2-3)}$ alkyl NA^1A^2 , $NHC_{(2-3)}$ alkyl NA^1A^2 ;

3)alkylNA¹A², N(CH₃)C₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₁₋₄₎alkyl, OCH₂-(1-methyl)-imidazol-2-yl, phenyl, thiophenyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó phenyl, thiophenyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, CH₃, CF₃, và OCH₃;

A¹ là H, hoặc C₍₁₋₄₎alkyl;

A² là H, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOC₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOH, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, hoặc OC₍₁₋₄₎alkyl; hoặc A¹ và A² có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H, OC₍₁₋₄₎alkyl, CH₂OH, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, CF₃, SO₂CH₃,
hoặc OH;

R₆ là H, CO₂C(CH₃)₃, C₍₁₋₄₎alkyl, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, SO₂C₍₁₋₄₎alkyl, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-xyclopropyl, phenyl, CH₂-phenyl, hoặc C₍₃₋₆₎xycloalkyl;

R⁸ là H, C₍₁₋₃₎alkyl (bao gồm CH₃), OC₍₁₋₃₎alkyl, (bao gồm OCH₃) CF₃, NH₂, NHCH₃, -CN, hoặc F;

R^9 là H, hoặc F;

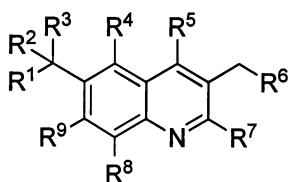
và muối được dùng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(4-metyl piperazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được loại trừ.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất nêu trên và chất mang được dùng; và quy trình bào chế được phẩm này bao gồm bước trộn hợp chất nêu trên với chất mang được dùng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I.



Công thức I

trong đó:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, quinazolinyl, xinolinyl, benzothiazolyl, indazolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl hoặc quinolinyl; trong đó pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, quinazolinyl, xinolinyl, benzothiazolyl, indazolyl, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, quinolinyl, và pyrazolyl tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{(1-2)}alkyl$, $C(O)N(C_{(1-2)}alkyl)_2$, $NHC(O)C_{(1-4)}alkyl$, $NHSO_2C_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$, OH , CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)CF_3$, SO_2CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $SO_2NHC_{(1-2)}alkyl$, $SO_2N(C_{(1-2)}alkyl)_2$, $C(O)NHSO_2CH_3$, hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , $C_{(1-2)}alkyl$, SCH_3 , $OC_{(1-2)}alkyl$, CF_3 , $-CN$, và F ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, và

thiazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và thiadiazolyl và oxadiazolyl này tùy ý được thế bằng $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrimidinyl, pyridazyl, và pyrazinyl tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, SO_2CF_3 , $\text{SO}_2\text{NHC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ (bao gồm $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$), $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$;

R^2 là triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, azetidin-3-yl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $\text{C}_{(1-3)}\text{alkyl}$ -piperidinyl, thiazolyl, pyridazyl, pyrazinyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, hoặc imidazolyl; trong đó imidazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$, SCH_3 , $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, CF_3 , $-\text{CN}$, F , và Cl ; và pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrimidinyl, pyridazyl, và pyrazinyl này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , hoặc $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và triazolyl, thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và thiadiazolyl và oxadiazolyl tùy ý được thế bằng $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến ba nhóm CH_3 ;

R^3 là H , OH , OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H , hoặc F ;

R^5 là H , Cl , $-\text{CN}$, CF_3 , $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, OH , $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})_2$, hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

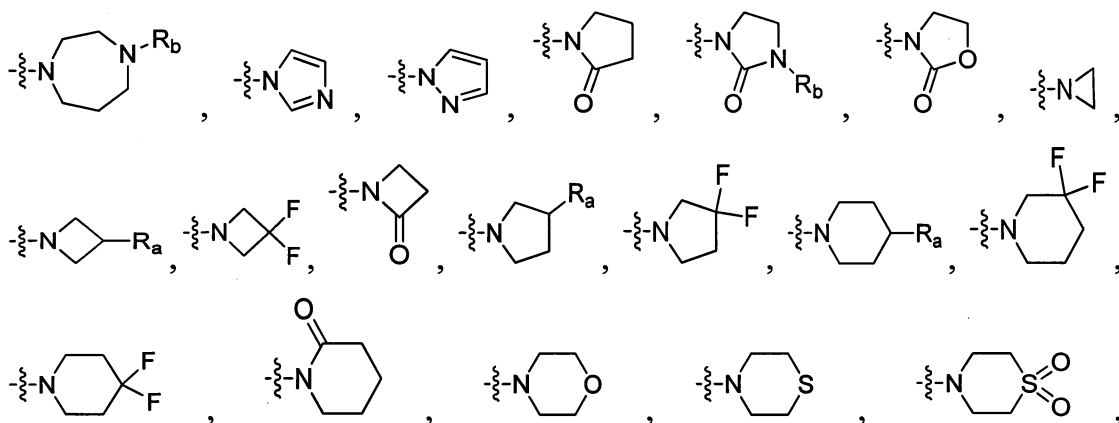
R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl này tùy ý được thế bằng Cl , F , CH_3 , SCH_3 , $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, CONH_2 , SO_2NH_2 , hoặc SO_2CH_3 ; và trong đó phenyl hoặc pyridyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng OCF_3 , $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$,

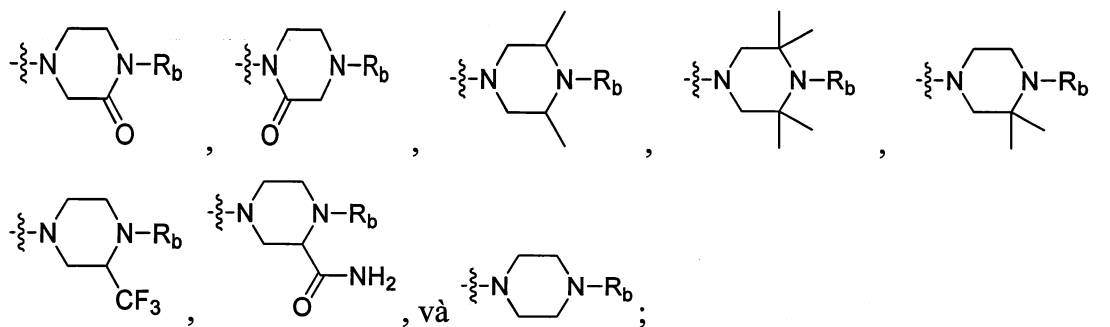
CF₃, CHF₂, pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₃₋₄₎cycloalkyl, OC₍₁₋₄₎alkyl, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOC₍₁₋₂₎alkyl, COC₍₁₋₂₎alkyl, SCH₃, CO₂C₍₁₋₄₎alkyl, NH₂, NHC₍₁₋₂₎alkyl, hoặc OCH₂CF₃; trong đó việc lựa chọn mỗi phần tử thế tùy ý là độc lập; và trong đó pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, và thiazolyl này tùy ý được thế bằng CH₃;

R⁷ là H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎alkyl, OC₍₁₋₄₎alkylCF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎alkyl, CF₃, SCH₃, C₍₁₋₄₎alkylNA¹A² (bao gồm CH₂NA¹A²), CH₂OC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², NA¹A², C(O)NA¹A², CH₂NHC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎alkylNA¹A², NHC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², N(CH₃)C₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₁₋₄₎alkyl, OCH₂-(1-metyl)-imidazol-2-yl, phenyl, thiophenyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó phenyl, thiophenyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, và pyrimidinyl này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, CH₃, CF₃, và OCH₃;

A¹ là H, hoặc C₍₁₋₄₎alkyl;

A² là H, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOC₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOH, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, hoặc OC₍₁₋₄₎alkyl; hoặc A¹ và A² có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:





R_a là H, $OC_{(1-4)}alkyl$, CH_2OH , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F , CF_3 , SO_2CH_3 , hoặc OH ;

R_b là H, $CO_2C(CH_3)_3$, $C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $SO_2C_{(1-4)}alkyl$, $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CF_3 , CH_2 -xyclopropyl, phenyl, CH_2 -phenyl, hoặc $C_{(3-6)}xycloalkyl$;

R^8 là H, $C_{(1-3)}alkyl$ (bao gồm CH_3), $OC_{(1-3)}alkyl$, (bao gồm OCH_3) CF_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $-CN$, hoặc F ;

R^9 là H, hoặc F ;

và muối được dùng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetil-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(4-metyl piperazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được loại trừ khỏi phương án này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinolinyl; trong đó piperidinyl, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc quinolinyl tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$, OH , CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}alkyl$, OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , $C_{(1-2)}alkyl$ (bao gồm CH_3), SCH_3 , $OC_{(1-4)}alkyl$.

$_2$ alkyl (bao gồm OCH_3), CF_3 , $-\text{CN}$, và F ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, và thiazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3); và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ (bao gồm $(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$), $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$;

R^2 là 1-metyl triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $\text{C}_{(1-3)}\text{alkyl}$ -piperidinyl (bao gồm N- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ -piperidinyl), thiazolyl, pyridazyl, pyrazinyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, hoặc 1- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ imidazolyl; trong đó 1- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ imidazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3), SCH_3 , $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, CF_3 , $-\text{CN}$, F , và Cl ; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm OCH_3), $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3); và thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3); và 1-metyl pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

R^3 là H , OH , OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H , hoặc F ;

R^5 là H , Cl , $-\text{CN}$, CF_3 , $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, OH , $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})_2$, hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

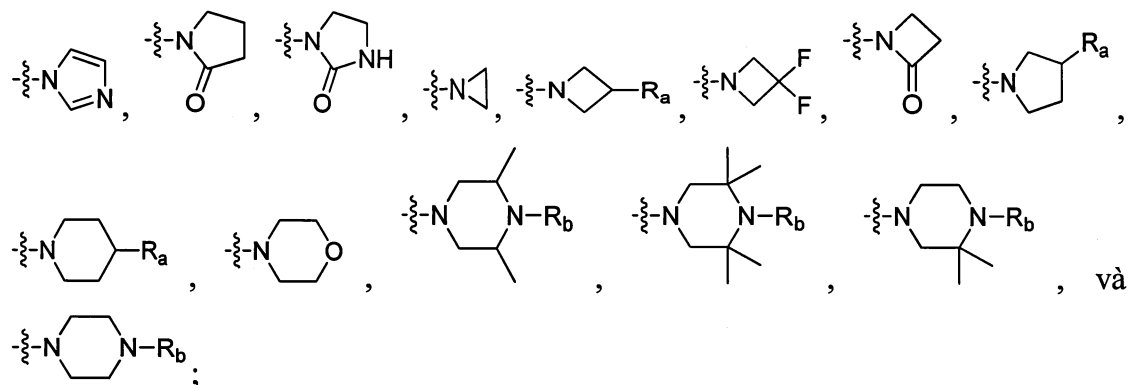
R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó phenyl hoặc pyridyl tùy ý được thế bằng OCF_3 , $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$ (bao gồm SO_2CH_3), CF_3 , CHF_2 , pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3), $\text{C}_{(3-4)}\text{xycloalkyl}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$ (bao gồm OCH_3), $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CONH_2 , CONHCH_3 ,

CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOC₍₁₋₂₎alkyl (bao gồm NHC(O)CH₃), COC₍₁₋₂₎alkyl (bao gồm COCH₃), hoặc SCH₃;

R⁷ là H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎alkyl, OC₍₁₋₄₎alkylCF₃, OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎alkyl, CF₃, SCH₃, CH₂NA¹A², CH₂OC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², NA¹A², C(O)NA¹A², N(CH₃)C₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₁₋₄₎alkyl, OCH₂-(1-metyl)-imidazol-2-yl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng một nhóm CH₃;

A¹ là H, hoặc C₍₁₋₄₎alkyl;

A² là H, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOC₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOH, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, hoặc OC₍₁₋₄₎alkyl; hoặc A¹ và A² có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H, OC₍₁₋₄₎alkyl, CH₂OH, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, hoặc OH;

R_b là H, CO₂C(CH₃)₃, C₍₁₋₄₎alkyl, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl (bao gồm C(O)CH₃), SO₂C₍₁₋₄₎alkyl, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-xyclopropyl, phenyl, CH₂-phenyl, hoặc C₍₃₋₆₎xycloalkyl;

R⁸ là H, CH₃, OCH₃, hoặc F;

R⁹ là H, hoặc F;

và muối được dụng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-

4-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được loại trừ khỏi phương án này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinoliny; trong đó piperidinyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, và pyrazolyl tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm $C(O)CH_3$), $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm CH_3 , và CH_2CH_3), CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm OCH_3), $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$ (bao gồm $N(CH_3)_2$), $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm SCH_3), OH , CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm $CO_2C(CH_3)_3$), OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

R^2 là 1-metyl triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $C_{(1-2)}alkyl$ -piperidinyl, thiazolyl, pyridazyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, hoặc 1- $C_{(1-2)}alkyl$ imidazolyl; trong đó 1- $C_{(1-2)}alkyl$ imidazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung, hoặc một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm SCH_3 , và Cl ; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, OCH_3 , CF_3 , Cl , và CH_3 ; và thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ; và 1-metyl pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

R^3 là H, OH, OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H, hoặc F;

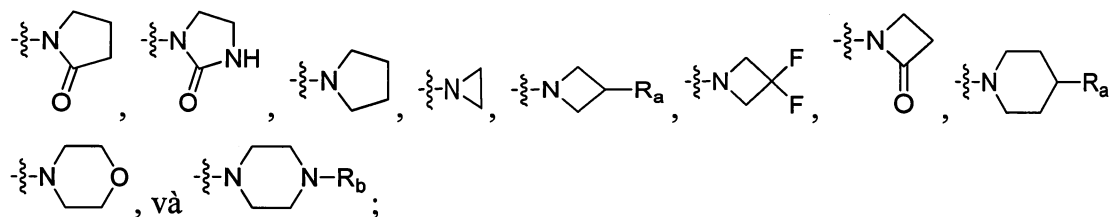
R^5 là H, Cl , $-CN$, CF_3 , $SC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm SCH_3), $OC_{(1-4)}alkyl$, (bao gồm $OC_{(1-3)}alkyl$) OH , $C_{(1-4)}alkyl$, $N(CH_3)OCH_3$, $NH(C_{(1-4)}alkyl)$ (bao gồm $NH(C_{(1-2)}alkyl)$), $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$, (bao gồm $N(C_{(1-2)}alkyl)_2$), hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó phenyl hoặc pyridyl này tùy ý được thế bằng OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, CH_3 , OCH_3 , $N(CH_3)_2$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, Cl , F , $-CN$, CO_2H , OH , CH_2OH , $NHCOCH_3$, hoặc $COCH_3$;

R^7 là H , Cl , $-CN$, $C_{(1-4)}alkyl$, $OC_{(1-4)}alkylCF_3$ (bao gồm OCH_2CF_3), $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm $OCH_2CH_2OCH_3$), CF_3 , SCH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NA^1A^2$ (bao gồm $C(O)NHCH_3$), $N(CH_3)C_{(2-4)}alkylNA^1A^2$ (bao gồm $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$), $OC_{(2-4)}alkylNA^1A^2$ (bao gồm $OCH_2CH_2NA^1A^2$), $OC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm $OC_{(1-3)}alkyl$), $OCH_2-(1-metyl)-imidazol-2-yl$, imidazolyl, furyl, pyrazolyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng một nhóm CH_3 ;

A^1 là H , hoặc $C_{(1-4)}alkyl$;

A^2 là H , $C_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkylOC_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkylOH$, $C(O)C_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm $C(O)C_{(1-2)}alkyl$), hoặc $OC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm OCH_3); hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H , F , $OC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm OCH_3), hoặc OH ;

R_b là $C_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm CH_3), $C(O)CH_3$, hoặc phenyl;

R^8 là H , CH_3 , OCH_3 , hoặc F ;

R^9 là H , hoặc F ;

và muối được dụng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất $N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit$ và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(4-metylpipezazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl) metanol được loại trừ khỏi phương án này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinolinyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, và pyrazolyl này tùy ý được thế bằng SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , Cl , F , $-CN$, OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, SCH_3 , OH , CO_2H , $CO_2C(CH_3)_3$, hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

R^2 là 1-metyl-1,2,3-triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazol-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyridazyl, pyrazin-2-yl, isoxazolyl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $C_{(1-2)}$ alkyl-piperidinyl, thiazol-5-yl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazol-5-yl, hoặc 1- $C_{(1-2)}$ alkyl imidazol-5-yl (bao gồm 1-etyl imidazol-5-yl và 1-metyl imidazol-5-yl); trong đó 1- $C_{(1-2)}$ alkyl imidazol-5-yl (bao gồm 1-metyl imidazol-5-yl) tùy ý được thế bằng lên đến nhóm CH_3 bổ sung, hoặc một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm SCH_3 , và Cl ; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)NH_2$, $-CN$, OCH_3 , CF_3 , Cl , và CH_3 ; và thiazol-5-yl, và isoxazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ; và 1-metyl pyrazol-4-yl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

R^3 là H , OH , OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H , hoặc F ;

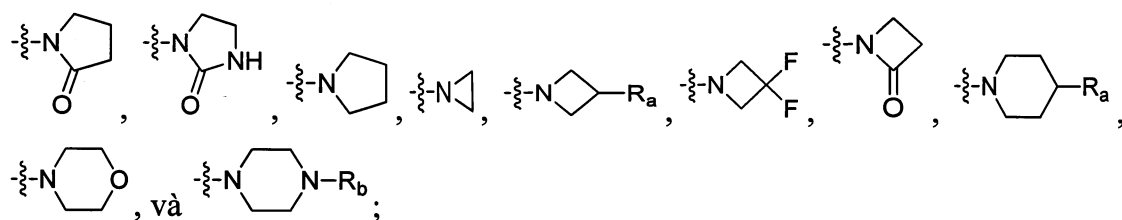
R^5 là H , Cl , $-CN$, CF_3 , SCH_3 , $OC_{(1-3)}$ alkyl (bao gồm OCH_3), OH , $C_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm CH_3), $N(CH_3)OCH_3$, $NH(C_{(1-2)}$ alkyl), $N(C_{(1-2)}$ alkyl) $_2$, hoặc 4-hydroxypiperidinyl;

R^6 là pyridyl, phenyl, benzothiophenyl, hoặc thiophenyl; trong đó pyridyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , imidazol-1-yl, pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, CH_3 , OCH_3 , Cl , F , hoặc $-CN$;

R^7 là H, Cl, -CN, $C_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm $C_{(1-3)}$ alkyl), OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$, CF_3 , SCH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$, $OCH_2CH_2NA^1A^2$, $OC_{(1-3)}$ alkyl, OCH_2 -(1-metyl)-imidazol-2-yl, imidazol-2-yl, fur-2-yl, pyrazol-4-yl, pyrid-3-yl, hoặc pyrimidin-5-yl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng một nhóm CH_3 ;

A^1 là H, hoặc $C_{(1-4)}$ alkyl;

A^2 là H, $C_{(1-4)}$ alkyl, $C_{(1-4)}$ alkylOC $_{(1-4)}$ alkyl, $C_{(1-4)}$ alkylOH, $C(O)C_{(1-2)}$ alkyl, hoặc OCH_3 ; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H, F, OCH_3 , hoặc OH;

R_b là CH_3 , hoặc phenyl;

R^8 là H, CH_3 , OCH_3 , hoặc F;

R^9 là H, hoặc F;

và muối được dụng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(4-metyl piperazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl) metanol được loại trừ khỏi phương án này.

Theo phương án khác của sáng chế

R^1 là imidazolyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, pyridyl, piperidinyl, phenyl, hoặc oxazolyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, imidazolyl, và phenyl này tùy ý được thế bằng SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl, F, -CN, OCH_3 , - CF_3 , hoặc $N(CH_3)_2$; và tùy ý được thế bằng một nhóm bổ sung độc lập được chọn từ

Cl, OCH₃, và CH₃; và trong đó triazolyl, oxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH₃;

R² là 1-metyl-1,2,3-triazol-5-yl, pyrid-3-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, thiazol-5-yl, N-axetyl-piperidin-4-yl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, 1,2-dimetyl imidazol-5-yl hoặc 1-metyl imidazol-5-yl;

R³ là OH, hoặc NH₂;

R⁴ là H;

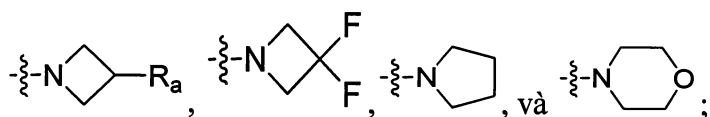
R⁵ là H, Cl, -CN, CF₃, CH₃, OH, N(CH₃)OCH₃, hoặc OCH₃;

R⁶ là pyridyl, phenyl, benzothiophenyl, hoặc thiophenyl; trong đó pyridyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, CF₃, OCH₃, SO₂CH₃, Cl, F, hoặc -CN;

R⁷ là Cl, -CN, CF₃, C₍₁₋₄₎alkyl, NA¹A², C(O)NHCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, 1-metyl imidazol-2-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, hoặc OC₍₁₋₂₎alkyl;

A¹ là C₍₁₋₂₎alkyl;

A² là C₍₁₋₂₎alkyl, CH₂CH₂OCH₃, hoặc OCH₃; hoặc A¹ và A² có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là OH, OCH₃, F, hoặc H;

R⁸ là H, CH₃, OCH₃, hoặc F;

R⁹ là H;

và muối được dụng của nó.

Theo phương án khác của sáng chế

R¹ là imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, piperidinyl, phenyl, hoặc oxazolyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, imidazolyl, và phenyl tùy ý được thế bằng C(O)CH₃, CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃, hoặc N(CH₃)₂; và tùy ý được thế bằng một nhóm bổ sung độc lập được chọn từ Cl, OCH₃, và CH₃; và trong đó triazolyl, oxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH₃;

R^2 là 1-metyl-1,2,3-triazol-5-yl, pyrid-3-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, thiazol-5-yl, N-axetyl-piperidin-4-yl, 1,2-dimetyl imidazol-5-yl, hoặc 1-metyl imidazol-5-yl;

R^3 là OH;

R^4 là H;

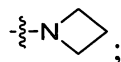
R^5 là H, Cl, -CN, CF_3 , CH_3 , hoặc OCH_3 ;

R^6 là phenyl, thiophen-2-yl, hoặc benzothiophen-2-yl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F, CF_3 , hoặc -CN;

R^7 là Cl, -CN, CH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, hoặc $OC_{(1-2)}alkyl$;

A^1 là $C_{(1-2)}alkyl$;

A^2 là $C_{(1-2)}alkyl$, hoặc OCH_3 ; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng mà vòng này là:



R^8 là H, CH_3 , OCH_3 , hoặc F;

R^9 là H;

và muối được dụng của nó.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, quinazolinyl, xinolinyl, benzothiazolyl, indazolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl hoặc quinolinyl; trong đó pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, quinazolinyl, xinolinyl, benzothiazolyl, indazolyl, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, quinolinyl, và pyrazolyl tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{(1-2)}alkyl$, $C(O)N(C_{(1-2)}alkyl)_2$, $NHC(O)C_{(1-4)}alkyl$, $NHSO_2C_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl, F, -CN, $OC_{(1-4)}alkyl$, $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$, OH, CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)CF_3$, SO_2CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $SO_2NHC_{(1-2)}alkyl$, $SO_2N(C_{(1-2)}alkyl)_2$, $C(O)NHSO_2CH_3$, hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, $C_{(1-2)}alkyl$, SCH_3 , $OC_{(1-2)}$

$_2$ alkyl, CF_3 , $-\text{CN}$, và F ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, và thiazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và thiadiazolyl và oxadiazolyl này tùy ý được thế bằng $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrimidinyl, pyridazyl, và pyrazinyl này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{NHSO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, SO_2CF_3 , $\text{SO}_2\text{NHC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ (bao gồm $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$), $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$;

R^2 là triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $\text{C}_{(1-3)}\text{alkyl}$ -piperidinyl, thiazolyl, pyridazyl, pyrazinyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, hoặc imidazolyl; trong đó imidazolyl tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$, SCH_3 , $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, CF_3 , $-\text{CN}$, F , và Cl ; và pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrimidinyl, pyridazyl, và pyrazinyl này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , hoặc $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và triazolyl, thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và thiadiazolyl và oxadiazolyl này tùy ý được thế bằng $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$; và pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến ba nhóm CH_3 ;

R^3 là H , OH , OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H , hoặc F ;

R^5 là H , Cl , $-\text{CN}$, CF_3 , $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, OH , $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})_2$, hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

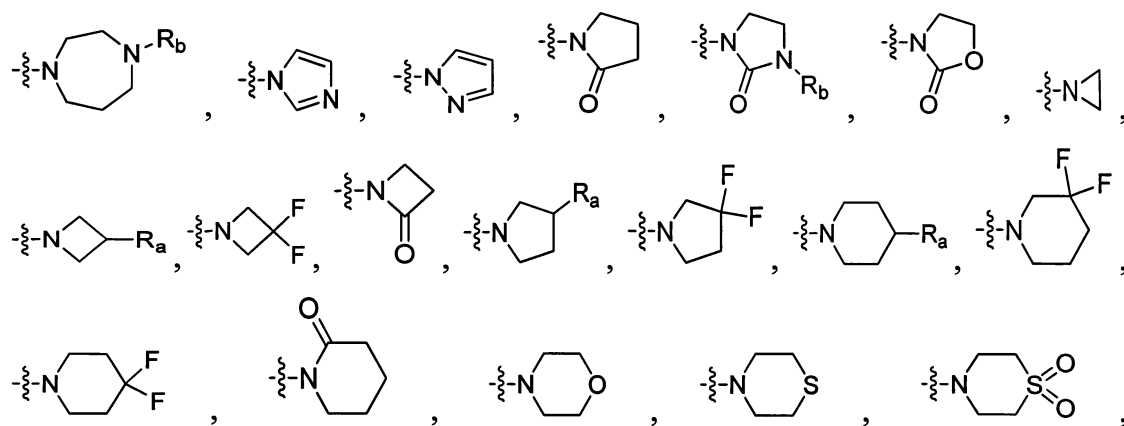
R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl tùy ý được thế bằng Cl , F , CH_3 , SCH_3 , $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, CONH_2 , SO_2NH_2 , hoặc SO_2CH_3 ; và trong đó phenyl hoặc pyridyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai lần bằng OCF_3 , $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$,

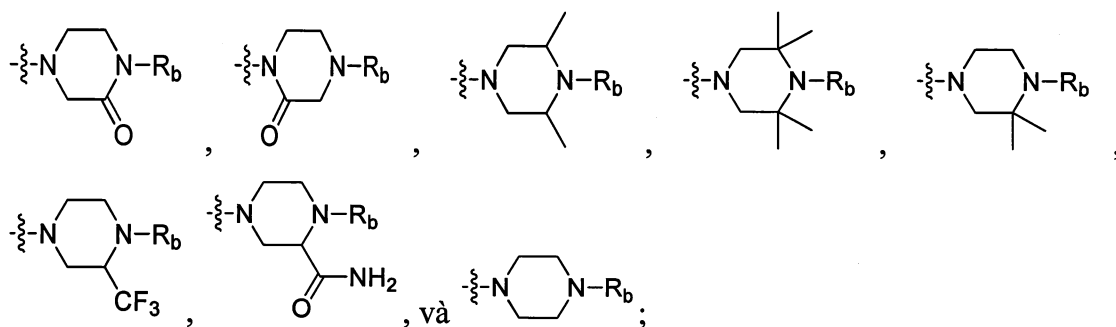
CF₃, CHF₂, pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₃₋₄₎cycloalkyl, OC₍₁₋₄₎alkyl, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOC₍₁₋₂₎alkyl, COC₍₁₋₂₎alkyl, SCH₃, CO₂C₍₁₋₄₎alkyl, NH₂, NHC₍₁₋₂₎alkyl, hoặc OCH₂CF₃; trong đó việc lựa chọn mỗi phần tử thế tùy ý là độc lập; và trong đó pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng CH₃;

R⁷ là H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎alkyl, OC₍₁₋₄₎alkylCF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎alkyl, CF₃, SCH₃, C₍₁₋₄₎alkylNA¹A² (bao gồm CH₂NA¹A²), CH₂OC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², NA¹A², C(O)NA¹A², CH₂NHC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎alkylNA¹A², NHC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², N(CH₃)C₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₁₋₄₎alkyl, OCH₂-(1-metyl)-imidazol-2-yl, phenyl, thiophenyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó phenyl, thiophenyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, và pyrimidinyl này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, CH₃, CF₃, và OCH₃;

A¹ là H, hoặc C₍₁₋₄₎alkyl;

A² là H, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOC₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOH, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, hoặc OC₍₁₋₄₎alkyl; hoặc A¹ và A² có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:





R_a là H, $OC_{(1-4)}alkyl$, CH_2OH , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F , CF_3 , SO_2CH_3 , hoặc OH ;

R_b là H, $CO_2C(CH_3)_3$, $C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $SO_2C_{(1-4)}alkyl$, $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CF_3 , CH_2 -xyclopropyl, phenyl, CH_2 -phenyl, hoặc $C_{(3-6)}xycloalkyl$;

R^8 là H, $C_{(1-3)}alkyl$ (bao gồm CH_3), $OC_{(1-3)}alkyl$, (bao gồm OCH_3) CF_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $-CN$, hoặc F ;

R^9 là H, hoặc F ;

và muối được dùng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetil-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(4-metyl piperazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl) metanol được loại trừ khỏi phương án này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinolinyl; trong đó piperidinyl, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc quinolinyl này tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$, OH , CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}alkyl$, OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , $C_{(1-2)}alkyl$ (bao gồm CH_3), SCH_3 , $OC_{(1-4)}alkyl$.

$_2$ alkyl (bao gồm OCH_3), CF_3 , $-\text{CN}$, và F ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, và thiazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3); và pyridyl, và pyridyl-N-oxit này tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ (bao gồm $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$), $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$;

R^2 là 1-metyl triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $\text{C}_{(1-3)}\text{alkyl}$ -piperidinyl (bao gồm N- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ -piperidinyl), thiazolyl, pyridazyl, pyrazinyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, hoặc 1- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ imidazolyl; trong đó 1- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ imidazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3), SCH_3 , $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, CF_3 , $-\text{CN}$, F , và Cl ; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm OCH_3), $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3); và thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}\text{alkyl}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3); và 1-metyl pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

R^3 là H , OH , OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H , hoặc F ;

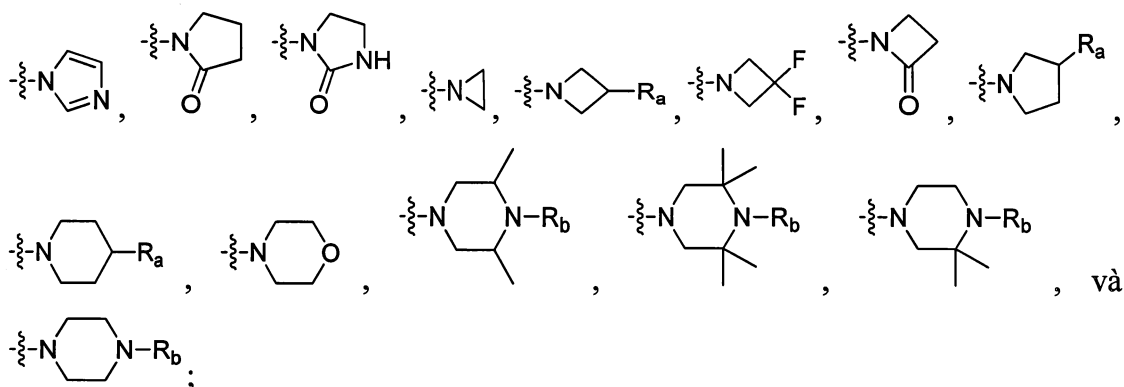
R^5 là H , Cl , $-\text{CN}$, CF_3 , $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, OH , $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})_2$, hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó phenyl hoặc pyridyl tùy ý được thế bằng OCF_3 , $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$ (bao gồm SO_2CH_3), CF_3 , CHF_2 , pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$ (bao gồm CH_3), $\text{C}_{(3-4)}\text{xycloalkyl}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$ (bao gồm OCH_3), $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CONH_2 , CONHCH_3 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, Cl , F , $-\text{CN}$, CO_2H , OH , CH_2OH , $\text{NHCOC}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm NHCOCCH_3), $\text{COC}_{(1-2)}\text{alkyl}$ (bao gồm COCH_3), hoặc SCH_3 ;

R^7 là H, Cl, -CN, $C_{(1-4)}$ alkyl, $OC_{(1-4)}$ alkylCF₃, $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ alkyl, CF₃, SCH₃, $CH_2NA^1A^2$, $CH_2OC_{(2-3)}$ alkylNA¹A², NA¹A², C(O)NA¹A², N(CH₃)C₍₂₋₄₎alkylNA¹A², $OC_{(2-4)}$ alkylNA¹A², $OC_{(1-4)}$ alkyl, OCH_2 -(1-metyl)-imidazol-2-yl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng một nhóm CH₃;

A^1 là H, hoặc $C_{(1-4)}$ alkyl;

A^2 là H, $C_{(1-4)}$ alkyl, $C_{(1-4)}$ alkylOC₍₁₋₄₎alkyl, $C_{(1-4)}$ alkylOH, C(O) $C_{(1-4)}$ alkyl, hoặc $OC_{(1-4)}$ alkyl; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H, $OC_{(1-4)}$ alkyl, CH_2OH , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F, hoặc OH;

R_b là H, $CO_2C(CH_3)_3$, $C_{(1-4)}$ alkyl, C(O) $C_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm C(O)CH₃), $SO_2C_{(1-4)}$ alkyl, $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CF_3 , CH_2 -xyclopropyl, phenyl, CH_2 -phenyl, hoặc $C_{(3-6)}$ xycloalkyl;

R^8 là H, CH_3 , OCH_3 , hoặc F;

R^9 là H, hoặc F;

và muối được dụng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl) metanol được loại trừ khỏi phương án này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinolinyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, và pyrazolyl tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm $C(O)CH_3$), $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm CH_3 , và CH_2CH_3), CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm OCH_3), $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$ (bao gồm $N(CH_3)_2$), $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm SCH_3), OH , CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm $CO_2C(CH_3)_3$), OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

R^2 là 1-metyl triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $C_{(1-2)}alkyl$ -piperidinyl, thiazolyl, pyridazyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, hoặc 1- $C_{(1-2)}alkyl$ imidazolyl; trong đó 1- $C_{(1-2)}alkyl$ imidazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung, hoặc một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm SCH_3 , và Cl ; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, OCH_3 , CF_3 , Cl , và CH_3 ; và thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ; và 1-metyl pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

R^3 là H , OH , OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H , hoặc F ;

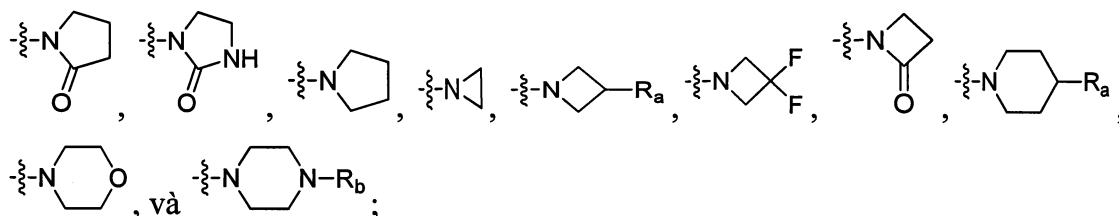
R^5 là H , Cl , $-CN$, CF_3 , $SC_{(1-4)}alkyl$ (bao gồm SCH_3), $OC_{(1-4)}alkyl$, (bao gồm $OC_{(1-3)}alkyl$) OH , $C_{(1-4)}alkyl$, $N(CH_3)OCH_3$, $NH(C_{(1-4)}alkyl)$ (bao gồm $NH(C_{(1-2)}alkyl)$), $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$, (bao gồm $N(C_{(1-2)}alkyl)_2$), hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó phenyl hoặc pyridyl tùy ý được thế bằng OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, CH_3 , OCH_3 , $N(CH_3)_2$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, Cl , F , $-CN$, CO_2H , OH , CH_2OH , $NHCOCH_3$, hoặc $COCH_3$;

R^7 là H, Cl, -CN, $C_{(1-4)}$ alkyl, $OC_{(1-4)}$ alkyl CF_3 (bao gồm OCH_2CF_3), $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm $OCH_2CH_2OCH_3$), CF_3 , SCH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NA^1A^2$ (bao gồm $C(O)NHCH_3$), $N(CH_3)C_{(2-4)}$ alkyl NA^1A^2 (bao gồm $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$), $OC_{(2-4)}$ alkyl NA^1A^2 (bao gồm $OCH_2CH_2NA^1A^2$), $OC_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm $OC_{(1-3)}$ alkyl), $OCH_2-(1-metyl)-imidazol-2-yl$, imidazolyl, furyl, pyrazolyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl này tùy ý được thế bằng một nhóm CH_3 ;

A^1 là H, hoặc $C_{(1-4)}$ alkyl;

A^2 là H, $C_{(1-4)}$ alkyl, $C_{(1-4)}$ alkyl $OC_{(1-4)}$ alkyl, $C_{(1-4)}$ alkylOH, $C(O)C_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm $C(O)C_{(1-2)}$ alkyl), hoặc $OC_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm OCH_3); hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H, F, $OC_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm OCH_3), hoặc OH;

R_b là $C_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm CH_3), $C(O)CH_3$, hoặc phenyl;

R^8 là H, CH_3 , OCH_3 , hoặc F;

R^9 là H, hoặc F;

và muối được dụng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(4-metylpipeazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl) metanol được loại trừ khỏi phương án này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinolinyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, và pyrazolyl

tùy ý này được thế bằng SO_2CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , Cl , F , $-\text{CN}$, OCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, SCH_3 , OH , CO_2H , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

R^2 là 1-metyl-1,2,3-triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazol-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyridazyl, pyrazin-2-yl, isoxazolyl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $\text{C}_{(1-2)}$ alkyl-piperidinyl, thiazol-5-yl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazol-5-yl, hoặc 1- $\text{C}_{(1-2)}$ alkyl imidazol-5-yl (bao gồm 1-etyl-imidazol-5-yl và 1-metyl imidazol-5-yl); trong đó 1- $\text{C}_{(1-2)}$ alkyl imidazol-5-yl (bao gồm 1-metyl imidazol-5-yl) tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung, hoặc một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm SCH_3 , và Cl ; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, OCH_3 , CF_3 , Cl , và CH_3 ; và thiazol-5-yl, và isoxazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ; và 1-metyl pyrazol-4-yl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

R^3 là H, OH, OCH_3 , hoặc NH_2 ;

R^4 là H, hoặc F;

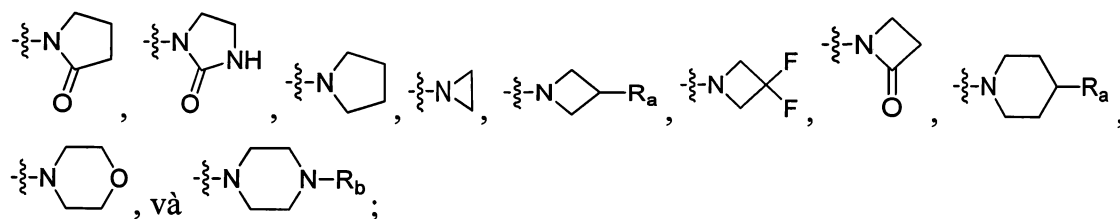
R^5 là H, Cl, $-\text{CN}$, CF_3 , SCH_3 , $\text{OC}_{(1-3)}$ alkyl (bao gồm OCH_3), OH, $\text{C}_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm CH_3), $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{C}_{(1-2)}$ alkyl), $\text{N}(\text{C}_{(1-2)}$ alkyl) $_2$, hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

R^6 là pyridyl, phenyl, benzothiophenyl, hoặc thiophenyl; trong đó pyridyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , imidazol-1-yl, pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, CH_3 , OCH_3 , Cl , F , hoặc $-\text{CN}$;

R^7 là H, Cl, $-\text{CN}$, $\text{C}_{(1-4)}$ alkyl (bao gồm $\text{C}_{(1-3)}$ alkyl), OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CF_3 , SCH_3 , NA^1A^2 , $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{OC}_{(1-3)}$ alkyl, OCH_2 -(1-metyl)-imidazol-2-yl, imidazol-2-yl, fur-2-yl, pyrazol-4-yl, pyrid-3-yl, hoặc pyrimidin-5-yl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl này tùy ý được thế bằng một nhóm CH_3 ;

A^1 là H, hoặc $\text{C}_{(1-4)}$ alkyl;

A^2 là H, $\text{C}_{(1-4)}$ alkyl, $\text{C}_{(1-4)}$ alkyl $\text{OC}_{(1-4)}$ alkyl, $\text{C}_{(1-4)}$ alkylOH, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-2)}$ alkyl, hoặc OCH_3 ; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H, F, OCH₃, hoặc OH;

R_b là CH₃, hoặc phenyl;

R⁸ là H, CH₃, OCH₃, hoặc F;

R⁹ là H, hoặc F;

và muối được dụng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và hợp chất (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(4-metyl piperazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl) metanol được loại trừ khỏi phương án này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R¹ là imidazolyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, pyridyl, piperidinyl, phenyl, hoặc oxazolyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, imidazolyl, và phenyl tùy ý được thế bằng SO₂CH₃, C(O)CH₃, CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃, hoặc N(CH₃)₂; và tùy ý được thế bằng một nhóm bổ sung độc lập được chọn từ Cl, OCH₃, và CH₃; và trong đó triazolyl, oxazolyl, và thiazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH₃;

R² là 1-metyl-1,2-3triazol-5-yl, pyrid-3-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, thiazol-5-yl, N-axetyl-piperidin-4-yl, 1,2-dimetyl imidazol-5-yl hoặc 1-metyl imidazol-5-yl;

R³ là OH;

R⁴ là H;

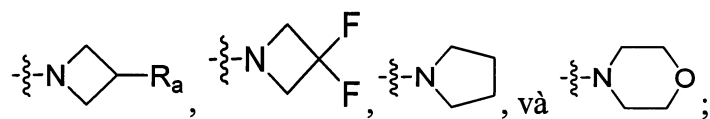
R⁵ là H, Cl, -CN, CF₃, CH₃, OH, N(CH₃)OCH₃, hoặc OCH₃;

R^6 là pyridyl, phenyl, benzothiophenyl, hoặc thiophenyl; trong đó pyridyl hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, CF_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F, hoặc -CN;

R^7 là Cl, -CN, CF_3 , $C_{(1-4)}alkyl$, NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, 1-metyl imidazol-2-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, hoặc $OC_{(1-2)}alkyl$;

A^1 là $C_{(1-2)}alkyl$;

A^2 là $C_{(1-2)}alkyl$, $CH_2CH_2OCH_3$, hoặc OCH_3 ; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là OH, OCH_3 , F;

R^8 là H, CH_3 , OCH_3 , hoặc F;

R^9 là H;

và muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, piperidinyl, phenyl, hoặc oxazolyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, imidazolyl, và phenyl tùy ý được thế bằng $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl, F, -CN, OCH_3 , hoặc $N(CH_3)_2$; và tùy ý được thế bằng một nhóm bổ sung độc lập được chọn từ Cl, OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, và thiazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

R^2 là 1-metyl-1,2,3-triazol-5-yl, pyrid-3-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, thiazol-5-yl, N-axetyl-piperidin-4-yl, 1,2-dimetyl imidazol-5-yl, hoặc 1-metyl imidazol-5-yl;

R^3 là OH;

R^4 là H;

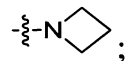
R^5 là H, Cl, -CN, CF_3 , CH_3 , hoặc OCH_3 ;

R^6 là phenyl, thiophen-2-yl, hoặc benzothiophen-2-yl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F, CF_3 , hoặc -CN;

R^7 là Cl, -CN, CH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, hoặc $OC_{(1-2)}alkyl$;

A^1 là $C_{(1-2)}alkyl$;

A^2 là $C_{(1-2)}$ alkyl, hoặc OCH_3 ; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng mà là:

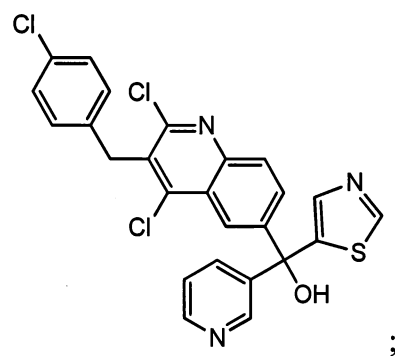
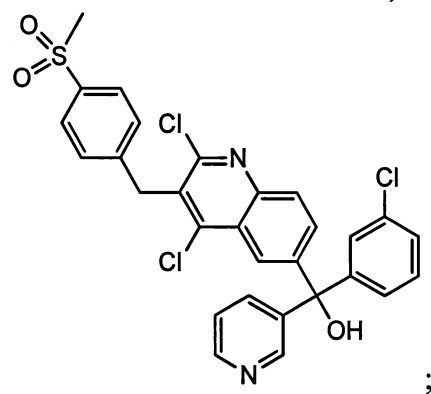
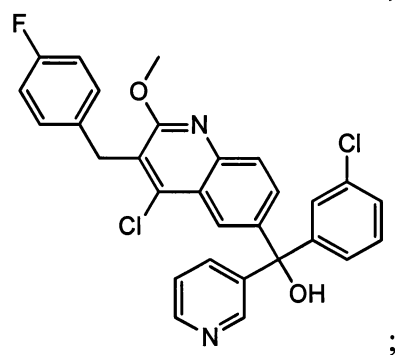
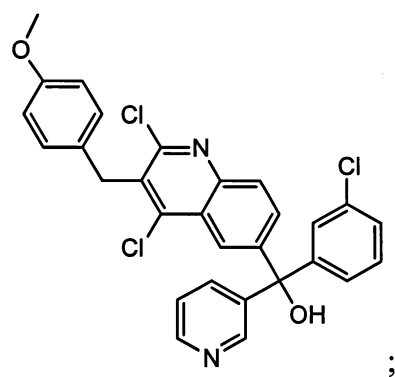
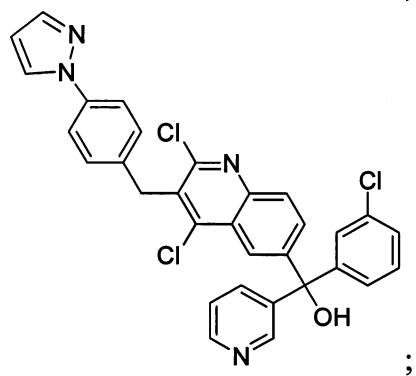
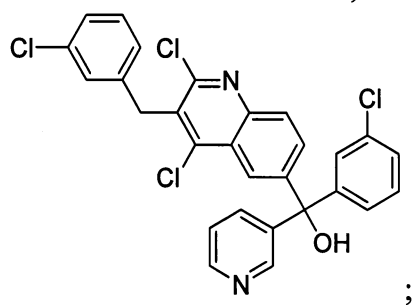
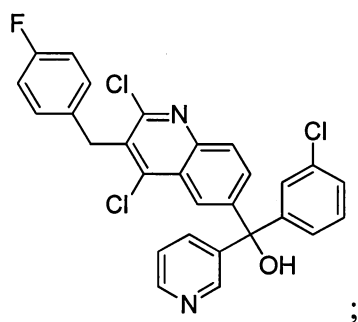
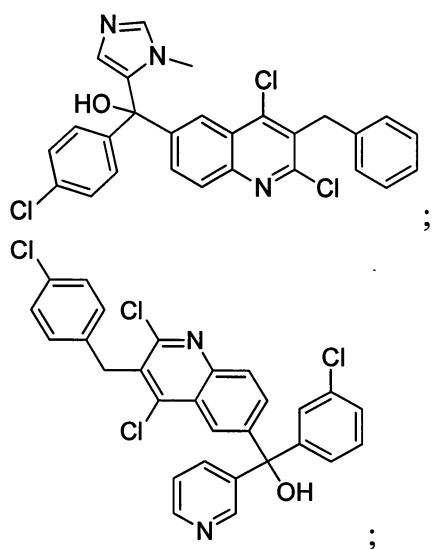


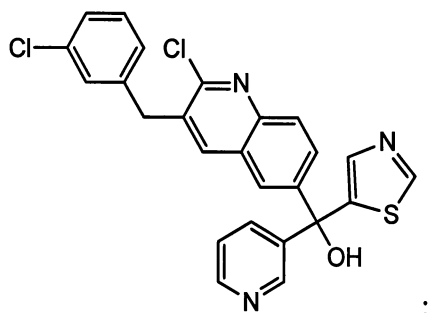
R^8 là H, CH_3 , OCH_3 , hoặc F;

R^9 là H;

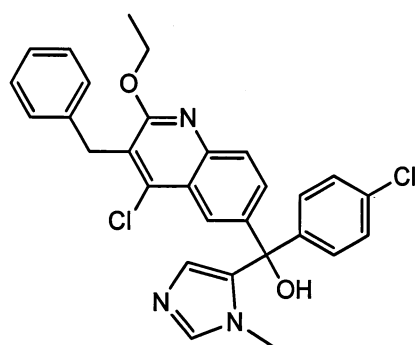
và muối được dùng của hợp chất này.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

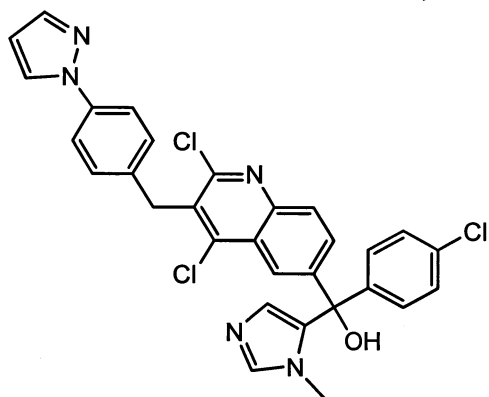




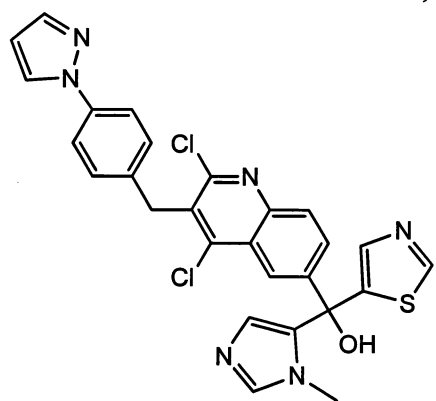
;



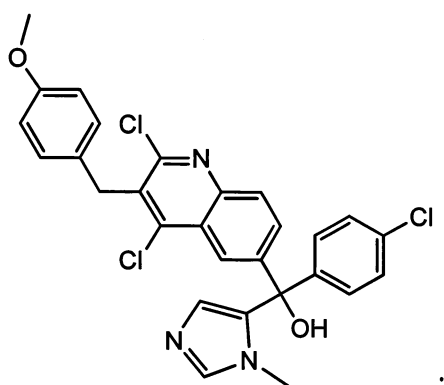
;



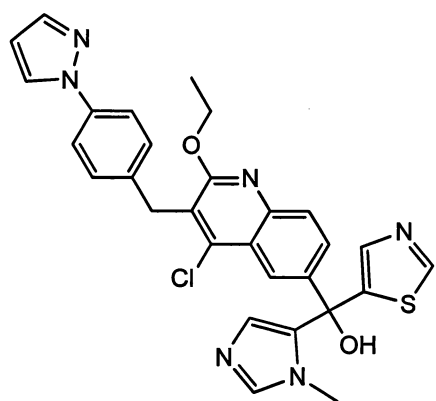
;



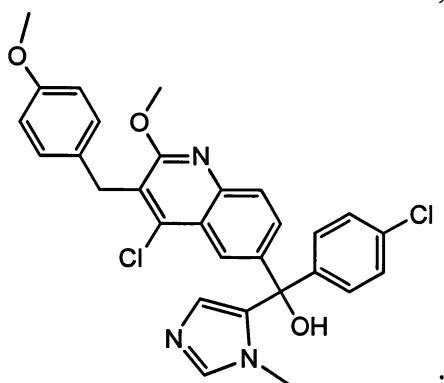
;



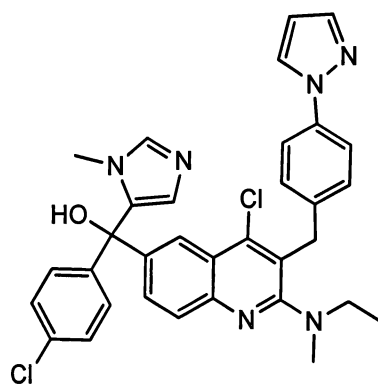
;



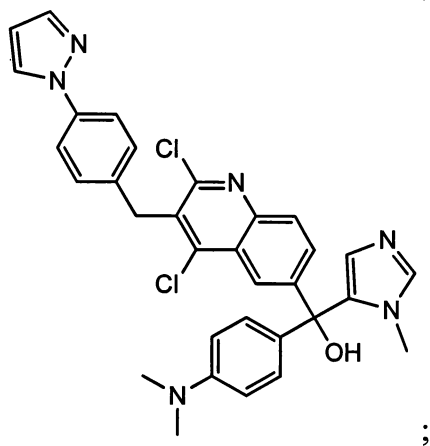
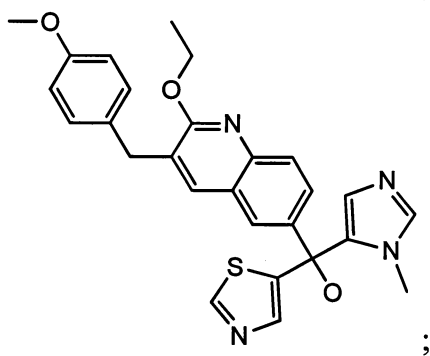
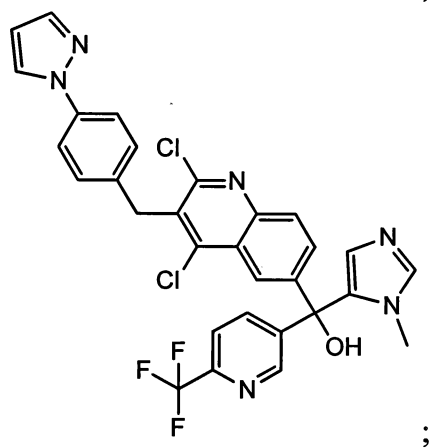
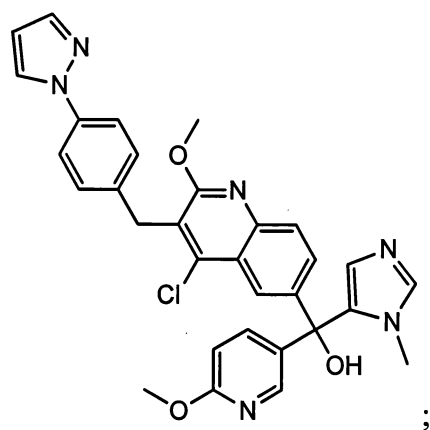
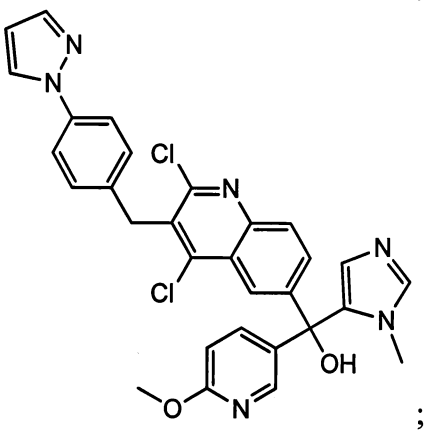
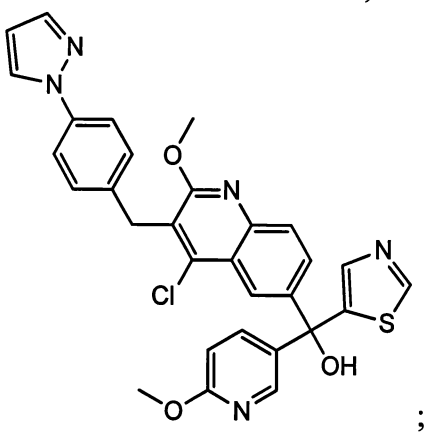
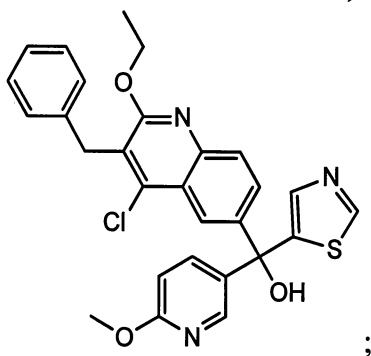
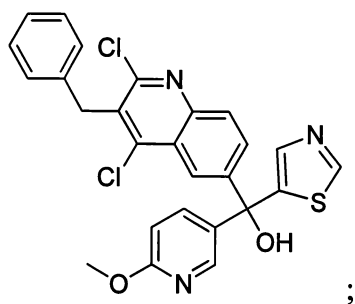
;

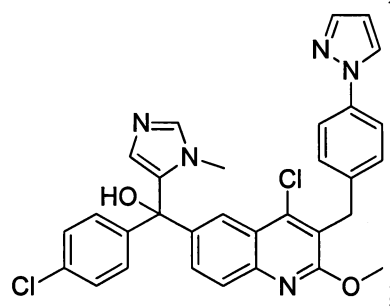
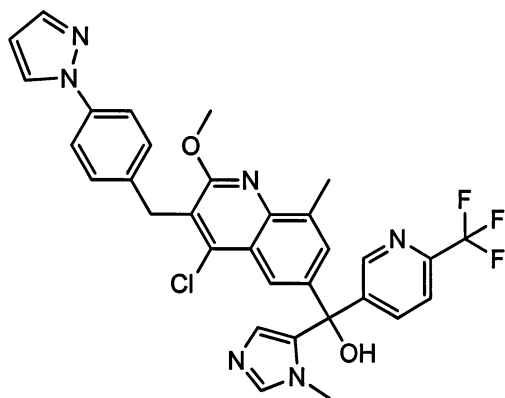
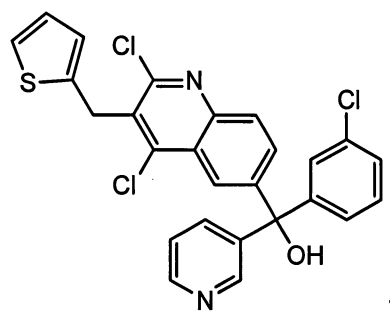
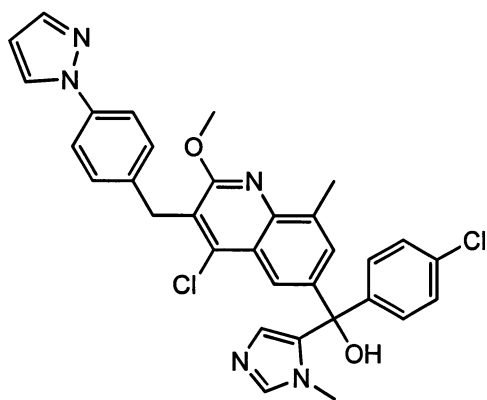
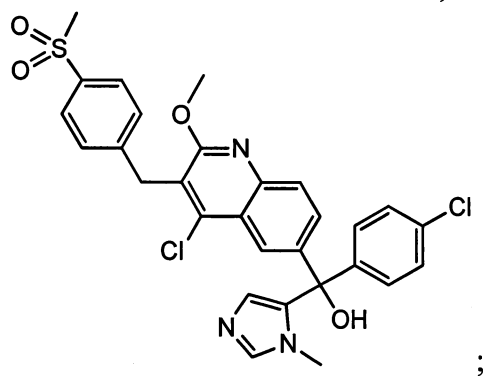
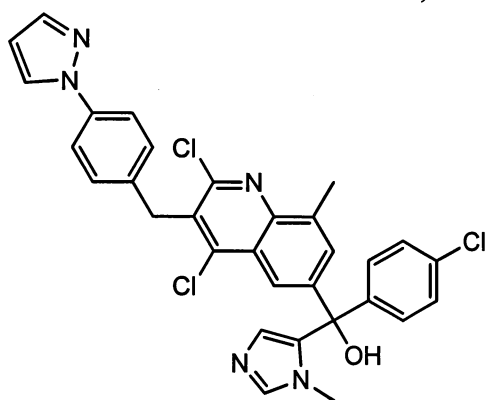
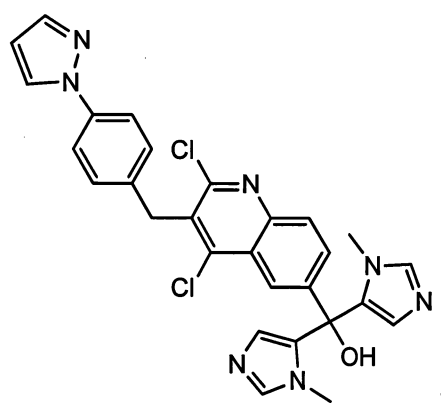
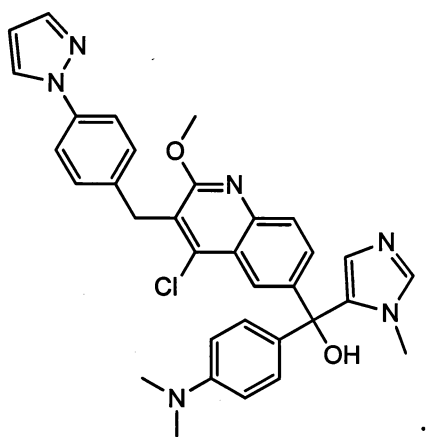


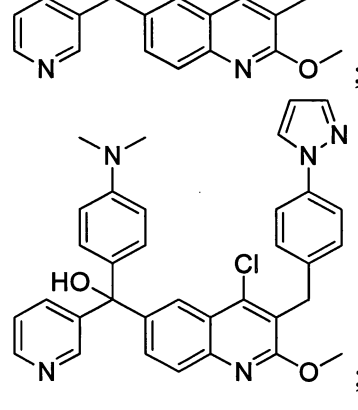
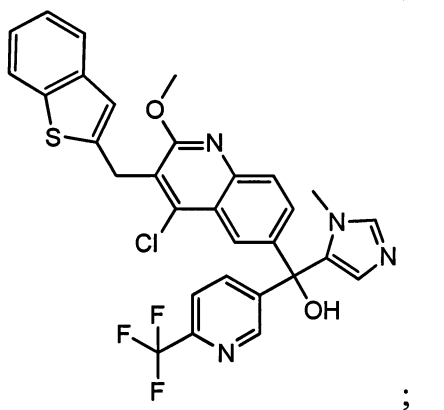
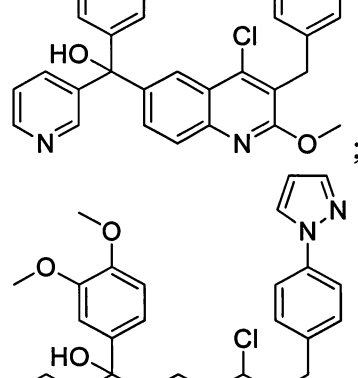
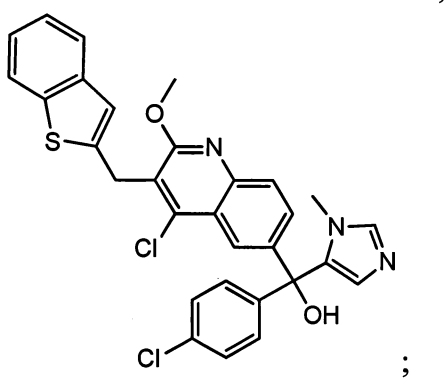
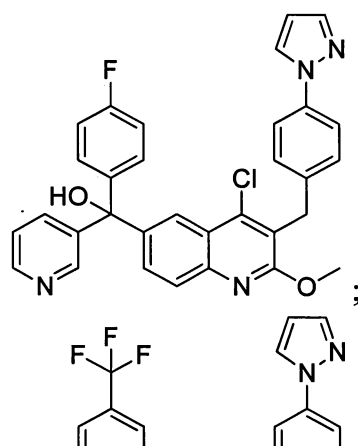
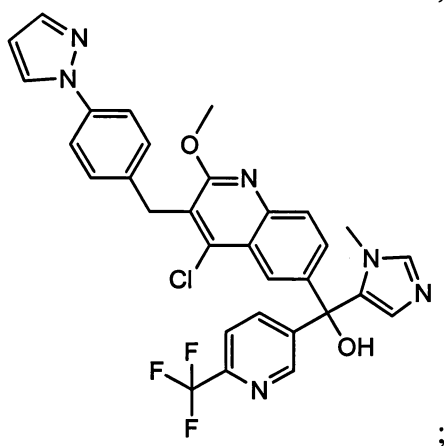
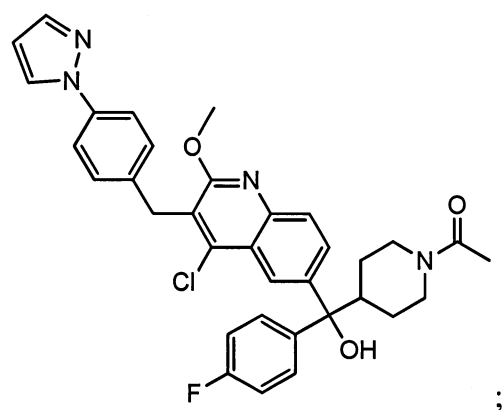
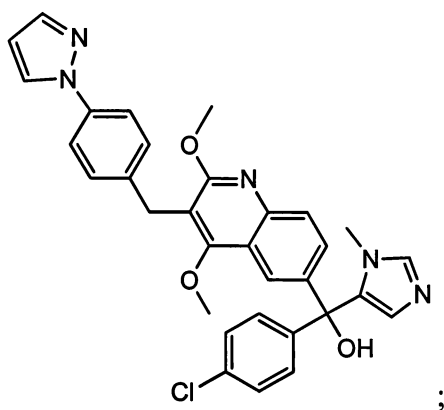
;

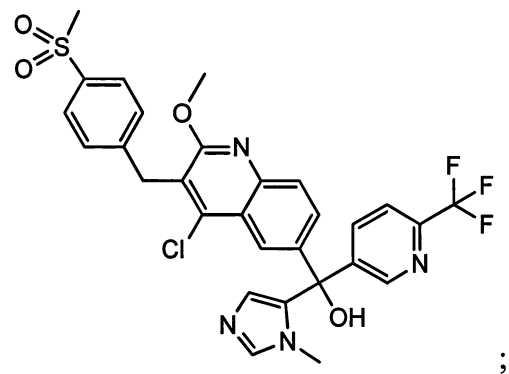
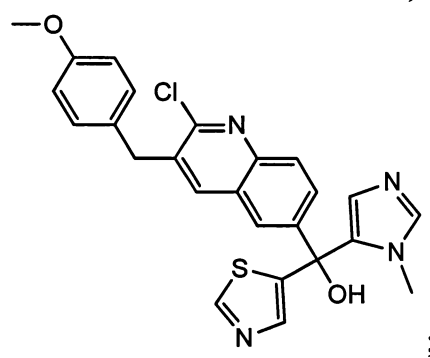
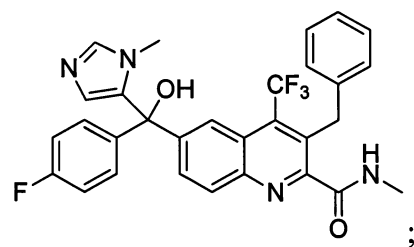
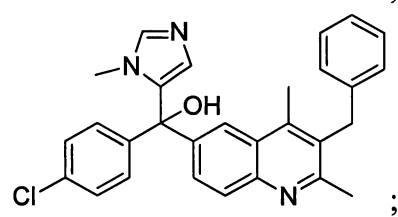
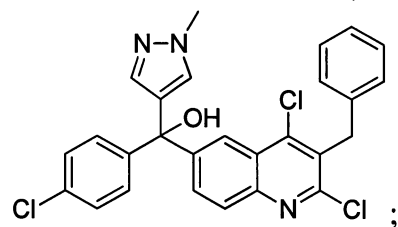
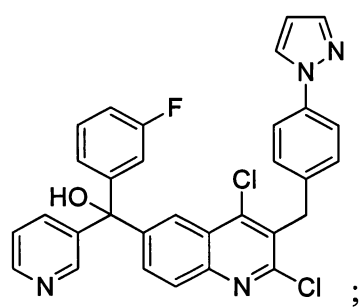
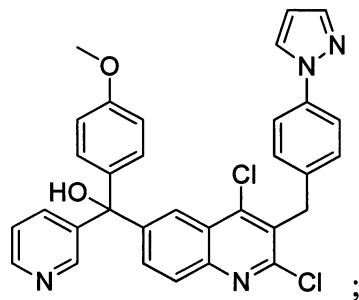
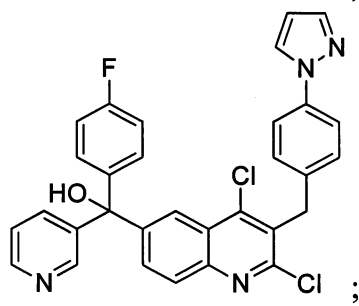
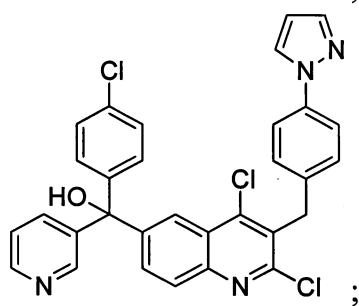
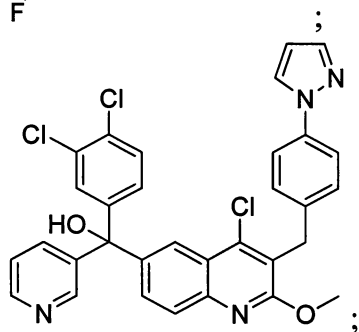
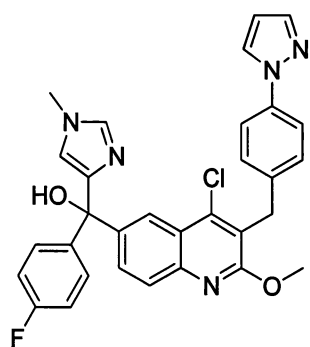


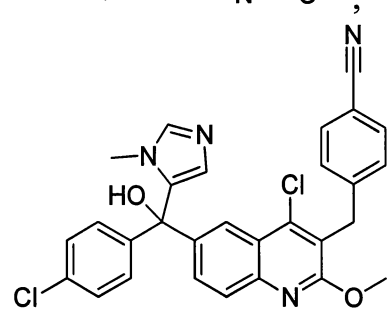
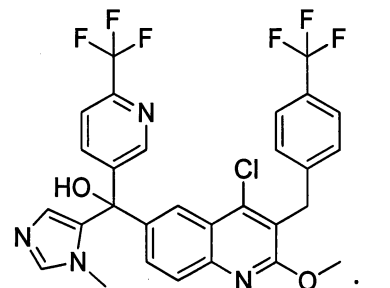
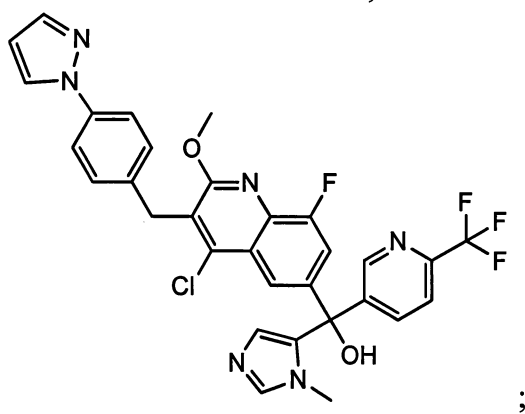
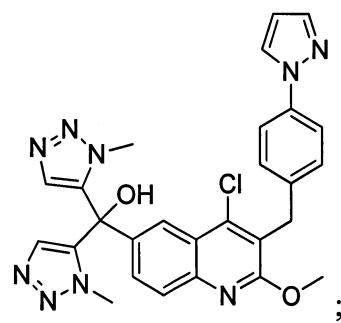
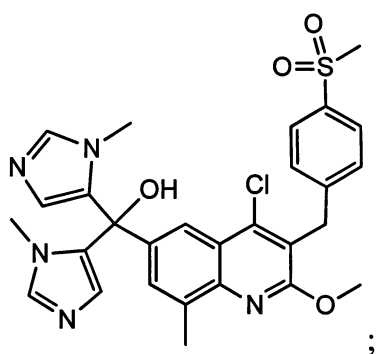
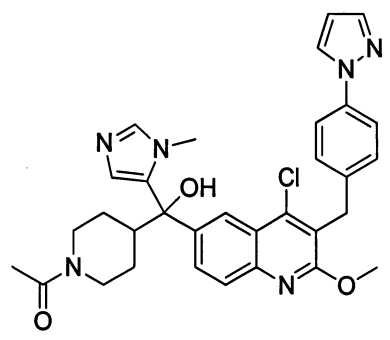
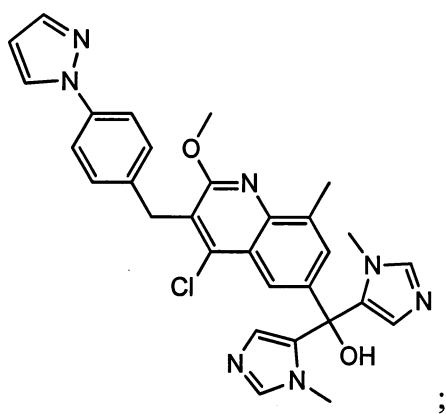
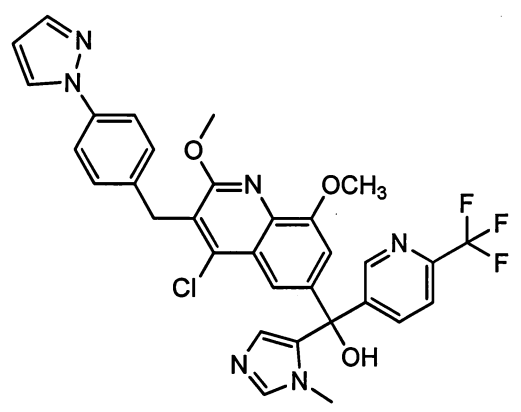
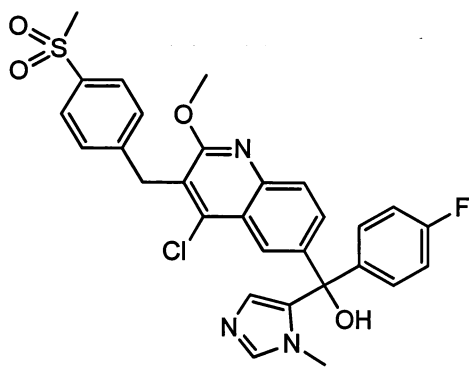
;

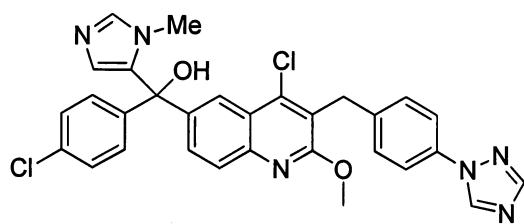




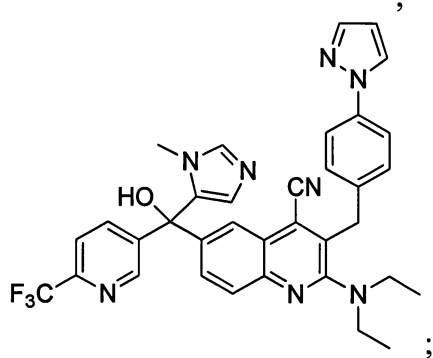
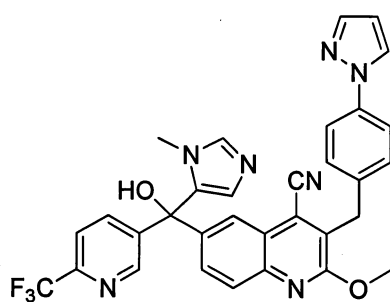
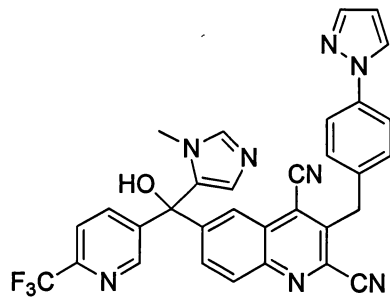
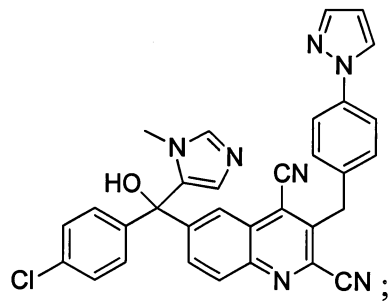
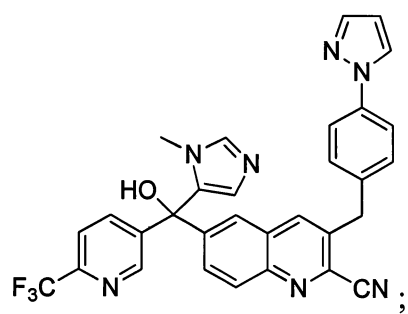
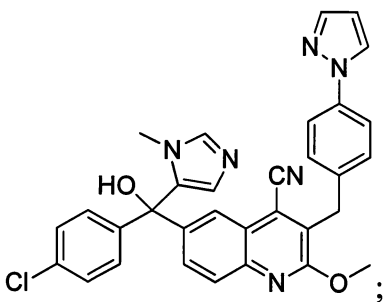
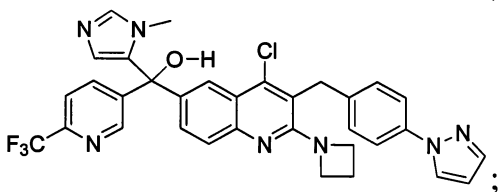
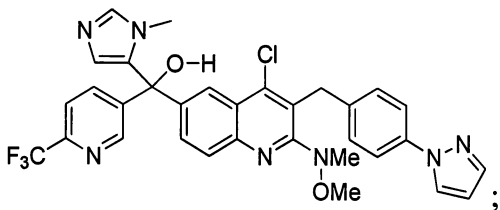
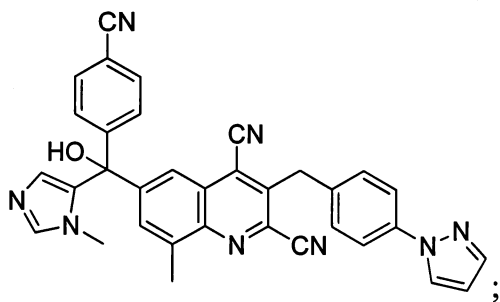
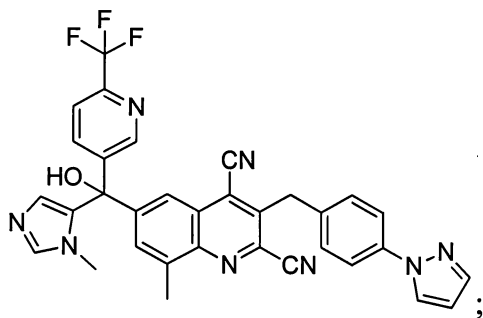


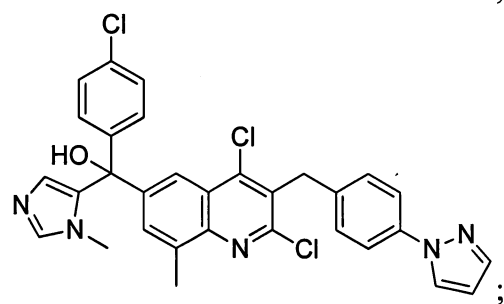
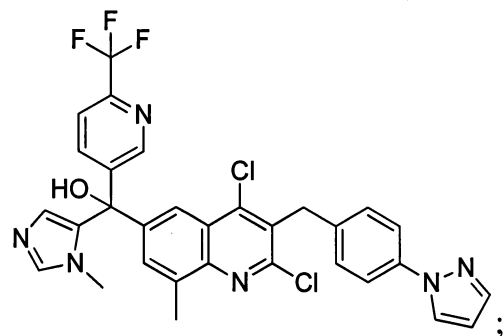
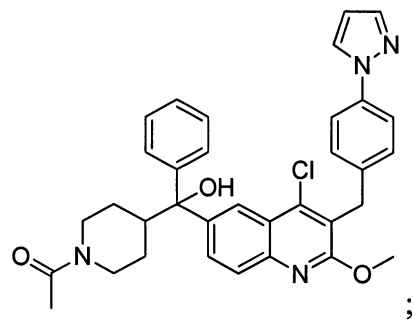
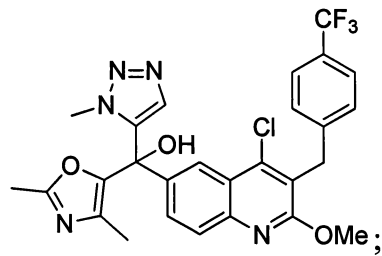
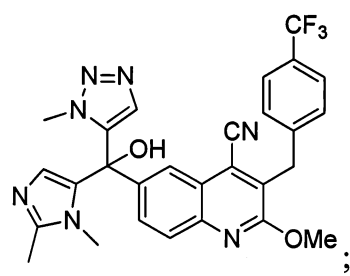
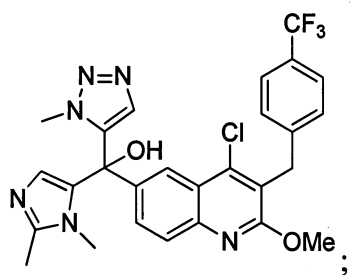
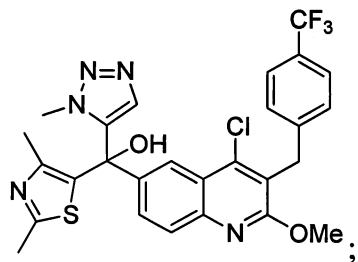
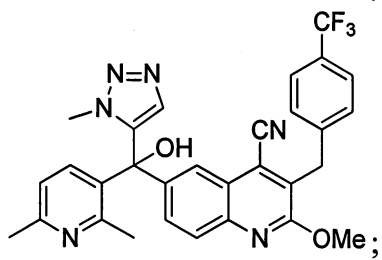
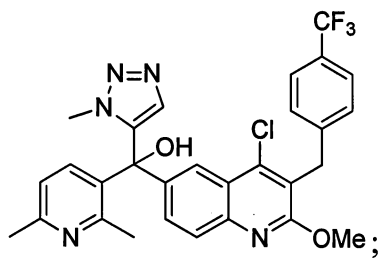
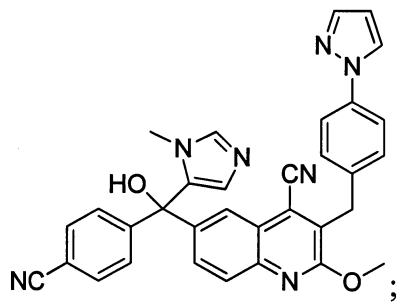
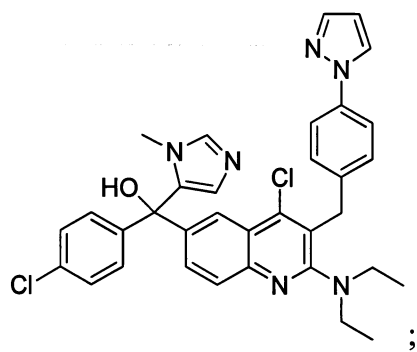


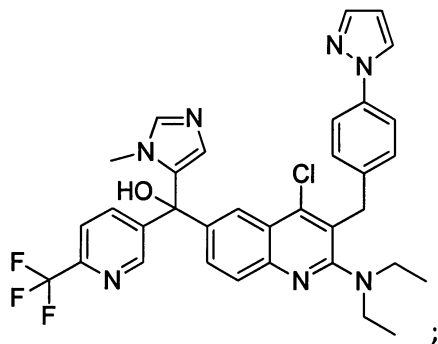




;

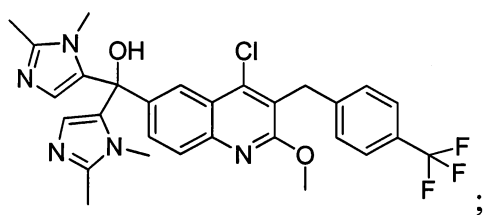
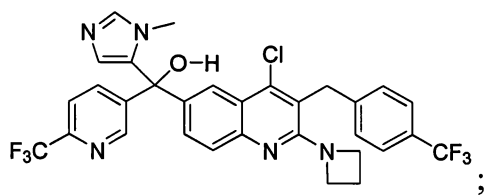
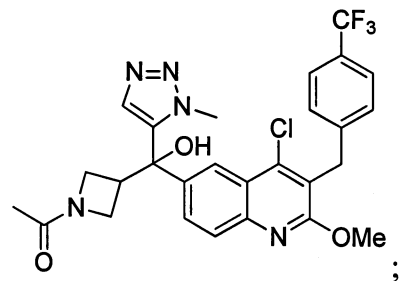
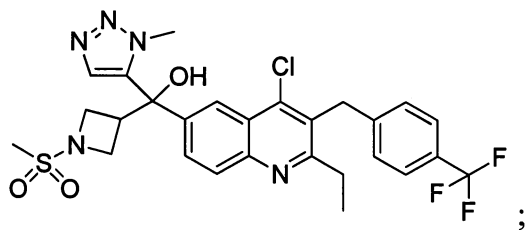
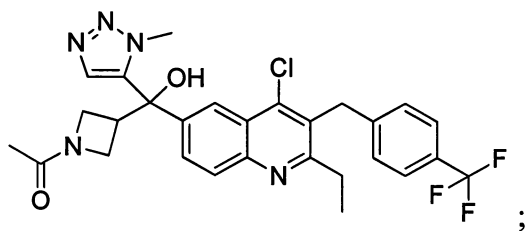
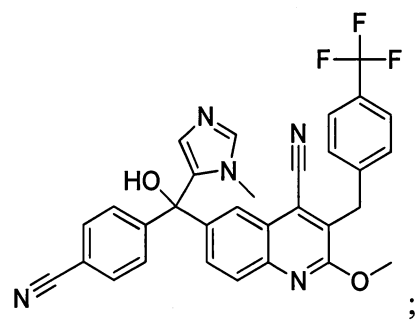
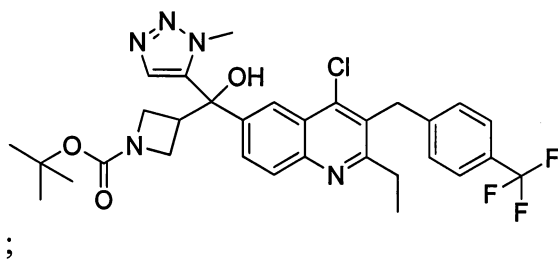
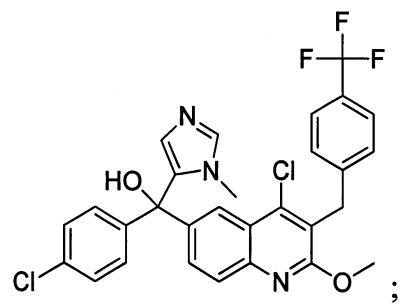
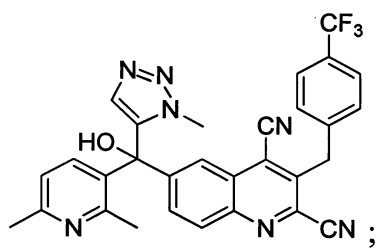
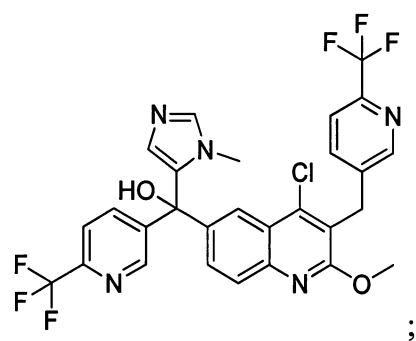
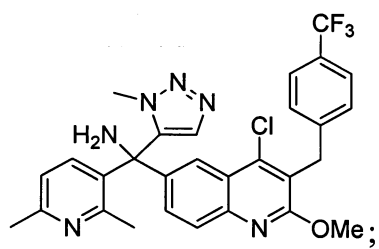






và muối được dụng của hợp chất này.

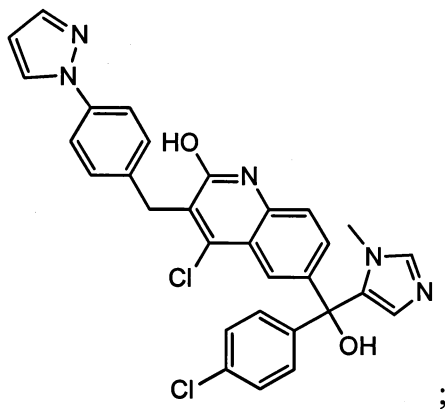
Phương án khác của sáng chế là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



và muối được dụng của hợp chất này.

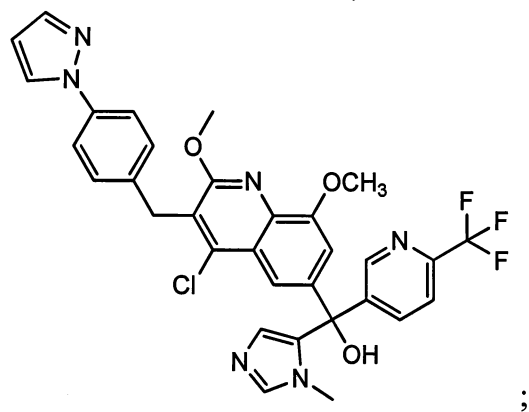
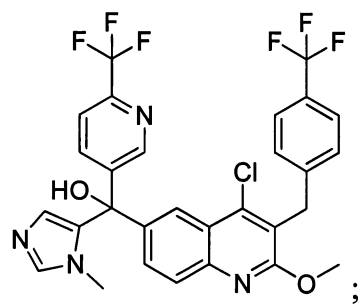
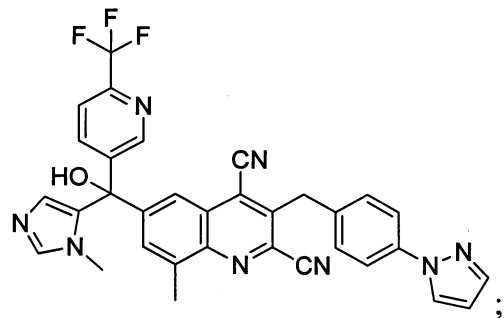
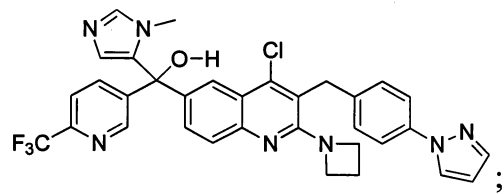
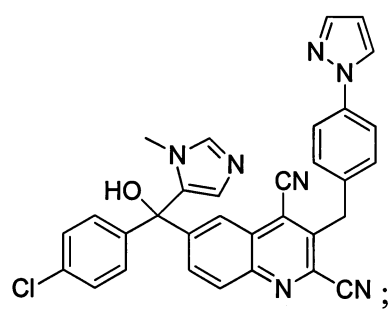
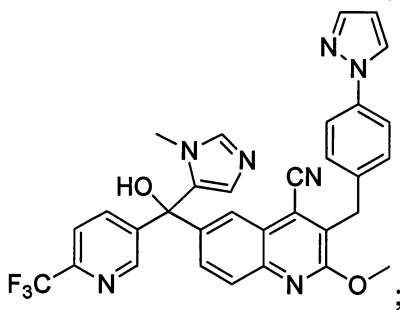
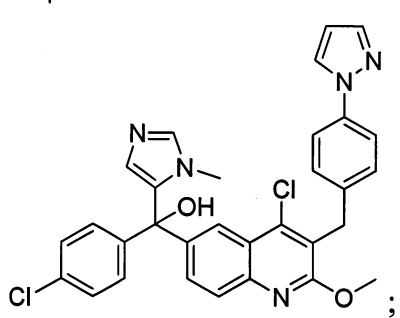
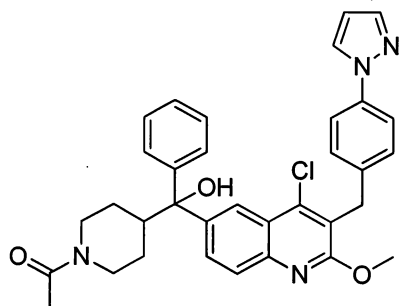
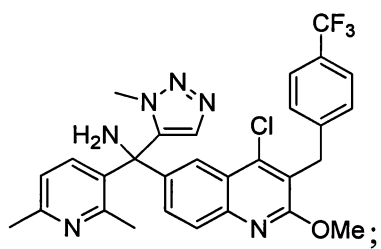
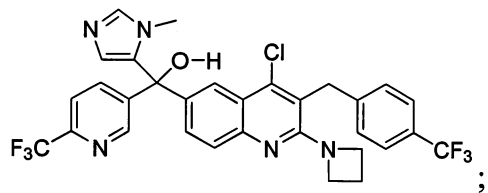
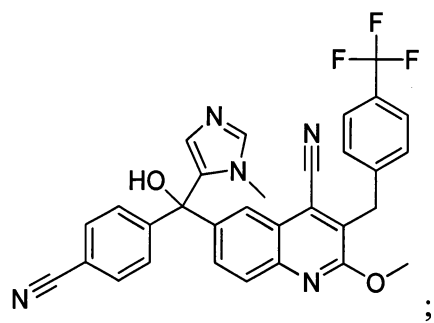
Phương án khác của sáng chế là tổng hợp của hai phương án nêu trên.

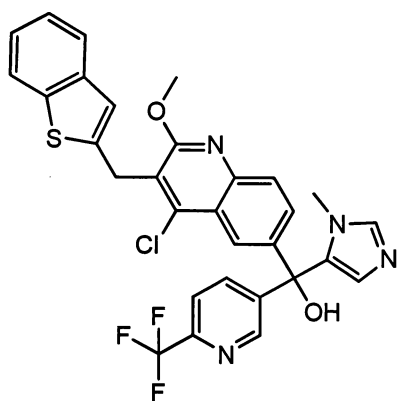
Phương án khác của sáng chế bao gồm hợp chất có công thức:



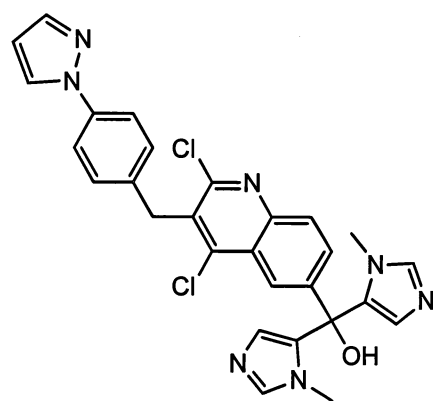
và muối được dụng của hợp chất này.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

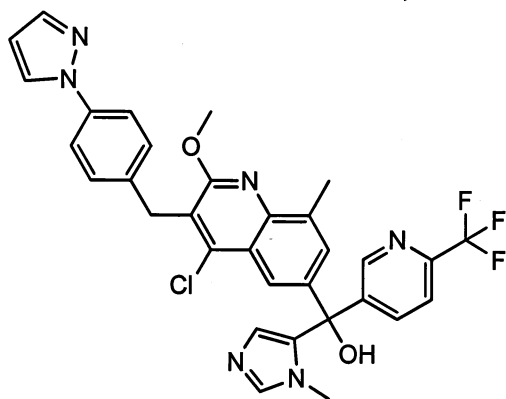




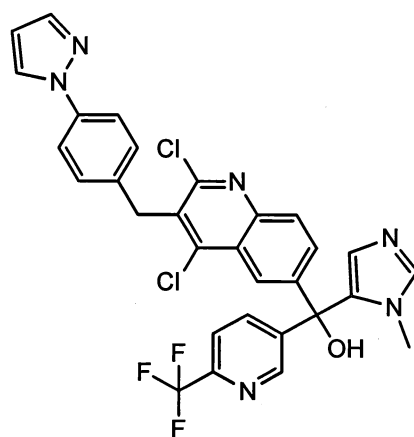
;



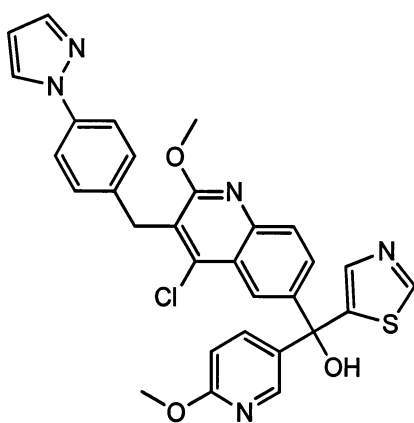
;



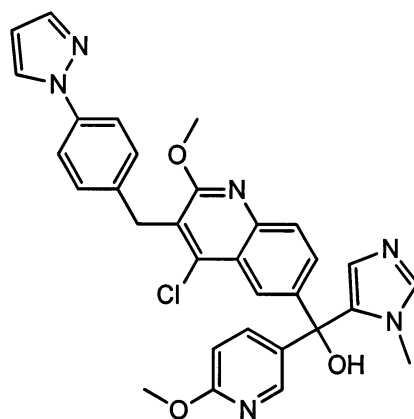
;



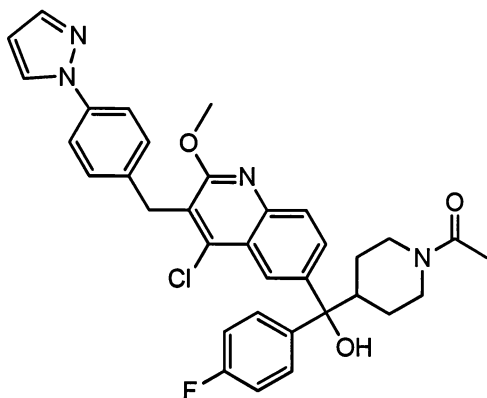
;



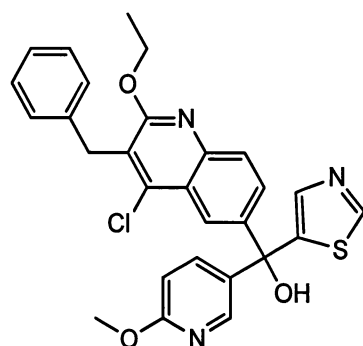
;



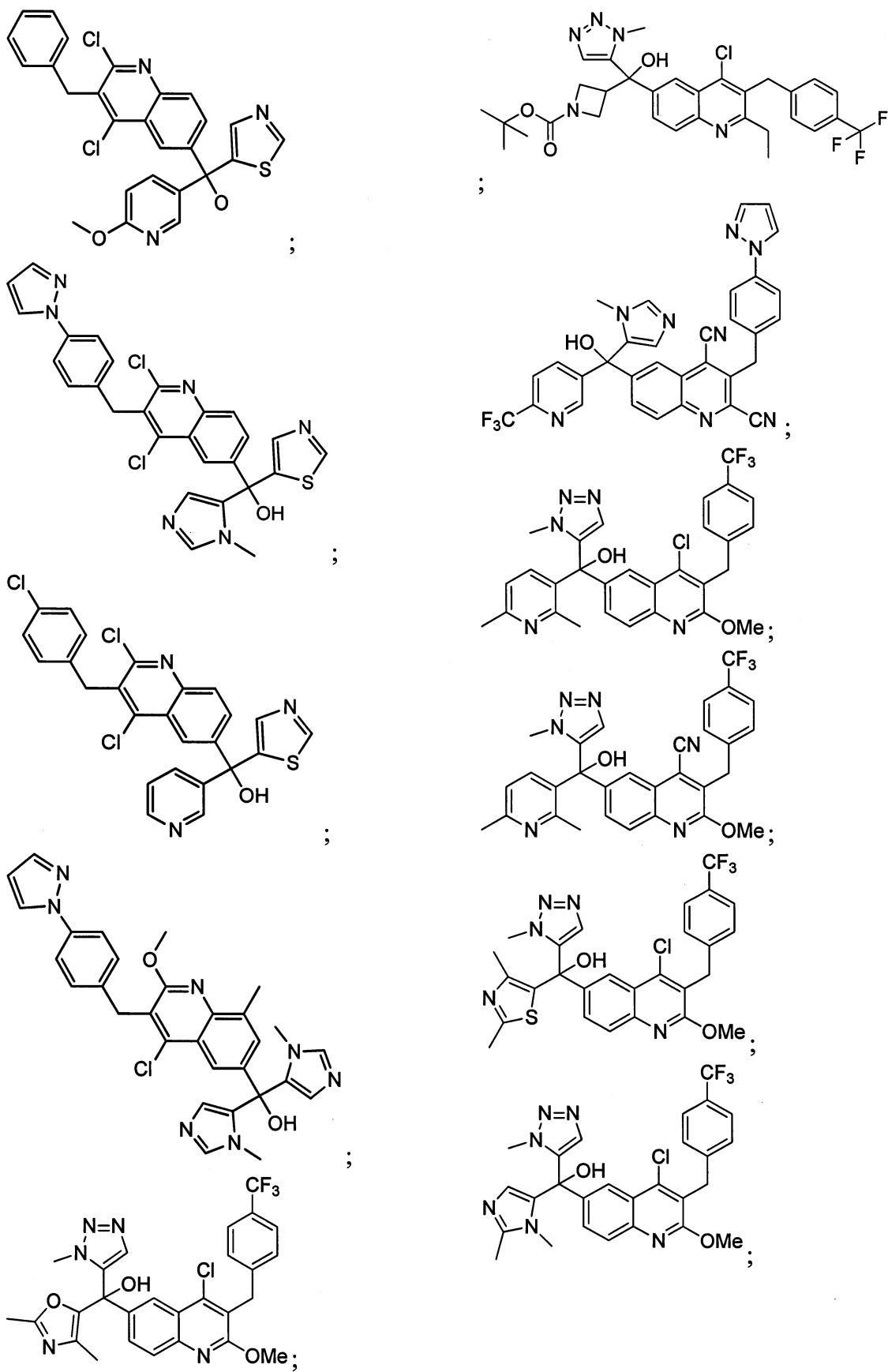
;

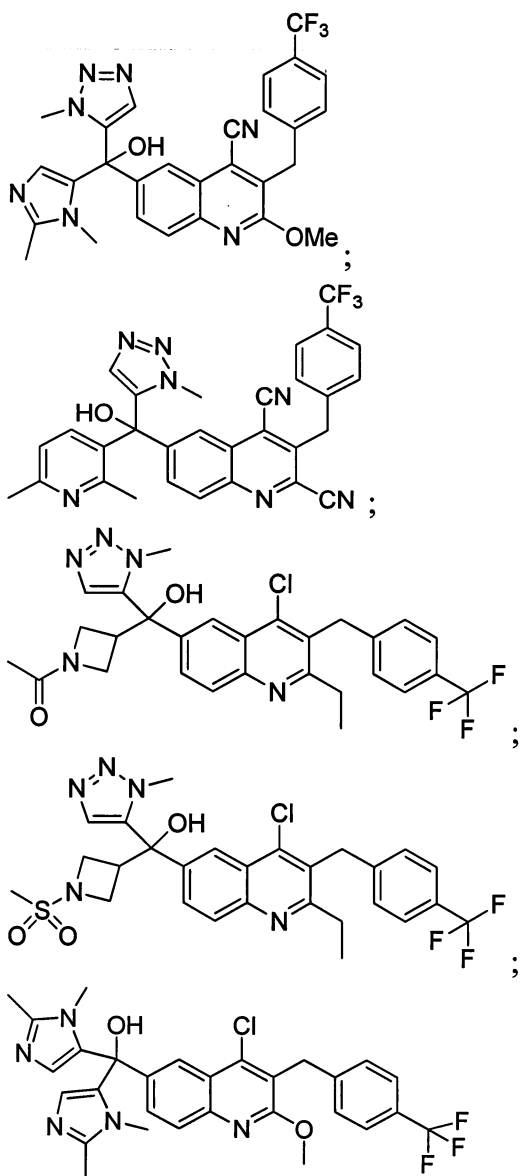


;



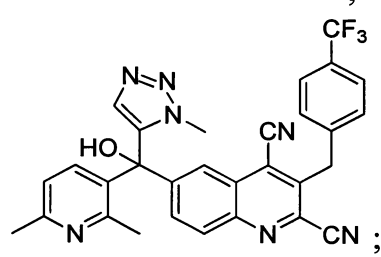
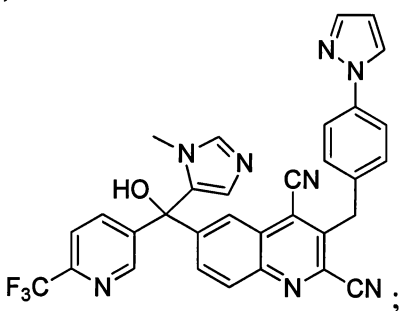
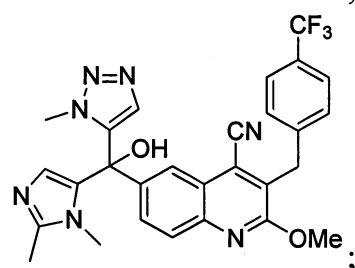
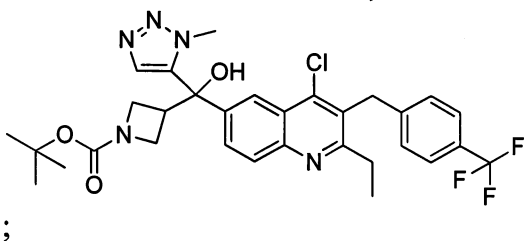
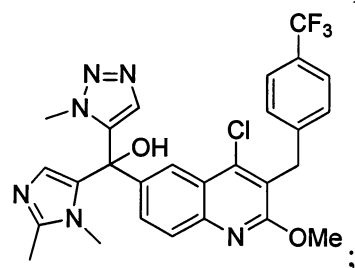
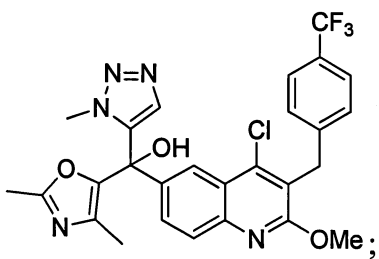
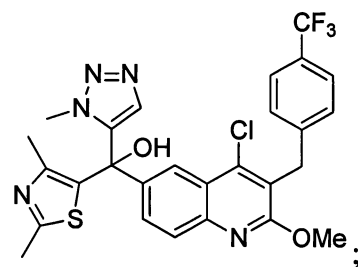
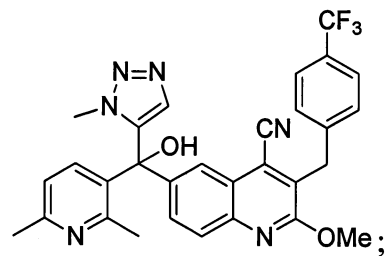
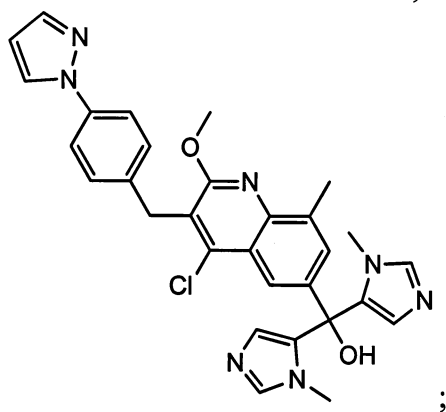
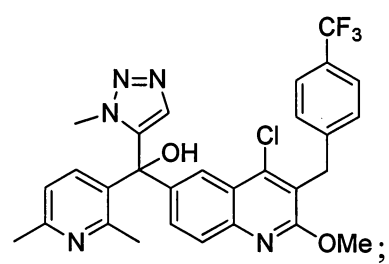
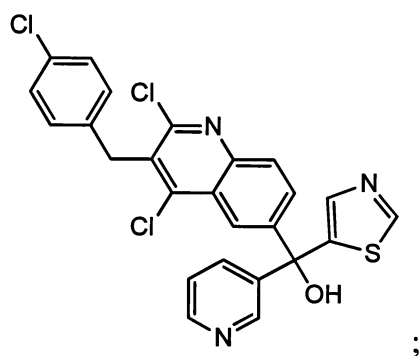
;

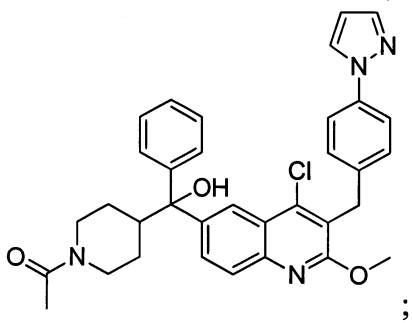
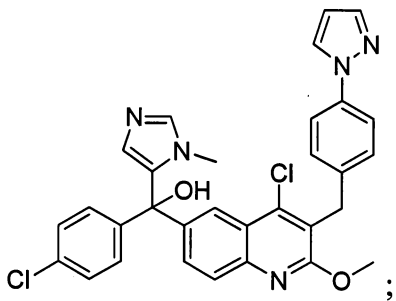
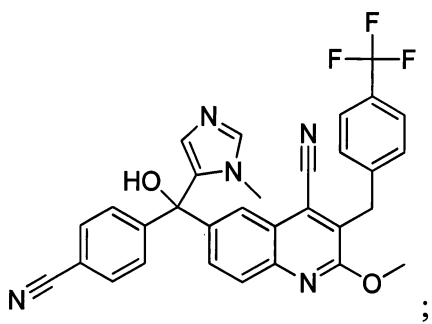
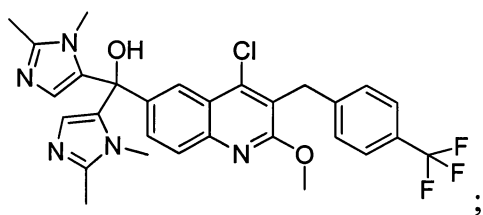
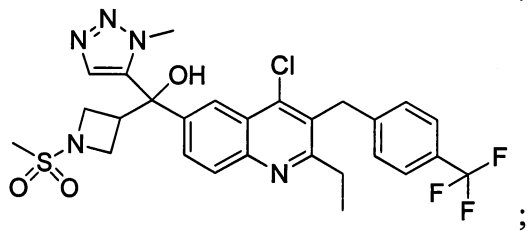
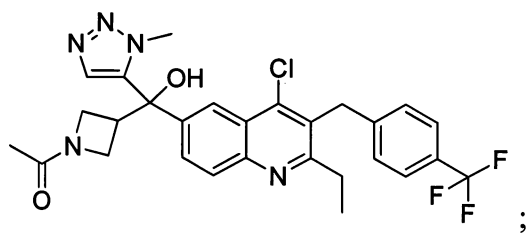




và muối được dụng của hợp chất này.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





và muối được dụng của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là phenyl, pyridyl, 1-metyl-imidazol-5-yl, 1-metyl-1,2,3triazol-5-yl, 2,4-dimetyl-oxazolyl, hoặc thiazolyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -CN, hoặc Cl; trong đó pyridyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 hoặc một nhóm CF_3 ; trong đó 1-metyl-imidazol-5-yl này tùy ý được thế bằng một nhóm metyl bổ sung; và trong đó thiazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ;

R^2 là N-axetyl piperidiny, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, pyridyl, 1-metyl-1,2,3triazol-5-yl, hoặc 1-metyl-imidazol-5-yl, trong đó 1-metyl-imidazol-5-yl này tùy ý được thế bằng một nhóm metyl bổ sung;

R^3 là OH

R^4 là H

R^5 là Cl, -CN, hoặc OCH_3 ;

R^6 là phenyl; trong đó phenyl này được thế bằng pyrazolyl, Cl, hoặc CF_3 ;

R^7 là Cl, -CN, CH_2CH_3 , hoặc OCH_3 ;

R^8 là H, hoặc CH_3 ;

R^9 là H;

và muối được dụng của nó;

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là phenyl, pyridyl, 1-metyl-imidazol-5-yl, 1-metyl-1,2,3triazol-5-yl, 2,4-dimetyl-oxazolyl, hoặc thiazolyl, trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng -CN, hoặc Cl; trong đó pyridyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 hoặc một nhóm CF_3 ; trong đó hợp chất 1-metyl-imidazol-5-yl này tùy ý được thế bằng một nhóm metyl bổ sung; và trong đó thiazolyl này tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ;

R^2 là pyridyl, 1-metyl-1,2,3triazol-5-yl, hoặc 1-metyl-imidazol-5-yl, trong đó hợp chất 1-metyl-imidazol-5-yl tùy ý được thế bằng nhóm metyl bổ sung;

R^3 là OH

R^4 là H

R^5 là Cl, -CN, hoặc OCH_3 ;

R^6 là phenyl; trong đó phenyl được thế bằng pyrazolyl, Cl, hoặc CF_3 ;

R^7 là Cl, -CN, CH_2CH_3 , hoặc OCH_3 ;

R^8 là H, hoặc CH_3 ;

R^9 là H;

và muối được dụng của nó;

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là phenyl, pyridyl, 1-metyl-imidazol-5-yl, 1-metyl-1,2,3triazol-5-yl, 2,4-dimetyl-oxazolyl, hoặc thiazolyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -CN, hoặc Cl; trong đó pyridyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 hoặc một nhóm CF_3 ; trong đó hợp chất 1-metyl-imidazol-5-yl tùy ý được thế bằng nhóm methyl bổ sung; và trong đó thiazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ;

R^2 là pyridyl, 1-metyl-1,2,3triazol-5-yl, hoặc 1-metyl-imidazol-5-yl, trong đó hợp chất 1-metyl-imidazol-5-yl tùy ý được thế bằng một nhóm methyl bổ sung;

R^3 là OH

R^4 là H

R^5 là Cl, -CN, hoặc OCH_3 ;

R^6 là phenyl; trong đó phenyl được thế bằng pyrazolyl, Cl, hoặc CF_3 ;

R^7 là Cl, -CN, hoặc CH_2CH_3 ;

R^8 là H, hoặc CH_3 ;

R^9 là H;

và muối được dụng của nó;

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là phenyl, pyridyl, 1-metyl-imidazol-5-yl, 1-metyl-1,2,3triazol-5-yl, 2,4-dimetyl-oxazolyl, hoặc thiazolyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -CN, hoặc Cl; trong đó pyridyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 hoặc một nhóm CF_3 ; trong đó hợp chất 1-metyl-imidazol-5-yl tùy ý được thế bằng một nhóm methyl bổ sung; và trong đó thiazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ;

R^2 là N-axetyl piperidinyl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, hoặc N-Boc-azetidin-3-yl;

R^3 là OH

R^4 là H

R^5 là Cl, -CN, hoặc OCH_3 ;

R^6 là phenyl; trong đó phenyl được thế bằng pyrazolyl, Cl, hoặc CF_3 ;

R^7 là Cl, -CN, hoặc CH_2CH_3 ;

R^8 là H, hoặc CH_3 ;

R^9 là H;

và muối được dụng của nó;

Theo phương án khác của sáng chế:

R^1 là phenyl, pyridyl, 1-metyl-imidazol-5-yl, 1-metyl-1,2,3triazol-5-yl, 2,4-dimetyl-oxazolyl, hoặc thiazolyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -CN, hoặc Cl; trong đó pyridyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 hoặc một nhóm CF_3 ; trong đó 1-metyl-imidazol-5-yl tùy ý được thế bằng nhóm metyl bổ sung; và trong đó thiazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ;

R^2 là N-axetyl piperidiny, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, hoặc N-Boc-azetidin-3-yl;

R^3 là OH

R^4 là H

R^5 là Cl, -CN, hoặc OCH_3 ;

R^6 là phenyl; trong đó phenyl này được thế bằng pyrazolyl, Cl, hoặc CF_3 ;

R^7 là Cl, -CN, CH_2CH_3 , hoặc OCH_3 ;

R^8 là H, hoặc CH_3 ;

R^9 là H;

và muối được dụng của nó;

Phương án khác của sáng chế chứa hợp chất có công thức I và chất mang được dụng.

ĐỊNH NGHĨA

Thuật ngữ "dùng cho" đối với các phương pháp theo sáng chế có nghĩa là phương pháp ngăn ngừa, điều trị hoặc làm thuyên giảm bằng cách trị liệu hoặc phòng ngừa hội chứng, rối loạn hoặc bệnh như được mô tả ở đây bằng cách sử dụng hợp chất có công thức I hoặc dạng, chế phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất này. Các phương pháp này bao gồm bước cho dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, dạng của hợp chất này, chế phẩm hoặc thuốc này ở các thời điểm khác nhau trong quá trình trị liệu hoặc dùng đồng thời đồng thời ở dạng kết hợp. Các phương pháp của sáng chế được hiểu là bao gồm tất cả các chế độ điều trị đã biết.

Thuật ngữ "đối tượng" chỉ người bệnh mà có thể là động vật, thường là con người mà là đối tượng cần điều trị, theo dõi hoặc thử nghiệm và liên quan đến sự biểu hiện POP γ t lạc chỗ hoặc sự biểu hiện quá mức POP γ t, hoặc người bệnh có tình trạng viêm kèm theo các hội chứng, rối loạn hoặc bệnh kết hợp với sự biểu hiện POP γ t lạc chỗ hoặc biểu hiện quá mức ROR γ t.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng hợp chất hoạt tính hoặc được chất mà tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học trong hệ mô, động vật hoặc con người, mà được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ, hoặc bác sỹ lâm sàng khác, bao gồm ngăn ngừa, điều trị hoặc làm giảm các triệu chứng của hội chứng, rối loạn hoặc bệnh đang được điều trị.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chế phẩm" được dự định bao gồm sản phẩm chứa các thành phần đặc trưng với lượng xác định cũng như sản phẩm bất kỳ mà thu được, theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp của các thành phần đặc trưng với lượng xác định.

Thuật ngữ "alkyl" chỉ cả hai gốc mạch thẳng và mạch nhánh chứa lên tới 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là lên tới 6 nguyên tử cacbon, trừ khi có quy định khác, và bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isoheptyl, heptyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl và dodecyl. Nhóm alkyl bất kỳ có thể tùy ý được thế bằng một OCH₃, một OH, hoặc lên tới hai nguyên tử flo.

Thuật ngữ "C_(a-b)" (trong đó *a* và *b* là các số nguyên chỉ số lượng được chỉ định của nguyên tử cacbon) chỉ gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy hoặc xycloalkyl hoặc phần alkyl của gốc trong đó alkyl xuất hiện ở dạng gốc tiền tố chứa từ *a* đến *b* nguyên tử cacbon bao gồm cả hai đầu mút. Ví dụ, C₍₁₋₄₎ có nghĩa là gốc chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ gốc vòng hydrocacbon vòng đơn hoặc vòng đôi no hoặc không no một phần được tạo dẫn xuất bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro khỏi nguyên tử cacbon vòng đơn. Các gốc xycloalkyl điển hình bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Các ví dụ khác bao gồm C₍₃₋₆₎xycloalkyl, C₍₅₋₈₎xycloalkyl,

decahydronaphtalenyl, và 2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indenyl. Nhóm xycloalkyl bất kỳ có thể tùy ý được thế bằng một OCH_3 , một OH , hoặc lên tới hai nguyên tử flo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thiophenyl” được dự định để mô tả gốc

được tạo thành bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro khỏi phân tử có cấu trúc: .

Muối được dụng

Muối axit/anion được dụng bao gồm, và không chỉ giới hạn ở axetat, benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bitartrat, bromua, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, glyceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphtoat, iodua, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat, pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salicylat, stearat, subaxetat, succinat, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat và triethiodua. Ngoài ra, các axit hữu cơ hoặc vô cơ còn bao gồm và không chỉ giới hạn ở axit hydriodic, axit percloric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit propionic, axit glycolic, axit metansulfonic, axit hydroxyetansulfonic, axit oxalic, axit 2-naphtalensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit xyclohexansulfamic, axit sacarinic hoặc axit trifloaxetic.

Các muối bazơ/cation được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nhôm, 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-diol (còn được gọi là tris(hydroxymetyl)aminometan, trometan hoặc “TRIS”), amoniac, benzathin, *t*-butylamin, canxi, canxi gluconat, canxi hydroxit, cloprocain, cholin, cholin bicarbonat, cholin clorua, xyclohexylamin, dietanolamin, etylendiamin, lithi, LiOMe, L-lysin, magie, meglumin, NH_3 , NH_4OH , N-metyl-D-glucamin, piperidin, kali, kali-*t*-butoxit, kali hydroxit (chứa nước), procain, quinin, natri, natricarbonat, natri-2-etylhexanoat, natri hydroxit, trietanolamin, hoặc kẽm.

Phương pháp sử dụng

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc dạng, chế phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất này để ngăn ngừa, điều trị hoặc làm thuyên giảm hội chứng viêm qua

trung gian ROR γ t, rối loạn hoặc bệnh bằng cách cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của chúng.

Do ROR γ t là đồng đẳng ở đầu mạch N của ROR γ , cần hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế mà là các chất điều biến ROR γ t có khả năng là các chất điều biến ROR γ . Do đó, sự mô tả thuyết cơ giới “chất điều biến ROR γ t” được dự định bao gồm các chất điều biến ROR γ .

Khi được sử dụng làm chất điều biến ROR γ t, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với lượng hữu hiệu nằm trong khoảng liều dùng từ 0,5mg đến 10g, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 5g, trong các liều dùng hàng ngày đơn hoặc được chia liều. Liều lượng được dùng sẽ chịu tác động bởi các yếu tố như đường dùng, sức khỏe, thể trọng và độ tuổi của người nhận, số lần điều trị và sự có mặt của các phương pháp điều trị đồng thời hoặc không liên quan.

Ngoài ra, cũng là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng liều lượng hữu hiệu trị liệu đối với các hợp chất của sáng chế hoặc được phẩm chứa liều lượng này sẽ thay đổi theo tác dụng mong muốn. Do đó, liều dùng tối ưu được dùng có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và sẽ thay đổi tùy theo hợp chất cụ thể được sử dụng, đường dùng, nồng độ của chế phẩm, và sự tiến triển của tình trạng bệnh lý. Ngoài ra, các yếu tố liên quan đến đối tượng cụ thể được điều trị, bao gồm độ tuổi, thể trọng, chế độ ăn uống và thời gian dùng, sẽ dẫn đến nhu cầu cần điều chỉnh đến nồng độ điều trị thích hợp. Do đó, các liều lượng ở trên chỉ mang tính chất minh họa cho trường hợp trung bình. Tất nhiên, có các trường hợp riêng lẻ mà khoảng liều lượng cao hơn hoặc thấp hơn cần được sử dụng, và các khoảng liều lượng này nằm cũng trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất có công thức I có thể được bào chế thành dược phẩm chứa các chất mang dược dụng đã biết. Các chất mang minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung môi thích hợp bất kỳ, môi trường phân tán, chất bao, chất kháng khuẩn và kháng nấm và chất đẳng trương. Các tá dược minh họa mà cũng có thể là các thành phần của chế phẩm bao gồm chất độn, chất kết dính, chất gây rã và chất làm trơn.

Muối được dụng của các hợp chất có công thức I bao gồm các muối không độc hoặc muối amoni bậc bốn mà được tạo ra từ các muối hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về các muối cộng axit này bao gồm axetat, adipat, benzoat, benzensulfonat, xitrat, camphorat, dodexylsulfat, hydroclorua, hydrobromua, lactat, maleat, metansulfonat, nitrat, oxalat, pivalat, propionat, succinat, sulfat và tartrat. Các muối bazơ bao gồm muối amoni, muối kim loại kiềm như muối natri và kali, muối kim loại kiềm thổ và muối magie, các muối với bazơ hữu cơ như muối dicyclohexylamino và muối với axit amino như arginin. Ngoài ra, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo thành bazơ bậc bốn bằng, ví dụ, các alkyl halogenua.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng bằng phương tiện bất kỳ mà đạt được mục đích được dự định. Ví dụ bao gồm dùng qua đường ngoài đường ruột, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong bụng, áp da, trong miệng hoặc mắt. Theo cách khác hoặc đồng thời, đường dùng có thể là qua đường miệng. Các chế phẩm thích hợp để dùng ngoài đường ruột bao gồm dung dịch trong nước chứa hợp chất hoạt tính ở dạng hòa tan trong nước, ví dụ, muối hòa tan trong nước, dung dịch axit, dung dịch kiềm, dung dịch dextroza-nước, dung dịch carbohydrat đẳng trương và các phức chất thể vùi cyclodextrin.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn chất mang được dụng với hợp chất bất kỳ theo sáng chế. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm dược phẩm bào chế được bằng cách trộn chất mang được dụng với hợp chất bất kỳ theo sáng chế.

Chất đa hình và solvat

Hơn thế nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều dạng tinh thể đa hình hoặc vô định hình và các hợp chất này được dự tính bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất có thể tạo thành solvat, ví dụ với nước (tức là hydrat) hoặc với các dung môi hữu cơ thông thường. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "solvat" có nghĩa là sự liên kết vật lý của các hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự liên kết vật lý này bao gồm thay đổi mức độ liên kết ion và đồng hóa trị, bao gồm liên kết hydro. Trong các phương án nhất định, solvat sẽ có khả năng phân ly, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn tinh thể. Thuật ngữ "solvat" có ý bao gồm cả

các solvat pha dung môi và có thể phân ly. Các ví dụ không giới hạn về các solvat thích hợp bao gồm etanolat, metanolat, và các chất tương tự. Dự định phạm vi của sáng chế bao gồm các chất đa hình và các solvat của các hợp chất theo sáng chế. Do đó, trong các phương pháp điều trị theo sáng chế, thuật ngữ “dùng” bao hàm nghĩa là điều trị, làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa hội chứng, rối loạn hoặc bệnh được mô tả ở đây bằng hợp chất theo sáng chế hoặc chất đa hình hoặc solvat của chúng, mà hiển nhiên được bao gồm trong phạm vi của sáng chế mặc dù không được bộc lộ một cách cụ thể.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong công thức I để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất như được mô tả trong công thức I để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính POP_{yr} tăng cao hoặc bất thường.

Phạm vi của sáng chế bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Nhìn chung, các tiền dược chất này sẽ là các dẫn xuất chức năng của các hợp chất mà có thể biến đổi dễ dàng in vivo thành hợp chất được yêu cầu. Do đó, trong các phương pháp điều trị theo sáng chế, thuật ngữ “dùng” bao hàm sự điều trị các chứng rối loạn khác nhau được mô tả với hợp chất được bộc lộ cụ thể hoặc với hợp chất mà có thể không được bộc lộ cụ thể, nhưng chuyển đổi thành hợp chất đặc trưng in vivo sau khi dùng cho người bệnh. Các quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong tài liệu “Design of Prodrugs”, Ed.H.Bundgaard, Elsevier, 1985.

Hơn nữa, được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế, nguyên tố bất kỳ, cụ thể khi được đề cập liên quan đến hợp chất có công thức (I), sẽ bao gồm tất cả các đồng vị và hỗn hợp đồng vị của nguyên tố đó, hoặc xuất hiện trong tự nhiên hoặc được tạo ra theo con đường tổng hợp, hoặc là sẵn có trong tự nhiên hoặc được làm giàu đồng vị. Ví dụ, minh họa cho hydro bao gồm, nằm trong phạm vi của nó, ¹H, ²H (D), và ³H (T). Tương tự, minh họa cho cacbon và oxy lần lượt được bao gồm nằm trong phạm vi của chúng là ¹²C, ¹³C và ¹⁴C và ¹⁶O và ¹⁸O. Các đồng vị có thể có tính phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ có công thức (I) có thể bao gồm đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ³H,

^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br và ^{82}Br . Tốt hơn là, đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{11}C và ^{18}F .

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân atropi. Các chất đồng phân atropi là các chất đồng phân lập thể được tạo ra từ sự quay bị cản trở quanh các liên kết đơn mà ở đó sự cản trở về mặt không gian do sức căng đối với sự quay là đủ cao để cho phép phân lập ra các cấu hình riêng. Cần hiểu rằng tất cả các cấu hình riêng và hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm lập thể, theo đó, chúng có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang. Cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân này của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trong trường hợp quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế làm phát sinh hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân này có thể được phân lập bằng các kỹ thuật thông thường như sắc ký điều chế. Các hợp chất có thể được điều chế ở dạng racemic, hoặc các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ có thể được điều chế hoặc bằng phương pháp tổng hợp đặc hiệu đối ảnh hoặc bằng cách phân giải.

Các hợp chất có thể, ví dụ, được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn, như tạo thành các cặp chất đồng phân không đối quang do sự tạo thành muối với một axit hoạt tính quay quang như axit (-)-di-p-toluoyl-D-tartaric và/hoặc axit (+)-di-p-toluoyl-L-tartaric, sau đó kết tinh phân đoạn và sự tái sinh các bazơ tự do. Các hợp chất cũng có thể được phân giải nhờ tạo thành các este hoặc amit đồng phân không đối quang, sau đó tách sắc ký và loại bỏ chất phụ trợ không đối xứng. Theo cách khác, các hợp chất có thể được phân giải sử dụng cột HPLC không đối xứng.

Trong suốt quy trình bào chế bất kỳ của hợp chất theo sáng chế, cần và/hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm nhạy hoặc dễ phản ứng trên phân tử bất kỳ liên quan. Điều này có thể đạt được bằng các nhóm bảo vệ thông thường như các nhóm được mô tả trong tài liệu: *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; và T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai

đoạn tiếp theo theo cách thuận tiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Từ viết tắt

Ở đây và trong suốt bản mô tả, các từ viết tắt dưới đây có thể được sử dụng.

Å	angstrom
Ac	axetyl
Ac ₂ O	anhydrit axetic
Boc	tert-butyloxycacbonyl
BHT	hydroxytoluen được butylat hóa
br	rộng
Bu	butyl
n-BuLi	n-butyl lithi
d	vạch đôi
dba	dibenzylidenaxeton
DCM	diclometan
Dess-Martin periodinan	1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on
DMA	dimetylaxetamit
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
dppf	(diphenylphosphino)feroxen
Chất phản ứng Eaton	7,7% trọng lượng dung dịch phospho pentoxit trong axit metansulfonic
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetylaminopropyl)- <i>N'</i> -etylcarbodiimit hydroclorua
EtMgBr	etylmagie bromua
ESI	ion hóa phun điện tử
Et	etyl
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etylaxetat
EtOH	rượu etylic
Et ₃ SiCl	clotrietylsilan
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroni hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
Hz	hertz
iPr, i-Pr, <i>i</i> Pr, hoặc <i>i</i> -Pr	isopropyl
i-PrOH	rượu isopropylic
KHMDS	kali hexametyldisilazan
LCMS	sắc ký lỏng-khối phổ
LDA	lithi diisopropyl amin
m	đa vạch
M	mol (mol/l)

Me	metyl
Axit Meldrum	2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion
MeOH	metanol
MHz	megahertz
min	phút
mL	mililit
MTBE	metyl tertiary butyl ete
nBu, n-Bu, <i>n</i> Bu, hoặc <i>n</i> -Bu	butyl no mạch thẳng
NaOiPr	natri isopropoxit
nm	nanomet
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
Ph	phenyl
ppm	phần triệu
Pr	propyl
q	vạch bốn
RP-HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo
s	vạch đơn
TEA	trietylamin
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxidanyl
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
UV	tia cực tím
X-Phos	2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

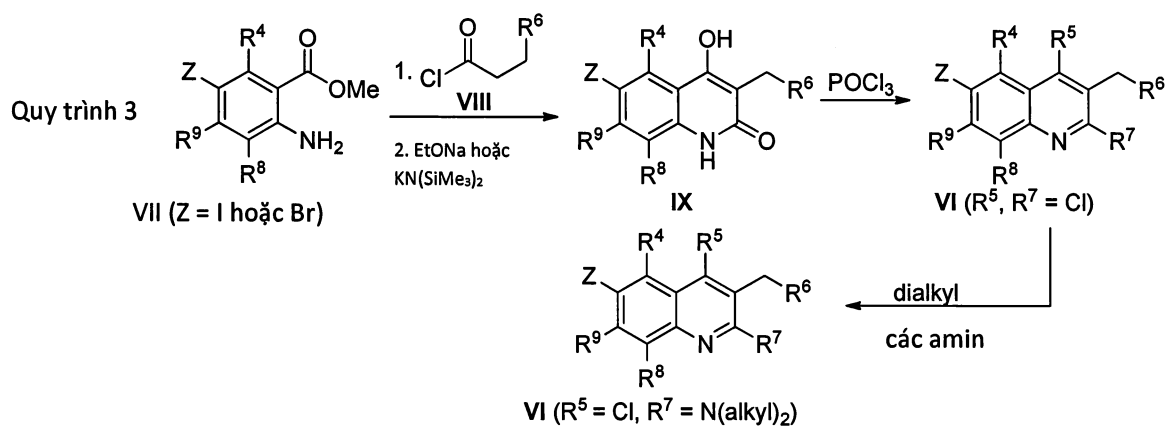
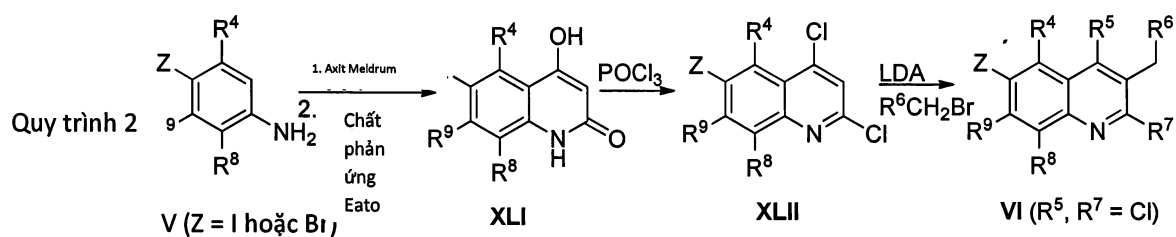
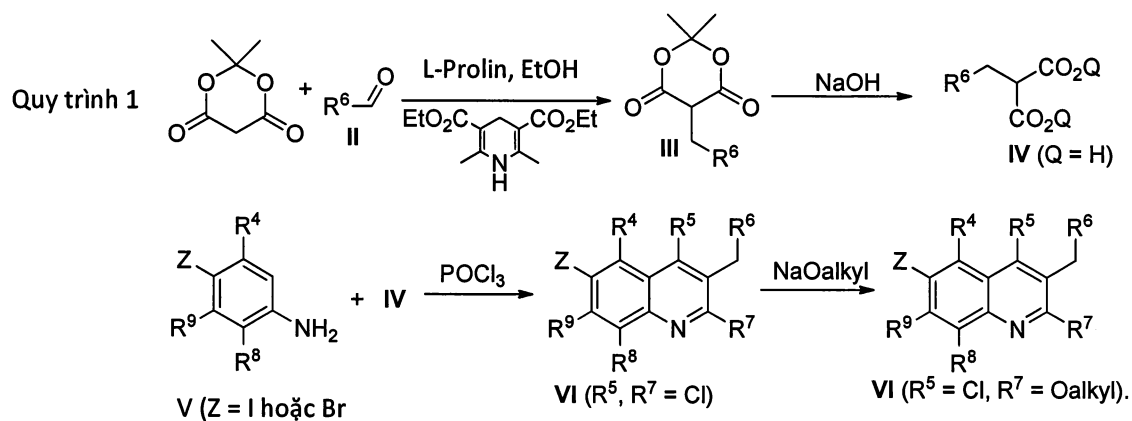
Sơ đồ chung

Các hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các phương pháp tổng hợp chung đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các sơ đồ phản ứng dưới đây chỉ có nghĩa nhằm minh họa các ví dụ của sáng chế và không làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

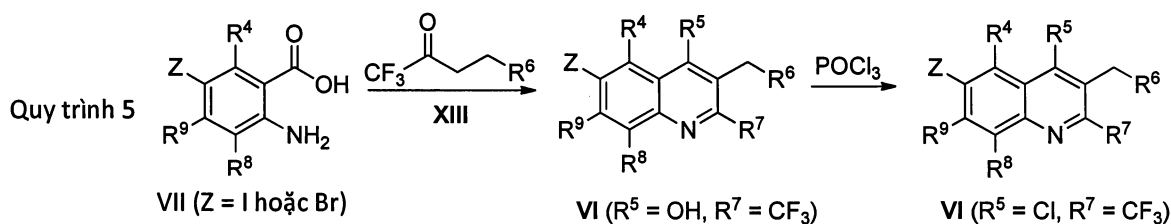
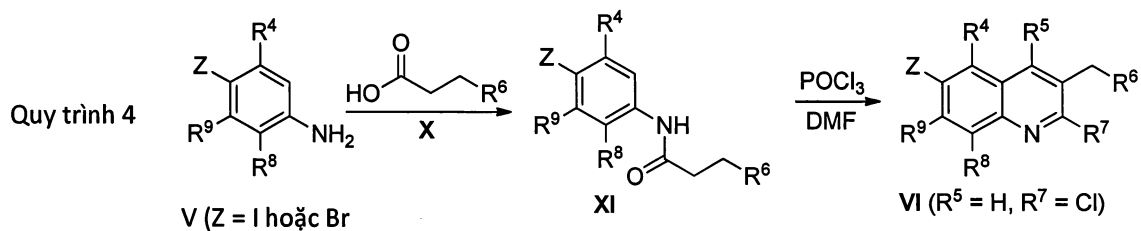
Sơ đồ 1 mô tả quy trình điều chế hợp chất 6-bromo hoặc 6-iodoquinolin có công thức VI bằng các phương pháp khác nhau (Quy trình 1 đến 5). Như được minh họa trong Quy trình 1, các axit malonic được thế tại vị trí 2 IV (Q = H) có thể được điều chế bằng cách bổ sung các aldehyt thơm vào axit Meldrum hoặc các dialkyl malonat như được mô tả trong tài liệu: D. B. Ramachary et al. (*Tetrahedron Letters* **47** (2006) 651–656), sau đó thủy phân bazơ chứa nước dưới điều kiện vi sóng hoặc bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 115°C, hoặc xử lý bằng axit như axit trifloaxetic trong nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ

trong phòng đến 100°C. Các haloanilin **V** ($Z = \text{Br}$ hoặc I) có thể được cô đặc bằng các axit malnonic **IV** ($Q = \text{H}$) trong phospho oxyclorea ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 – 120 °C tạo ra các 6-haloquinolin **VI** trong đó R^5 và R^7 là Cl. Quá trình thay thế hợp chất 2-Cl của 2,4-dicloquinolin **VI** bằng các natri alkoxit có thể được thực hiện trong dung môi rượu như metanol, etanol hoặc isopropanol hoặc ở nhiệt độ cao trong dung môi không phân cực như toluen (Alan Osborne et.al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1993) 181 – 184 and *J. Chem. Research (S)*, 2002, 4) để tạo ra các quinolin được thế **VI** trong đó R^5 là Cl và R^7 là Oalkyl. Theo cách khác, như được thể hiện trong Quy trình 2, các haloanilin **V** có thể được xử lý trực tiếp trong một bình bằng axit Meldrum, sau đó được gia nhiệt với sự có mặt của chất phản ứng Eaton như được mô tả bởi W.T. Gao, và các đồng tác giả (*Synthetic Communications* **40** (2010) 732) để tạo ra hợp chất 4-hydroxy-2(1*H*)-quinolinon **XLI**. Sau khi được xử lý bằng phospho oxyclorea như được mô tả trước đó, các hợp chất 2,4-dicloquinolin **XLII** thu được có thể được khử proton bằng bazơ mạnh như lithi diisopropylamit và sau đó được bổ sung vào các benzyl bromua được thế, thu được chất trung gian quinolin **VI** (trong đó R^5 và R^7 là clo). Trong Quy trình 3, hợp chất metyl 2-amino-5-halobenzoat **VII** có thể trải qua quá trình axyl hóa với axit clorea **VIII** với sự có mặt của bazơ như trietylamin để tạo ra chất trung gian amit, chất trung gian này có thể tiếp tục được xử lý bằng bazơ như natri etoxit hoặc kali bis(trimetylsilyl)amit, thu được hợp chất 6-halo-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on **IX**. Sự chuyển hóa của hydroxyquinolin-2(1*H*)-on **IX** thành hợp chất 2,4-dicloquinolin **VI** có thể được thực hiện trong phospho oxyclorea ở nhiệt độ cao. Quá trình thế Cl của hợp chất 2,4-dicloquinolin **VI** bằng các amin được thế như NHMe_2 , NHEt_2 , hoặc NHMeEt , có thể được thực hiện trong dung môi phân cực nóng như MeOH, EtOH, hoặc DMF để tạo ra 2- N(alkyl)_2 quinolin **VI** trong đó R^7 là N(alkyl)_2 . Trong Quy trình 4, các amit **XI** có thể được tạo ra từ các anilin **V** và các axit **X** với sự có mặt của tác nhân liên hợp thích hợp như EDCI hoặc HATU và bazơ như Et_3N . Phản ứng formyl hóa tại chỗ dưới điều kiện Vilsmeier-Haack (POCl_3/DMF), tiếp đến là gia nhiệt để thúc đẩy quá trình đóng vòng như được mô tả trong WO2007014940 có thể tạo ra 2-cloquinolin **VI**, trong đó R^5 là H và R^7 là Cl.

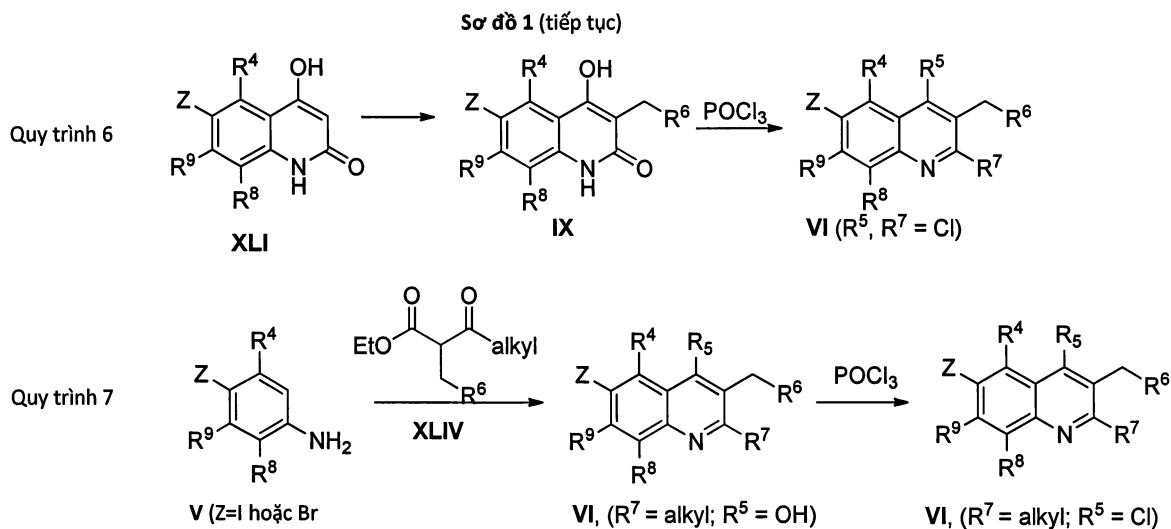
Sơ đồ 1



Sơ đồ 1 (tiếp tục)



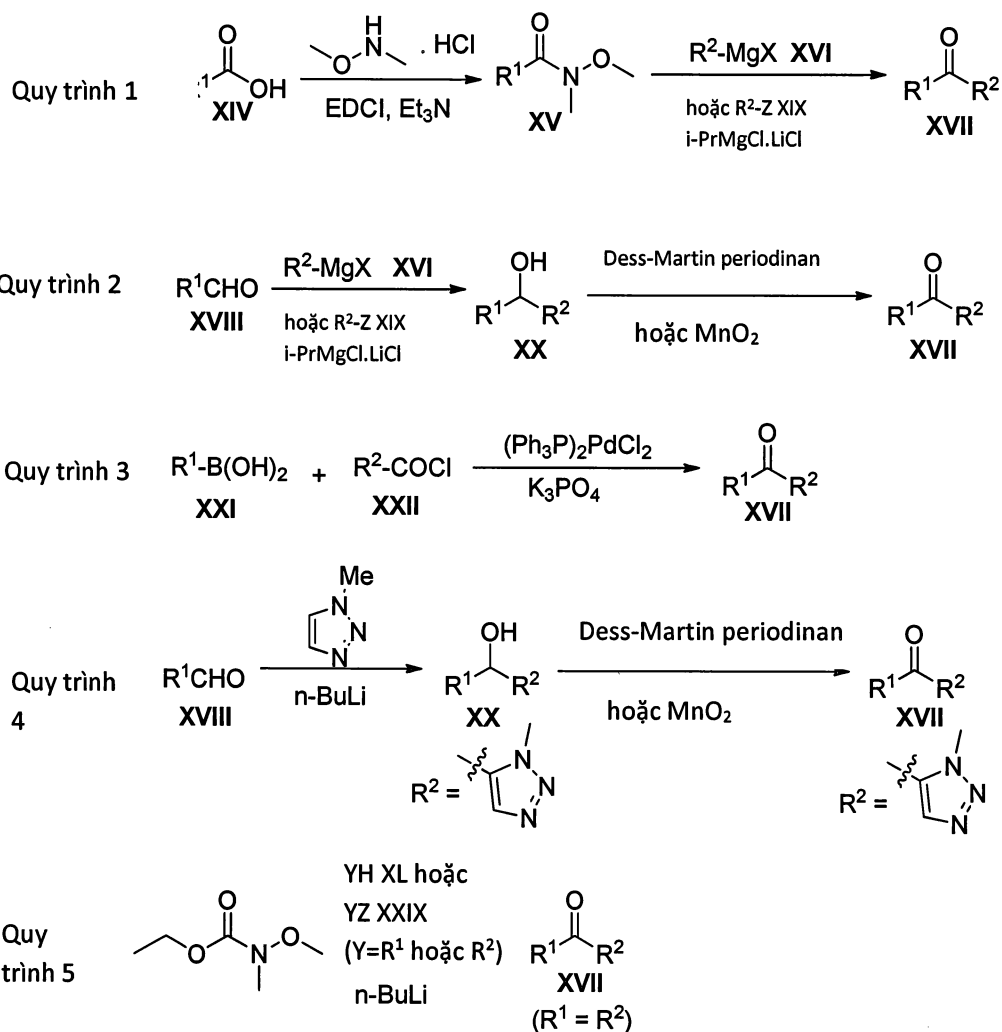
Các hợp chất có công thức VI trong đó R^7 là triflometyl, có thể được bảo chế bắt đầu từ hợp chất 2-carboxyanilin XII như được mô tả trong Quy trình 5. Sự bổ sung trong một bình hợp chất 1,1,1-triflo-4-arylbutan-2-on XIII vào các axit 2-aminobenzoic XII và phản ứng tạo vòng với chất phản ứng Eaton ở nhiệt độ cao tạo ra các hợp chất 4-hydroxy-2-triflometylquinolin VI, trong đó R^5 là OH và R^7 là CF_3 . Sau đó, nhóm hydroxyl có thể được chuyển hóa thành clo ngay khi gia nhiệt trong phospho oxyclorua để tạo ra 6-bromo hoặc 6-iodoquinolin VI trong đó R^5 là Cl và R^7 là CF_3 .



Như được thể hiện trong Quy trình 6, các hợp chất có công thức **VI** cũng được bào chế từ các hợp chất 4-hydroxy-2(1*H*)-quinolinon **XLI** bằng cách ngưng tụ với các aldehyt được thể có công thức R^6CHO với sự có mặt của este Hantzsch như hợp chất diethyl 2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, trong các dung môi như ethanol và pyridin, thu được hợp chất 2,4-dihydroxyquinolin **IX**. Quy trình xử lý tiếp theo với phospho oxyclorua như được mô tả trước đó có thể tạo ra các quinolin có công thức **VI** (trong đó R^5 và R^7 là clo).

Các hợp chất có công thức **VI**, trong đó R^7 là alkyl, có thể được bào chế như được minh họa trong Quy trình 7. Các chất trung gian có công thức **XLIV** có thể được bào chế bằng cách khử proton của este β -keto như ethyl 3-oxobutanoat hoặc ethyl 3-oxopentanoat, với bazơ như natri hydrua, tiếp theo là phản ứng alkyl hóa với các alkyl halogenua được thể như R^6CH_2Br hoặc R^6CH_2I . Quy trình ngưng tụ với các hợp chất 4-haloanilin (**V**) với sự có mặt của axit như axit para-toluensulfonic (PTSA), trong toluene làm dung môi với việc loại bỏ đồng thời nước, tiếp theo là đóng vòng nội phân tử ở nhiệt độ cao, tạo ra hợp chất 4-hydroxy quinolin **VI**, trong đó R^5 là OH và R^7 là alkyl. Sau đó, nhóm hydroxyl có thể được chuyển hóa thành nhóm clo ngay khi gia nhiệt trong axetonitril với phospho oxyclorua để tạo ra 6-bromo hoặc 6-iodoquinolin **VI** trong đó R^5 là Cl và R^7 là alkyl.

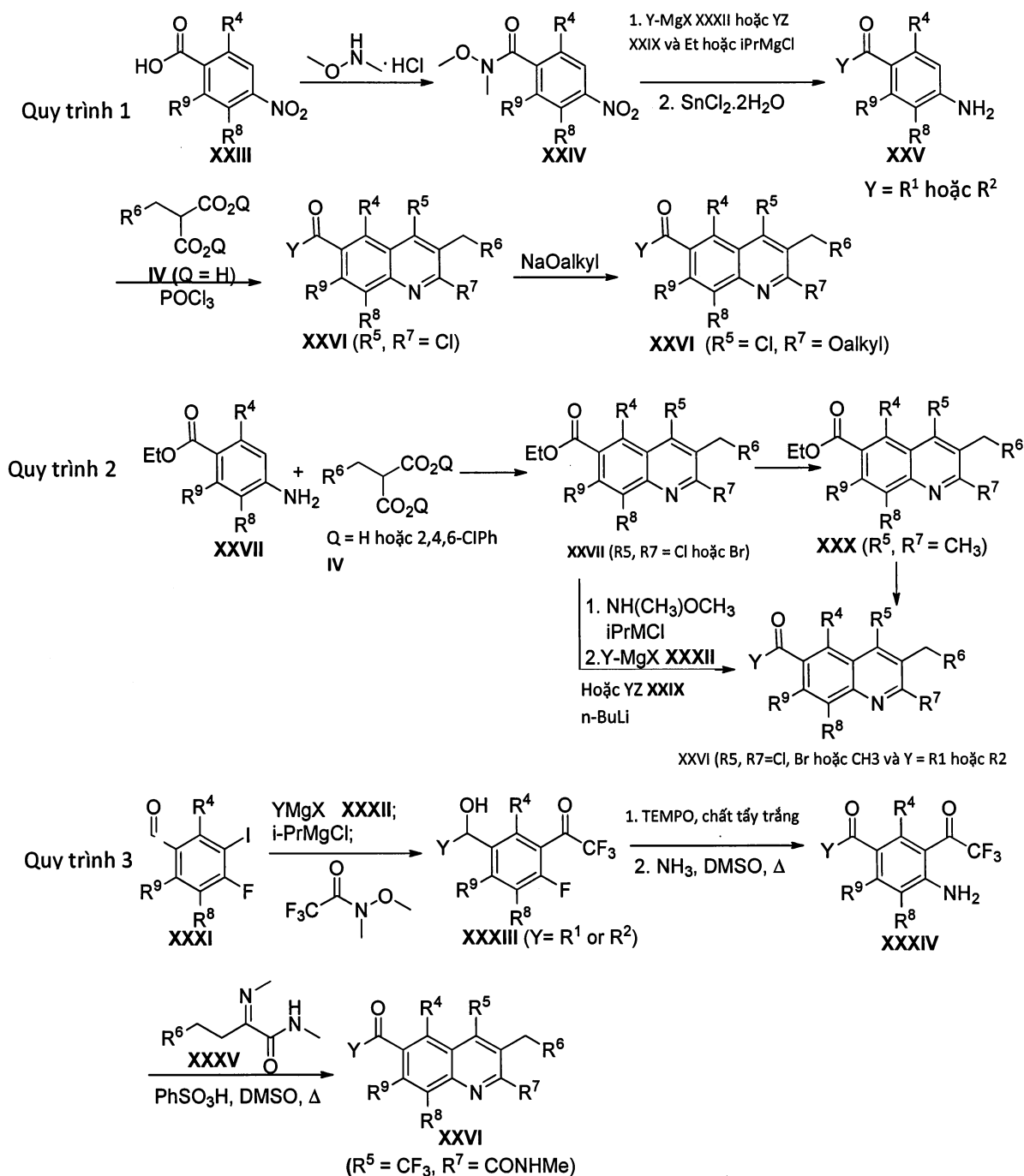
Sơ đồ 2



Sơ đồ 2 tóm lược các quy trình tổng hợp (Quy trình 1 đến 5) thành aryl keton có công thức **XVII**. Trong Quy trình 1, các Weinreb amit **XV** có thể được điều chế từ các axit carboxylic **XIV** và N,O-dimethylhydroxylaminhydroclorua với sự có mặt của bazơ như triethylamin hoặc bazơ Hunig và tác nhân liên hợp như EDCI. Các amit **XV** có thể tiếp tục được xử lý bằng chất phản ứng Grignard như R²MgX (X là Br hoặc Cl) **XVI** mà có thể thu được trên thị trường hoặc được thực hiện bằng cách xử lý R²Z **XIX** (Z = Br hoặc I) với các chất phản ứng cơ kim như *i*-PrMgCl hoặc EtMgCl trong THF hoặc diclometan, thu được, các keton **XVII**, trong đó R¹ và R² được xác định ở trên. Như được thể hiện trong Quy trình 2, các aldehyt **XVIII** cũng có thể được xử lý bằng các chất phản ứng Grignard như được mô tả trong Quy trình 1, thu được các rượu trung gian **XX**. Phản ứng oxy hóa tiếp theo với Dess-Martin

periodinan hoặc MnO_2 trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ cao có thể tạo ra các keton **XVII**. Quy trình 3, mà sử dụng phản ứng liên kết chéo của các axit arylboronic **XXI** được xúc tác bởi paladi với các axit clorua **XXII** sử dụng K_3PO_4 làm bazơ và $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ làm chất xúc tác trong dung môi không phân cực có điểm sôi cao như toluen, cũng được sử dụng để tạo ra các keton **XVII**. Trong Quy trình 4, các aryl keton **XVII**, trong đó R^2 là triazolyl, có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol, được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế số PCT 2008098104, với *n*-butyllithi, tiếp theo là phản ứng với các aldehyt **XVIII** để tạo ra rượu **XX**, rượu này có thể trải qua quá trình oxy hóa với Dess-Martin periodinan hoặc MnO_2 . Quy trình 5 minh họa phương pháp điều chế các keton đối xứng **XVII**, trong đó R^1 và R^2 là giống nhau. Như được minh họa, nhóm aryl hoặc heteroaryl chứa proton axit **XL** ($\text{Y} = \text{R}^1$ hoặc R^2) có thể được khử proton với sự có mặt của bazơ mạnh như *n*-butyllithi ngay khi được hòa tan trong dung môi được ưu tiên như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến -78°C sau đó được bổ sung dư vào etylmetoxy(metyl)carbamate để tạo ra aryl keton **XVII** trong đó R^1 và R^2 giống nhau. Aryl hoặc heteroaryl bromua **XXIX** cũng có thể được lithi hóa thông qua sự trao đổi lithi/halogen với *n*-butyllithi trước khi bổ sung lượng dư vào etylmetoxy(metyl)carbamate như được mô tả trước đó để tạo ra các keton đối xứng **XVII**.

Sơ đồ 3

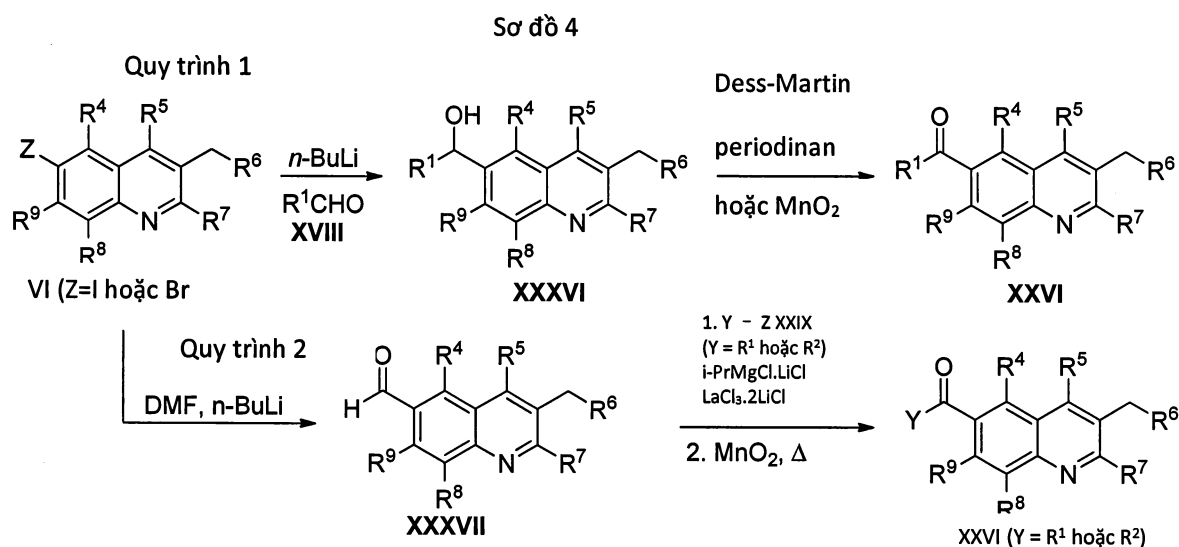


Sơ đồ 3 thể hiện các ví dụ về phương pháp được sử dụng để gắn hoặc R^1 hoặc R^2 để tạo ra các ketoquinolin có công thức **XXVI** (Quy trình 1 đến 3). Như được thể hiện trong Quy trình 1, các Weinreb amit **XXIV** có thể được tạo thành từ các axit 4-nitrobenzoic **XXIII** và N,O-dimethylhydroxylaminhydroclorua với sự có mặt của tác nhân liên hợp, ví dụ, EDCI và bazơ như triethylamin hoặc bazơ Hunig trong dung môi

được clo hóa ở nhiệt độ môi trường. Các ketoanilin **XXV** có thể được điều chế trong hai bước bằng phản ứng của Weinreb amit **XXIV** với chất phản ứng Grignard như YMgX XXXII (X là bromua hoặc clorua và Y là R^1 hoặc R^2) hoặc chất phản ứng mà được tạo ra trước bằng cách kết hợp YZXXXIX ($\text{Z} = \text{Br}$ hoặc I và Y là R^1 hoặc R^2) với chất phản ứng cơ kim như EtMgCl hoặc iPrMgCl , ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ môi trường để tạo ra chức keton, tiếp theo là bằng phản ứng khử nhóm nitro sử dụng chất khử phù hợp như $\text{SnCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$ trong dung môi phân cực như etanol hoặc THF ở nhiệt độ hồi lưu. Sau đó, các ketoanilin **XXV** có thể được xử lý bằng các axit malonic **IV** trong phospho oxyclorea ở nhiệt độ cao để tạo ra các ketoquinolin **XXVI** trong đó R^5 và R^7 là Cl và Y là R^1 hoặc R^2 . Nhóm 2-Cl có thể được thế bằng NaOalkyl trong dung môi rượu nóng phù hợp như metanol, etanol hoặc isopropanol hoặc trong dung môi không phân cực như toluene ở nhiệt độ cao thu được quinolin **XXVI**, trong đó R^5 là Cl và R^7 là Oalkyl. Theo cách khác, như được minh họa trong Quy trình 2, etyl 4-aminobenzoat **XXVII** có thể được ngưng tụ bằng axit malonic **IV** ($\text{Q} = \text{H}$) trong phospho oxyclorea ở nhiệt độ cao hoặc được xử lý bằng các este của axit malonic hoạt hóa như bis(2,4,6-triclophenyl)2-benzyl malonat ($\text{Q} = 2,4,6\text{-triclophenyl}$) ở nhiệt độ cao trong vi sóng, tiếp theo là bằng cách gia nhiệt trong phosphoryl tribromua hoặc phospho oxyclorea thu được các quinolin được tạo vòng **XXVIII** trong đó R^5 và R^7 là Cl hoặc Br (Quy trình 2). Hợp chất 2,4-dibromoquinolin **XXVIII** có thể tiếp tục được xử lý bằng trimetylboroxin trong các điều kiện phản ứng Suzuki để tạo ra các hợp chất 2,4-dimetylquinolin **XXX**. Sau đó, etyleste của các quinolin **XXVIII** và **XXX** có thể hoặc là được chuyển hóa thành Weinrebamit sử dụng hợp chất N,O-dimetylhydroxylaminhydroclorua và isopropylmagie clorua trước khi bổ sung aryl magie bromua hoặc clorua YMg XXXXII ($\text{Y} = \text{R}^1$ hoặc R^2) như được mô tả trước đó hoặc được xử lý trực tiếp bằng các arylhalogenua **XXIX** ($\text{Z} = \text{Br}$ hoặc I và $\text{Y} = \text{R}^1$ hoặc R^2) và *n*-butyllithi ở nhiệt độ -78 đến 0°C để tạo ra các keto quinolin **XXVI**, trong đó R^5 và R^7 là Cl, Br hoặc CH_3 và $\text{Y} = \text{R}^1$ hoặc R^2 và như được xác định ở trên.

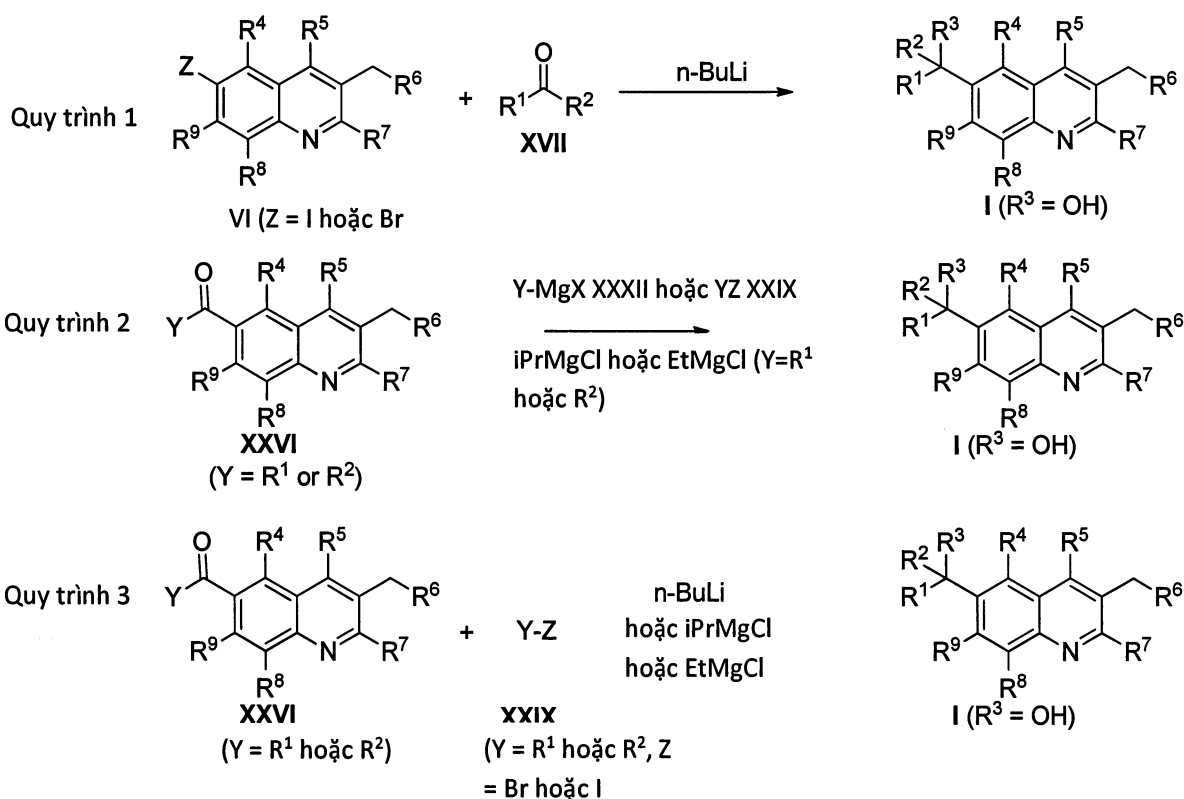
Trong Quy trình 3, phản ứng trong một bình của aldehyt **XXXI** với các chất phản ứng Grignard như YMgX XXXII (X là bromua hoặc clorua và Y là R^1 hoặc R^2), tiếp theo xử lý với *i*-PrMgCl và bổ sung hợp chất 2,2,2-triflo-N-metoxy-N-

metylaxetamit tạo ra các hợp chất hydroxyl **XXXIII**. Nhóm hydroxyl có thể được oxy hóa bằng cách sử dụng, ví dụ, chất tẩy trắng và TEMPO. Quy trình thể flo sau đó có thể đạt được bằng amoniac trong DMSO nóng để tạo ra các anilin **XXXIV**. Với sự có mặt của axit benzensulfonic, quá trình ngưng tụ của các anilin **XXXIV** và N-metyl-2-(metylimino)-4-arylbutanamit **XXXV** trong DMSO nóng tạo ra các ketoquinolin **XXVI** trong đó R^5 là CF_3 , R^7 là $CONHMe$ và Y là R^1 hoặc R^2 và như được xác định ở trên.



Quy trình tổng hợp các chất trung gian ketoquinolin **XXVI** cũng có thể đạt được thông qua các con đường chuyển hóa hóa học được thể hiện trong Sơ đồ 4. Trong Quy trình 1, tiến hành xử lý 6-bromo hoặc 6-iodoquinolin **VI** bằng $n-BuLi$, tiếp theo là sự bổ sung các aldehyt **XVIII**, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến $-78^\circ C$ tạo ra các rượu quinolin bậc hai **XXXVI**. Quá trình oxy hóa cuối cùng thành ketoquinolin **XXVI** có thể đạt được nhờ Dess-Martin periodinane hoặc MnO_2 , như được mô tả trước đó. Theo cách khác, 6-bromo hoặc 6-iodoquinolin **VI** có thể được xử lý bằng $n-BuLi$ ở nhiệt độ $-78^\circ C$ sau đó được làm dừng phản ứng bằng DMF thu được quinolin carboxaldehyt **XXXVII**. Sau đó, ketoquinolin **XXVI**, trong đó Y là R^1 hoặc R^2 , có thể thu được trong quy trình hai bước bằng cách bổ sung aldehyt **XXXVII** vào hỗn hợp phản ứng của aryl halogenua **XXIX** (Y = R^1 hoặc R^2 và Z = Br hoặc I) và $i-PrMgCl.LiCl$, tiếp theo là phản ứng oxy hóa với MnO_2 (Quy trình 2).

Sơ đồ 5

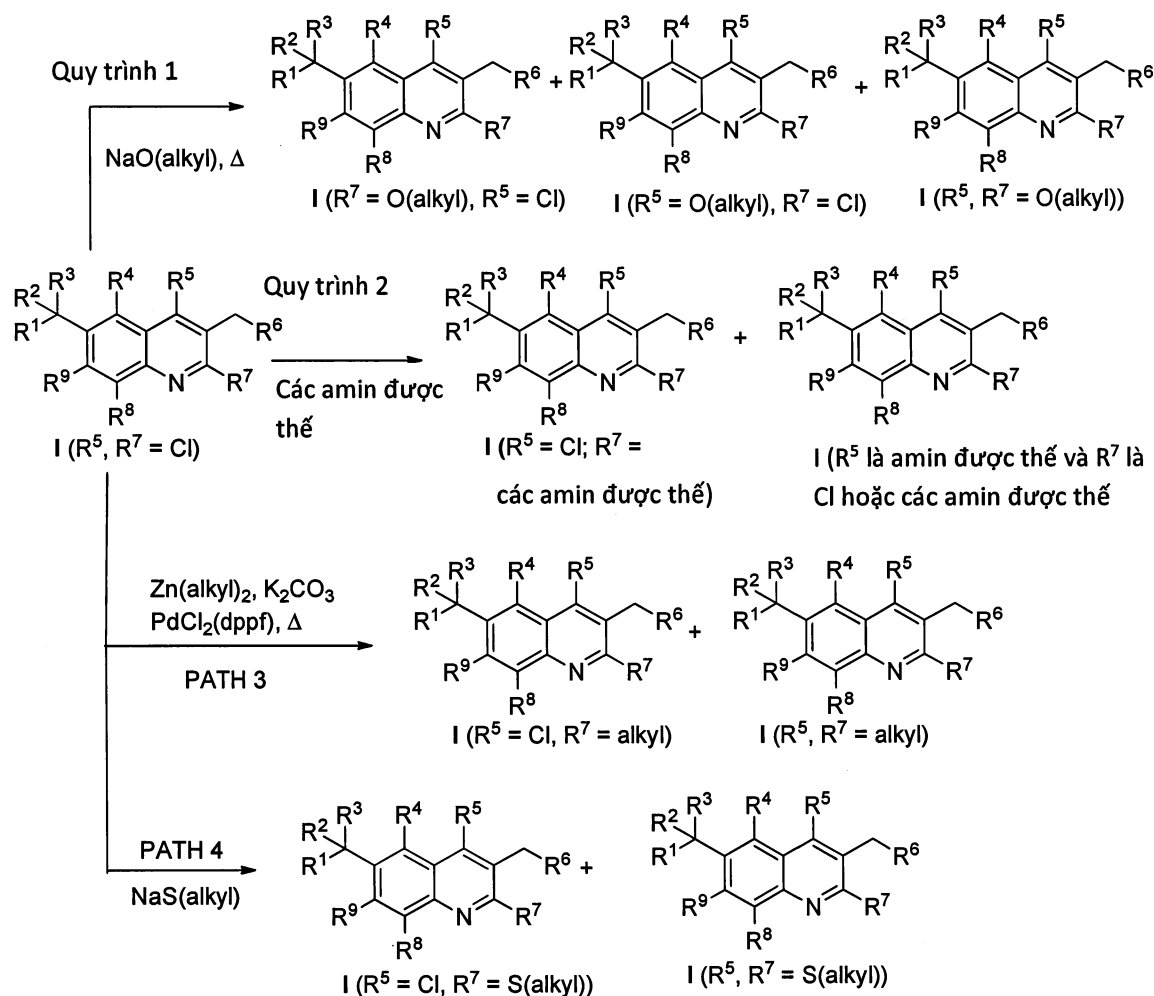


Sơ đồ 5 minh họa các phương pháp tổng hợp mà có thể được sử dụng để bào chế các hợp chất có công thức I (Quy trình 1 - 3). Như được minh họa trong Quy trình 1, hỗn hợp gồm 6-bromo hoặc 6-iodoquinolin VI trong dung môi phù hợp, chẳng hạn, THF, có thể hoặc là được trộn sơ bộ với các keton XVII ở nhiệt độ -78°C, tiếp theo là bổ sung BuLi hoặc có thể được xử lý sơ bộ với BuLi ở nhiệt độ -78°C trước khi bổ sung các keton XVII thu được các rượu bậc ba có công thức I, trong đó R³ là OH.

Quy trình 2 minh họa quy trình tạo ra rượu bậc ba có công thức I nhờ xử lý các ketoquinolin XXVI (Y là R¹ hoặc R²) bằng chất phản ứng Grignard XXXII mà hoặc có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách trao đổi halogen-kim loại của aryl halogenua XXIX với etyl hoặc isopropyl magieclorua như được mô tả trước đó. Tương tự, như được thể hiện trong quy trình 3, chất phản ứng cơ kim, chẳng hạn, n-BuLi có thể được bổ sung vào aryl halogenua XXIX ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ môi trường trong dung môi được ưu tiên chẳng

hạn, tetrahydrofuran, tiếp theo nhờ bổ sung các quinolin keton **XXVI** thu được rượu bậc ba có công thức I trong đó R^3 là OH và R^1 và R^2 như được xác định ở trên.

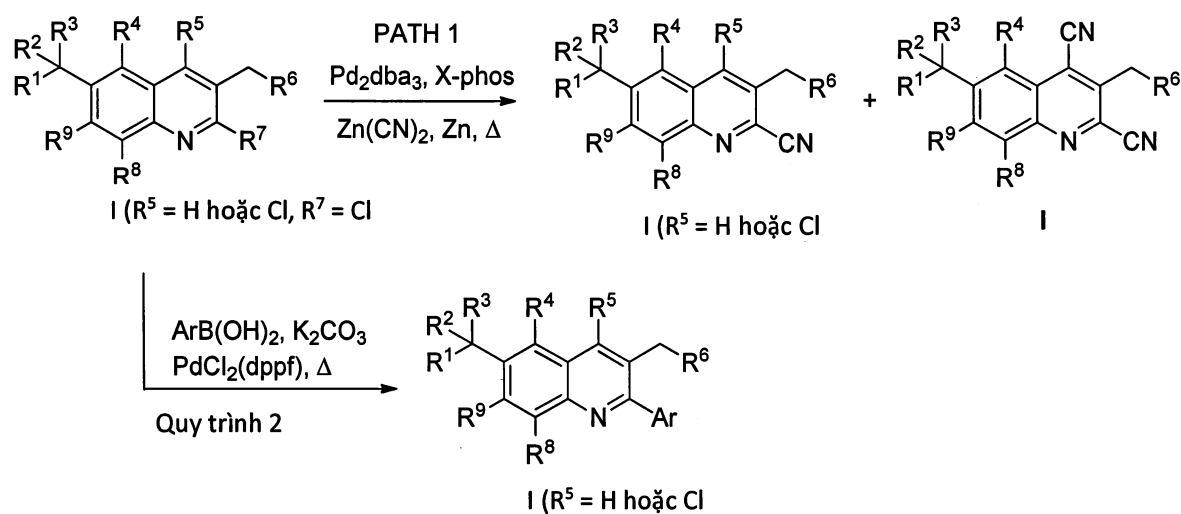
Sơ đồ 6



Sơ đồ 6 minh họa các phương pháp được sử dụng để tổng hợp các hợp chất có công thức I trong đó hoặc là clo tại R⁷ hoặc R⁵ hoặc tại cả hai vị trí R⁵ và R⁷ được thay thế bằng nitơ, oxy, lưu huỳnh hoặc các nhóm alkyl. Trong quy trình 1 và 4, phản ứng thế ái nhân của 2,4-dicloquinolin I (R⁵ và R⁷ là Cl) bằng NaO(alkyl), NaS(alkyl), chẳng hạn, NaOMe, NaSMe, NaOEt, hoặc NaO*i*Pr, trong dung môi thích hợp chẳng hạn, MeOH, EtOH, *i*-PrOH hoặc DMF ở nhiệt độ cao hoặc bằng các chất phản ứng hydroxy được thế, chẳng hạn, 2-metoxyetanol với sự có mặt của bazơ như natri hydrua trong dung môi phân cực, chẳng hạn, toluen, tạo ra các hợp chất có công thức I trong đó R⁵ là Cl và R⁷ là O(alkyl), O(CH₂)₂OCH₃ hoặc S(alkyl) và các hợp

chất có công thức I trong đó R^5 và R^7 là O(alkyl) hoặc S(alkyl). Tương tự, phản ứng thế ái nhân của 2,4-dicloquinolin I (R^5 và R^7 là Cl) với alkyl amin bậc một hoặc alkyl amin bậc hai, các amin dị vòng, hoặc N,O-dimethylhydroxylamin trong các dung môi phân cực, chẳng hạn, MeOH, EtOH, hoặc Et_2NCHO , hoặc DMF tạo ra quinolin có công thức I (Quy trình 2) trong đó R^5 là NH(alkyl), N(alkyl)₂, N(CH₃)OCH₃, hoặc Cl, và R^7 là NH(alkyl), N(alkyl)₂, N(CH₃)OCH₃, NA^1A^2 , $\text{NHC}_{(2-3)}\text{alkylNA}^1\text{A}^2$ hoặc $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-4)}\text{alkylNA}^1\text{A}^2$, trong đó A^1 và A^2 như được xác định ở trên. Quá trình gắn các amit mạch vòng vào có thể được tiến hành trong các điều kiện liên hợp được xúc tác bởi Buchwald paladin để tạo ra các hợp chất có công thức I, trong đó R^7 là các vòng chẳng hạn, azetidin-2-on hoặc pyrrolidin-2-on. Quá trình thế clo tại các vị trí 2 và 4 của quinolin I (R^5 và R^7 là Cl) bằng các nhóm alkyl có thể được thực hiện bằng cách sử dụng $\text{Zn}(\text{alkyl})_2$ với sự có mặt của K_2CO_3 và chất xúc tác paladi, chẳng hạn, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, thu được 2-alkyl và 2,4-dialkylquinolin có công thức I (Quy trình 3).

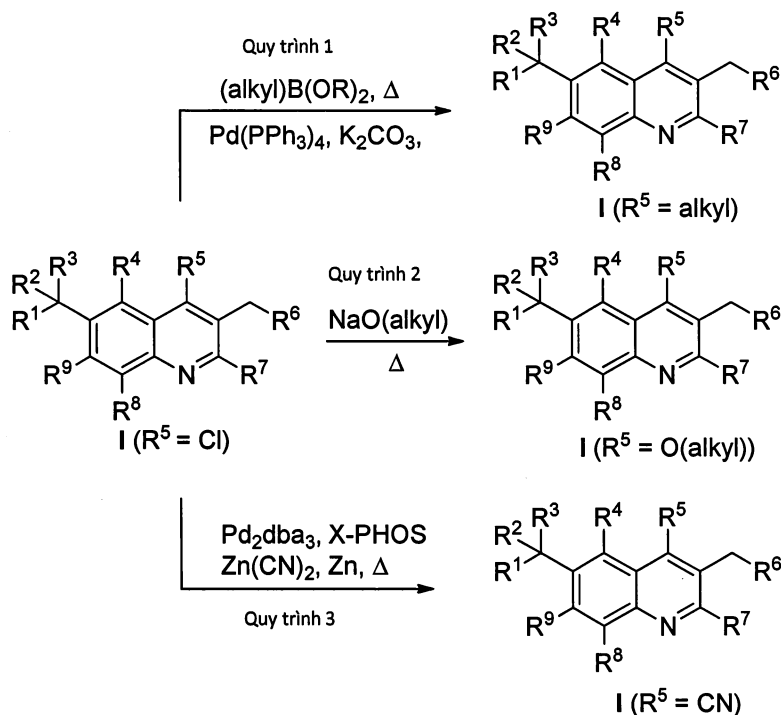
Sơ đồ 7



Quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức I, trong đó R^5 là H hoặc Cl hoặc CN, và R^7 là CN hoặc aryl, được minh họa trong Sơ đồ 7. Trong quy trình 1, phản ứng xyanua hóa của 2,4-dicloquinolin I với $\text{Zn}(\text{CN})_2$ với sự có mặt của Zn, chất xúc tác paladi, chẳng hạn, Pd_2dba_3 , và phối tử, chẳng hạn, dppf hoặc X-phos, ở nhiệt độ cao có thể tạo ra 2-CN và 2,4-diCN quinolin có công thức I. Hợp chất 2,4-dicloquinolin cũng có thể trải qua quá trình liên hợp chéo được xúc tác Paladi Suzuki với $\text{ArB}(\text{OH})_2$ hoặc $\text{ArB}(\text{OR})_2$ với chất xúc tác paladi, chẳng hạn, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, tạo ra

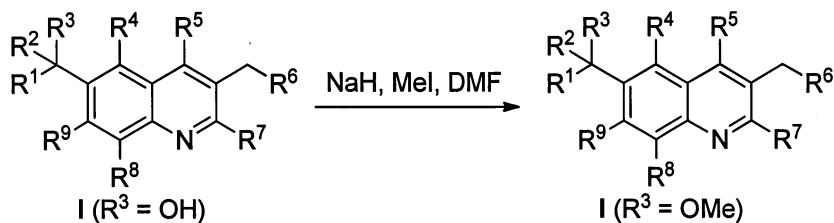
các hợp chất có công thức I trong đó R^7 là phenyl, phenyl được thế và heteroaryl năm hoặc sáu nguyên tử, chẳng hạn, furan, pyridin, pyridazin, pyrazin, pyrimidin, pyrrol, pyrazol, hoặc imidazol (Quy trình 2).

Sơ đồ 8



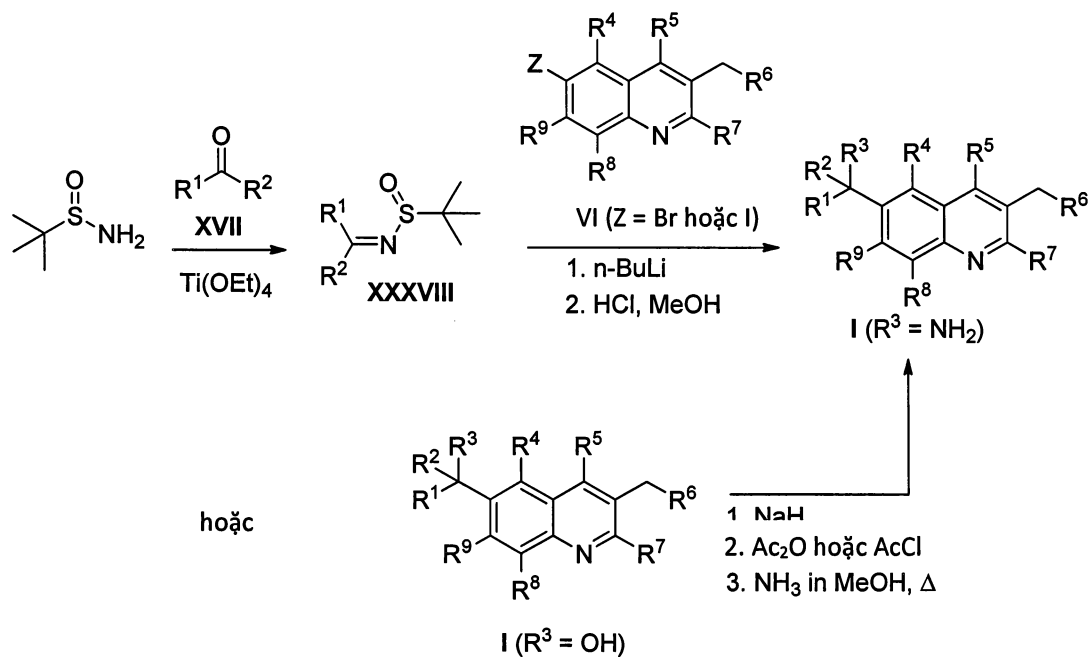
Như được minh họa trong Sơ đồ 8, các hợp chất có công thức I được bào chế trong các Sơ đồ 6 và 7, trong đó chỉ R^5 là clo có thể tiếp tục được thế bằng cách xử lý với axit alkylboronic hoặc este dưới các điều kiện phản ứng Suzuki (Quy trình 1), với các natri alkoxit (Quy trình 2), hoặc với kẽm xyanua (Quy trình 3) sử dụng các điều kiện đã được mô tả trước đó để tạo ra các hợp chất có công thức I, trong đó R^5 là alkyl, O(alkyl) hoặc CN và R^7 như được xác định ở trên.

Sơ đồ 9



Như được thể hiện trong Sơ đồ 9, các rượu bậc ba có công thức I có thể được xử lý bằng bazơ, chẳng hạn, NaH, và được alkyl hóa với MeI trong DMF để tạo ra các hợp chất có công thức I trong đó R³ là OMe.

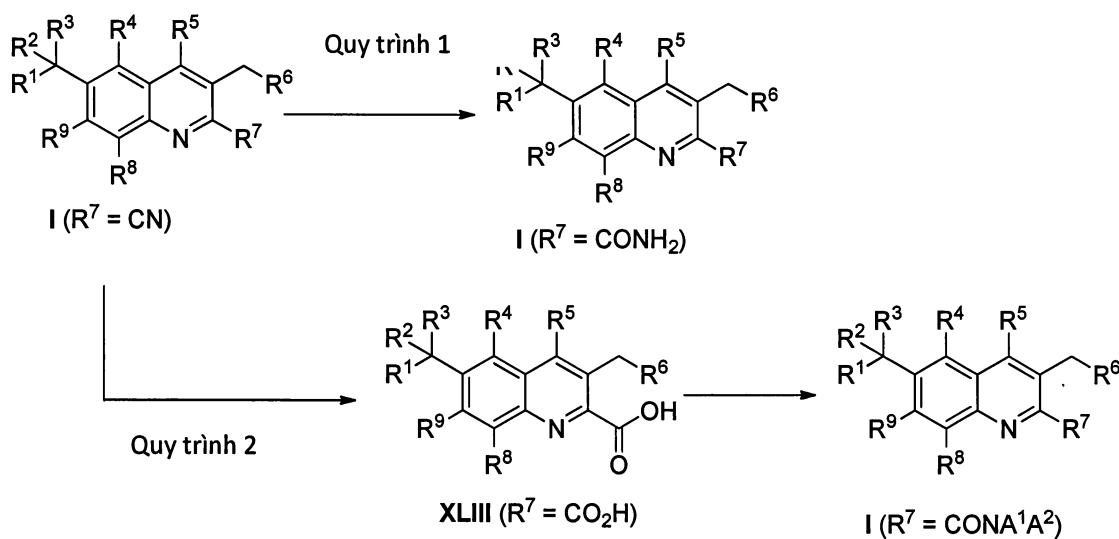
Sơ đồ 10



Quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức I, trong đó R³ là NH₂, được minh họa trong Sơ đồ 10. Các ketimin XXXVIII có thể được điều chế bằng phản ứng ngưng tụ qua trung gian Ti(OEt)₄ của các keton XVII với 2-metylpropan-2-sulfonamid trong THF hồi lưu. Bổ sung *n*-BuLi vào hỗn hợp phản ứng của các ketimin XXXVIII và 6-bromo hoặc 6-iodoquinolin VI tại nhiệt độ - 78 °C, tiếp theo tách ra nhóm tert-butansulfinyl bằng HCl trong MeOH, tạo ra các amin bậc ba có công thức I.

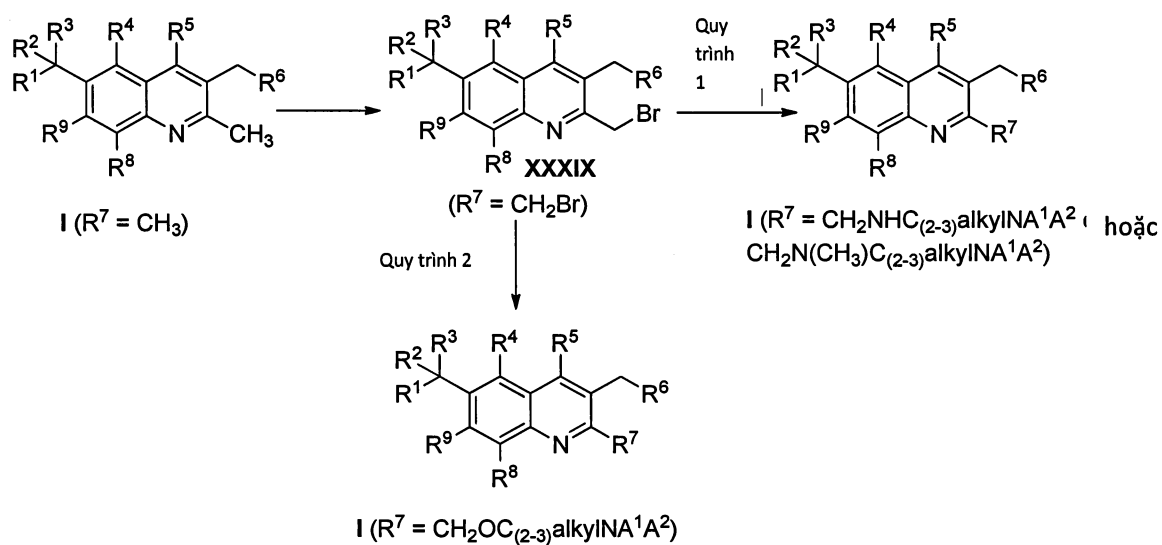
Theo cách khác, các hợp chất có công thức I, trong đó R³ là OH có thể được xử lý bằng natrihydrua, sau đó bổ sung anhydrit axetic hoặc axetylclorua và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 24 đến 72 giờ để tạo ra chất trung gian axetat trong đó R³ là OAc. Sau đó, axetat có thể được kết hợp với dung dịch chứa amoniac trong metanol và được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 85°C để tạo ra các hợp chất có công thức I, trong đó R³ là NH₂.

Sơ đồ 11



Như được thể hiện trong Sơ đồ 11, các quinolin có công thức I trong đó R^7 là CN có thể được thủy phân như được mô tả trong US20080188521 bằng cách xử lý với natricacbonat và hydro peroxit để tạo ra các hợp chất có công thức I trong đó R^7 là CONH_2 (Quy trình 1) hoặc có thể được xử lý bằng axit mạnh như HCl để chuyển hóa CN thành axit carboxylic XLIII (Quy trình 2). Ngay khi được tạo thành, axit có thể tiếp tục được liên hợp với các amin được thể bằng cách sử dụng các tác nhân liên hợp phù hợp, chẳng hạn, EDCI hoặc HATU, với sự có mặt của bazơ như triethylamin hoặc bazơ Hunig để tạo ra các hợp chất có công thức I trong đó R^7 là CONA^1A^2 .

Sơ đồ 12



Việc tổng hợp các hợp chất có công thức I, trong đó R^7 là aminoalkylaminometylen hoặc aminoalkoxymetylen có thể được thực hiện đi từ các 2-metylquinolin như được thể hiện trong Sơ đồ 12. Quá trình brom hóa các hợp chất 2-metylquinolin có công thức I có thể được thực hiện bằng N-bromosuccinamit trong axit axetic ở nhiệt độ cao như được mô tả trong WO2010151740, để tạo ra chất trung gian metylbromua **XXXIX**. Phản ứng thế ái nhân của bromua trong các điều kiện bazơ sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tạo ra các hợp chất có công thức I, trong đó R^7 là $-\text{CH}_2\text{NHC}_{(2-3)}\text{alkylNA}^1\text{A}^2$ hoặc $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-3)}\text{alkylNA}^1\text{A}^2$ (Quy trình 1) hoặc $\text{CH}_2\text{OC}_{(2-3)}\text{alkylNA}^1\text{A}^2$ (Quy trình 2) và A^1 và A^2 được xác định ở trên.

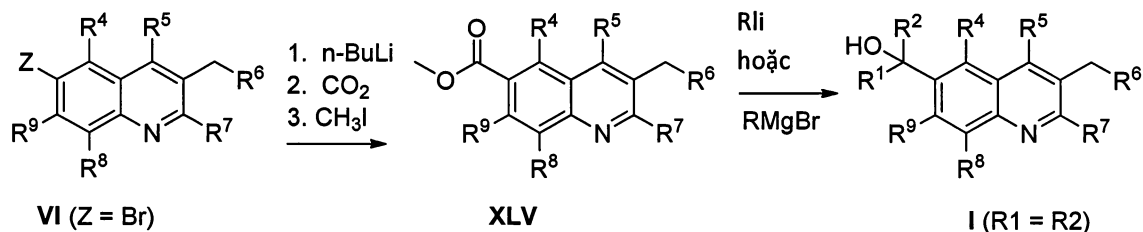
Các hợp chất có công thức I trong đó R^1 , R^2 hoặc R^6 là pyridyl có thể được xử lý bằng axit m-cloperbenzoic trong dung môi clo hóa ở nhiệt độ môi trường từ 40°C để tạo ra các pyridyl-N-oxit có công thức I.

Sơ đồ 13



Như được thể hiện trong Sơ đồ 13, các hợp chất có công thức I trong đó R^3 là H có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức I trong đó R^3 là OH bằng axit chẳng hạn axit trifloaxetic trong dung môi, chẳng hạn, diclometan ở nhiệt độ trong phòng hoặc bằng cách gia nhiệt (WO2009091735).

Sơ đồ 14



Các hợp chất có công thức I, trong đó R^1 và R^2 giống nhau, cũng có thể được mô tả trong Sơ đồ 14. Các hợp chất 6-bromoquinolin ban đầu có thể được xử lý

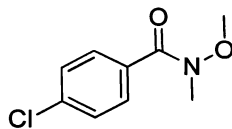
bằng butyl lithi, được làm dừng phản ứng bằng cacbondioxit sau đó được xử lý bằngmetyl iodua như được mô tả trong US4710507 A1, 1987 để tạo ra chất trung gian quinolinmetyleste XLV. Tiếp theo, xử lý metyl este bằng R^1Li , R^2Li , R^1MgBr hoặc R^2MgBr dư, với sự có mặt hoặc không có mặt của lantanum clorua, tạo ra các hợp chất đối xứng có công thức I.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các ví dụ dưới đây chỉ với mục đích minh họa các ví dụ của sáng chế mà không làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Chất trung gian 1: bước a

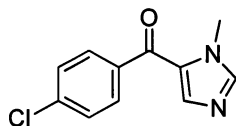
Hợp chất 4-Clo-N-metoxo-N-metylbenzamidit



Pyridin (27,6mL, 343mmol) được bổ sung vào N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (16,7g, 172mmol) trong DCM (400mL). Sau đó, hợp chất 4-Clobenzoyl clorua (20mL, 156mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 3 ngày. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc trong chân không, rửa với DCM. Phần dịch lọc được rửa với HCl 1N trong nước, sau đó rửa với nước. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô là chất lỏng không màu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Chất trung gian 1: bước b

(4-Clophenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanon

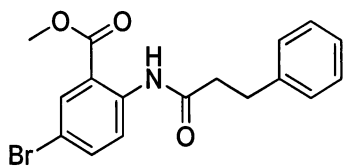


Etyl magie bromua (3,0M trong dietyl ete, 21,5mL, 64,4mmol) được bổ sung thông qua ống tiêm trong vài phút vào dung dịch không màu trong suốt chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1H-imidazol (10,4g, 64,4mmol) trong THF (100mL) trong môi trường khí chứa nitơ trong bể đá. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra trong quá trình

bổ sung. Hỗn hợp được lấy khỏi bể đá và được khuấy trong khoảng thời gian 20 phút, sau đó được làm mát lại trong bể đá trước khi bổ sung 4-clo-N-metoxý-N-metylbenzamid (10,7g, 53,6mmol, Chất trung gian 1: bước a). Huyền phù màu trắng tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và được pha loãng với nước. Hỗn hợp được cô đặc một phần để loại bỏ THF và được pha loãng với DCM. Hỗn hợp được axit hóa để pH = 1 với dung dịch HCl 1N trong nước, sau đó được trung hòa với dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước. Các pha được tách ra và pha nước được chiết thêm với DCM. Các dịch chiết hữu cơ được rửa với nước, sau đó được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc thu được chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được nghiền với hỗn hợp bao gồm EtOAc:heptan (1:1, 150mL). Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc trong chân không, rửa với heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất trung gian 2: bước a

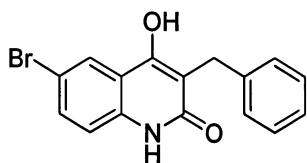
Metyl 5-bromo-2-(3-phenylpropanamido)benzoat



Dung dịch chứa metyl 2-amino-5-bromobenzoat (5,0g, 21,73mmol, trietylamin (4,39g, 43,38mmol, 3-phenylpropanoyl clorua (3,67g, 21,76mmol) trong diclometan (50mL) được cho vào bình đáy tròn 100mL. Hỗn hợp thu được được khuấy trong khoảng thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, phản ứng được làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung 50mL nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng 3x50mL diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khan qua natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với dung môi rửa giải etylaxetat/ete dầu mỏ (2:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 2: bước b

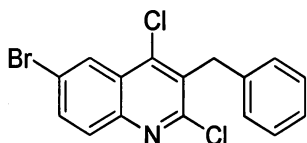
3-Benzyl-6-bromo-4-hydroxy-1,2-dihydroquinolin-2-on



Dung dịch chứa methyl 5-bromo-2-(3-phenylpropanamido)benzoat (2,8g, 7,8mmol, chất trung gian 2: bước a), KHMDS (47mL, 15% trong toluen) trong tetrahydrofuran (50mL) được cho vào bình đáy tròn 50mL, bình này được rửa sạch và được giữ trong môi trường trơ chứa khí nitơ. Dung dịch thu được được khuấy trong khoảng thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng sau đó được làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung 2mL metanol và 10mL HCl chứa nước (1M). Dung dịch thu được được chiết bằng 2x100mL etylaxetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Sản phẩm thô được lọc bằng cách kết tinh lại từ etylaxetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 2: bước c

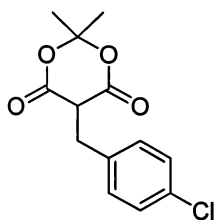
Hợp chất 3-Benzyl-6-bromo-2,4-dicloquinolin



Dung dịch chứa hợp chất 3-benzyl-6-bromo-4-hydroxy-1,2-dihydroquinolin-2-on (2,9g, 8,78mmol, chất trung gian 2: bước b) trong POCl₃ (20mL) được cho vào bình đáy tròn 100mL. Dung dịch thu được được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 110°C. Sau đó, phản ứng được làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung 50mL nước/đá. Trị số pH của dung dịch được điều chỉnh tới 7-8 bằng dung dịch amoniac chứa nước. Dung dịch thu được được chiết bằng 3x50mL etylaxetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên cột silicagel với dung môi rửa giải etylaxetat/ete dầu mỏ (2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 3: bước a

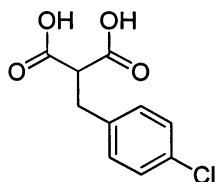
Hợp chất 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Prolin (0,165g, 1,42mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clobenzaldehyt (1,00g, 7,11mmol) và axit Meldrum (1,03g, 7,11mmol) trong EtOH (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 1 giờ và diethyl 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindicarboxylat (1,80g, 7,11mmol) được bổ sung vào. Tiếp tục khuấy trong khoảng thời gian 3 giờ và EtOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với i-PrOH và được lọc để thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 3: bước b

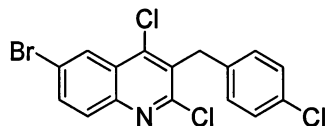
Axit 2-(4-Clobenzyl)malonic



Dung dịch chứa 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (1,50g, 5,58mmol, chất trung gian 3: bước a) và NaOH chứa nước 3M (16mL) được gia nhiệt trong vi sóng ở 75W trong khoảng thời gian 20 phút tại nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp chứa nước được chiết bằng EtOAc (1x) sau đó được axit hóa đến pH = 1 với dung dịch HCl đậm đặc chứa nước và được chiết bằng EtOAc (2 x). Phần chiết EtOAc kết hợp được rửa với H₂O, brin và làm khan trên Na₂SO₄, được lọc. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 3: bước c

Hợp chất 6-Bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin

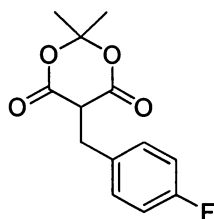


Hỗn hợp gồm axit 2-(4-clobenzyl)malonic (1,16g, 5,07mmol, chất trung gian 3: bước b) và 4-bromoanilin (0,872g, 5,07mmol) trong POCl₃ (4,72mL, 50,7mmol)

được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 5 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi trong chân không để loại bỏ POCl₃ dư. Cặn được rót vào nước đá và được xử lý bằng dung dịch NH₄OH chứa nước đến pH = 8 - 9. Hỗn hợp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 x). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O, brin, được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi trong chân không. Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tủa từ Et₂O, được thu bằng cách lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng nhạt.

Chất trung gian 4: bước a

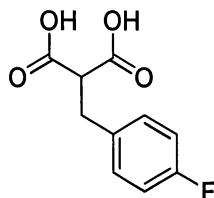
Hợp chất 5-(4-Flobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất 4-flobenzaldehyt thay cho hợp chất 4-clobenzaldehyt sử dụng quy trình được mô tả để điều chế hợp chất 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a).

Chất trung gian 4: bước b

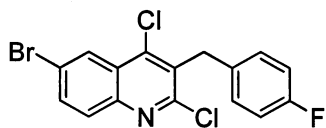
Axit 2-(4-Flobenzyl)malonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a) bằng hợp chất 5-(4-flobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 4: bước a), sau đó theo quy trình được mô tả để điều chế axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b).

Chất trung gian 4: bước c

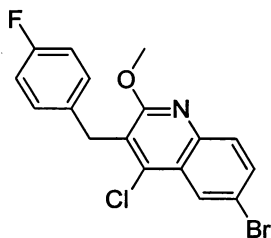
Hợp chất 6-Bromo-2,4-diclo-3-(4-flobenzyl)quinolin



Hợp chất nêu ở đề mục này được bào chế bằng cách thay thế axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b) bằng axit 2-(4-flobenzyl)malonic (chất trung gian 4: bước b), sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c).

Chất trung gian 4: bước d

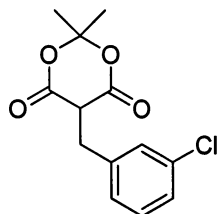
6-Bromo-4-clo-3-(4-flobenzyl)-2-metoxiquinolin



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-flobenzyl)quinolin (0,350g, 0,909mmol, chất trung gian 4: bước c) và natri metoxit 0,5M trong dung dịch metanol (9,09mL, 4,55mmol) được khuấy tại nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Phần chiết EtOAc kết hợp được làm khan (Na_2SO_4), được lọc và làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột với silicagel (heptan/ CH_2Cl_2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 5: bước a

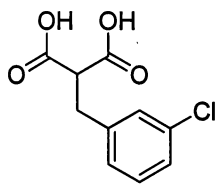
Hợp chất 5-(3-Clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất 3-clobenzaldehyt thay cho hợp chất 4-clobenzaldehyt sử dụng quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a).

Chất trung gian 5: bước b

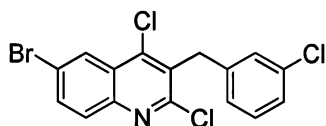
Axit 2-(3-Clobenzyl)malonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a) bằng hợp chất 5-(3-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 5: bước a), sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b).

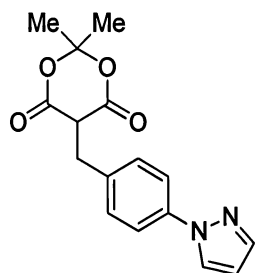
Chất trung gian 5: bước c

6-Bromo-2,4-diclo-3-(3-clobenzyl)quinolin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b) bằng axit 2-(3-clobenzyl)malonic (chất trung gian 5: bước b) sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c).

Chất trung gian 6: bước a

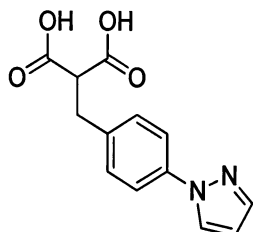
5-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion

L-Prolin (4,07g, 35mmol) được bổ sung vào hỗn hợp bán không đồng nhất chứa hợp chất 4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzaldehyt (30g, 174mmol) và 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (25,6g, 174mmol) trong ethanol (996mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 40 phút, hợp chất dietyl 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindicarboxylat (44,1g, 174mmol) được bổ sung vào trong một phần, tiếp theo là ethanol (125mL). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu

vàng. Isopropanol (300mL) được bổ sung vào và hỗn hợp không đồng nhất được nghiền bằng sóng âm trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa với isopropanol. Các chất rắn được thu gom và làm khô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 6: bước b

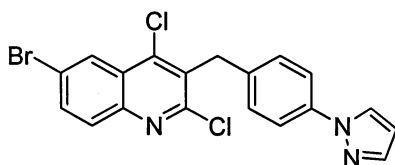
Axit 2-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)malonic



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 5-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (41,4g, 137mmol, chất trung gian 6: bước a) và dung dịch NaOH chứa nước 3M (300mL, 900mmol) được gia nhiệt trong khoảng thời gian 48 giờ tại nhiệt độ 110°C. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước (200mL) và được chiết bằng EtOAc (1x100mL) và sau đó được axit hóa đến pH=1 bằng dung dịch HCl đậm đặc chứa nước ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ, được lọc và bánh lọc được rửa với nước. Các chất rắn được thu gom và làm khô dưới chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 6: bước c

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin

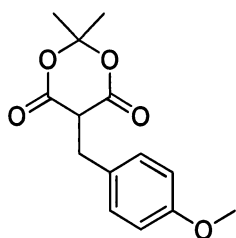


Hỗn hợp bao gồm axit 2-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)malonic (3,37g, 19,6mmol, chất trung gian 6: bước b) và 4-bromoanilin (5,10g, 19,6mmol) trong POCl₃ (18mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 3 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi trong chân không để loại bỏ POCl₃ dư. Cặn được rót vào nước đá và được xử lý bằng dung dịch NH₄OH trong nước đến pH=8 - 9 (nhiệt độ của hỗn hợp chứa nước được giữ lạnh trong quá trình bổ sung). Các chất kết tủa được thu gom, rửa sạch bằng H₂O và làm khô dưới áp suất giảm. Sau khi làm

khô, chất rắn màu vàng nhạt thô thu được được rửa nhiều lần bằng Et₂O sau đó là axetonitril và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Chất trung gian 7: bước a

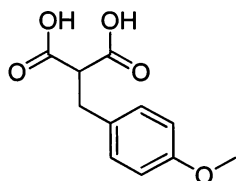
Hợp chất 5-(4-Metoxybenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế sử dụng hợp chất 4-metoxybenzaldehyt thay cho hợp chất 4-clobenzaldehyt sử dụng quy trình được mô tả để điều chế hợp chất 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a).

Chất trung gian 7: bước b

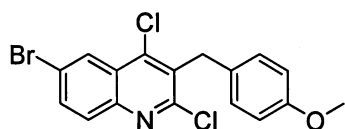
Axit 2-(4-Metoxybenzyl)malonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a) bằng 5-(4-metoxybenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 7: bước a), sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b).

Chất trung gian 7: bước c

6-Bromo-2,4-diclo-3-(4-metoxybenzyl)quinolin

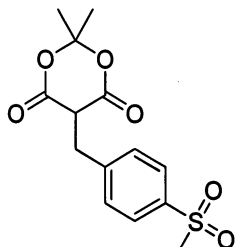


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b) bằng axit 2-(4-metoxybenzyl)malonic (chất trung gian 7: bước b) sau đó theo quy trình đã được mô

tả để điều chế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c).

Chất trung gian 8: bước a

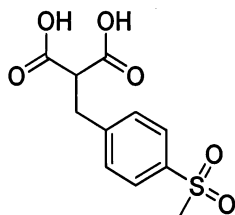
Hợp chất 5-(4-Metylsulfonylbenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất 4-(metylsulfonyl)benzaldehyt thay cho hợp chất 4-clobenzaldehyt sử dụng quy trình được mô tả để điều chế hợp chất 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a).

Chất trung gian 8: bước b

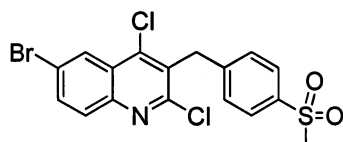
axit 2-(4-Metylsulfonylbenzyl)malonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a) bằng hợp chất 5-(4-metylsulfonylbenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 8: bước a), sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(4-clobenzyl)malonic. Chất trung gian 3: bước b).

Chất trung gian 8: bước c

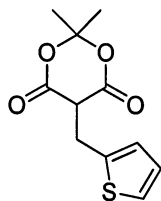
Hợp chất 6-Bromo-2,4-diclo-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b) bằng axit 2-(4-metylsulfonylbenzyl)malonic (chất trung gian 8: bước b) sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c).

Chất trung gian 9: bước a

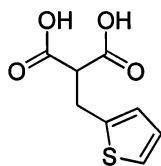
Hợp chất 2,2-Dimetyl-5-(thiophen-2-ylmetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng thiophen-2-carbaldehyt thay cho hợp chất 4-clobenzaldehyt sử dụng quy trình được mô tả để điều chế hợp chất 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a).

Chất trung gian 9: bước b

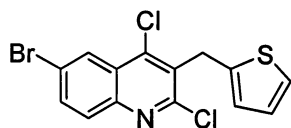
Axit 2-(Thiophen-2-ylmetyl)malonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a) bằng hợp chất 2,2-dimetyl-5-(thiophen-2-ylmetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 9: bước a), sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b).

Chất trung gian 9: bước c

Hợp chất 6-Bromo-2,4-diclo-3-(thiophen-2-ylmetyl)quinolin

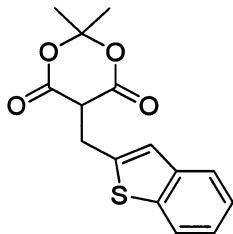


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b) bằng axit 2-(thiophen-2-ylmetyl)malonic (chất trung gian 9: bước b) sau đó theo quy trình đã được mô tả để

điều chế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c).

Chất trung gian 10: bước a

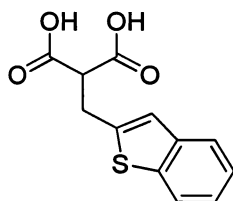
Hợp chất 5-(Benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế sử dụng hợp chất benzo[b]thiophen-2-carbaldehyt thay cho hợp chất 4-clobenzaldehyt sử dụng quy trình được mô tả để điều chế 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a).

Chất trung gian 10: bước b

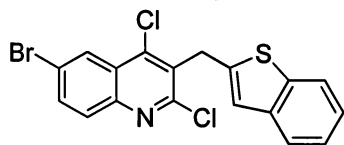
Axit 2-(Benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)malonic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 5-(4-clobenzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 3: bước a) bằng hợp chất 5-(benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 10: bước a), sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b).

Chất trung gian 10: bước c

Hợp chất 3-(Benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin

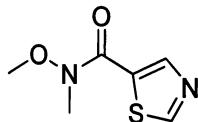


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất axit 2-(4-clobenzyl)malonic (chất trung gian 3: bước b) bằng axit 2-(benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)malonic (chất trung gian 10: bước b) sau đó theo quy trình đã được mô tả để

điều chế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c).

Chất trung gian 11: bước a

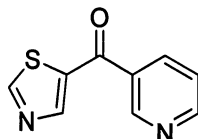
Hợp chất N-Metoxyl-N-metylthiazol-5-carboxamit



Triethylamin (2,77mL, 19,9mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm axit thiazol-5-carboxylic có bán trên thị trường (1,03g, 7,98mmol), N,O-dimethylhydroxylaminhydroclorua (0,778g, 7,98mmol), và EDCI (1,83g, 9,57mmol) trong CH₂Cl₂ (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 72 giờ sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước. Nước (50mL) được bổ sung vào, tiếp đến là CH₂Cl₂ bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút và các lớp được tách ra. Lớp CH₂Cl₂ được làm khan trên Na₂SO₄, sau đó được lọc. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu cặn được tách sắc ký (CH₂Cl₂/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 11: bước b

Hợp chất Pyridin-3-yl(thiazol-5-yl)metanon

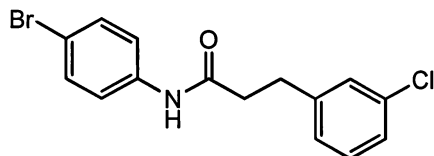


Dung dịch *n*-BuLi (2,37mL, 3,80mmol, 1,6M dung dịch trong hexan) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa hợp chất 3-bromopyridin (0,600g, 3,80mmol) trong Et₂O (10mL) tại nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, tiếp tục khuấy thêm trong khoảng thời gian 40 phút và N-metoxyl-N-metylthiazol-5-carboxamit(0,752g, 4,37mmol, Chất trung gian 11: bước a) được hòa tan trong Et₂O (10mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 10 phút sau đó được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ. Dung dịch lạnh được làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa trong nước và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. H₂O được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan

trên Na_2SO_4 , được lọc, làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (được kết tủa từ Et_2O và làm khô dưới áp suất giảm).

Chất trung gian 12: bước a

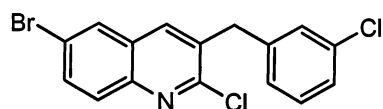
N-(4-Bromophenyl)-3-(3-clophenyl)propanamit



Triethylamin (1,01mL, 7,27mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 4-bromoanilin (0,500g, 2,91mmol), axit 3-(3-clophenyl)propanoic (0,643g, 2,91mmol), và EDCI (0,669g, 3,49mmol) trong CH_2Cl_2 (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 48 giờ và dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước được bổ sung vào. Nước (50mL) được bổ sung vào, tiếp đến là CH_2Cl_2 được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút và các lớp được tách ra. Lớp CH_2Cl_2 được làm khan trên Na_2SO_4 , sau đó được lọc. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu cặn được tách sắc ký ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn mịn màu trắng.

Chất trung gian 12: bước b

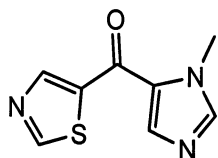
6-Bromo-2-clo-3-(3-clobenzyl)quinolin



Phospho (V) oxyclorua (1,69mL, 18,2mmol) được bổ sung vào dung dịch DMF lạnh (bể đá) (0,60mL, 7,8mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và hợp chất N-(4-bromophenyl)-3-(3-clophenyl)propanamit (0,879g, 2,60mmol, chất trung gian 12: bước a) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong bể dầu ở 80°C qua đêm, được rót trên đá và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x). Các phần dịch chiết CH_2Cl_2 được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký ($\text{EtOAc}/\text{Heptan}$) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 13:

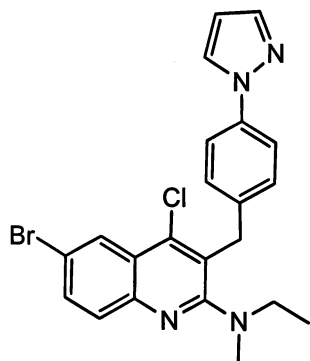
(1-Metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanon



Etyl magie bromua (2,34mL, 7,11mmol; 3,0M trong dietyl ete) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (1,14g, 7,11mmol) trong DCM được trong khoảng thời gian 10 phút. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 15 phút, được làm mát trong bể đá đến nhiệt độ 0°C và N-metoxyl-N-metylthiazol-5-carboxamid (1,02g, 5,92mmol, chất trung gian 11: bước a) hòa tan trong DCM (3mL) được bổ sung từng giọt vào. Bể làm lạnh được lấy ra và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 48 giờ. Huyền phù màu vàng tạo thành được bổ sung vào nước, tiếp đến là dung dịch HCl chứa nước 6M đến pH trung hòa (pH = 6 - 7). Hỗn hợp chứa nước được chiết bằng DCM, làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Et₂O được bổ sung vào và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu vàng.

Chất trung gian 14:

3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-N-etyl-N-metylquinolin-2-amin

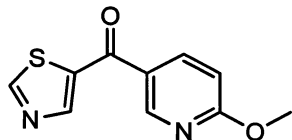


Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c, 0,100g, 0,231mmol), N-etylmetylamin(1,5mL) và DMF (0,5mL) được gia nhiệt trong ống kín tại nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 8 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được làm bay hơi trong chân không, được pha loãng bằng axetonitril và được lọc. Phần

dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký (EtOAc/Heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất trung gian 15:

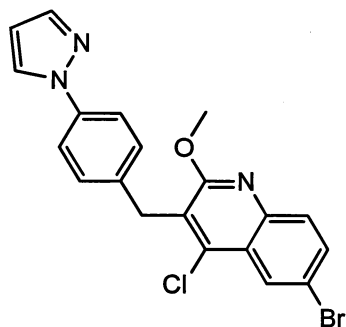
(6-Metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanon



Dung dịch *n*-BuLi (1,89mL, 3,03mmol, dung dịch 1,6M trong hexan) được bổ sung từ từ vào dung dịch -78°C chứa hợp chất 5-bromo-2-metoxypyridin (0,392mL, 3,03mmol) trong THF khan (10mL). Sau khi bổ sung, tiếp tục khuấy trong khoảng thời gian thêm 40 phút và hợp chất N-metoxy-N-metylthiazol-5-carboxamit (0,600g, 3,48mmol, chất trung gian 11: bước a) hòa tan trong THF (10mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 10 phút sau đó được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ. Dung dịch lạnh được làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa trong nước và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. H₂O được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x) và các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, được làm bay hơi trong chân không, được hấp phụ trước trên silicagel và được tách sắc ký (CH₂Cl₂/EtOAc) để tạo ra sản phẩm. Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng tinh khiết được kết tủa từ MeOH, được lọc và được làm khô dưới áp suất giảm.

Chất trung gian 16:

3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxyquinolin

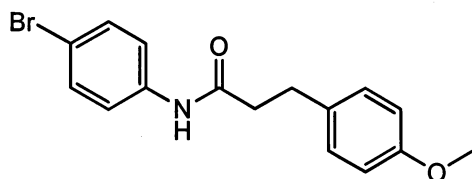


Hỗn hợp không đồng nhất chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (13,0g, 30,0mmol, chất trung gian 6: bước c), natri metoxit

(9,73g, 180mmol), và toluen (120mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 110°C. Sau 5,5 giờ, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được lọc qua Celit® rửa sạch bằng diclometan. Phần dịch lọc được cô đặc để tạo ra chất rắn màu vàng thô. Chất rắn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, ban đầu là 50% diclometan-hexan, nâng lên 100% diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 17: bước a

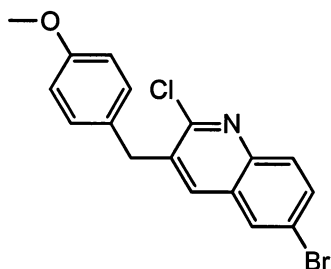
N-(4-bromophenyl)-3-(4-metoxyphenyl)propanamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất axit 3-(3-clophenyl)propanoic bằng axit 3-(4-metoxyphenyl)propanoic, sau đó theo quy trình được mô tả trong chất trung gian 12: bước a.

Chất trung gian 17: bước b

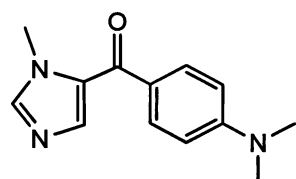
6-Bromo-2-clo-3-(4-metoxybenzyl)quinolin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất N-(4-bromophenyl)-3-(3-clophenyl)propanamit (chất trung gian 12: bước a) bằng hợp chất N-(4-bromophenyl)-3-(4-metoxyphenyl)propanamit (chất trung gian 17: bước a), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 12: bước b đã được mô tả.

Chất trung gian 18:

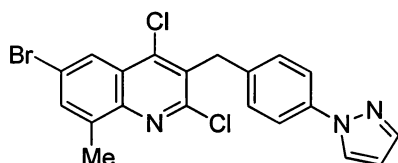
(4-(Dimethylamino)phenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất N-metoxymethyl-N-methylthiazol-5-carboxamid (chất trung gian 11: bước a) bằng hợp chất 4-(dimethylamino)-N-metoxymethyl-N-methylbenzamid, sau đó theo quy trình điều chế hợp chất (1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanon (chất trung gian 13) đã được mô tả.

Chất trung gian 19: bước a

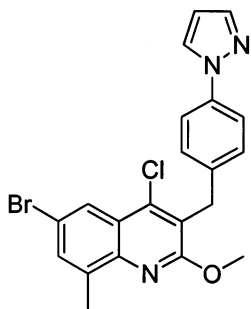
3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-diclo-8-metylquinolin



Hỗn hợp bao gồm axit 2-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)malonic (20,0g, 71,5mmol, chất trung gian 6, bước b) và 4-bromo-2-metylanilin (13,3g, 71,5mmol) trong phosphor oxychlorua (66,8mL, 712mmol) được gia nhiệt tại nhiệt độ 105°C. Sau 5 giờ, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được bổ sung vào nước (600mL) kết hợp làm mát để nhiệt độ bên trong không vượt quá 35°C. pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến 8-9 bằng cách bổ sung từ từ dung dịch amoniac bão hòa trong nước để nhiệt độ bên trong không vượt quá 35°C. Sau khi khuấy 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được lọc và Nguyên liệu rắn được tạo huyền phù trong axetonitril (200mL), được nghiền bằng sóng âm và được lọc. Nguyên liệu rắn được thu gom lại và tạo huyền phù trong DCM (80mL), được nghiền bằng sóng âm và được lọc và được rửa với ete (40mL). Phần dịch lọc được cô đặc, được tạo huyền phù trong DCM (40mL), được nghiền bằng sóng âm và được lọc để tạo ra nhiều sản phẩm mong muốn. DCM (300mL) và dung dịch bão hòa chứa nước NaHCO₃ (100mL) được bổ sung vào 5g chất rắn đã phân tách và hỗn hợp được chuyển đến phễu tách và các lớp được tách ra. Các lớp DCM tiếp tục được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khan (MgSO₄), được lọc và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM để tạo ra hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-diclo-8-metylquinolin là chất rắn màu trắng nhạt.

Chất trung gian 19: bước b

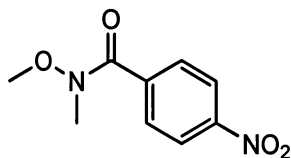
3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxymethyl-8-metylquinolin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-diclo-8-metylquinolin (chất trung gian 19: bước a) thay cho hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (chất trung gian 16) đã được mô tả.

Chất trung gian 20: bước a

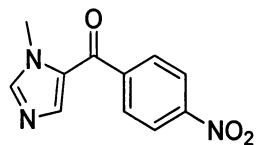
N-Metoxi-N-metyl-4-nitrobenzamid



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế axit thiazol-5-carboxylic bằng hợp chất axit 4-nitrobenzoic, sau đó theo quy trình điều chế hợp chất N-metoxi-N-metylthiazol-5-carboxamid (chất trung gian 11: bước a) đã được mô tả.

Chất trung gian 20: bước b

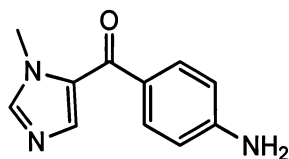
(1-Metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(4-nitrophenyl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế N-metoxi-N-metylthiazol-5-carboxamid (chất trung gian 11: bước a) bằng hợp chất N-metoxi-N-metyl-4-nitrobenzamid (chất trung gian 20: bước a), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanon (chất trung gian 13) đã được mô tả.

Chất trung gian 20: bước c

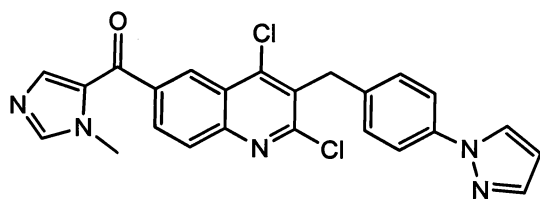
(4-Aminophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon



Hỗn hợp bao gồm (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(4-nitrophenyl)metanon (1,30 g, 5,62mmol, Chất trung gian 20, bước b) và thiếc (II)clorua dihydrat (6,54 g, 28,1mmol) trong EtOH (35mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 1 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi trong chân không để loại bỏ hầu hết EtOH. Cặn được rót vào dung dịch NaOH chứa nước 3M/đá, rửa sạch với hợp chất EtOAc. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 15 phút, sau đó các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết lại bằng EtOAc. Phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khan (Na_2SO_4), được lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 20: bước d

(3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon

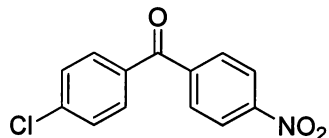


Hỗn hợp bao gồm hợp chất (4-aminophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,160 g, 0,795mmol, Chất trung gian 20: bước c) và axit 2-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)malonic (0,207g, 0,795mmol, Chất trung gian 6: bước b), trong POCl_3 (3mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 4 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc để loại bỏ POCl_3 dư. Cặn được rót vào nước đá và được xử lý bằng dung dịch NH_4OH chứa nước đến pH = 8 - 9 (nhiệt độ của hỗn hợp chứa nước được giữ lạnh trong quá trình bổ sung). Hỗn hợp chứa nước được chiết bằng DCM (2 lần). Các phần chiết diclometan kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm và được

tách sắc ký (0 – 5% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 21: bước a

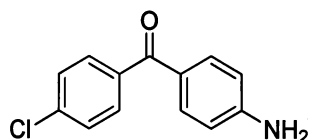
(4-Clophenyl)(4-nitrophenyl)metanon



Hỗn hợp bao gồm axit (4-clophenyl)boronic (1,50g, 9,59mmol), hợp chất 4-nitrobenzoyl clorua (1,78 g 9,59mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,137g, 0,192mmol) và K₃PO₄ (3,34g, 19,2mmol) trong toluen (30mL) được xử lý như được mô tả trong WO 2010/015355 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất trung gian 21: bước b

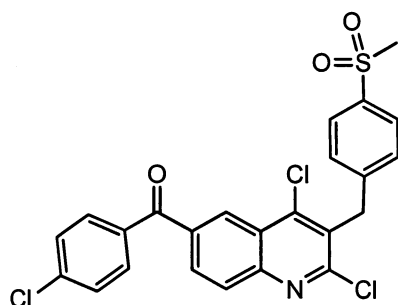
(4-Aminophenyl)(4-clophenyl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất (4-clophenyl)(4-nitrophenyl)metanon, (chất trung gian 21: bước a) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(4-nitrophenyl)metanon, (chất trung gian 20: bước b), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất (4-aminophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (chất trung gian 20: bước c) đã được mô tả.

Chất trung gian 22: bước a

(4-Clophenyl)(2,4-diclo-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)metanon

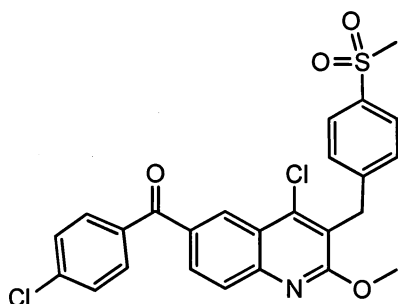


Hỗn hợp bao gồm hợp chất (4-aminophenyl)(4-clophenyl)metanon (0,351g, 1,52mmol, Chất trung gian 21: bước b) và axit 2-(4-(metylsulfonyl)benzyl)malonic (0,413g, 1,52mmol, Chất trung gian 8: bước b), trong POCl₃ (4mL) được gia nhiệt

tại nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 4 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc để loại bỏ POCl₃ dư. Cặn được rót vào nước đá và được xử lý bằng dung dịch NH₄OH chứa nước đến pH = 8 - 9 (nhiệt độ của hỗn hợp chứa nước được giữ lạnh trong suốt quá trình bổ sung). Chất rắn kết tủa được phân tách bằng cách lọc, rửa sạch thêm với H₂O và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu vàng.

Chất trung gian 22: bước b

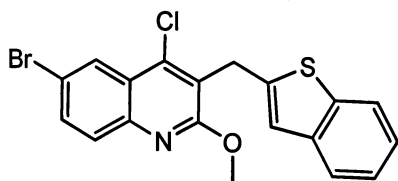
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(4-clophenyl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c) bằng hợp chất (4-clophenyl)(2,4-diclo-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)metanon (chất trung gian 22: bước a), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (chất trung gian 16) đã được mô tả.

Chất trung gian 23:

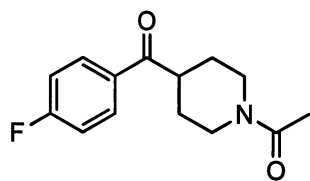
Hợp chất 3-(Benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c) bằng hợp chất 3-(benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 10: bước c), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (chất trung gian 16) đã được mô tả.

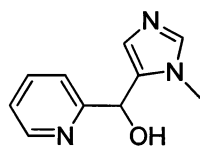
Chất trung gian 24:

Hợp chất 1-(4-(4-Fluorophenyl)piperidin-1-yl)etanon



Anhydrit axetic (2,32g, 24,6mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất (4-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanon (5,00g, 20,5mmol) trong DCM (33mL) và triethylamin (10,0mL, 71,8mmol). Hỗn hợp thu được được loại bỏ khỏi bể đá sau 5 phút và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Phản ứng sau đó được bổ sung vào hỗn hợp gồm dung dịch K₃PO₄ chứa nước 1M (100mL), H₂O, và DCM được bổ sung vào. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết lại bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và được tách sắc ký (CH₂Cl₂/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu trong.

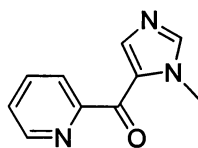
Chất trung gian 25: bước a

Hợp chất (1-Metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanol

Dung dịch chứa phức chất isopropyl magie clorua/lithiclorua (1,3M trong THF, 19,5mL, 25,35mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (4,12 g, 25,58mmol) trong THF khan (130mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 15 phút, dung dịch Grignard được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất picolinaldehyt (2,0mL, 20,93mmol) trong THF khan (55mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút ở nhiệt độ 0°C, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát trong bể đá và được làm dừng phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Hỗn hợp được phân chia giữa nước muối và etylaxetat. Pha chứa nước đã tách ra được chiết thêm bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-5% MeOH-DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 25: bước b

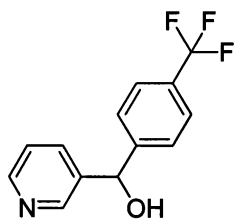
Hợp chất (1-Metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanon



Hỗn hợp không đồng nhất chứa hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanol (1,41 g, 7,45mmol, Chất trung gian 25: bước a) và mangan dioxit (3,24g, 37,27mmol) trong 1,4-dioxan (52mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Celit®, được rửa sạch với DCM, và được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Chất trung gian 26: bước a

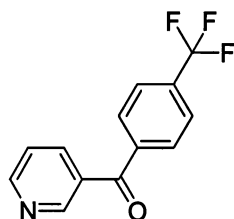
Hợp chất Pyridin-3-yl(4-(triflometyl)phenyl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 25: bước a sử dụng hợp chất 3-bromopyridin và 4-(triflometyl)benzaldehyt lần lượt thay cho hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol và picolin aldehyt.

Chất trung gian 26: bước b

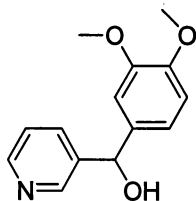
Hợp chất pyridin-3-yl(4-(triflometyl)phenyl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 25: bước b sử dụng hợp chất pyridin-3-yl(4-(triflometyl)phenyl)metanol (chất trung gian 26: bước a) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanol.

Chất trung gian 27: bước a

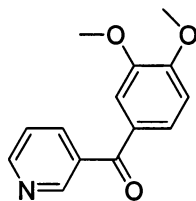
(3,4-Dimethoxyphenyl)(pyridin-3-yl)methanol



Hợp chất (3,4-dimethoxyphenyl)magnebromua (0,5M trong THF, 9,5mL, 4,75mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất nicotinaldehyt (0,88mL, 9,37mmol) trong THF khan (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C, sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etylaxetat. Pha nước đã tách ra còn được chiết bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-60% EtOAc-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu nâu.

Chất trung gian 27: bước b

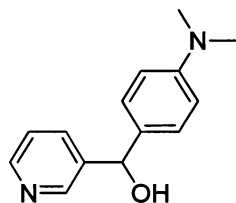
Hợp chất (3,4-Dimethoxyphenyl)(pyridin-3-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 25: bước b sử dụng hợp chất (3,4-dimethoxyphenyl)(pyridin-3-yl)methanol (chất trung gian 27: bước a) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)methanol.

Chất trung gian 28: bước a

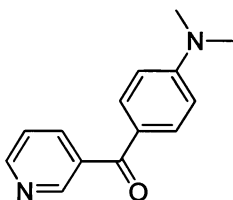
Hợp chất (4-(Dimethylamino)phenyl)(pyridin-3-yl)methanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 27: bước a sử dụng hợp chất (4-(dimethylamino)phenyl)magiebromua thay cho hợp chất (3,4-dimethoxyphenyl)magiebromua.

Chất trung gian 28: bước b

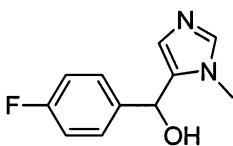
Hợp chất (4-(Dimethylamino)phenyl)(pyridin-3-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 25: bước b sử dụng hợp chất (4-(dimethylamino)phenyl)(pyridin-3-yl)metanol (chất trung gian 28: bước a) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanol.

Chất trung gian 29: bước a

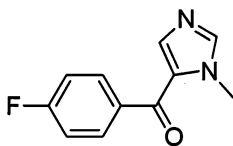
Hợp chất (4-Flophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 27: bước a sử dụng hợp chất (4-flophenyl)magiebromua và 1-metyl-1*H*-imidazol-5-carbaldehyt lần lượt thay cho hợp chất (3,4-dimethoxyphenyl)magiebromua và nicotinaldehyt.

Chất trung gian 29: bước b

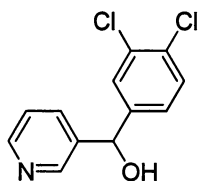
Hợp chất (4-Flophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 25: bước b sử dụng hợp chất (4-flophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol(chất trung gian 29: bước a) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanol.

Chất trung gian 30: bước a

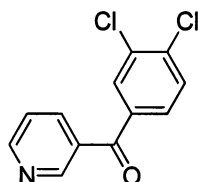
Hợp chất (3,4-Diclophenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 27: bước a sử dụng hợp chất (3,4-diclophenyl)magiebromua thay cho hợp chất (3,4-dimetoxyphenyl)magiebromua.

Chất trung gian 30: bước b

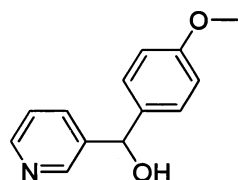
Hợp chất (3,4-Diclophenyl)(pyridin-3-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 25: bước b sử dụng hợp chất 3,4-diclophenyl(pyridin-3-yl)metanol (chất trung gian 30: bước a) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanol.

Chất trung gian 31: bước a

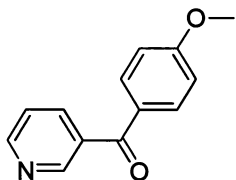
Hợp chất (4-Metoxyphenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 27: bước a sử dụng hợp chất (4-metoxyphenyl)magiebromua thay cho hợp chất (3,4-dimetoxyphenyl)magiebromua.

Chất trung gian 31: bước b

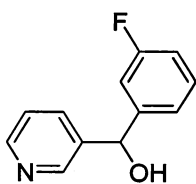
Hợp chất (4-Metoxyphenyl)(pyridin-3-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 25: bước b sử dụng hợp chất (4-metoxypheyl)(pyridin-3-yl)metanol (chất trung gian 31: bước a) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanol.

Chất trung gian 32: bước a

Hợp chất (3-Flophenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 27: bước a sử dụng hợp chất (3-flophenyl)magiebromua thay cho hợp chất (3,4-dimetoxypheyl)magiebromua.

Chất trung gian 32: bước b

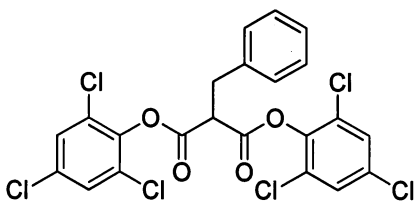
Hợp chất (3-Flophenyl)(pyridin-3-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp điều chế chất trung gian 25: bước b sử dụng hợp chất (3-flophenyl)(pyridin-3-yl)metanol (chất trung gian 32: bước a) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(pyridin-2-yl)metanol.

Chất trung gian 33: bước a

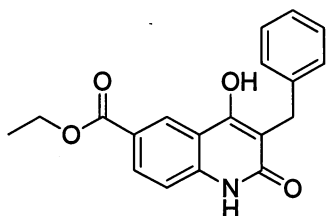
Hợp chất Bis(2,4,6-Triclophenyl) 2-benzylmalonat



Hỗn hợp gồm axit 2-benzylmalonic (10g, 51,5mmol), hợp chất 2,4,6-triclophenol (20,3g, 103mmol), và POCl_3 (12,0mL, 129mmol) được khuấy trong môi trường khí tại nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót lên 150mL nước đá, và được chiết bằng 4:1 ete/DCM (3 lần $\times$ 150mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (1 lần $\times$ 400mL) và dung dịch NaCl chứa nước 4M (1 lần $\times$ 100mL), và lớp hữu cơ màu vàng được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc bằng cách làm bay hơi quay tại nhiệt độ $< 40^\circ\text{C}$ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu đặc nâu vàng mà trở thành chất rắn màu be sau khi để yên.

Chất trung gian 33: bước b

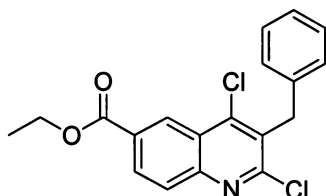
Hợp chất Ethyl 3-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-carboxylat



Hỗn hợp bao gồm hợp chất ethyl 4-aminobenzoat (2,85g, 17,2mmol) và bis(2,4,6-triclophenyl) 2-benzylmalonat (11,4g, 20,7mmol, chất trung gian 33: bước a) được tạo vi sóng ở nhiệt độ 250°C trong khoảng thời gian 15 phút (chất khơi mào Biotage). Phản ứng sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và chất bán rắn màu nâu vàng thu được được phân tán trong ete (15mL) và được lọc. Bánh lọc màu be được rửa với ete (1 lần $\times$ 15mL) và được làm khô ở nhiệt độ 100°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu be nhạt.

Chất trung gian 33: bước c

Hợp chất ethyl 3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-carboxylat

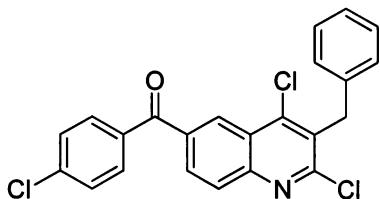


Hỗn hợp bao gồm hợp chất ethyl 3-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-carboxylat (0,746g, 2,31mmol, chất trung gian 33: bước b) trong POCl_3 (4,29mL, 46,1mmol) được khuấy tại nhiệt độ hồi lưu (nhiệt độ khối nhôm 130°C) trong

khoảng thời gian 30 phút. Dung dịch màu vàng trong được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng đá (50mL), và được làm dừng phản ứng bằng NH_4OH đậm đặc chứa nước ($1 \times 12\text{mL}$) trên đá. Hỗn hợp được chiết bằng DCM ($2 \times 50\text{mL}$), được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 33: bước d

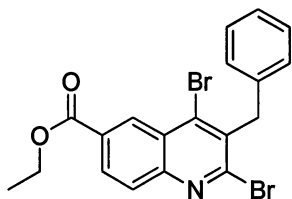
Hợp chất (3-Benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)metanon



Dung dịch chứa hợp chất 1-clo-4-iodobenzen (146mg, 0,611mmol) trong THF (0,8mL) được bổ sung từng giọt trong môi trường khí argon vào dung dịch -72°C chứa n-BuLi (2,59M trong hexan, 0,236mL, 0,611mmol) trong THF (1,5mL). Dung dịch màu vàng trong thu được được khuấy ở nhiệt độ -72°C trong khoảng thời gian 25 phút, và sau đó được xử lý từng giọt bằng dung dịch chứa hợp chất etyl 3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-carboxylat (200mg, 0,555mmol, chất trung gian 33: bước c) trong THF (0,8mL). Dung dịch sẫm màu thu được khuấy ở nhiệt độ -72°C trong khoảng thời gian 30 phút và sau đó được để ấm đến nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian hơn 15 phút và sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước 5M (3mL). Hỗn hợp được pha loãng với diethylene (5mL), và lớp nước được chiết bằng ete ($1 \times 5\text{mL}$). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc để tạo ra cặn mà được tách sắc ký nhanh bằng heptan đến 30% EtOAc/heptan gradien để tạo ra tỷ lệ mol ~1:1 của hợp chất nêu ở đề mục này và hợp chất được thu hồi etyl 3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-carboxylat.

Chất trung gian 34: bước a

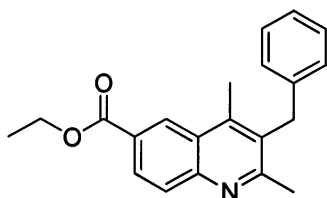
Hợp chất etyl 3-benzyl-2,4-dibromoquinolin-6-carboxylat



Hỗn hợp bao gồm hợp chất ethyl 3-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-carboxylat (0,749g, 2,32mmol, chất trung gian 33: bước b) trong POBr₃ (13,3g, 46,3mmol) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong khoảng thời gian 30 phút, và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, tại nhiệt độ này nó được hóa rắn. Hỗn hợp này được phân chia giữa 50mL DCM và 50mL đá, và lớp nước được chiết bằng DCM (1 lần × 50mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được lọc và phần dịch lọc màu vàng trong được cô đặc để tạo ra chất rắn màu vàngmà được nghiền trong 50mL toluen nóng. Hỗn hợp được để mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu be.

Chất trung gian 34: bước b

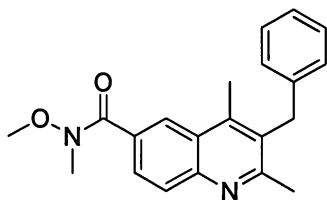
Hợp chất ethyl 3-benzyl-2,4-dimethylquinolin-6-carboxylat



Hỗn hợp bao gồm hợp chất ethyl 3-benzyl-2,4-dibromoquinolin-6-carboxylat (0,245g, 0,545mmol, Chất trung gian 34: bước a), 2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,229mL, 1,64mmol), và K₂CO₃ chứa nước 5M (0,436mL, 2,18mmol) được xử lý bằng Pd(PPh₃)₄ (63mg, 0,055mmol) và dioxan (3mL). Hỗn hợp này được tạo vi sóng trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 140°C trong khoảng thời gian 15 phút (Biotage Initiator). Phản ứng được pha loãng với heptan/EtOAc tỷ lệ 1:1 (5mL), được lọc, và lớp hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tách sắc ký nhanh với heptan đến gradien EtOAc/heptan 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu hổ phách trong mà kết tinh sau khi để yên.

Chất trung gian 34: bước c

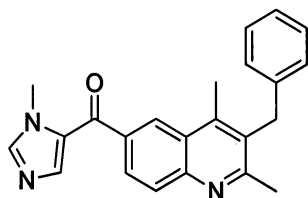
Hợp chất 3-Benzyl-N-metoxo-N,2,4-trimethylquinolin-6-carboxamit



Huyền phù chứa hợp chất ethyl 3-benzyl-2,4-dimethylquinolin-6-carboxylat (99,5mg, 0,312mmol, chất trung gian 34: bước b) và hợp chất N,O-dimethylhydroxylamin•HCl (42,2mg, 0,433mmol) trong THF (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí argon trong khi iPrMgCl (2,01M trong THF, 0,43mL, 0,864mmol) được bổ sung từng giọt vào. Dung dịch sẫm màu thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C qua đêm trong khi bề đá hết tác dụng. Sau đó dung dịch này được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl chứa nước 5M (4mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 3mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc, và cần được tách sắc ký nhanh với heptan đến gradien EtOAc 100% để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu hổ phách.

Chất trung gian 34: bước d

Hợp chất (3-Benzyl-2,4-dimethylquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon

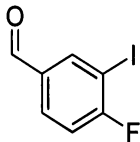


Dung dịch trong mờ chứa hợp chất 5-iodo-1-metyl-1*H*-imidazol (197mg, 0,946mmol) trong THF (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khi iPrMgCl (2,01M trong THF, 0,43mL, 0,864mmol) được bổ sung từng giọt vào trong môi trường khí argon. Bề đá được lấy ra ngay và hỗn hợp màu trắng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 15 phút, và sau đó được bổ sung từng giọt nhanh vào dung dịch chứa hợp chất 3-benzyl-N-metoxymethyl-2,4-trimethylquinolin-6-carboxamid (71,9mg, 0,215mmol, chất trung gian 34: bước c) trong THF (0,5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp mờ đục dạng sữa thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1,5 giờ, và sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước 1M (6mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 6mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được thể hiện bởi LCMS là hỗn hợp bao gồm hợp chất nêu ở đề mục này và nguyên liệu ban đầu, vì vậy nguyên liệu được cô đặc từ THF (3 lần) và được đưa lại vào các điều kiện nêu trên nhưng với phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, phản ứng được thực hiện như được mô tả ở trên và

cặn được tách sắc ký nhanh với gradien EtOAc 100% để tạo ra tỷ lệ mol 1:4 của hợp chất nêu ở đề mục này và N-metylimidazol.

Chất trung gian 35: bước a

Hợp chất 4-Flo-3-iodobenzaldehyt

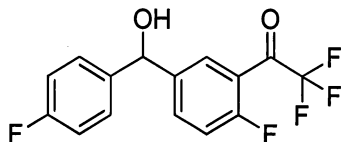


Hỗn hợp gồm NaIO_4 (61,6g, 288mmol) trong Ac_2O (120mL, 1,27 mol) được xử lý với KI (63,8g, 384mmol) trong môi trường khí ở nhiệt độ trong phòng kết hợp với sự khuấy ở trên, và hỗn hợp màu nâu vàng thu được được khuấy trên bề đá khô- CH_3CN trong khi H_2SO_4 được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian hơn 20 phút, giữ nhiệt độ bên trong dưới 20°C . Ngay sau khi bổ sung xong H_2SO_4 , phản ứng nâu đậm được khuấy trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng nước trong khoảng thời gian 5 phút, và sau đó được xử lý bằng 4-flobenzaldehyt (59,1mL, 560mmol) trong một phần trong khoảng thời gian ~30 giây, tiếp đến là BHT (617mg, 2,8mmol), và phản ứng màu hơi đỏ tím-nâu thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 21 giờ, giữ nhiệt độ bên trong dưới 30°C kết hợp khuấy bề đá không liên tục trong khoảng thời gian vài giờ đầu tiên cho đến khi sự tỏa nhiệt nhẹ dừng lại. Huyền phù mờ đục màu vàng nhạt thu được sau đó được khuấy trên bề đá và được xử lý từng giọt nhanh bằng dung dịch HCl chứa nước 12N (40mL) trong khoảng thời gian hơn 1,5 phút. Sau khi khuấy thêm 5 phút nữa, huyền phù màu vàng được xử lý bằng CHCl_3 (200mL), BHT (600mg), và nước đá (200mL) và được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp màu vàng sau đó được phân chia giữa CHCl_3 (200mL) và nước (800mL). Lớp hữu cơ màu vàng được rửa với nước (1×1 L; pH ~2) và K_2CO_3 chứa nước 2M/ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ chứa nước 0,5M ($1 \times 500\text{mL}$; pH >11), và lớp hữu cơ màu vàng trong được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc bằng cách cất quay ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn màu vàng được thấm hút trong heptan (250mL) và được cô đặc lại dưới nhiệt độ 40°C thành hợp chất thô nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn màu vàng này được kết tinh lại từ heptan (600mL) và BHT (600mg) để tạo ra, sau khi rửa

bánh lọc tinh thể với heptan (1 lần $\times$ 80mL), hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng nhạt.

Chất trung gian 35: bước b

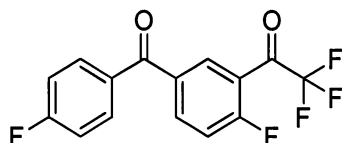
Hợp chất 2,2,2-Triflo-1-(2-flo-5-((4-flophenyl)(hydroxy)metyl)phenyl)etanon



Dung dịch chứa hợp chất 4-flophenyl magiebromua (3,64mL, 1,1M trong THF, 4mmol) trong THF (3,6mL) được khuấy trong bể đá khô/axeton trong môi trường khí argon trong khi dung dịch chứa hợp chất 4-flo-3-iodobenzaldehyt (1,00g, 4,00mmol, chất trung gian 35: bước a) trong THF (6,4mL) được bổ sung từng giọt nhanh vào trong khoảng thời gian hơn 1,5 phút, và sau đó phản ứng được chuyển ngay đến bể nước ở nhiệt độ trong phòng nước và được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó, phản ứng trong không màu được làm mát trong bể đá khô/axeton và được xử lý bằng cách nhỏ giọt nhanh trong khoảng thời gian hơn 2,5 phút. Phản ứng màu vàng được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút, và sau đó được xử lý bằng cách nhỏ giọt nhanh hợp chất 2,2,2-triflo-N-metoxi-N-metylaxetamid trong khoảng thời gian hơn ~30 giây. Phản ứng màu vàng đồng nhất sau đó được lấy ngay ra khỏi bể đá và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng kết hợp khuấy. Sau 2,5 giờ, phản ứng đồng nhất màu vàng đậm được làm lạnh trong bể đá khô/axeton và được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NaH_2PO_4 chứa nước 1M (10mL) trong một phần. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng MTBE (1 lần $\times$ 10mL, 1 lần $\times$ 5mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với NaCl 5M (1 lần $\times$ 3mL), được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc hai lần từ DCM để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng trong.

Chất trung gian 35: bước c

Hợp chất 2,2,2-Triflo-1-(2-flo-5-(4-flobenzoyl)phenyl)etanon

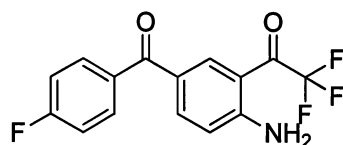


Dung dịch màu vàng đồng nhất chứa hợp chất thô 2,2,2-triflo-1-(2-flo-5-((4-flophenyl)(hydroxy)metyl)phenyl)etanon (1,15g, 3,64mmol, chất trung gian 35:

bước b) và TEMPO (18,4mg, 0,118mmol) trong DCM (7,3mL) được khuấy trên bề đá trong khi dung dịch chứa KBr chứa nước (43mg, 0,36mmol) trong NaHCO₃ chứa nước 1M (1,27mL, 1,27mmol) được bổ sung vào trong một phần. NaOCl [4,6mL, 0,89M (chất tẩy trắng Clorox 6,15% trọng lượng/trọng lượng), 4,1mmol] sau đó được bổ sung từng giọt trong khoảng thời gian hơn 5 phút vào màng kép đồng nhất. Sau 20 phút khuấy trên bề đá, lớp hữu cơ màu vàng trong được thu gom, và lớp nước được chiết bằng DCM (1 × 6mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch NaCl chứa nước 5M (1 × 3mL), được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng trong suốt.

Chất trung gian 35: bước d

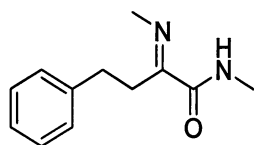
Hợp chất 1-(2-Amino-5-(4-flobenzoyl)phenyl)-2,2,2-trifloetanon



Dung dịch chứa hợp chất thô 2,2,2-triflo-1-(2-flo-5-(4-flobenzoyl)phenyl)etanon (1,09g, 3,47mmol, chất trung gian 35: bước c) trong DMSO (1mL) được tạo bột bằng khí NH₃ trong khoảng thời gian 1 phút trong chịu bình áp suất có đáy tròn, dung tích 200mL, và sau đó được gắn kín trong dưới môi trường khí. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 2 giờ, và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được chia phần giữa MTBE (6mL) và dung dịch NaHCO₃ chứa nước 1M (10mL), lớp nước được chiết bằng MTBE (2 × 6mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, cô đặc. Cặn được tách sắc ký nhanh với heptan đến gradien axeton/heptan 40% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 35: bước e

Hợp chất N-Metyl-2-(metylimino)-4-phenylbutanamit

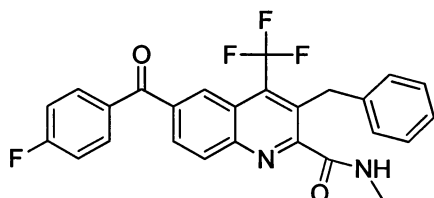


Metylamin (1,9mL, 7,8M trong EtOH, 15mmol) được bổ sung vào hợp chất etyl 2-oxo-4-phenylbutanoat (1,02g, 4,94mmol) trong một phần ở nhiệt độ trong phòng, và ngay khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng dung dịch tự động ấm lên và trở

thành bột nhão màu trắng nhạt rắn trong vòng 10 phút. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian ~1 phút, phản ứng được pha loãng với ete (10mL) và được lọc. Bánh lọc màu trắng được rửa với ete ($2 \times 3\text{mL}$) và được làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 35: bước f

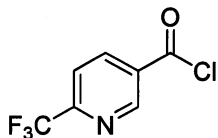
Hợp chất 3-Benzyl-6-(4-flobenzoyl)-N-metyl-4-(triflometyl)quinolin-2-carboxamit



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 1-(2-amino-5-(4-flobenzoyl)phenyl)-2,2,2-trifloetanon (107mg, 0,345mmol, chất trung gian 35: bước d), hợp chất N-metyl-2-(metylimino)-4-phenylbutanamit (85,5mg, 0,418mmol, chất trung gian 35: bước e), và DMSO (0,17mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian ~1 phút để tạo ra dung dịch màu vàng trong. Axit benzensulfonic (216mg, 1,37mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ 130°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Dung dịch đặc màu vàng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được phân chia giữa dung dịch K_2CO_3 chứa nước 2M (3mL) và EtOAc (4mL), và lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaCl chứa nước 5M ($1 \times 4\text{mL}$), được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tách sắc ký nhanh bằng DCM đẳng trương, tiếp theo là bằng DCM đến gradien 40% EtOAc/DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn tinh thể màu vàng.

Chất trung gian 36: bước a

6-(Triflometyl)nicotinoyl clorua

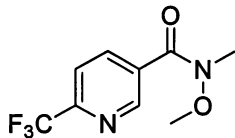


Axit 6-(triflometyl)nicotinic (45g, 235,5mmol), diclometan (540mL) và DMF (0,910mL, 11,77mmol) được bổ sung qua ống tiêm vào bình 3 cổ 1L có máy khuấy ở trên đỉnh, ống nối Claisen, máy sục khí nitơ, phễu bổ sung 60mL, và cặp nhiệt độ. Oxalyl clorua (24,51mL, 282,56mmol) được bổ sung vào dung dịch này và phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau đó, phản ứng được lọc

và phần dịch lọc trong được cô đặc *trong chân không*, thu được hợp chất nêu ở đề mục này là chất bán rắn màu nâu nhạt.

Chất trung gian 36: bước b

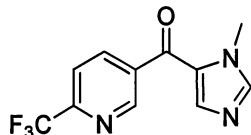
Hợp chất N-Metoxo-N-metyl-6-(triflometyl)nicotinamit



Hợp chất 6-(triflometyl)nicotinoyl clorua (49,3g, 235,2mmol, chất trung gian 36: bước a), diclometan (493mL), và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (25,63g, 258,8mmol) được bổ sung vào bình 3 cổ dung tích 1L có máy khuấy ở trên đầu, ống nối Claisen, máy sục khí nitơ, phễu bổ sung 125mL, cặp nhiệt độ. Sau khi hỗn hợp được làm mát đến 7°C, diisopropyletylamin (90,263mL, 517,6mmol) được bổ sung vào sao cho nhiệt độ bổ sung không vượt quá 16°C. Sau khi bổ sung, phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, phản ứng được chuyển đến phễu tách và lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước (2 x 100mL), tiếp đến là nước (100mL) và sau đó làm khan trên natri sulfat, sau đó được lọc. Loại bỏ dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu hơi nâu.

Chất trung gian 36: bước c

Hợp chất (1-Metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon

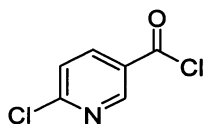


Hợp chất 5-bromo-1-metyl-1H-imidazol (47,96 g, 297,9mmol), tiếp theo là THF (537mL) được bổ sung vào bình 4 cổ 3L có máy khuấy ở trên đầu, máy sục khí nitơ, và cặp nhiệt độ. Phức chất isopropylmagie clorua/lithi clorua [1,3M trong THF] (246,8mL, 320,8mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng (nhiệt độ bổ sung được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 16,6 đến 25 °C) để thu được huyền phù dạng sữa và phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 60 phút và sau đó được làm mát đến 5,3°C trong bể đá. Dung dịch chứa hợp chất N-metoxo-N-metyl-6-(triflometyl)nicotinamit (53,66g, 229,14mmol, chất trung gian 36: bước b) trong THF (268,3mL) được bổ sung vào hỗn hợp này (nhiệt độ bổ sung nằm trong khoảng từ 5,3 đến 5,6°C) để thu được hỗn hợp màu vàng. Sau khi bổ sung, phản ứng

được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian hơn 2 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 18 giờ, THF (200mL) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, phản ứng được làm mát đến 4°C bằng bể đá và được làm dừng phản ứng cẩn thận bằng dung dịch HCl chứa nước 2N đến pH = 7, nhiệt độ làm nguội đạt đến 12°C. Hỗn hợp được pha loãng với dung môi rửa giải etylaxetat (500mL), được tách pha và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 x 200mL) và làm khan trên natri sulfat, được lọc, và dung môi được loại bỏ. Ete nóng được bổ sung vào và sau đó được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn.

Chất trung gian 37: bước a

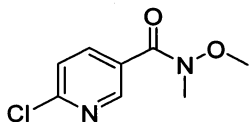
Hợp chất 6-Clopyridin-3-cacbonyl clorua



Dung dịch chứa axit 6-clopyridin-3-carboxylic(15,8g, 100,28mmol) trong thionyl clorua (100 mL) được cho vào bình đáy tròn 250-mL. Dung dịch thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 5 giờ. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng.

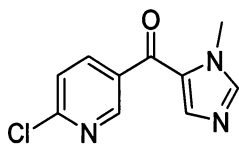
Chất trung gian 37: bước b

Hợp chất 6-Clo-N-metoxymethylpyridin-3-carboxamid



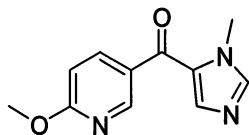
Metoxymethylamin hydroclorua (12g, 123,02mmol, triethylamin (40g, 395,30mmol) được cho vào bình đáy tròn 1000-mL. Tiếp theo bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 6-clopyridin-3-cacbonyl clorua (17,6g, 100,00mmol, chất trung gian 37: bước a) trong diclometan (100mL) vào bình kết hợp với khuấy. Dung dịch thu được được khuấy trong khoảng thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng.

Chất trung gian 37: bước c

Hợp chất 2-Clo-5-[(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)cacbonyl]pyridin

Dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-imidazol (5g, 60,90mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) được cho vào bình đáy tròn 3 cổ 250mL. Tiếp theo, bổ sung *n*-BuLi (29,3mL, 2,5M trong hexan) ở nhiệt độ -78°C vào bình, sau đó khuấy trong khoảng thời gian 45 phút. Et₃SiCl (9,15g, 61,00mmol, 100%) được bổ sung vào dung dịch này, dung dịch được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. *n*-BuLi (26mL, 2,5M trong hexan) được bổ sung vào hỗn hợp và được khuấy trong khoảng thời gian thêm 45 phút. Dung dịch chứa hợp chất 6-clo-N-metoxi-N-metylpyridin-3-carboxamit (8,13g, 40,52mmol, chất trung gian 37: bước b) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Trị số pH của dung dịch được điều chỉnh đến 3-4 bằng hydro clorua chứa nước (1mol/L), sau đó được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Natri hydroxide chứa nước (1,5mol/L) được sử dụng để điều chỉnh pH đến 9-10. Dung dịch thu được được pha loãng với 100mL H₂O. Dung dịch thu được được chiết bằng 3x100mL diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khan trên natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới chân không. Cặn được nạp lên trên cột silicagel với diclometan/metanol (100:0~15:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 37: bước d

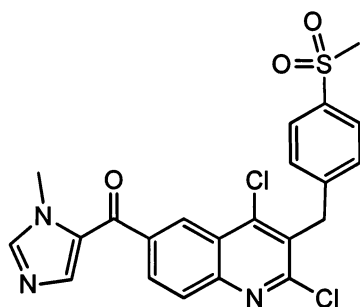
Hợp chất (6-Metoxypyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon

Dung dịch chứa Na (260mg, 11,30mmol) trong metanol (15mL) được cho vào bình đáy tròn 50mL, dung dịch được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hợp chất 2-clo-5-[(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)cacbonyl]pyridin (250mg, 1,13mmol, chất trung gian 37: bước c) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy trong khoảng thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 75°C

trong bể dầu. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Cặn được nạp lên trên cột silicagel với diclometan/metanol (100:0-20:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Chất trung gian 38: bước a

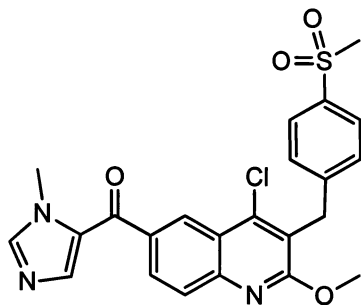
Hợp chất (2,4-Diclo-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon



Hỗn hợp bao gồm hợp chất (4-aminophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,80g, 3,976mmol, chất trung gian 20: bước c) và axit 2-(4-metylsulfonylbenzyl)malonic (1,08g, 3,976mmol, chất trung gian 8: bước b), trong POCl₃ (10mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 4 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc để loại bỏ POCl₃ dư. Cặn được rót vào nước đá và được xử lý bằng NH₄OH chứa nước đến pH=8 - 9 (nhiệt độ của hỗn hợp chứa nước được giữ lạnh trong quá trình bổ sung). Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ và được lọc để tạo ra chất rắn màu nâu thô. Các chất rắn thô được làm khô dưới áp suất giảm qua đêm, được rửa sạch với Et₂O và được làm khô. Các chất rắn được pha loãng với DCM và được lọc rửa nhiều lần. Phần dịch lọc chứa sản phẩm được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 38: bước b

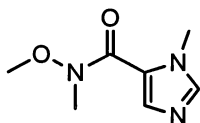
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon



Hỗn hợp bao gồm hợp chất (2,4-diclo-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (1g, 2,085mmol, chất trung gian 38: bước a) và natri metoxit dạng rắn (0,56g, 10,42mmol) trong toluen (10mL) được gia nhiệt trong ống kín ở nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 12 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với DCM và huyền phù thu được được lọc qua Celit®, rửa sạch vài lần với CH₂Cl₂. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tách sắc ký (Heptan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 39: bước a

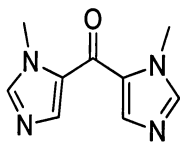
Hợp chất N-Metoxi-N,1-dimetyl-1*H*-imidazol-5-carboxamit



Triethylamin (5,51mL, 39,646mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm axit 1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxylic (2g, 15,859mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,55g, 15,859mmol), và EDCI (3,65g, 19,03mmol) trong CH₂Cl₂ (10mL) có bán trên thị trường. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 72 giờ sau đó được làm dừng phản ứng bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước. Nước (50mL) được bổ sung vào, tiếp theo là CH₂Cl₂ bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút và các lớp được tách ra. Lớp CH₂Cl₂ được làm khan trên Na₂SO₄, sau đó được lọc. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu cặn được tách sắc ký (CH₂Cl₂/EtOAc) để tạo ra sản phẩm là chất rắn.

Chất trung gian 39: bước b

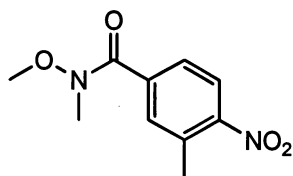
Hợp chất Bis(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon



Etyl magie bromua (2,5mL, 7,448mmol; 3,0M trong dietyl ete) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (1,2g, 7,448mmol) trong DCM (10mL) trong khoảng thời gian 10 phút. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 15 phút, được làm mát trong bể đá đến nhiệt độ 0°C và hợp chất N-metoxi-N,1-dimetyl-1*H*-imidazol-5-carboxamit (1,0g, 6,206mmol, chất trung gian 39: bước a) được hòa tan trong DCM (3mL) được bổ sung từng giọt vào. Bể lạnh được lấy ra và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 48 giờ. Huyền phù màu vàng thu được được bổ sung vào nước, tiếp theo là dung dịch HCl chứa nước 6M đến pH trung hòa (pH = 6 - 7). Hỗn hợp chứa nước được chiết bằng DCM (2X). Các chiết xuất DCM kết hợp được làm khan trên MgSO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được kết tủa với Et₂O, được lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu vàng.

Chất trung gian 40: bước a

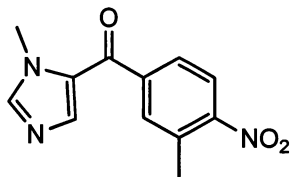
Hợp chất N-Metoxi-N,3-dimetyl-4-nitrobenzamidit



Trietylamin (7,6mL, 54,651mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm axit 3-metyl-4-nitrobenzoic (5g, 27,326mmol), N,O-dimetylhydroxylaminhydroclorua (2,99g, 30,058mmol), và EDCI (6,28g, 32,791mmol) trong DCM (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Nước (50mL) được bổ sung vào, tiếp theo là DCM bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết lại bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, sau đó được lọc. Dung môi được loại bỏ và dầu cặn được tách sắc ký (DCM/EtOAc) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 40: bước b

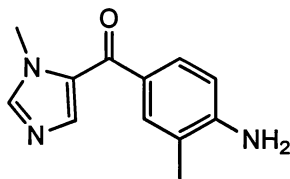
Hợp chất (1-Metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(3-metyl-4-nitrophenyl)metanon



Dung dịch chứa EtMgBr (3M trong diethylete, 8,5mL, 25,689mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (4,1g, 25,689mmol) trong DCM khô (25mL) trong khoảng thời gian 25 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 15 phút, được làm mát trong bể đá-nước muối và hợp chất N-metoxý-N,3-dimetyl-4-nitrobenzamid (4,8g, 21,408mmol, chất trung gian 40: bước a) được hòa tan trong 10mL DCM được bổ sung từng giọt vào. Khối chất rắn màu nâu đậm được tạo thành. Bể đá được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 48 giờ. Nước được bổ sung vào huyền phù, tiếp theo dung dịch HCl chứa nước 6M được bổ sung từ từ vào để trung hòa hỗn hợp (pH = 6-7). Thêm DCM được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Et₂O được bổ sung vào, huyền phù đặc được nghiền bằng sóng âm, và các chất kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu vàng.

Chất trung gian 40: bước c

Hợp chất (4-Amino-3-metylphenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon

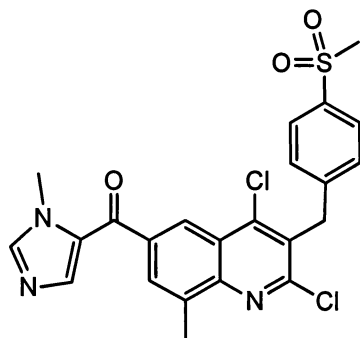


Hỗn hợp bao gồm hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(3-metyl-4-nitrophenyl)metanon (3,3g, 13,456mmol, chất trung gian 40: bước b) và thiếc(II)clorua dihydrat (15,6g, 67,282mmol) trong EtOH (80mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 1 giờ, được làm mát đến nhiệt độ phòng qua đêm và làm bay hơi trong chân không để loại bỏ hầu hết EtOH. Cặn được rót vào dung dịch NaOH chứa nước 3M/đá rửa sạch với EtOAc. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 15 phút và các lớp được tách ra. Lớp

nước được chiết lại bằng EtOAc. Các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và làm bay hơi trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Hợp chất dạng rắn màu nâu vàng nêu ở đề mục này được kết tủa từ Et_2O , được thu lại bằng cách lọc và làm khô.

Chất trung gian 40: bước d

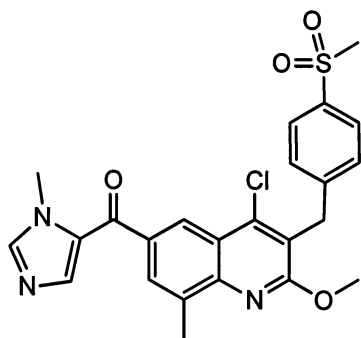
Hợp chất (2,4-Diclo-8-metyl-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon



Hỗn hợp không đồng nhất chứa hợp chất (4-amino-3-metylphenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,8g, 3,717mmol, chất trung gian 40: bước c), axit 2-(4-metylsulfonylbenzyl)malonic (1g, 3,717mmol, chất trung gian 8: bước b) và POCl_3 (10mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 4 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô đặc, nước đá được bổ sung vào và hỗn hợp được xử lý bằng NH_4OH chứa nước (đá bổ sung được giữ trong quá trình bổ sung) đến pH bazơ = 8 - 9. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ và được lọc để tạo ra chất rắn màu nâu vàng thô. Các chất rắn thô được làm khô hoàn toàn, được rửa với Et_2O và được làm khô dưới áp suất giảm. Các chất rắn được pha loãng với DCM và được lọc rửa nhiều lần. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô và sản phẩm rắn màu nâu vàng được kết tủa với MeOH, được lọc và được làm khô.

Chất trung gian 40: bước e

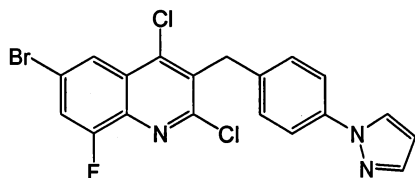
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-8-metyl-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon



Hỗn hợp bao gồm hợp chất (2,4-diclo-8-metyl-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (1,1g, 2,15mmol, chất trung gian 40: bước d) và natri metoxit khan (0,58g, 10,75mmol) trong toluen được gia nhiệt trong ống kín ở nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 12 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với DCM, được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và huyền phù thu được được lọc qua Celit® rửa sạch vài lần bằng DCM. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tách sắc ký (10% MeOH trong DCM, gradien) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng sau khi tái kết tinh từ MeOH và làm khô dưới áp suất giảm qua đêm.

Chất trung gian 41: bước a

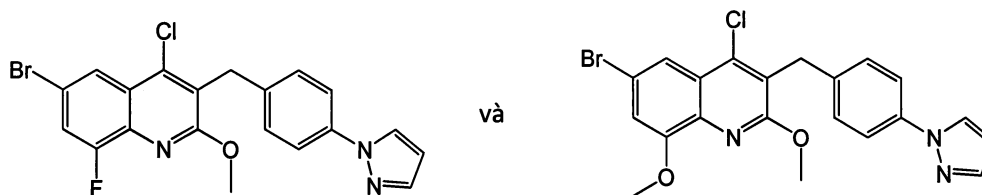
Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-diclo-8-floquinolin



Hỗn hợp bao gồm axit 2-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)malonic (4g, 15,37mmol, chất trung gian 6: bước b) và 4-bromo-2-floanilin (2,7g, 13,973mmol) trong POCl₃ (20mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 3 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi trong chân không để loại bỏ POCl₃ dư. Cặn được rót vào nước đá và được xử lý bằng dung dịch NH₄OH chứa nước đến pH = 8 - 9 (nhiệt độ của hỗn hợp chứa nước được giữ lạnh trong quá trình bổ sung). Các chất kết tủa được thu gom, rửa với H₂O và được làm khô dưới áp suất giảm. Các chất rắn được pha loãng với DCM và các chất rắn không hòa tan được lọc ra. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu nâu vàng.

Chất trung gian 41: bước b

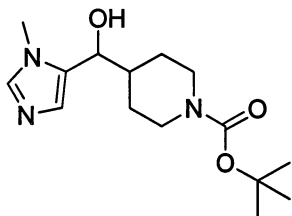
Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-8-flo-2-metoxiquinolin và 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2,8-dimetoxiquinolin



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-diclo-8-floquinolin (1,25g, 2,771mmol, chất trung gian 41: bước a) và natri metoxit khan trong toluen được gia nhiệt trong bình đáy tròn được bịt kín ở nhiệt độ 108 - 110°C trong khoảng thời gian 12 giờ và phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. DCM được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celit® rửa sạch vài lần bằng DCM. Phần dịch lọc được làm bay hơi trong chân không, được pha loãng với MeOH và được lọc để tạo ra hỗn hợp các sản phẩm (tỷ lệ ~1:9) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Hỗn hợp sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 42: bước a

tert-Butyl 4-(hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat

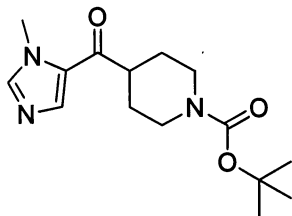


Dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (25,0g, 155mmol; được làm khô trên rây phân tử 3Å, sau đó được lọc) trong DCM (310mL) được khuấy trong bể đá trong khi *i*PrMgCl (72mL, dung dịch 2,01M trong THF, 145mmol) được bổ sung từng giọt nhanh vào trong môi trường khí argon thông qua phễu bổ sung cân bằng áp suất. *i*PrMgCl dư được rửa với 50mL THF, và bể đá được loại bỏ và phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 25 phút. Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (27,6g, 130mmol) (PharmaCore) trong THF (65mL) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian gần 5 phút thông qua phễu bổ sung cân bằng áp suất ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp màu vàng được làm dừng phản ứng với dung dịch

NH₄Cl chứa nước 5M (250mL) trong một phần. Lớp hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục này ở dạng dầu hồ phách nhạt trong.

Chất trung gian 42: bước b

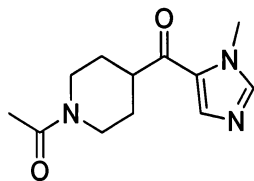
Hợp chất *tert*-Butyl 4-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-cacbonyl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch đồng nhất chứa hợp chất *tert*-butyl 4-(hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (32,2g, 109mmol; chất trung gian 42, bước a) trong dioxan (436mL) được xử lý bằng MnO₂ (47,6g, 547mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong môi trường khí qua đêm (17 giờ). Do phản ứng chỉ hoàn thành ~50% bởi NMR nên phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và MnO₂ bổ sung được bổ sung vào (48g, 552mmol) và phản ứng được khuấy trong môi trường khí ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 6,5 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 18 ngày, sau đó được lọc qua đệm Celit® và bánh lọc màu đen được rửa với EtOAc. Chất thô lọc được xử lý bằng phần MnO₂ thứ ba (28,5g, 327mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, phản ứng được lọc như trên và được cô đặc để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng đậm trong. Dầu này được tách sắc ký nhanh với gradien EtOAc đến 50% axeton/EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng đậm trong.

Chất trung gian 42: bước c

Hợp chất 1-(4-(1-Metyl-1*H*-imidazol-5-cacbonyl)piperidin-1-yl)etanon

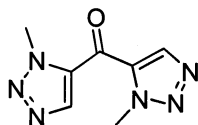


Dung dịch màu vàng đồng nhất chứa hợp chất *tert*-butyl 4-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-cacbonyl)piperidin-1-carboxylat (10,1g, 34,4mmol; chất trung gian 42, bước b) trong DCM (172mL) được xử lý bằng TFA (26,4mL, 344mmol) và được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Phản ứng được cô đặc từ toluen ($2 \times 100\text{mL}$), và cặn màu hổ phách nhạt trong thu được được thẩm hút trong DCM (344mL) và TEA (23,9mL, 172mmol). Anhydrit axetic (3,91mL, 41,3mmol) được bổ sung từng giọt vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được cô đặc dưới chân không cao và cặn được tách sắc ký nhanh sử dụng DCM/MeOH 95:5 với 2%TEA làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được kết hợp được cô đặc, được hòa tan trong DCM (200mL), và được rửa với nước ($2 \times 200\text{mL}$) để loại bỏ TEA. Lốp hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc, và cặn được nghiền thành bột với MTBE (75mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 15 phút và sau đó được để mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc màu trắng nhạt được rửa với MTBE ($2 \times 3\text{mL}$) để tạo ra, sau khi làm khô trong không khí ở nhiệt độ 100°C , hợp chất nêu ở đề mục này là ở dạng bột mịn màu trắng nhạt.

Chất trung gian 43:

Hợp chất Bis(1-Metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanon

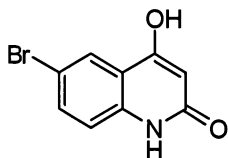


Dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol (0,954g, 11,4mmol, được điều chế theo đơn sáng chế quốc tế số PCT 2008098104) trong THF (22mL) được khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ -70°C trong môi trường khí argon, trong khi đó *n*-BuLi (2,56M trong hexan; 4,29mL, 11,0mmol) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian thêm 5 phút, dung dịch chứa hợp chất etylmetoxy(metyl)carbamate (0,665g, 4,99mmol) (Aldrich) trong THF (3mL) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian 5 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ -70°C trong khoảng thời gian thêm 5 phút, bể lạnh được loại bỏ và huyền phù đặc nhẹ được để ấm đến nhiệt độ trong phòng kết hợp với khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ 20 phút. Sau đó, phản ứng được làm dừng phản ứng ở nhiệt độ trong phòng với dung dịch NH_4Cl chứa nước 5M (3mL) và lớp nước được chiết bằng THF ($1 \times 6\text{mL}$). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Phần cặn được kết tinh từ gần 30mL toluen để tạo ra, sau khi rửa bánh lọc với

ete ($1 \times 3\text{mL}$) và heptan ($1 \times 3\text{mL}$), hợp chất nêu ở đề mục này là ở dạng tinh thể hình kim đầu bằng.

Chất trung gian 44: bước a

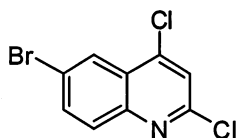
Hợp chất 6-Bromo-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on



Theo phương pháp chung được mô tả trong tài liệu: Synthetic Communications 2010, 40, 732, hỗn hợp bao gồm hợp chất 4-bromoanilin (30g, 174mmol) và hợp chất 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (25,1g, 174mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ và được làm mát đến nhiệt độ môi trường để thu được axit 3-((4-bromophenyl)amino)-3-oxopropanoic. Sản phẩm phụ axeton được loại bỏ dưới chân không để tạo ra sản phẩm chất trung gian là chất rắn khô. Chất phản ứng Eaton (100mL) được bổ sung vào chất rắn này, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm và được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rót vào nước và cặn màu nâu được lọc và được rửa với nước. Cặn màu nâu được nghiền thành bột với etanol, sau đó được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Chất trung gian 44: bước b

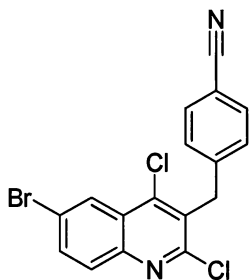
6-Bromo-2,4-dicloquinolin



Dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on (18g, 75,1mmol, chất trung gian 44: bước a) và POCl_3 (84mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 105°C qua đêm. Dung dịch được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót từ từ theo phần vào trong bể nước, bổ sung đá khi cần để điều tiết sự tỏa nhiệt. Amoni hydroxit chứa nước đặc được bổ sung vào để bazơ hóa hỗn hợp đến $\text{pH} = 9-10$. Các chất rắn mà đã kết tủa được lọc, rửa với nước và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu.

Chất trung gian 44: bước c

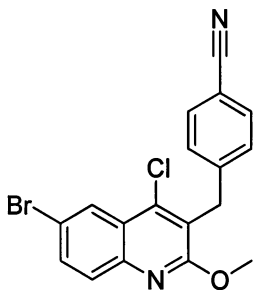
Hợp chất 4-((6-Bromo-2,4-dicloquinolin-3-yl)metyl)benzonitril



n-butyllithi (dung dịch 2,5M trong hexan, 3,80mL, 9,50mmol) được bổ sung từng giọt qua ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất diisopropylamin (1,40mL, 9,96mmol) trong THF (12mL) được làm mát ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 10 phút sau đó được làm mát ở nhiệt độ -78°C, tại thời điểm này dung dịch khác chứa hợp chất 6-bromo-2,4-dicloquinolin (1,80g, 6,51mmol, chất trung gian 44: bước b) trong THF (29mL) được bổ sung từng giọt vào qua ống tiêm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 30 phút, tiếp đến bổ sung hợp chất 4-(bromometyl)benzonitril (1,52g, 7,74mmol) trong THF (5mL). Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ -78°C, phản ứng được chuyển đến bể đá và được làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong khoảng thời gian 5 giờ. Phản ứng được làm dừng phản ứng bằng nước và pha chứa nước được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, EtOAc-Hexan 0-5%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 44: bước d

Hợp chất 4-((6-Bromo-4-clo-2-metoxiquinolin-3-yl)metyl)benzonitril

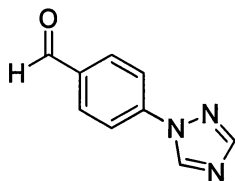


Hỗn hợp không đồng nhất chứa hợp chất 4-((6-bromo-2,4-dicloquinolin-3-yl)metyl)benzonitril (650mg, 1,16mmol, chất trung gian 44: bước c) và natri metoxit

(314mg, 5,81mmol) trong toluen khan (2,2mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 105°C. Sau 9 giờ, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ môi trường và được lọc qua Celit®, được rửa bằng DCM. Phần dịch lọc được cô đặc và phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-5% EtOAc-Hexans) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 45: bước a

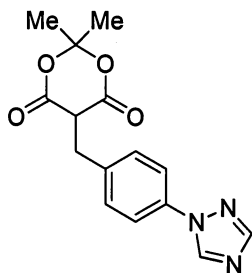
Hợp chất 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)benzaldehyt



Hợp chất 4-flobenzaldehyt (12,0mL, 112mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào hỗn hợp đang khuấy, đồng nhất chứa hợp chất 1,2,4-triazol (11,6g, 168mmol) và kalicacbonat (24,7g, 179mmol) trong dimetyl formamit (220mL) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 105°C. Sau 3,5 giờ, hỗn hợp được để mát đến nhiệt độ 23°C. Dung dịch đã được làm mát được chuyển đến bình Erlenmeyer 2L và được pha loãng với nước (500mL) và etylaxetat (1200mL). Hỗn hợp hai pha được khuấy cho đến khi các lớp được tách ra một cách trong suốt. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch natri clorua nửa bão hòa trong nước (3 x 100mL). Dung dịch đã rửa được làm khan qua natri sulfat, và dung dịch đã được làm khan được lọc. Phần dịch lọc được cô đặc để thu được chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn này được tạo huyền phù trong hỗn hợp bao gồm heptan và isopropyl axetat (5:1, 600mL). Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa với heptan-isopropyl axetat (5:1). Các chất rắn được thu gom và được làm khô dưới chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 45: bước b

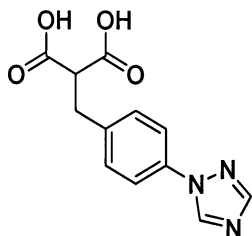
Hợp chất 5-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



L-Prolin (1,81g, 15,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đang khuấy, đồng nhất chứa hợp chất 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzaldehyt (13,5g, 78,0mmol, chất trung gian 45, bước a) và hợp chất 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (11,2g, 78,0mmol) trong etanol (520mL) ở nhiệt độ 23°C. Sau 1,5 giờ, một phần hợp chất dietyl 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindicarboxylat (19,7g, 78,0mmol) được bổ sung vào. Sau 6 giờ, etanol được loại bỏ bằng cách cất quay ở nhiệt độ 35°C thu được chất rắn màu vàng. Isopropanol (300mL) được bổ sung vào và hỗn hợp không đồng nhất được khuấy trong khoảng thời gian 10 ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa với isopropanol (150mL). Các chất rắn được thu gom và được làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 45: bước c

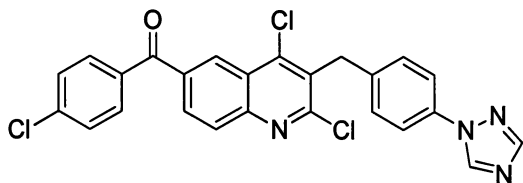
Axit 2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)malonic



Hợp chất 5-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (10g, 33,2mmol, chất trung gian 45, bước b) được hòa tan trong hỗn hợp gồm nước (30mL) và axit trifloaxetic (50mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C. Sau khoảng thời gian 2 giờ, hỗn hợp được để mát đến nhiệt độ 23°C. Nước và axit trifloaxetic được loại bỏ bằng cách cất quay ở nhiệt độ 45°C. Toluene (100mL) được bổ sung vào cạn, sau đó hỗn hợp được cô đặc bằng cách cất quay ở nhiệt độ 45°C. Tetrahydrofuran (100mL) và dung dịch axit clohydric chứa nước 6M (28mL) được bổ sung vào cạn theo trình tự. Hỗn hợp không đồng nhất thu được được khuấy ở nhiệt độ 23°C. Sau 10 phút, hỗn hợp được cô đặc bằng cách cất quay ở nhiệt độ 45°C. Tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung vào cạn và hỗn hợp được cô đặc bằng cách cất quay ở nhiệt độ 45°C. Toluene (100mL) được bổ sung vào cạn và hỗn hợp được cô đặc bằng cách cất quay ở nhiệt độ 45°C. Chất rắn màu trắng thu được được làm khô dưới chân không ở nhiệt độ 40°C. Sản phẩm rắn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 45: bước d

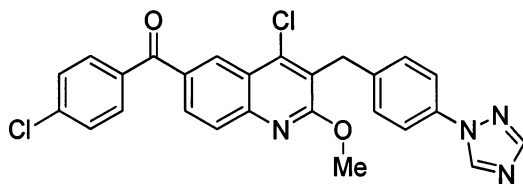
Hợp chất (3-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)metanon



Hỗn hợp bao gồm axit 2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)malonic (1,50g, 5,74mmol, chất trung gian 45, bước c) và (4-aminophenyl)(4-clophenyl)metanon (1g, 4,32mmol, chất trung gian 21: bước b) trong phospho oxyclorea (16mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 95°C. Sau 6 giờ, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ 23°C sau đó được pha loãng với diclometan (50mL). Hỗn hợp được cô đặc bằng cách cất quay ở nhiệt độ 33°C. Dầu màu vàng thu được được hòa tan trong 100mL diclometan, sau đó được bổ sung từ từ vào nước đá (100mL) kết hợp khuấy mạnh. Độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng cách bổ sung chậm dung dịch amoniac bão hòa trong nước. Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng diclometan (30mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và dung dịch được kết hợp được làm khan trên Natri sulfat. Dung dịch đã được làm khan được lọc và phần dịch lọc được hấp thụ trên 5g silicagel để tách sắc ký cột nhanh nạp khô, rửa giải ban đầu với 100% hexan, sau đó nâng lên 80% etylaxetat-hexan trong khoảng thời gian hơn 30 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 45: bước e

Hợp chất (3-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)metanon

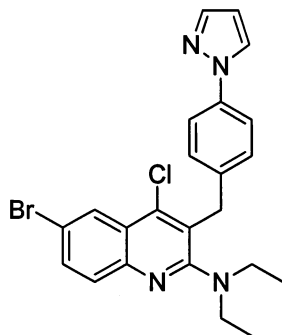


Hỗn hợp không đồng nhất chứa hợp chất (3-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)metanon (370mg, 0,749mmol, chất trung gian 45, bước d) và natri metoxit (405mg, 7,49mmol) trong toluen (3,7mL) được gia nhiệt tại nhiệt độ 110°C. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ 23°C và sau đó được lọc qua Celit® làm sạch với diclometan. Phần dịch lọc được hấp thụ lên trên 5g

silicagel để tách sắc ký cột nhanh nạp khô trên silicagel, rửa giải ban đầu với 30% etylaxetat–hexan, sau đó nâng lên 80% etylaxetat–hexan trong khoảng thời gian hơn 20 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Chất trung gian 46:

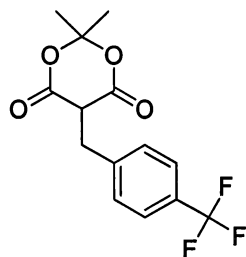
Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-N,N-dietylquinolin-2-amin



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (1,44g, 3,33mmol, chất trung gian 6, bước c) và dietylamin (6,91mL, 66,5mmol) trong DMF (10mL) trong ống kín được gia nhiệt trong bể dầu 115°C trong khoảng thời gian 23 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được chiết bằng nước (5 lần, dung dịch NaCl bão hòa trong nước được bổ sung khi cần để đạt được sự tách pha). Pha hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, nạp khô, 2-10% EtOAc-Heptan cột thứ nhất, 0-4% EtOAc-Heptan cột thứ hai) thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 47: bước a

Hợp chất 2,2-Dimetyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-1,3-dioxan-4,6-dion

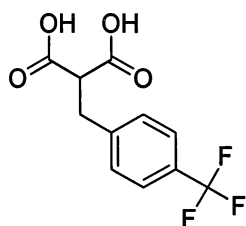


Các quy trình tương tự với các quy trình được đề cập trong tài liệu: Tett. Lett. (2006), 651, D. Ramachary; Eur. J. Org. Chem. (2008), 975, D. Ramachary được sử dụng. Hợp chất 4-(triflometyl)benzaldehyt (43,5g, 250mmol) được cho vào bình 3 cổ 5L có dụng cụ khuấy kim loại ở trên đầu, tiếp theo là EtOH khan (3,000mL) và axit

Meldrum (37,5g, 260mmol), diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (67,5g, 266mmol) và cuối cùng là L-prolin (6,0g, 51mmol) tất cả được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng màu hơi vàng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N₂. Phần phân ước được loại bỏ sau 4 giờ và được rửa với EtOH và sau đó là Et₂O, và được làm khô trong không khí. ¹H NMR của phần phân ước này thể hiện phản ứng hoàn thành. Phản ứng đầy đủ được dừng lại và chất kết tủa màu trắng từ phản ứng được thu lại bằng cách lọc và được rửa với EtOH và sau đó với Et₂O và được làm khô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này trong sản phẩm đầu tiên là chất rắn màu trắng mịn. Nước cái màu hơi vàng được cô đặc và được để kết tinh qua đêm từ EtOH và nguyên liệu rắn được thu gom như trước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất trung gian 47: bước b

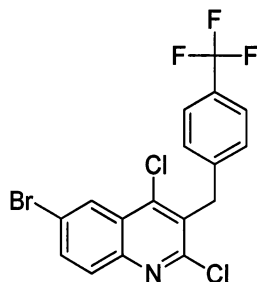
Axit 2-(4-(Triflometyl)benzyl)malonic



Dung dịch TFA/nước (thể tích/thể tích, 560mL/280mL) được bổ sung vào bình 2L chứa hợp chất 2,2-dimetyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (65g, 215mmol, chất trung gian 47: bước a) ở nhiệt độ trong phòng và huyền phù màu trắng được gia nhiệt trong khoảng nhiệt độ từ 70°C đến 78°C trong bể dầu lớn. Huyền phù không hòa tan cho đến khi đạt đến nhiệt độ 72°C. Sau gần 40 phút, huyền phù trở thành dung dịch đồng nhất trong. Sau 3 giờ, HPLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trên máy cất quay và được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (4 x 100mL) để thu được chất rắn màu trắng mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 47: bước c

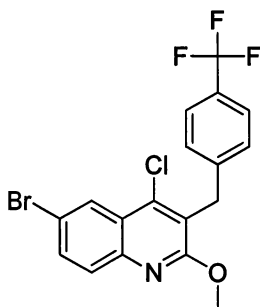
Hợp chất 6-Bromo-2,4-diclo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin



POCl_3 (190mL) được cho vào bình 3 cổ 500mL có bộ ngưng tụ hồi lưu và ống làm khô Drierite® và sau đó axit 2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)malonic (28,5g, 109mmol, chất trung gian 47: bước b) được bổ sung vào, tiếp đến là hợp chất 4-bromoanilin (19g, 110mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp không đồng nhất được gia nhiệt trong vỏ nhôm đến nhiệt độ 100°C mà tạo ra dung dịch đồng nhất màu hồ phách nhạt sau gần 10 phút. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 6,5 giờ, sau khi loại bỏ phần phân ước và TLC (20% Hexan-DCM) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được chuyển đến bình đáy tròn một cổ 1L và POCl_3 được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Sau đó, nguyên liệu màu nâu đậm được rót lên trên đá vụn (~500g) trong bình Erlenmeyer dung tích 2L được làm mát sơ bộ đến 0°C . DCM được bổ sung vào (~500mL) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi dung dịch KOH chứa nước 6M được bổ sung vào một cách cẩn thận (~500mL). NH_4OH chứa nước 5N (~100mL) cũng được bổ sung vào để đạt đến pH = ~8-9. Quá trình trung hòa được giữ ở nhiệt độ 0°C . Thêm DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được tách ra. Phần chứa nước được rửa với DCM (3 x 250mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo chất rắn màu nâu. Chất rắn thô được nghiền thành bột với CH_3CN mà tạo ra chất rắn mịn màu trắng sau khi được lọc.

Chất trung gian 47: bước d

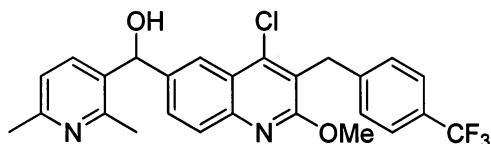
Hợp chất 6-Bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(trifluorometyl)benzyl)quinolin



Toluen (550mL) được bổ sung vào bình 1L chứa hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (32,5g, 74,7mmol, chất trung gian 47: bước c), tiếp theo natri metoxit (40g, 740mmol, độ tinh khiết 97%) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu (~118 °C) trong vỏ nhôm. TLC (50% Hexan-DCM) và HPLC sau 5,5 giờ cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celit® trong khi vẫn ấm (~80°C) và được rửa với toluen ấm (~70 °C, 500mL). Dịch lọc không màu được cô đặc mà sau đó được hóa cứng để thu được chất rắn màu trắng nhạt.

Chất trung gian 47: bước e

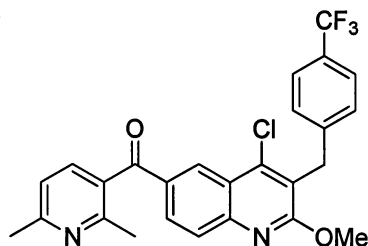
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimetylpyridin-3-yl)metanol



THF (55mL) được bổ sung vào bình 100mL chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (2,5g, 5,8mmol, chất trung gian 47: bước d) ở nhiệt độ trong phòng, tạo ra hỗn hợp đồng nhất không màu. Dung dịch được làm mát đến -70°C mà vẫn đồng nhất và sau đó *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 2,6mL, 6,5mmol) được bổ sung từng giọt vào. Màu sắc của dung dịch trở thành màu hơi đỏ nâu. Sau 1 phút, hợp chất (2,6-dimetylpyridin-3-carboxaldehyt (1,01g, 7,5mmol trong 2mL THF) được bổ sung vào và màu sắc của hỗn hợp trở thành màu hơi xanh vàng. Sau 15 phút, HPLC và TLC (50% axeton-hexan) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ -20°C trong khoảng thời gian 40 phút ở nhiệt độ mà tại thời điểm đó phản ứng được làm dừng phản ứng với dung dịch NH₄Cl chứa nước. Phản ứng được pha loãng thêm với nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra bột màu vàng. Sản phẩm thô được tách sắc ký trên silicagel (10% axeton-hexan tăng đến 30% axeton) thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu vàng nhạt.

Chất trung gian 47: bước f

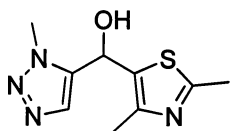
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimetylpyridin-3-yl)metanon



1,4-dioxan (50mL) được bổ sung vào bình 100mL chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimetylpyridin-3-yl)metanol (1,51g, 3,1mmol, chất trung gian 47: bước e), tiếp theo là MnO₂ hoạt tính (1,3g, 15mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong lớp áo bằng nhôm trong môi trường khí N₂. Sau khoảng thời gian 1 giờ, TLC (25% axeton:hexan) chỉ ra phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được lọc trong khi vẫn còn nóng qua Celit® và được rửa với THF. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được cô đặc và được tách sắc ký bằng cách cho đi qua cột silicagel (10% axeton-hexan tăng đến 25% axeton) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn vô định hình màu hơi vàng nhạt.

Chất trung gian 48: bước a

Hợp chất (2,4-Dimetylthiazol-5-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol

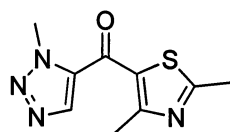


Hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol được điều chế theo tài liệu tham khảo WO2008/98104. THF (1500mL) được bổ sung vào bình 2L chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol (9g, 108,3mmol) và dung dịch được làm mát đến nhiệt độ -40°C. *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 45mL, 112,5mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đồng nhất không màu này, ngay lập tức tạo ra hỗn hợp nhớt màu nâu đậm. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến -20°C trong khoảng thời gian 60 phút, sau đó dung dịch THF chứa hợp chất 2,4-dimetylthiazol-5-carbaldehyt (17,2g, 121,8mmol trong 200mL THF) được bổ sung vào qua ống thông. Ngay khi aldehyt được bổ sung vào, phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ,

phản ứng được làm dừng phản ứng bằng cách rót vào dung dịch bão nước hòa NH_4Cl . Phần chứa nước được chiết bằng EtOAc thành các phần, 7 x 400mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO_4 , được lọc và được cô đặc để thu được dầu màu vàng. Sắc ký trên silicagel (10% axeton-DCM tăng đến 50% axeton và tăng đến 10% MeOH-DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu hổ phách.

Chất trung gian 48: bước b

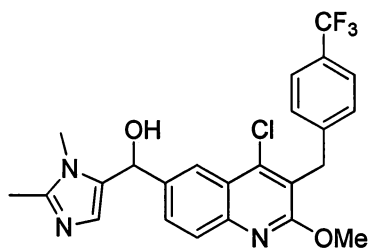
Hợp chất (2,4-Dimethylthiazol-5-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanon



1,4-dioxan (400mL) được bổ sung vào bình 500mL chứa hợp chất (2,4-dimethylthiazol-5-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (10,5g, 46,8mmol, chất trung gian 48: bước a) và hỗn hợp được làm ấm để tạo ra dung dịch đồng nhất. MnO_2 hoạt tính (18g, 207mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp màu hơi nâu đậm được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong lớp áo gia nhiệt bằng nhôm trong môi trường khí N_2 . Sau khoảng thời gian 1,5 giờ, hỗn hợp được lọc trong khi vẫn còn nóng qua Celit® và được rửa với THF ấm. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được cô đặc và đi qua cột silicagel (25% axeton-DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Chất trung gian 49: bước a

Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol

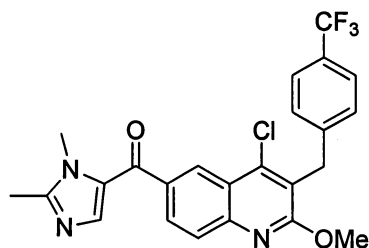


THF (25mL) được bổ sung vào bình 50mL chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (2g, 4,64mmol, chất trung gian 47: bước d) ở nhiệt độ trong phòng, tạo ra hỗn hợp đồng nhất không màu. Dung dịch được làm mát đến -70°C mà vẫn đồng nhất và sau đó *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 1,8mL,

4,5mmol) được bổ sung từng giọt vào. Màu sắc của dung dịch trở thành màu hơi đỏ-nâu đậm. Sau 1 phút, hợp chất 1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-5-carbaldehyt (710mg, 5,72mmol trong 4mL THF) được bổ sung vào và màu sắc trở thành hơi xanh đến vàng nhạt tất cả trong vòng 1 phút. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 45 phút, tại thời điểm này phản ứng được làm dừng phản ứng với dung dịch NH₄Cl chứa nước. Phản ứng được pha loãng thêm với nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 45mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO₄, được lọc và được cô đặc để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn được nghiền thành bột với Et₂O và được thu lại bằng cách lọc và được rửa với Et₂O bổ sung và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng.

Chất trung gian 49: bước b

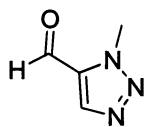
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon



1,4-dioxan (85mL) được bổ sung vào bình 100mL chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol (1,68g, 3,53mmol, chất trung gian 49: bước a) để thu được huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt đến gần 45°C tạo ra dung dịch đồng nhất trong. Sau đó, MnO₂ hoạt hóa (1,5g, 17,2mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong lớp áo gia nhiệt bằng nhôm trong môi trường khí N₂. Sau 70 phút, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ 60°C và sau đó được lọc qua đệm Celit® và được rửa với THF. Dung dịch thu được được cô đặc và đi qua cột silicagel (5% MeOH-DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng.

Chất trung gian 50: bước a

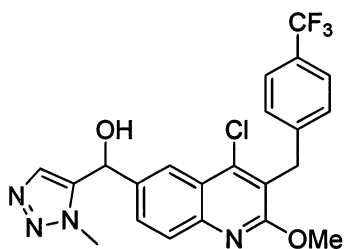
1-Metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbaldehyt



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo đơn xin cấp patent WO2008/135826. THF (45mL) được bổ sung vào bình 2 cổ 50mL chứa hợp chất 1-methyl-1*H*-1,2,3-triazol (1g, 12mmol, được điều chế theo đơn sáng chế quốc tế số PCT 2008098104) và dung dịch không màu được làm mát đến nhiệt độ -40°C. Sau đó, *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 4,8mL) được bổ sung từng giọt vào, tạo ra dung dịch nhớt có màu hơi đỏ-nâu đậm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến -20°C trong khoảng thời gian 45 phút, sau đó DMF nguyên chất (3mL, 38,5mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong khoảng thời gian 60 phút, tiếp đến là rót vào trong nước. Phần chứa nước được chiết bằng EtOAc (4 x 50mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO₄, được lọc và được cô đặc. Phần chứa nước được chiết lại bằng DCM (3 x 50mL) và được làm khan như trên. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc để thu được dầu màu nâu nhạt mà có hoạt tính UV nhiều hơn nhiều so với nguyên liệu ban đầu. TLC trong hoặc là 25% CH₃CN-DCM hoặc 25% EtOAc-DCM cho thấy sản phẩm có R_f hơi cao hơn nguyên liệu ban đầu. Sắc ký trên silicagel (100% DCM tăng lên đến 25% CH₃CN-DCM) tạo ra nguyên liệu nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

Chất trung gian 50: bước b

Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol

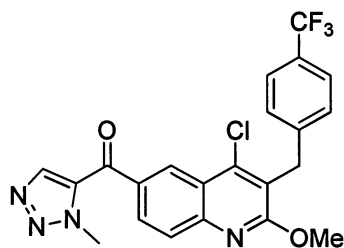


THF (25mL) được bổ sung vào bình 50mL chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (1,45g, 3,37mmol, chất trung gian 47: bước d) ở nhiệt độ trong phòng, tạo ra hỗn hợp đồng nhất không màu. Dung dịch được làm mát đến nhiệt độ -70°C mà vẫn đồng nhất và sau đó *n*-BuLi (2,5M trong

hexan, 1,3mL, 3,25mmol) được bổ sung từng giọt vào. Màu sắc của dung dịch trở thành màu hơi đỏ-nâu đậm. Sau 2 phút, hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbaldehyt (580mg, 5,22mmol, trong 3mL THF, chất trung gian 50: bước a) được bổ sung vào và màu sắc của hỗn hợp chuyển từ màu nâu đậm sang màu hơi xanh đến màu vàng trong vòng khoảng 2 phút. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ -20°C trong khoảng thời gian 45 phút, tại thời điểm này hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng NH₄Cl chứa nước. Hỗn hợp được pha loãng thêm với nước và được chiết bằng EtOAc (5 x 40mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO₄, được lọc và được cô đặc để thu được dầu màu hơi vàng. Nguyên liệu thô được tách sắc ký trên silicagel (5% CH₃CN-DCM tăng đến 30% CH₃CN+2%MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng nhạt.

Chất trung gian 50: bước c

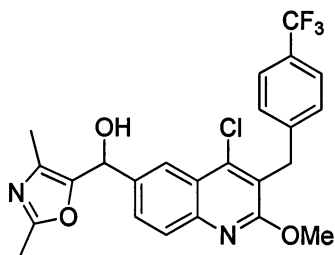
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanon



1,4-dioxan (36mL) và THF (11mL) được bổ sung vào bình 100mL chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (745mg, 1,61mmol, chất trung gian 50: bước b) để thu được huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt đến gần 45°C tạo ra dung dịch đồng nhất. Sau đó, MnO₂ hoạt tính (719mg, 8,3mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong lớp áo gia nhiệt bằng nhôm trong môi trường khí N₂. Sau 2 giờ, hỗn hợp được lọc qua đệm Celit®, được rửa với THF và được cô đặc để thu được chất rắn màu trắng. Quá trình nghiền với Et₂O thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 51: bước a

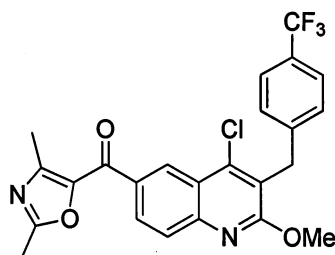
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,4-dimetyloxazol-5-yl)metanol



THF (65mL) được bổ sung vào bình 50mL chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-methoxy-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)quinolin (1,5g, 3,48mmol, chất trung gian 47: bước d) ở nhiệt độ trong phòng, tạo ra hỗn hợp đồng nhất không màu. Dung dịch được làm mát đến nhiệt độ -70°C mà vẫn đồng nhất và sau đó n-butyllithi (2,5M trong hexan, 1,62mL, 4,04mmol) được bổ sung từng giọt vào. Màu sắc của dung dịch trở thành màu hơi đỏ-nâu đục đậm. Sau 2 phút, 2,4-dimetyloxazole-5-carbaldehyt (520mg, 4,16mmol, trong 3mL THF) được bổ sung vào và màu sắc của hỗn hợp chuyển từ màu nâu đậm đục thành màu đồng nhất vàng nhạt trong vòng khoảng 1 phút. Sau 25 phút hỗn hợp được làm dừng phản ứng với NH_4Cl chứa nước. Phản ứng được pha loãng thêm với nước và được chiết bằng EtOAc (5 x 40mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO_4 , được lọc và được cô đặc để thu được bột màu hơi vàng nhạt. Nguyên liệu thô được tách sắc ký trên silicagel (CH_3CN 10%-DCM nâng lên CH_3CN 30% chứa MeOH 1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng.

Chất trung gian 51: bước b

Hợp chất (4-Clo-2-methoxy-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,4-dimetyloxazol-5-yl)metanon

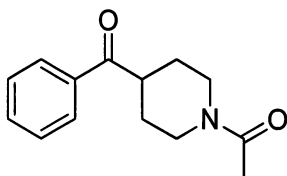


Hợp chất 1,4-dioxan (50mL) và MnO_2 hoạt tính (900mg, 10,3mmol) được bổ sung vào bình 100mL chứa (4-clo-2-methoxy-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,4-dimetyloxazol-5-yl)metanol (960mg, 2,01mmol, chất trung gian 51: bước a) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C trong lớp áo gia nhiệt bằng nhôm trong môi trường khí nitơ. Sau 60 phút, hỗn hợp

được lọc qua Celit® trong khi dung dịch vẫn ấm và được rửa với THF, và được cô đặc để thu được chất rắn màu trắng nhạt. Nguyên liệu thô được nghiền vụn với Et₂O để thu được chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 52:

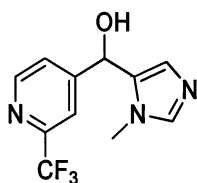
Hợp chất 1-(4-Benzoylpiperidin-1-yl)etanon



Hỗn hợp bao gồm hợp chất phenyl(piperidin-4-yl)metanonhydroclorua (743mg, 3,29mmol) trong diclometan (13,2mL) và trietylamin (1,10mL, 7,90mmol) được xử lý bằng cách nhỏ từng giọt Ac₂O (0,373mL, 3,95mmol) trong khoảng thời gian 1 phút trong bể đá trong môi trường khí argon, và hỗn hợp trong mờ thu được được loại bỏ ngay ra khỏi bể đá và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, phản ứng được chiết bằng HCl chứa nước 1M (1× 8mL) và NaOH chứa nước 1M(1 × 8mL), và lớp hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu be trong mờ mà kết tinh sau khi để yên.

Chất trung gian 53: bước a

Hợp chất (1-Metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metanol

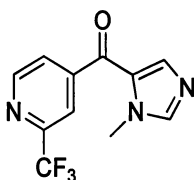


Dung dịch chứa phức chất isopropyl magie clorua/lithiclorua (1,3M trong THF, 10,6mL, 13,8mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 4-bromo-2-(triflometyl)pyridin (3,12g, 13,8mmol) trong THF khan (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút, dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-imidazol-5-carbaldehyt trong THF (1,38g, 12,5mmol) được bổ sung vào dung dịch Grignard bằng ống tiêm ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ, sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etylaxetat.

Pha chứa nước tách ra tiếp tục được chiết bằng etylaxetat và được rửa với dung dịch NaCl bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khan (MgSO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-10% MeOH-DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất trung gian 53: bước b

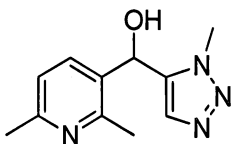
Hợp chất (1-Metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metanon



Hỗn hợp không đồng nhất chứa hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metanol (0,300g, 1,16mmol, chất trung gian 53: bước a) và mangan dioxit (0,506g, 5,83mmol) trong 1,4-dioxan (12mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Celit®, được rửa với EtOAc, và được cô đặc. Pha hữu cơ được làm khan (MgSO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-100% EtOAc-DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 54: bước a

Hợp chất (2,6-Dimetylpyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol

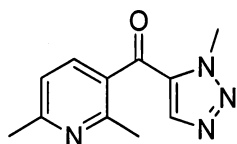


Dung dịch chứa *n*-butyllithi trong hexan (2,5M, 22,5mL, 56,3mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol (5,00g, 60,2mmol, được điều chế theo đơn sáng chế quốc tế số PCT 2008098104) trong tetrahydrofuran khan (400mL) ở nhiệt độ -55°C. Huyền phù đặc màu trắng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ -45°C trong khoảng thời gian 20 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất 2,6-dimetyl-pyridin-3-carbaldehyt (8,33g, 61,7mmol) trong tetrahydrofuran khan (10mL) được bổ sung từng giọt vào bằng ống tiêm. Sau 5 phút, bể làm mát được lấy ra và hỗn hợp phản ứng được để ấm dần lên. Sau 45 phút, dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (10mL) và etylaxetat

(100mL) được bổ sung vào. Toàn bộ hỗn hợp được cô đặc bằng cách cất quay. Cặn được hòa tan trong etylaxetat (300mL). Dung dịch hữu cơ được rửa với dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (100mL, chứa natri clorua rắn dư). Lớp nước được chiết bằng etylaxetat (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và dung dịch đã kết hợp được cô đặc. Ete (100mL) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được làm vỡ ra. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Ete (100mL) được bổ sung vào các chất rắn đã thu lại và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm lần thứ hai. Sau 20 phút, hỗn hợp được lọc và các chất rắn được thu gom để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là bột mịn.

Chất trung gian 54: bước b

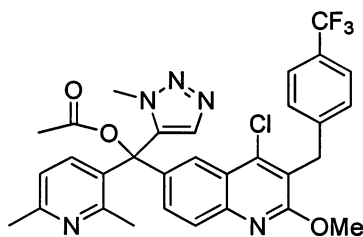
Hợp chất (2,6-Dimethylpyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanon



Hỗn hợp chứa hợp chất (2,6-dimethylpyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (9,8g, 44,9mmol, chất trung gian 54: bước a) và mangan dioxit (18,8g, 184mmol) trong dioxan khan (225mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C kết hợp với khuấy. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ 40°C. Hỗn hợp được làm mát được lọc qua 2cm đệm Celit, rửa bằng tetrahydrofuran (100mL). Phần dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Chất trung gian 55

Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimethylpyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metylaxetat

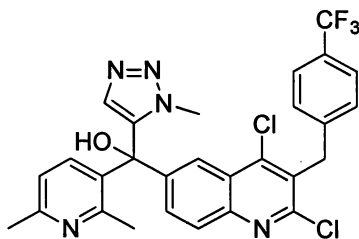


NaH (75mg, 1,9mmol, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimethylpyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (544mg, 0,960mmol, Ví dụ 77B) trong 20mL DMF khô ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong khoảng

thời gian 20 phút, anhydrit axetic (0,18mL, 1,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong một giờ và một số huyền phù được tạo thành. Sau khi hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng một vài giọt nước, huyền phù được lọc ra và phần dịch lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được phân chia giữa diclometan và NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa. Các phần chiết được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất bán rắn.

Chất trung gian 56

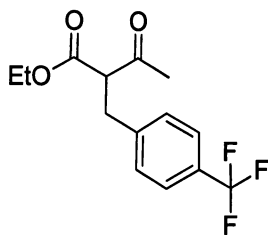
Hợp chất (2,4-Diclo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimethylpyridin-3-yl)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (2,00g, 4,60mmol, Chất trung gian 47: bước c) và 90mL THF trong bình 3 cổ 250mL được rửa khí N_2 và được làm mát đến -78°C . $n\text{-BuLi}$ (3,05mL, 4,88mmol, 1,6M trong hexan) được bổ sung từng giọt vào dung dịch trong suốt và nó trở thành màu xanh đen gần như đen. Sau khoảng 5 phút, huyền phù chứa hợp chất (2,6-dimethylpyridin-3-yl)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanon (0,950g, 4,39mmol, chất trung gian 54: bước b) trong THF (~4mL) được bổ sung vào và màu sắc chuyển sang màu xanh. Bể làm mát được loại bỏ. Sau gần 5 phút khuấy, bình được nhúng chìm trong bể nước đá. Trong suốt thời gian gần 40 phút khuấy ở nhiệt độ 4°C , màu sắc chuyển dần sang màu xanh nhạt. Dung dịch NH_4Cl (chứa nước) bão hòa được bổ sung vào và lớp hữu cơ màu vàng được tách ra. Lớp nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Chất rắn được tạo thô trong khoảng thời gian hơn một tuần. 15mL CH_3CN và 5mL diclometan được bổ sung vào. Chất rắn màu vàng được lọc, được rửa với Et_2O , và được làm khô dưới chân không qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất trung gian 57: bước a

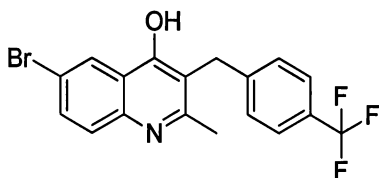
Hợp chất etyl 3-oxo-2-(4-(triflometyl)benzyl)butanoat



Natrihydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 1,5g, 38,4mmol) được bổ sung thành từng phần trong khoảng thời gian 2 phút vào dung dịch được làm mát bằng đá, đang khuấy chứa hợp chất ethyl 3-oxobutanoat (5g, 38,4mmol) trong dimetoxietan khô (65mL). Sau 30 phút, dung dịch chứa hợp chất 4-(triflometyl)benzyl bromua (9,2g, 38,4mmol) trong dimetoxietan khan (10mL) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian trên 2 phút. Bình được lấy khỏi bể làm mát. Sau 2 giờ, nước (10mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phân chia giữa nửa dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (50mL) và etylaxetat (150mL). Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô với magie sulfat và dung dịch được làm khô này được lọc. Phần dịch lọc được cô đặc và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải với hexan-etylaxetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất lỏng không màu.

Chất trung gian 57: bước b

Hợp chất 6-Bromo-2-metyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-4-ol

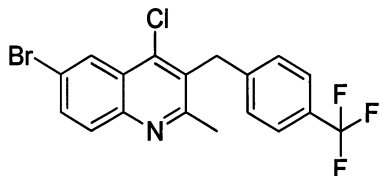


Etyl 3-oxo-2-(4-(triflometyl)benzyl)butanoat (7,00g, 24,3mmol, chất trung gian 57: bước a), 4-bromoanilin (4,20g, 24,2mmol), axit para-toluensulfonic (0,418g, 2,4mmol), và toluen (121mL) được cho vào bình có đáy tròn được trang bị thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 125°C. Sau 16 giờ, bình được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Toluene được loại bỏ bằng cách cất quay để tạo ra chất rắn màu cam. Hỗn hợp gồm chất rắn và diphenyl ete (48,4mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 220°C. Sau khoảng thời gian 60 phút, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng ở nhiệt độ mà tại đó chất rắn màu vàng được loại bỏ ra khỏi dung dịch. Hexan (150mL) được bổ sung vào. Toàn bộ hỗn hợp được lọc qua giấy lọc, rửa với

hexan. Các chất rắn màu vàng được thu gom, làm khô, và sau đó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 57: bước c

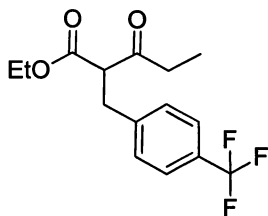
Hợp chất 6-Bromo-4-clo-2-metyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin



Bình có đáy tròn chứa hỗn hợp bao gồm hợp chất 6-bromo-2-metyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-4-ol (5,00g, 12,6mmol, chất trung gian 57: bước b), phospho oxyclorea (5,90mL, 63,1mmol) và axetonitril (42mL) được làm ấm đến 90 °C. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Axetonitril và phospho oxyclorea dư được loại bỏ bằng cách cất quay. Cặn được hòa tan trong diclometan (100mL) và dung dịch được làm mát trong bể nước đá. Đá (100mL) được bổ sung vào. Dung dịch amoniac chứa nước được cô đặc được bổ sung từng giọt vào cho đến khi pH = ~9 bằng cách thử bằng giấy quỳ. Hỗn hợp hai pha được tách ra và lớp nước được chiết bằng diclometan (50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô với magiesulfat và dung dịch khan được lọc. Celit (5g) được bổ sung vào phần dịch lọc và các dung môi được loại bỏ bằng cách cất quay để thu được bột chảy tự do. Bột được nạp lên trên cột silicagel. Rửa giải ban đầu với hexan, sau đó nâng lên đến 20% etylaxetat-hexan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Chất trung gian 58: bước a

Etyl 3-oxo-2-(4-(triflometyl)benzyl)pentanoat

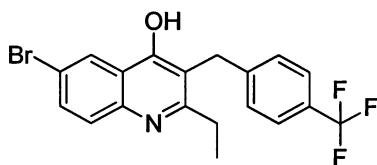


Natrihydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 1,75g, 43,7mmol) được bổ sung thành từng phần trong khoảng thời gian hơn 1 phút vào dung dịch được làm mát bằng đá, đang khuấy chứa hợp chất etyl 3-oxopentanoat (6,30g, 43,7mmol) trong dimetoxyetan khô (87mL). Sau 5 phút, bình được lấy ra khỏi bể làm mát và

tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung dịch chứa hợp chất 4-(triflometyl)benzyl bromua (10,4g, 43,7mmol) trong dimetoxietan khô (10mL) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian hơn 2 phút. Sau 2,5 giờ, etylaxetat (300mL) và nước (100mL) được bổ sung vào. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan qua natri sulfat và dung dịch được làm khan được lọc. Phần dịch lọc được cô đặc và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải ban đầu với hexan, sau đó nâng lên đến 50% diclometan-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất lỏng không màu.

Chất trung gian 58: bước b

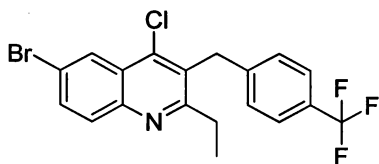
Hợp chất 6-Bromo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-4-ol



Bình có đáy tròn được trang bị thiết bị Dean-Stark được nạp hợp chất etyl 3-oxo-2-(4-(triflometyl)benzyl)pentanoat (8,84g, 29,2mmol, chất trung gian 58: bước a), 4-bromoanilin (5,00g, 29,2mmol), axit para-toluensulfonic (0,503g, 2,9mmol), và toluen (146mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 125°C. Sau 18 giờ, bình được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Toluene được loại bỏ bằng cách cất quay để tạo ra chất rắn có màu hổ phách. Hỗn hợp gồm chất rắn và diphenyl ete (29,1mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 220°C. Sau 70 phút, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Ete (100mL) và hexan (50mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút, trong suốt thời gian này chất rắn màu trắng được loại bỏ khỏi dung dịch. Toàn bộ hỗn hợp được lọc qua giấy lọc, rửa với ete. Chất rắn dính được thu gom. Axetonitril (20mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm trong khoảng thời gian 5 phút. Huyền phù đặc được lọc qua giấy và các chất rắn được rửa với axetonitril. Chất rắn màu trắng nhạt được thu gom, làm khô và sau đó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 58: bước c

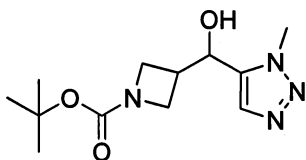
Hợp chất 6-Bromo-4-clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin



Bình có đáy tròn chứa hỗn hợp bao gồm hợp chất 6-bromo-2-ethyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)quinolin-4-ol (4,00g, 8,29mmol, chất trung gian 58: bước b), phospho oxyclorea (3,50mL, 37,3mmol) và axetonitril (27mL) được đặt vào trong khối gia nhiệt bằng kim loại ở nhiệt độ 90°C. Sau 65 phút, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Axetonitril và phospho oxyclorea dư được loại bỏ bằng cách cất quay. Cặn được hòa tan trong diclometan (100mL) và dung dịch được làm mát trong bể nước đá. Nước đá (50mL) được bổ sung vào. Dung dịch amoniac chứa nước được cô đặc được bổ sung từng giọt vào cho đến khi pH = 8-9 bằng cách thử bằng giấy quỳ tím. Hỗn hợp hai pha được tách ra và lớp nước được chiết bằng diclometan (50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan qua natri sulfat và dung dịch đã được làm khan được lọc. Silicagel (8g) được bổ sung vào. Phần dịch lọc và các dung môi được loại bỏ bằng cách cất quay để tạo rabô chảy tự do. Bô được tải lên trên cột silicagel. Ban đầu rửa giải với hexan, sau đó nâng lên đến 20% etylaxetat-hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Chất trung gian 59: bước a

Hợp chất *tert*-Butyl 3-(hydroxy(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat

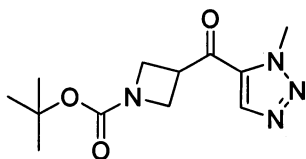


Dung dịch 2,5M của *n*-butyllithi trong hexan (9,60mL, 24,0mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đang khuấy của hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol (2,00g, 24,0mmol, được điều chế theo đơn sáng chế quốc tế số PCT 2008098104) trong THF khan (100mL) ở nhiệt độ -50 °C. Phản ứng trở nên không đồng nhất và thành màu vàng trong suốt quá trình bổ sung. Sau 15 phút, dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 3-formylazetidin-1-carboxylat (4,45g, 24,0mmol) trong THF khan (10mL) được bổ sung từng giọt vào bằng ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng trở thành đồng nhất và được để ấm dần đến nhiệt độ 0°C. Nước (10mL) và etylaxetat (100)mL được bổ

sung vào. Hỗn hợp hai pha được làm ấm đến nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp được phân chia giữa nửa dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (100mL) và etylaxetat (300mL). Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan với natri sulfat và dung dịch đã được làm khan được lọc. Celit (14 g) được bổ sung vào phần dịch lọc và các dung môi được loại bỏ bằng cách cất quay để tạo ra bột chảy tự do. Bột này được nạp lên trên cột silicagel. Ban đầu được rửa giải với etyl axetat, sau đó nâng lên đến 5% metanol-etylaxetat tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

Chất trung gian 59: bước b

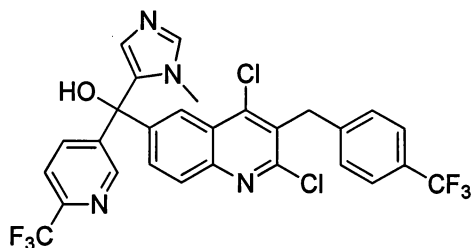
Hợp chất *tert*-Butyl 3-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat



Dess-Martin periodinan (10,9g, 25,7mmol) được bổ sung trong một phần vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất *tert*-butyl 3-(hydroxy(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat (4,60g, 17,1mmol, chất trung gian 59: bước a) trong diclometan khan (86mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 23°C. Sau 18 giờ, hỗn hợp chứa các phần bằng nhau là nước, dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước và dung dịch bicarbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào (200mL).Diclometan (100mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha thu được được khuấy trong khoảng thời gian 15 phút. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan qua natri sulfat và dung dịch đã được làm khan được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel ban đầu rửa giải với diclometan, sau đó nâng lên đến 5% metanol-diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu trong, không màu.

Chất trung gian 60

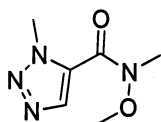
Hợp chất (2,4-diclo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol



Tetrahydrofuran (150mL) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (2,99g, 6,87mmol, chất trung gian 47, bước c), hợp chất (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (1,95g, 7,66mmol, chất trung gian 36, bước c) và dung dịch được làm mát đến -45°C . *n*-BuLi (1,6M, 5,58mL) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian hơn 5 phút và hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ -45°C trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng phản ứng với dung dịch amoni clorua chứa nước, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được chuyển vào phễu tách với việc pha loãng bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được tách ra và pha chứa nước được chiết hai lần với etylaxetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Tách sắc ký trên silicagel (diclometan tăng đến 10% ((amoniac 2M trong metanol) trong diclometan)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất trung gian 61

Hợp chất *N*-Metoxy-*N*,1-dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamit

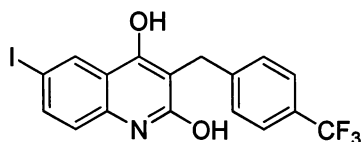


Dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol (12,9g, 155mmol) trong THF (260mL) được làm mát ở nhiệt độ -45°C . Duy trì nhiệt độ $< -35^{\circ}\text{C}$, *n*BuLi (62,1mL, 2,5M trong hexan, 155mmol) được bổ sung vào trong khoảng thời gian hơn 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 20 phút với sự làm mát đến nhiệt độ -45°C và sau đó được xử lý bằng dòng $\text{CO}_{2(g)}$ dưới đất trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau khi phun vào huyền phù đặc -35°C $\text{N}_{2(g)}$ trong khoảng thời gian 5 phút, thionyl clorua (11,8mL, 163mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng kết hợp với khuấy trong khoảng thời gian hơn

1,25 giờ. Tiếp theo, bổ sung hợp chất *N,O*-dimethylhydroxylaminhydroclorua (18,14g, 186mmol) và hợp chất *N,N*-diisopropyletylamin (68,3mL, 396mmol) bằng cách khuấy trong khoảng thời gian 15 giờ. Dung dịch natricacbonat chứa nước (500mL, 10% trọng lượng) sau đó được bổ sung vào, và các lớp được trộn và tách ra. Lớp nước được rửa với diclometan (250mL và sau đó 125mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên MgSO_4 , được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được thẩm hút trong etylaxetat (225mL), được xử lý bằng MgSO_4 , và được lọc qua đệm silicagel (115g). Đệm silicagel được rửa với dung môi rửa giải etylaxetat bổ sung (800mL). Dung môi rửa giải hấp được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

Chất trung gian 62: bước a

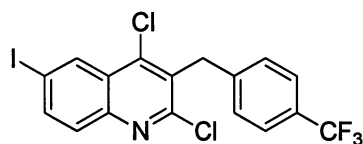
Hợp chất 6-Iodo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-2,4-diol



Hợp chất 4-(triflometyl)benzaldehyt (332,4g, 1,909mol) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất 6-iodoquinolin-2,4-diol (498,2g, 1,736mol) và hợp chất dietyl 2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (439,6g, 1,736mol) trong pyridin (3,5L). Hỗn hợp thu được làm ấm bằng cách khuấy đến nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 6 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp không đồng nhất được xử lý bằng etanol (4,6L). Các chất rắn màu trắng được tách ra bằng cách lọc, được rửa với etanol:pyridin 57:43 (800mL), và được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 65°C. Hợp chất nêu ở đề mục này được thu trong tỷ lệ 1:0,92 với pyridin và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 62: bước b

Hợp chất 2,4-Diclo-6-iodo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin

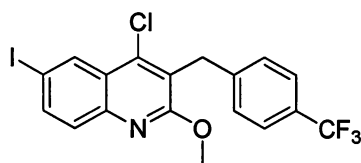


Huyền phù đặc chứa hợp chất 6-iodo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-2,4-diol (580,8g, 1,122mol, chất trung gian 62: bước a) trong axetonitril (5,8L) được xử lý bằng phospho oxyclorea (312,8mL, 3,366mol). Dung dịch thu được được làm ấm

đến nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 7 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian hơn 1 giờ. Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy trong khoảng thời gian 4 giờ và sau đó được pha loãng với nước (5,8 L). Sau khi khuấy trong khoảng thời gian, 1,5 giờ, huyền phù đặc được lọc, được rửa với axetonitril:nước 1:1 (4 L), và được làm khô qua đêm trong lò chân không ở nhiệt độ 65°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 62: bước c

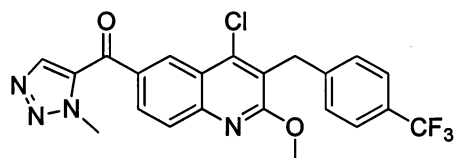
Hợp chất 4-Clo-6-iodo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin



Hỗn hợp không đồng nhất chứa hợp chất 2,4-diclo-6-iodo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (515g, 1,068mol, chất trung gian 62: bước b) và natri metoxit (577,1g, 10,68mol) trong toluen (5,34 L) được gia nhiệt đến nhiệt độ 92°C trong khoảng thời gian 18 giờ và sau đó đến nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 13 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, huyền phù đặc được rót vào dung dịch chứa nước chứa natri bicacbonat (11,54kg, 7% trọng lượng, 9,615mol). Hệ hai pha được trộn và sau đó các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan trên MgSO₄, được lọc, và được cô đặc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 63

Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanon

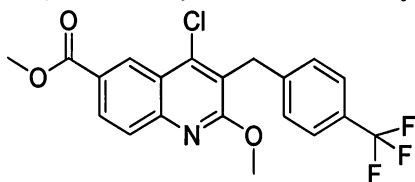


Dung dịch chứa hợp chất 4-clo-6-iodo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (41,39g, 86,6mL, chất trung gian 62: bước c) trong THF (800mL) được làm mát đến nhiệt độ 4°C, và isopropyl magie clorua (44,2mL, 88,4mmol, 2M trong THF) được bổ sung vào trong khoảng thời gian hơn 10 phút. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 20 phút và sau đó hợp chất *N*-metoxy-

N,1-dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamit (14,74g, 86,6mmol, chất trung gian 61) trong THF (150mL) được bổ sung vào. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong khoảng thời gian 15 giờ, dung dịch nước amoni clorua (900mL, 13% trọng lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha thu được được khuấy trong khoảng thời gian 15 phút. Sau đó, các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (450mL). Lớp hữu cơ được pha loãng với heptan (500mL) và được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ. Huyền phù thu được được lọc, được rửa với heptan (100mL), và được làm khô trong lò chân không 60°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 64

Hợp chất methyl 4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-carboxylat

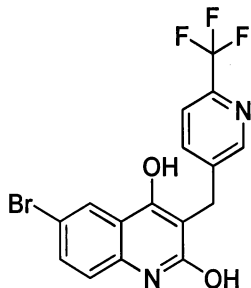


n-BuLi (2,66M trong hexan, 0,883mL, 2,35mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (1,01g, 2,35mmol, chất trung gian 47, bước d) trong THF (11,5mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ ~-70 °C. Sau 1 phút nữa, viên đá khô (~4 g, ~90mmol) được bổ sung vào dung dịch thẫm màu, và bình được bịt kín lại, được tạo chân không và được phun argon. Sau một phút nữa, phản ứng màu vàng đồng nhất thu được được loại bỏ ra khỏi bể lạnh và được khuấy dưới điều kiện không khí xung quanh trong khoảng thời gian 5 phút và sau đó được chuyển đến bể đá và được làm dừng phản ứng bằng iometan (0,146mL, 2,35mmol) và DMSO (4,6mL). Phản ứng màu vàng trong được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 5 phút, và sau đó được làm bay hơi bằng cách quay ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra huyền phù đặc màu vàng nhạt. Huyền phù này được xử lý bằng Li₂CO₃ (173mg, 2,35mmol) và iometan (0,438mL, 7,03mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó huyền phù mỏng đục mờ thu được được pha loãng với DCM (15mL), được rửa với nước (2 × 25mL), được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được

tái kết tinh từ heptan nóng (10mL), và các tinh thể hình cầu được lọc và được rửa với heptan ($2 \times 6\text{mL}$) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng nhạt.

Chất trung gian 65: bước a

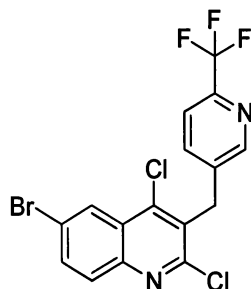
Hợp chất 6-bromo-3-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolin-2,4-diol



Hợp chất 6-Bromo-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on (3,2g, 18,3mmol, chất trung gian 44: bước a), hợp chất 6-(triflometyl)nicotinaldehyt (4,0g, 16,7mmol), và hợp chất diethyl 2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (4,2g, 16,7mmol), trong pyridin (34mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 105°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Dung dịch được để mát đến nhiệt độ môi trường, dẫn đến sự hình thành chất rắn. Lượng isopropanol tối thiểu được bổ sung vào hỗn hợp và huyền phù đặc được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ, được nghiền bằng sóng âm, và được lọc. Các chất rắn đã được lọc được rửa với isopropanol và được làm khô dưới dòng không khí liên tục để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm bổ sung được tái kết tinh từ phần dịch lọc, được lọc, và được rửa với isopropanol.

Chất trung gian 65: bước b

Hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolin

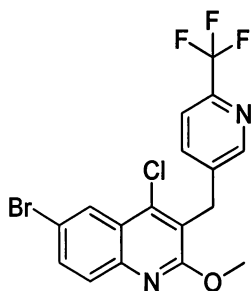


POCl_3 (1,5mL) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 6-bromo-3-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolin-2,4-diol (1,8g, 4,6mmol, chất trung gian 65: bước a) trong axetonitril (23mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C và được

hồi lưu qua đêm, tạo thành dung dịch có màu hồ phách. Dung dịch được để mát đến nhiệt độ môi trường và được làm dừng phản ứng với nước, dẫn đến sự tạo thành của chất kết tủa. Amoni hydroxit cô đặc được bổ sung vào huyền phù để đạt được pH = 9-10, và huyền phù đặc được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ. Các chất rắn thành phẩm được lọc, sau đó được rửa với axetonitril/nước 50:50, tiếp theo là bằng nước bổ sung, và được làm khan trong lò chân không cao.

Chất trung gian 65: bước c

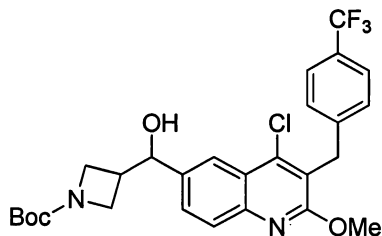
Hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolin



Hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolon (1,0g, 2,3mmol, chất trung gian 65: bước b) và natri metoxit (1,2g, 22mmol) trong toluen khô (12mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C và được hồi lưu dưới áp suất dương của nitơ qua đêm. Hỗn hợp được để mát đến nhiệt độ môi trường. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng etylaxetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên natri sulfat, được lọc, và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-20% EtOAc-Hex) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 66: bước a

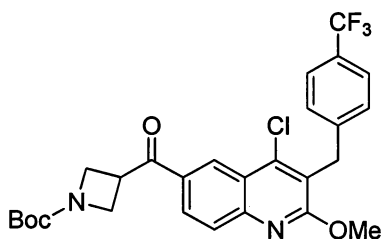
Hợp chất *tert*-Butyl-3-((4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy)metyl)azetidin-1-carboxylat



THF (30mL) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (1,0g, 2,32mmol, chất trung gian 47: bước d) tạo ra hỗn hợp đồng nhất không màu. Dung dịch được làm mát đến nhiệt độ -70°C và sau đó *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 1,08mL, 2,69mmol) được bổ sung từng giọt vào. Màu sắc của dung dịch trở thành màu hơi đỏ-nâu đục mờ đậm. Sau 2 phút, bổ sung hợp chất *tert*-butyl 3-formylazetidin-1-carboxylat (545mg, 2,94mmol, trong 3mL THF). Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để trong bể nước đá và được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút tại thời điểm này hỗn hợp được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl . Hỗn hợp được pha loãng thêm với nước và được chiết bằng EtOAc (5 x 40mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra bột màu vàng. Nguyên liệu thô được tách sắc ký trên silicagel (20% EtOAc-Hexan tăng đến 50% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (950mg) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,99 (dd, $J = 8,0, 3,3$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (bs, 2H), 3,82 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,20 – 2,15 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), MS (ESI): trọng lượng được tính cho $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 536,98, m/z được phát hiện 537,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Chất trung gian 66: bước b

Hợp chất *tert*-Butyl-3-(4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat

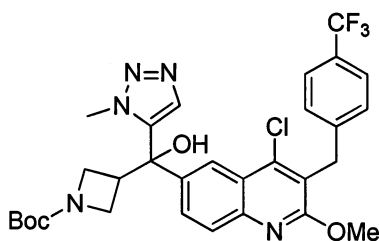


1,4-dioxan (40mL) được bổ sung vào bình chứa hợp chất *tert*-butyl-3-((4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxymetyl)azetidin-1-carboxylat (525mg, 0,98mmol, chất trung gian 66: bước a) để thu được dung dịch đồng nhất ở nhiệt độ trong phòng. Mangan dioxit (715mg, 8,23mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C trong lớp áo gia nhiệt bằng nhôm trong môi trường khí nitơ. Sau 60 phút, hỗn hợp được lọc qua đệm Celit trong

khi dung dịch vẫn ẩm và được rửa với THF. Dòng thải được cô đặc và được tinh chế bằng cách đi qua cột ngấn của silicagel (10% axeton-hexan tăng đến 25% axeton) để thu được 505mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,7$, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,11 (s, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), MS (ESI): trọng lượng được tính cho $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 534,97, m/z phát hiện 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Chất trung gian 66: bước c

Hợp chất *tert*-Butyl-3-((4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat

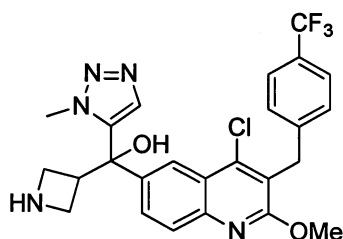


THF (15mL) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 1-metyl-1H-1,2,3-triazol (150mg, 1,81mmol) dung dịch đồng nhất không màu được làm mát đến nhiệt độ -43°C sử dụng bể $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CO}_2.n\text{-BuLi}$ (2,5M trong hexan, 0,7mL, 1,75mmol) được bổ sung từng giọt vào thông qua ống tiêm mà tạo ra hỗn hợp mờ đục. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong khoảng thời gian 30 phút, sau đó dung dịch THF của hợp chất *tert*-butyl-3-(4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat (430mg, 0,8mmol, trong 2mL THF, chất trung gian 66: bước b) được bổ sung vào ở nhiệt độ -40°C . Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian hơn 45 phút và sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl . Phần chứa nước được chiết bằng EtOAc (3 x 30mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra chất gồm màu hổ phách. Sắc ký trên silicagel (10% axeton-hexan tăng đến 30% axeton) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (170mg) là chất rắn vô định hình. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,7$, 2,1 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,00 (dd, $J = 9,3$,

5,6 Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 8,9, 5,7$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{30}H_{31}ClF_3N_5O_4$: 618,06, m/z phát hiện 619,9 $[M+H]^+$.

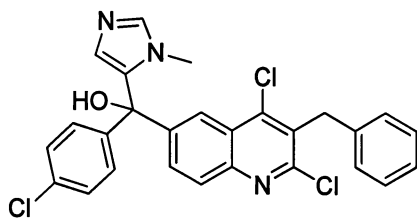
Chất trung gian 66: bước d

Hợp chất Azetidin-3-yl(4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol



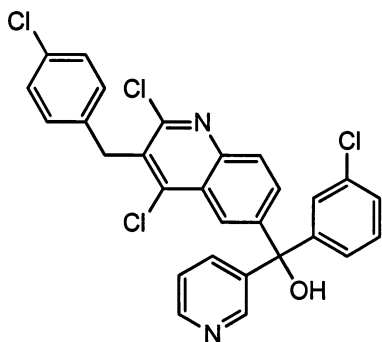
Axit formic (5mL, 136mmol), tiếp đến là 6N HCl (210 μ L, 1,24mmol) được bổ sung vào bình chứa hợp chất tert-butyl 3-((4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat (165mg, 0,27mmol, chất trung gian 66: bước c) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp không màu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 40 phút mà tại thời điểm này LCMS và TLC (25% axeton-hexan) thể hiện phản ứng hoàn thành. MeOH (5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 20 phút trước khi cô đặc. Dầu thu được được tách sắc ký trực tiếp trên silicagel (10% NH_3 -MeOH-diclometan2M tăng đến 12% NH_3 -MeOH2M) để ban đầu thu được 161mg nguyên liệu. Nguyên liệu này được hòa tan trong $CHCl_3$ /MeOH và được lọc qua nút Celit để thu được 144mg hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng nhạt. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 4,33 - 4,16 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,96 - 3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), MS (ESI): được tính cho $C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_2$: 517,94, m/z thu được 518,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1: Hợp chất (3-Benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất 3-benzyl-6-bromo-2,4-dichloroquinolin (500mg, 1,36mmol, chất trung gian 2: bước c) trong tetrahydrofuran (10mL) được cho vào bình đáy tròn dung tích 25mL được rửa sạch và duy trì bằng môi trường khí nitơ trơ. *n*-BuLi (0,6mL, 2,5M trong hexan) sau đó được bổ sung vào ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch thu được được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C . Hợp chất (4-Clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (301mg, 1,36mmol, chất trung gian 1: bướcb) được bổ sung vào dung dịch này. Dung dịch thu được để phản ứng, với sự khuấy, trong khoảng thời gian thêm 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, phản ứng được làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung 10mL nước/đá. Dung dịch thu được được chiết bằng 3 lần x20mL etylaxetat. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khan qua natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên cột silicagel với diclometan/methanol làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,20 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 - 7,79 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 4 H), 7,14 - 7,25 (m, 4 H), 6,20 (s, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H); MS m/e 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

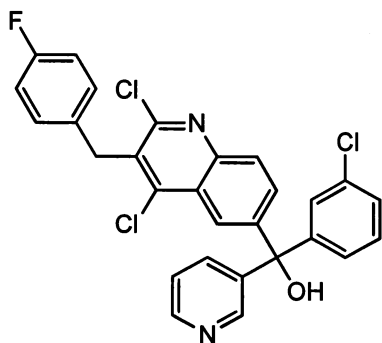
Ví dụ 2: Hợp chất (3-Clophenyl)-(2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin-6-yl)-(pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (0,10g, 0,249mmol, chất trung gian 3: bước c) và hợp chất (3-clophenyl)(3-pyridinyl)metanon (0,059g, 0,274mmol) trong THF khan được làm mát đến nhiệt độ

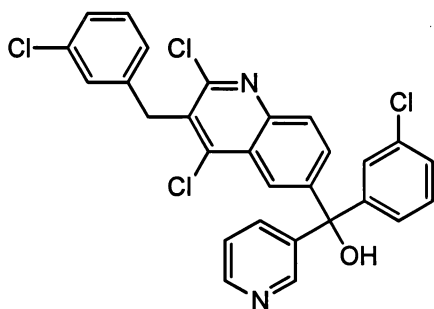
-78°C và *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 0,202mL) được bổ sung vào trong khoảng thời gian hơn 30 phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 78°C trong khoảng thời gian thêm một giờ, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào. Các lớp được tách ra và hỗn hợp chứa nước được chiết lại bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, làm bay hơi trong chân không, và được tách sắc ký (MeOH 2% trong diclometan). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được tinh chế thêm bằng HPLC Gilson (H₂O/axetonitril/TFA1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,46 (s, 2 H) 7,12 - 7,28 (m, 3 H) 7,35 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H) 7,43 (dd, *J*=6,32, 3,79 Hz, 4 H) 7,65 (dd, *J*=8,08, 5,05 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J*=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,91 - 8,07 (m, 2 H) 8,16 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,62 (br, s, 1 H) 8,67 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H); MS (ESI) 540.

Ví dụ 3: Hợp chất (3-Clophenyl)-(2,4-diclo-3-(4-flobenzyl)quinolin-6-yl)-(pyridin-3-yl)metanol•TFA



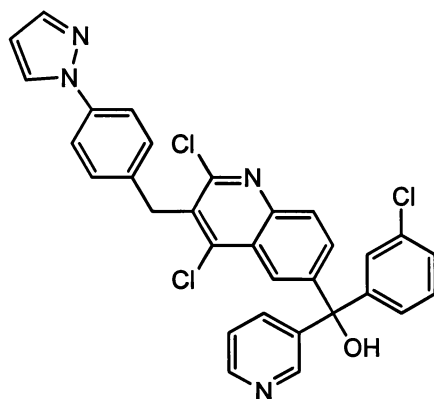
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c) bằng hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-flobenzyl)quinolin (chất trung gian 4: bước c), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 2 đã được mô tả. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,45 (s, 2 H) 7,03 - 7,17 (m, 2 H) 7,17 - 7,30 (m, 3 H) 7,35 - 7,49 (m, 4 H) 7,61 - 7,74 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,94 - 8,09 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,55 - 8,81 (m, 2 H); MS (ESI) 524.

Ví dụ 4: Hợp chất (3-Clophenyl)-(2,4-diclo-3-(3-clobenzyl)quinolin-6-yl)-(pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c) bằng hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(3-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 5: bước c), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 2 đã được mô tả. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,48 (s, 2 H) 7,10 (d, $J=6,06$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 4 H) 7,38 - 7,50 (m, 4 H) 7,66 (br, s, 1 H) 7,79 (dd, $J=8,59$, 2,02 Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,58 - 8,73 (m, 2 H); MS (ESI) 541.

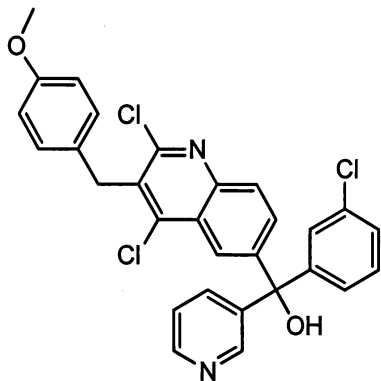
Ví dụ 5: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(3-clophenyl)(pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c) bằng hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 2 đã được mô tả. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,50 (s, 2 H) 6,36 - 6,64 (m, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 4 H) 7,65 (dd, $J=7,58$, 5,05 Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 4 H) 7,98 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=2,02$ Hz,

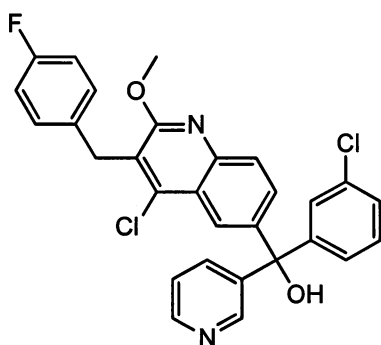
1 H) 8,43 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 8,63 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,67 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H); MS (ESI) 571.

Ví dụ 6: Hợp chất (3-Clophenyl)-(2,4-diclo-3-(4-metoxibenzyl)quinolin-6-yl)-(pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c) bằng 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-metoxibenzyl)quinolin (chất trung gian 7: bước c), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 2 đã được mô tả. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,69 (s, 3H) 4,39 (s, 2 H) 6,85 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J=9,09$ Hz, 2 H) 7,23 (d, $J=5,56$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 4 H) 7,66 (dd, $J=8,08$, 5,05 Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=8,59$, 2,02 Hz, 1 H) 7,96 - 8,06 (m, 2 H) 8,15 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H); MS (ESI) 535.

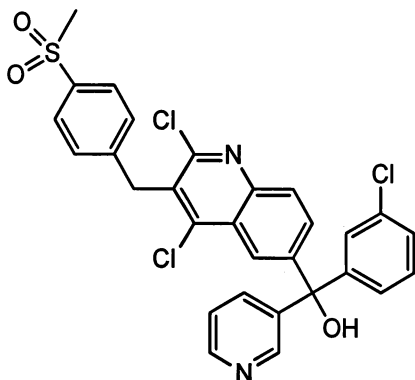
Ví dụ 7: Hợp chất (4-Clo-3-(4-flobenzyl)-2-metoxiquinolin-6-yl)(3-clophenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c) bằng hợp chất 6-bromo-4-clo-3-(4-flobenzyl)-2-metoxiquinolin (chất trung gian 4: bước d), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 2 đã được mô tả. ^1H NMR (400

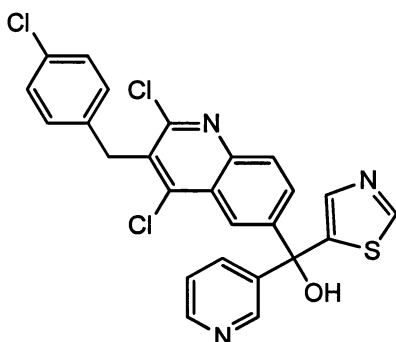
MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,02 (s, 3 H) 4,22 (s, 2 H) 7,08 (t, $J=8,84$ Hz, 2 H) 7,16 - 7,33 (m, 4 H) 7,36 - 7,47 (m, 3 H) 7,54 - 7,70 (m, 2 H) 7,84 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,61 (br, s, 1 H) 8,65 (br, s, 1 H); MS (ESI) 519.

Ví dụ 8: Hợp chất (3-Clophenyl)(2,4-diclo-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c) bằng hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin(chất trung gian 8: bước c), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 2 đã được mô tả. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,19 (s, 3 H) 4,59 (s, 2 H) 7,18 - 7,29 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 6 H) 7,65 (br, s, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 7,85 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,95 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,56 - 8,71 (m, 2 H); MS (ESI) 585.

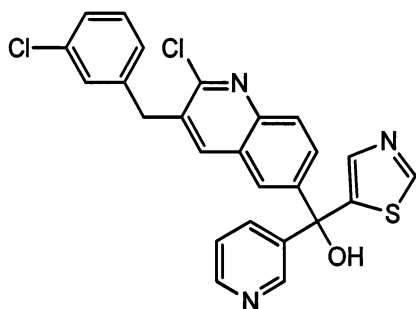
Ví dụ 9: Hợp chất (2,4-Diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin-6-yl)(pyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất pyridin-3-yl(thiazol-5-yl)metanon (chất trung gian 11: bước b) thay cho hợp chất (3-

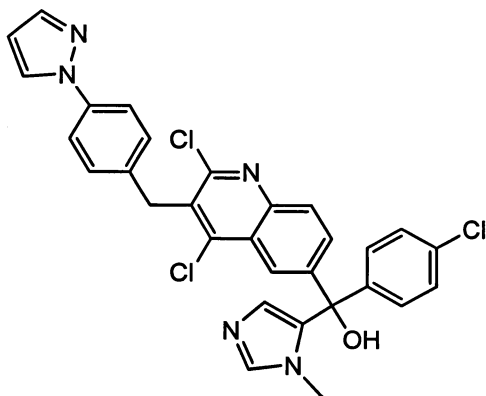
clophenyl)(3-pyridinyl)metanon và theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,47 (s, 2 H) 7,20 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,35 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 2 H) 7,98 - 8,14 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,63 - 8,82 (m, 2 H) 9,17 (s, 1 H); MS (ESI) 514.

Ví dụ 10: Hợp chất (2,4-Diclo-3-(3-clobenzyl)quinolin-6-yl)(pyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanol•TFA



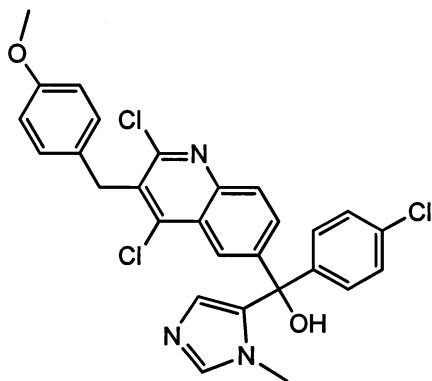
Hỗn hợp bao gồm hợp chất 6-bromo-2-clo-3-(3-clobenzyl)quinolin (0,095g, 0,259mmol, chất trung gian 12: bước b) và hợp chất pyridin-3-yl(thiazol-5-yl)metanon (0,044g, 0,207mmol, chất trung gian 11: bước b) trong THF khan (3mL) được làm mát đến nhiệt độ -78°C và $n\text{-BuLi}$ (0,21mL, 0,336mmol, 1,6M trong hexan) được bổ sung vào trong khoảng thời gian hơn 30 phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 30 phút, hỗn hợp được làm ấm đến 0°C , được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ và dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào. Các lớp được tách ra và hỗn hợp chứa nước được chiết lại bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, làm bay hơi trong chân không, và được tách sắc ký (EtOAc/ CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm. Tinh chế thêm bằng HPLC Gilson (H_2O /axetonitril/1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,22 (s, 2 H) 7,16 - 7,27 (m, 1 H) 7,26 - 7,42 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 7,59 - 7,73 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 2 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 8,37 - 8,44 (m, 1 H) 8,62 - 8,76 (m, 2 H) 9,09 - 9,19 (m, 1 H); MS (ESI) 478.

Ví dụ 11: Hợp chất (3-(4-(1H-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanol•TFA



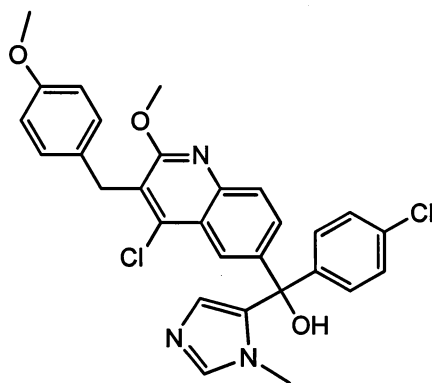
Hỗn hợp gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (0,2g, 0,462mmol, chất trung gian 6: bước c) và hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,113g, 0,462mmol, chất trung gian 1: bước b) trong THF khan (5mL) được làm mát đến nhiệt độ -78°C và *n*-BuLi (0,375mL, 0,6mmol, 1,6M trong hexan) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian 30 phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 30 phút, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ 0°C , được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ và dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào. Các lớp được tách ra và hỗn hợp chứa nước được chiết lại bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, làm bay hơi trong chân không, và được tách sắc ký (EtOAc/ CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm. Tinh chế thêm bằng HPLC Gilson (H_2O /axetonitril/1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,55 (s, 3H) 4,51 (s, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 7,41 (d, $J=8,56$ Hz, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,66 - 7,84 (m, 5 H) 8,08 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,15 (s, 1 H); MS (ESI) 574; 576.

Ví dụ 12: Hợp chất (4-Clophenyl)(2,4-diclo-3-(4-metoxibenzy)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c) bằng hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-metoxibenzy)quinolin (chất trung gian 7: bước c), sau đó theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,54 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 6,85 (d, *J*=8,56 Hz, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,11 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,41 (d, *J*=8,56 Hz, 2 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,70 - 7,79 (m, 2 H) 8,06 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H); MS (ESI) 540.

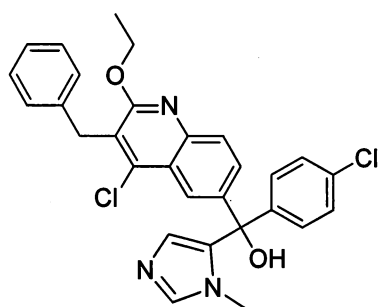
Ví dụ 13: Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-metoxibenzy)quinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



Hỗn hợp bao gồm hợp chất (4-clophenyl)(2,4-diclo-3-(4-metoxibenzy)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA (0,050g, 0,093mmol, Ví dụ 12) và natri metoxit 0,5M trong dung dịchmetanol (3,3mL, 1,67mmol) được gia nhiệt trong ống kín ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá (20mL). Hỗn hợp chứa nước được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ sau đó được lọc để tạo ra hỗn hợp gồm các sản phẩm có một phân tử được thể và hai phân tử được thể dưới dạng sản

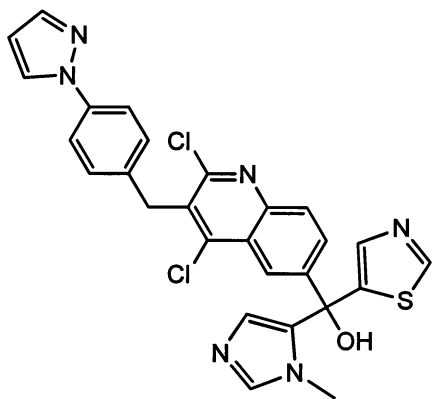
phẩm màu nâu vàng. Tinh chế thêm hỗn hợp bằng HPLC Gilson tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,53 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 6,82 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,15 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 7,37 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 7,49 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,85 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 9,13 (s, 1 H); MS (ESI) 534.

Ví dụ 14: Hợp chất (3-Benzyl-4-clo-2-etoxyquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



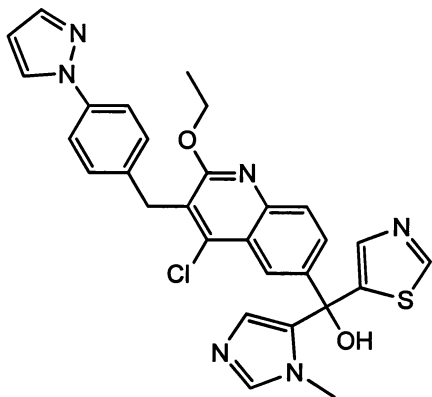
Hỗn hợp bao gồm hợp chất (3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol (0,053g, 0,104mmol, Ví dụ 1) và dung dịch natri etoxit (0,1mL, dung dịch 21% trọng lượng) trong EtOH (1mL) được gia nhiệt trong ống kín ở nhiệt độ 80°C qua đêm, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được rót lên trên nước đá (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút, sau đó được lọc để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn. Tinh chế thêm bằng HPLC Gilson tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1,38 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 4,52 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,19 - 7,29 (m, 4 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,63 (dd, $J=8,84, 2,27$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H); MS (ESI) 518.

Ví dụ 15: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pirazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon bằng (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanon (chất trung gian 13), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 11 đã được mô tả. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 2,66 (s, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,70 (d, *J*=6,85 Hz, 2 H) 7,89 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H); MS (ESI) 546.

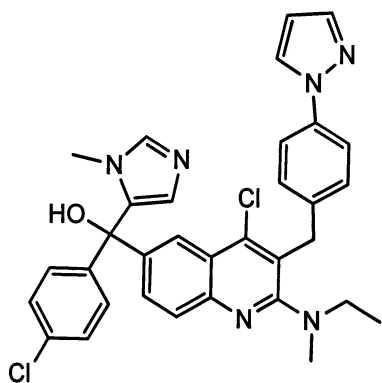
Ví dụ 16: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-etoxyquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanol•TFA (Ví dụ 15) thay cho hợp chất (3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 14 đã được mô tả. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1,42 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 4,37 (s, 2 H) 4,56 (q, *J*=7,07

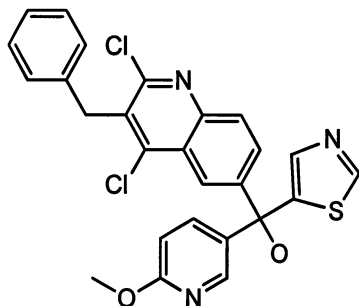
Hz, 2 H) 6,49 (t, $J=2,27$ Hz, 1 H) 7,18 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,61 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,65 - 7,75 (m, 3 H) 7,90 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H); MS (ESI) 557.

Ví dụ 17: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(etyl(metyl)amino)quinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



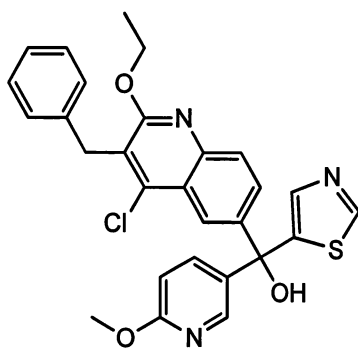
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c) bằng hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-N-etyl-N-metylquinolin-2-amin (chất trung gian 14), sau đó theo quy trình điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 11 đã được mô tả. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (t, $J=6,82$ Hz, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,16 (q, $J=6,91$ Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 4,34 (s, 2 H) 6,47 - 6,56 (m, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,25 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,49 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 - 7,78 (m, 3 H) 7,82 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H); MS (ESI) 597.

Ví dụ 18: Hợp chất (3-Benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanol



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-benzyl-6-bromo-2,4-dicloquinolin (0,168g, 0,458mmol, Chất trung gian 2: bước c) và hợp chất (6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanon (0,112g, 0,458mmol, Chất trung gian 15) trong THF khan (5mL) được làm mát đến nhiệt độ -78°C và *n*-BuLi (0,37mL, 0,595mmol, 1,6M trong hexan) được bổ sung từng giọt vào. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 5 phút, hỗn hợp được làm ấm đến 0°C , được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ và dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào. Các lớp được tách ra và hỗn hợp chứa nước được chiết lại bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, làm bay hơi trong chân không, và được tách sắc ký (EtOAc/ CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm. Tinh chế thêm bằng HPLC Gilson (H_2O /axetonitril/1% TFA) tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,17 (s, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,48 (s, 1 H) 6,83 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=7,58$ Hz, 2 H) 7,21 - 7,24 (m, 1 H) 7,28 (d, $J=7,58$ Hz, 2 H) 7,55 (s, 2 H) 7,67 (dd, $J=8,84$, 2,78 Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=9,09$, 2,02 Hz, 1 H) 7,95 - 8,11 (m, 2 H) 8,28 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 9,12 (s, 1 H); MS (ESI) 508.

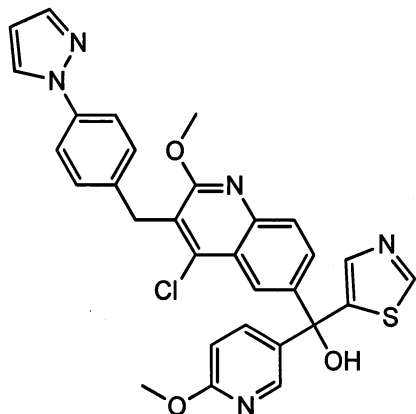
Ví dụ 19: (3-Benzyl-4-clo-2-etoxyquinolin-6-yl)(6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất (3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol bằng hợp chất (3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanol (Ví dụ 18), sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 14. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (t, $J=6,82$ Hz, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,24 (s, 2 H) 4,47 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 6,81 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,14 - 7,31

(m, 5 H) 7,51 (s, 2 H) 7,64 (dd, $J=8,84$, 2,27 Hz, 2 H) 7,78 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 9,10 (s, 1 H); MS (ESI) 518.

Ví dụ 20A: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanol

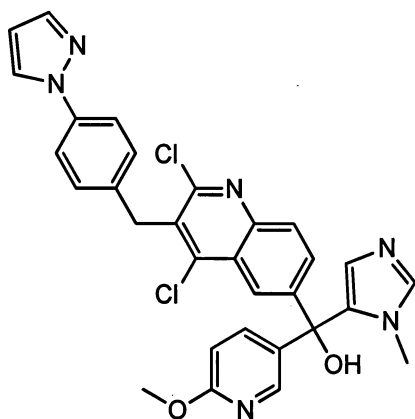


n-Butyllithi (0,154mL, 0,246mmol; 1,6M trong hexan) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (0,081g, 0,189mmol, Chất trung gian 16) trong THF khan (4mL) ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 5 phút. Sau khi bổ sung xong, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong khoảng thời gian 30 phút, sau đó hợp chất (6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanon (0,046g, 0,189mmol, chất trung gian 15) được hòa tan trong THF (1,9mL) được bổ sung từ từ vào và phản ứng được để ấm trong bể đá đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút, được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian 10 phút các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký (0 - 100% EtOAc trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 6,43 - 6,52 (m, 1 H) 6,88 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,77 (dd, $J=8,59$, 2,53 Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,12 (dd, $J=13,14$, 2,53 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H); MS (ESI) 570.

Hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (cột Chiralpak AD, 500g, 41cm) dung môi rửa giải etanol, 80mL/phút, bước sóng 230nm) để thu

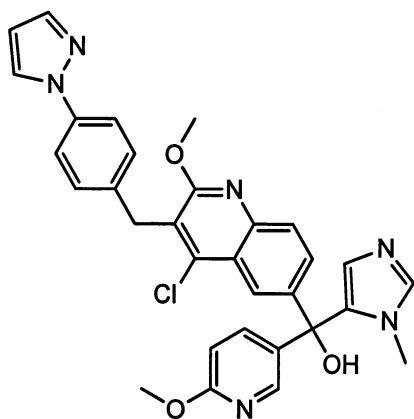
được hai chất đồng phân đối ảnh. Các chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 20B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,15 (br, s, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 6,43 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 6,74 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,51 - 7,65 (m, 5 H) 7,69 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 20C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,11 (br, s, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 6,43 (s, 1 H) 6,74 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,50 - 7,66 (m, 5 H) 7,69 (s, 1 H) 7,76 - 7,93 (m, 2 H) 8,12 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

Ví dụ 21: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(6-metoxypyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



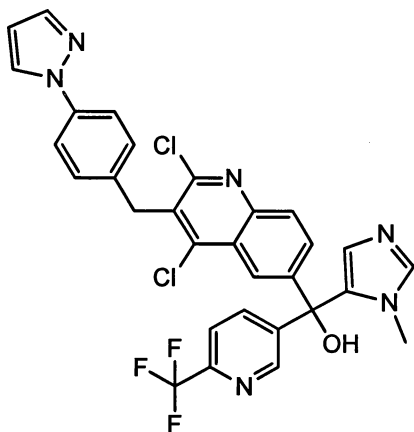
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon bằng hợp chất (6-metoxypyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (chất trung gian 37: bước d) sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 11. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,56 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 6,52 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 6,88 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,34 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,50 - 7,63 (m, 2 H) 7,65 - 7,80 (m, 4 H) 7,88 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,06 (br, s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,13 (br, s, 1 H); MS (ESI) 567.

Ví dụ 22: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(6-metoxypyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



Hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế trong Ví dụ 21 (0,030g, 0,053mmol) và dung dịch natri metoxit (0,1mL, 25% trong metanol) trong MeOH (3mL) được gia nhiệt trong ống kín ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ MeOH, được pha loãng với nước đá và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng HPLC Gilson để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,56 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 6,52 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,34 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,50 - 7,63 (m, 2 H) 7,65 - 7,80 (m, 4 H) 7,88 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,06 (br, s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,13 (br, s, 1 H); MS (ESI) 567.

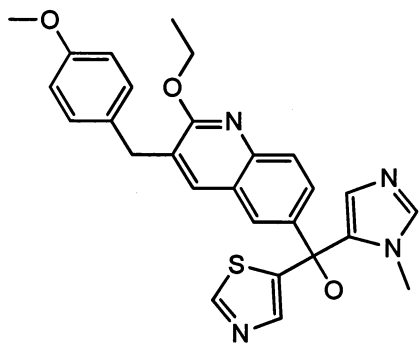
Ví dụ 23: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon bằng hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (chất trung gian 36: bước), sau đó theo

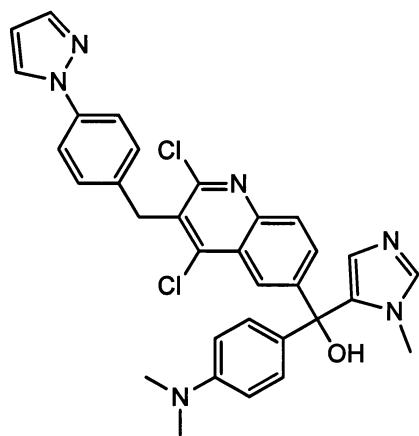
quy trình được mô tả trong Ví dụ 11. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 3,71 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 6,50 (t, $J=2,27$ Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,33 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,60 - 7,72 (m, 3 H) 7,79 - 7,92 (m, 2 H) 8,08 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H); MS (ESI) 609.

Ví dụ 24: Hợp chất (2-Etoxy-3-(4-metoxymethyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanol•TFA



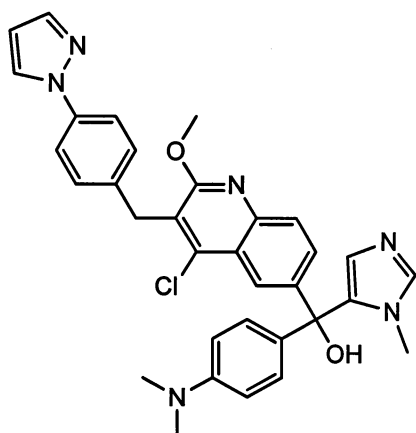
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất (2-clo-3-(4-metoxymethyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanol•TFA (Ví dụ 52) thay cho hợp chất (3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol, sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 14. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1,42 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,52 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 6,84 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 3 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,71 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,84 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H); MS (ESI) 487.

Ví dụ 25: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-(dimethylamino)phenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



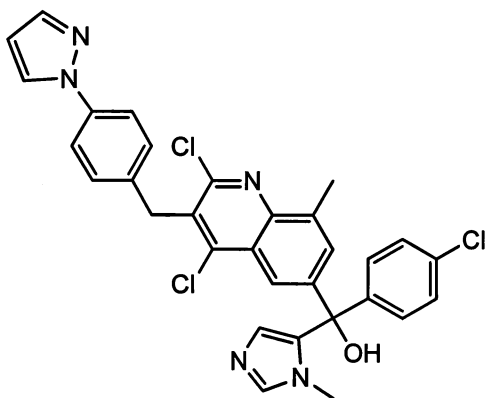
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon bằng hợp chất (4-(dimetylamino)phenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (chất trung gian 18) sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 2,97 (s, 6 H) 3,71 (s, 3 H) 4,60 (s, 2 H) 6,42 - 6,58 (m, 1 H) 6,79 - 6,92 (m, 3 H) 7,19 (d, *J*=9,09 Hz, 2 H) 7,33 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,59 - 7,73 (m, 3 H) 7,83 (dd, *J*=9,09, 2,02 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H); MS (ESI) 583.

Ví dụ 26: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-(dimetylamino)phenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



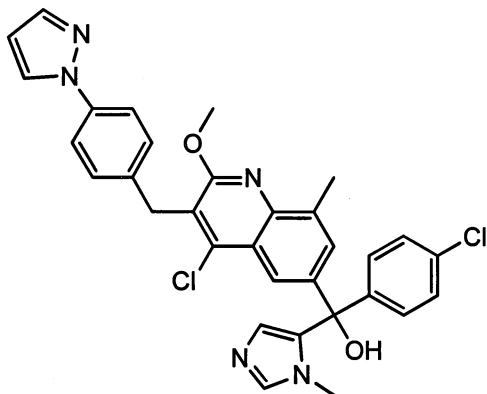
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất (6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanon (chất trung gian 15) bằng hợp chất (4-(dimetylamino)phenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (chất trung gian 18) sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 20A. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 2,99 (s, 6 H) 3,70 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 6,45 - 6,54 (m, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,88 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,21 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,37 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,52 - 7,75 (m, 4 H) 7,87 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 8,15 (dd, *J*=10,11, 2,02 Hz, 2 H) 8,92 (s, 1 H); MS (ESI) 579.

Ví dụ 27: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-diclo-8-metylquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•muối TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c) bằng hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-diclo-8-metylquinolin (chất trung gian 19: bước a) sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 4,51 (s, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,59 - 7,87 (m, 5 H) 8,05 (s, 1H) 8,43 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 9,12 (s, 1 H); MS (ESI) 589.

Ví dụ 28A: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxi-8-metylquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA

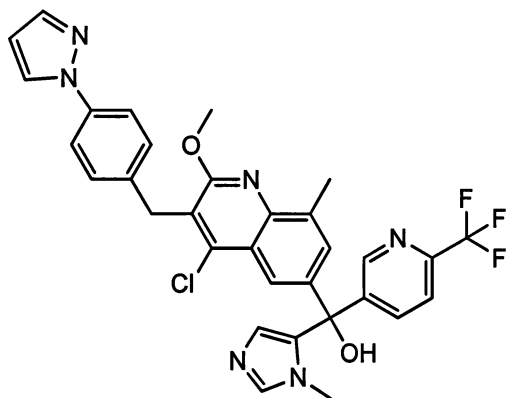


n-Butyllithi (1,6M trong hexan; 0,315mL, 0,503mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxi-8-metylquinolin (0,1g, 0,226mmol, chất trung gian 19: bước b) và hợp chất (4-clophenyl)-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,055g, 0,248mmol, Chất trung gian 1: bước b) trong THF khan (3mL) ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian hơn 2 phút. Sau khi bổ sung xong, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian

10 phút, sau đó được làm ấm trong bể đá đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian 10 phút các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký (0 - 100% EtOAc trong DCM) để tạo ra sản phẩm. Tinh chế thêm bằng HPLC Gilson tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 6,49 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 4 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,60 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,14 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H); MS (ESI) 584.

Hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxi-8-metylquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (550g Chiralpak AD 20μM cột-diacel), 50:50 dung môi rửa giải etanol, 80mL/phút, bước sóng 240nm) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 28B: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,54 - 3,68 (m, 4 H) 4,10 (s, 3 H) 4,34 (s, 2 H) 6,49 (t, J=2,27 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 7,29 - 7,47 (m, 6 H) 7,51 - 7,65 (m, 3 H) 7,68 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,13 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 28C: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 4,34 (s, 2 H) 6,43 - 6,53 (m, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,29 - 7,47 (m, 6 H) 7,52 - 7,64 (m, 3 H) 7,68 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,14 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H).

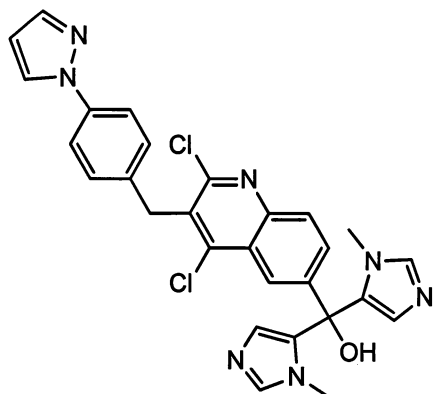
Ví dụ 29A: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxi-8-metylquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol



n-Butyllithi (1,6M trong hexan; 1,84mL, 2,936mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxi-8-metylquinolin (1g, 2,26mmol, chất trung gian 19: bước b) và hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (0,63g, 2,49mmol, chất trung gian 36: bước c) trong THF khan (23mL) ở nhiệt độ -78 °C trong khoảng thời gian hơn 2 phút. Sau khi bổ sung xong tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong khoảng thời gian 10 phút sau đó được làm ấm trong bể đá đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian 10 phút các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký (MeOH 0 - 5% trong axetonitril) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn vô định hình. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 1H), 7,92 - 7,99 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,40 - 6,59 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,53 (s, 3H) 2,65 (s, 3H); MS (ESI) 619.

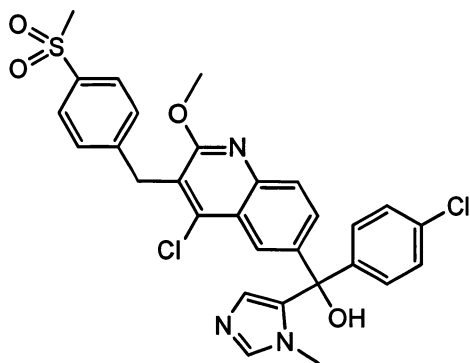
Hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxi-8-metylquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (Cột AD Chiralpak, 250g, 50:50% metanol:etanol làm dung môi rửa giải, 80mL/phút, bước sóng 265nm) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 29B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82 (br, s, 1H), 7,82 - 7,99 (m, 3H), 7,63 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 4H), 6,41 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,54 (br, s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) trọng lượng được tính cho C₃₂H₂₆ClF₃N₆O₂, 619,04; m/z được phát hiện 619,2 và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 29C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,73 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 6,28 - 6,52 (m, 2H), 4,83 (br, s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) trọng lượng được tính cho C₃₂H₂₆ClF₃N₆O₂, 619,04; m/z được phát hiện 619,2.

Ví dụ 30: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)bis(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



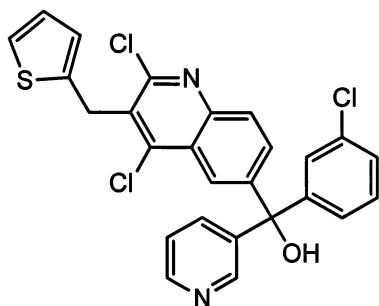
Etyl magie bromua (0,173mL, 0,519mmol; 3M trong dietyl ete) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (0,084g, 0,519mmol) trong DCM (5mL) trong khoảng thời gian hơn 10 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 phút, được làm mát trong bể đá đến nhiệt độ 0°C và hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,12g, 0,26mmol, Chất trung gian 20: bước d) được hòa tan trong THF (3mL) được bổ sung vào. Bể lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 10 phút, sau đó được gia nhiệt trong bể dầu 60°C trong khoảng thời gian 8 giờ. Nước được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch HCl chứa nước 6M đến pH trung hòa. Hỗn hợp chứa nước được chiết bằng DCM (2 lần). Các phần chiết DCM kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm, được tách sắc ký (0 – 10% MeOH trong CH₂Cl₂), sau đó được tinh chế bằng HPLC Gilson (H₂O/axetonitril/1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3,81 (s, 6 H) 4,63 (s, 2 H) 6,51 (s, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 7,35 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,58 - 7,81 (m, 4 H) 8,11 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 8,85 (s, 2 H); MS (ESI) 544.

Ví dụ 31: Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



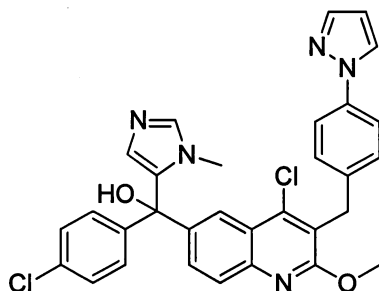
Etyl magie bromua (0,153mL, 0,46mmol; 3M trong dietyl ete) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (0,074g, 0,46mmol) trong DCM (5mL) trong khoảng thời gian hơn 10 phút. Hỗn hợp được thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 phút, được làm mát trong bể đá đến nhiệt độ 0°C và hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(4-clophenyl)metanon (0,10g, 0,20mmol, Chất trung gian 22: bước b) được hòa tan trong THF (3mL) được bổ sung vào. Bể lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 10 phút, sau đó được gia nhiệt trong bể dầu 80°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, H₂O được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch HCl chứa nước 6M đến pH trung hòa. Hỗn hợp chứa nước được chiết bằng DCM (2 lần). Các phần chiết DCM kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm, được tách sắc ký (0 – 10% MeOH trong CH₂Cl₂) sau đó được tinh chế thêm bằng HPLC Gilson (H₂O/axetonitril/1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,17 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,36 (br, s., 2 H) 6,96 (s, 1 H) 7,38 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,48 (t, J=8,84 Hz, 4 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,76 - 7,94 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 9,12 (br, s., 1 H); MS (ESI) 582.

Ví dụ 32: Hợp chất (3-Clophenyl)(2,4-diclo-3-(thiophen-2-ylmetyl)quinolin-6-yl)(pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(4-clobenzyl)quinolin (chất trung gian 3: bước c) bằng hợp chất 6-bromo-2,4-diclo-3-(thiophen-2-ylmetyl)quinolin (chất trung gian 9: bước c) sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,61 (s, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 2 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 1 H) 7,43 (d, $J=6,06$ Hz, 4 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,77 (dd, $J=8,84$, 2,27 Hz, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 2 H) 8,15 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=4,55$ Hz, 1 H); MS (ESI) 511.

Ví dụ 33A: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol

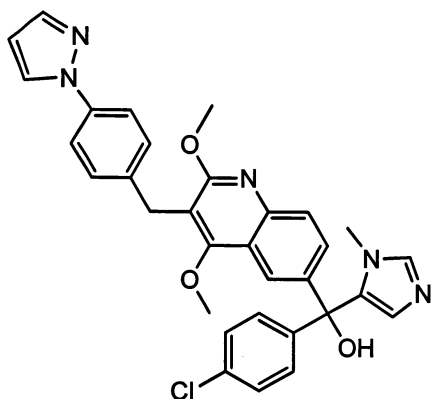


Dung dịch chứa *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 2,67mL, 6,66mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (3,00g, 7,00mmol, Chất trung gian 16) trong THF khan (80mL) ở nhiệt độ -78°C . Sau 3 phút, dung dịch chứa hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (1,65g, 7,48mmol, chất trung gian 1: bước b) trong THF khan (80mL) được bổ sung từng giọt vào trong nhiều hơn 3 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút ở nhiệt độ -78°C , sau đó bình phản ứng được loại bỏ ra khỏi bể làm mát. Sau 10 phút, bình phản ứng được đặt vào trong bể nước đá. Sau 30 phút, dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (10mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng,

sau đó được phân chia giữa dung dịch amoni clorua chứa nước nửa bão hòa (300mL) và etylaxetat (300mL). Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng etylaxetat (150mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp. Dung dịch được kết hợp được làm khan bằng hợp chất natri sulfat. Dung dịch đã được làm khan được lọc và Phần dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, ban đầu 20% axeton-diclometan, sau đó nâng lên đến 100% axeton) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,58–7,54 (m, 2H), 7,54–7,51 (m, 1H), 7,40–7,34 (m, 3H), 7,33–7,27 (m, 4H), 6,43 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,41–6,38 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), MS (ESI): trọng lượng được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 569,1; m/z được phát hiện 570,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

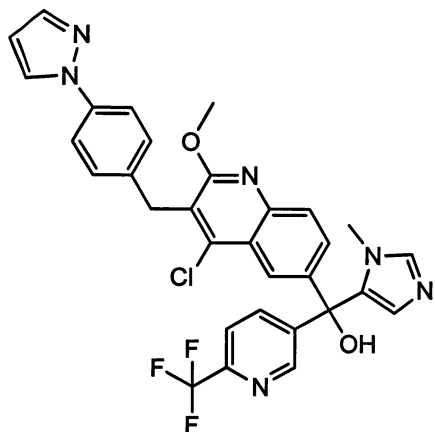
Hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (Cột AD Chiralpak, 500g, 41cm x 5 cm, dung môi rửa giải etanol, 80mL/phút, bước sóng 230nm) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 33B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,60–7,48 (m, 3H), 7,43–7,27 (m, 7H), 6,50–6,31 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), MS (ESI): trọng lượng được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 569,1; m/z thu được 570,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 33C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,60–7,49 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,40–7,27 (m, 6H), 6,50–6,34 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,55–3,24 (br s, 1H), 3,40 (s, 3H), MS (ESI): trọng lượng được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 569,1; m/z thu được 570,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 34: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dimetoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA (0,058 g, 0,101mmol, Ví dụ 11) và natri metoxit 0,5M trong dung dịch MeOH (3,027mL, 1,513mmol) trong ống kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Natri metoxit rắn (0,016g, 0,303mmol) sau đó được bổ sung vào và sự gia nhiệt được tiếp tục ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian thêm 16 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào nước đá. Tiếp tục khuấy trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Các chất kết tủa dạng rắn được thu gom, được làm khô, và được tinh chế bằng HPLC Gilson (H₂O/axetonitril/1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,55 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,08 (s, 2 H) 6,51 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,07 Hz, 2 H) 7,38 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,46 - 7,56 (m, 4 H) 7,65 - 7,74 (m, 3 H) 7,82 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H); MS (ESI) 566.

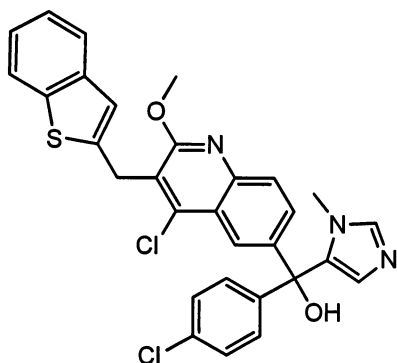
Ví dụ 35A: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon bằng hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (chất trung gian 36: bước C) và sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 33A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,87–7,79 (m, 2H), 7,70–7,61 (m, 2H), 7,60–7,50 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,38–7,32 (m, 2H), 6,48–6,38 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).MS (ESI): trọng lượng được tính. C₃₁H₂₄ClF₃N₆O₂, 604,2; m/z thu được 605,2 [M+H]⁺.

Hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (Cột AD Chiralpak, 500g, 41 cm x 5 cm, dung môi rửa giải etanol, 80mL/phút, bước sóng 242nm) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 35B: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,93–7,88 (m, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70–7,63 (m, 2H), 7,59–7,51 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,38–7,33 (m, 2H), 6,50–6,36 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 3,39 (s, 3H).MS (ESI): trọng lượng được tính cho C₃₁H₂₄ClF₃N₆O₂, 604,2; m/z thu được 605,2 [M+H]⁺ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 35C: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,94–7,88 (m, 1H), 7,86–7,84 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70–7,64 (m, 2H), 7,58–7,51 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,39–7,33 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,44–6,42 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,40 (s, 3H).MS (ESI): trọng lượng được tính cho C₃₁H₂₄ClF₃N₆O₂, 604,2; m/z thu được 605,2 [M+H]⁺.

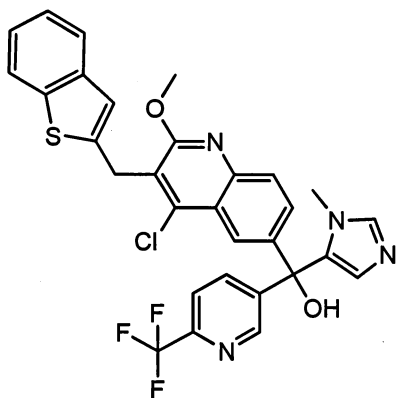
Ví dụ 36A: Hợp chất (3-(Benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (chất trung gian 19: bước b) bằng hợp chất 3-(benzo[*b*]thiophen-2-ylmetyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (chất trung gian 23) sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 28A. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3,45 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 4,53 (s, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,15 - 7,29 (m, 2 H) 7,31 - 7,43 (m, 4 H) 7,56 - 7,77 (m, 4 H) 7,83 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H); MS (ESI) 560.

Hợp chất (3-(benzo[*b*]thiophen-2-ylmetyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (250g Chiralpak AD 20μM cột-diacel), dung môi rửa giải etanol:MeOH 50:50, 80mL/phút, bước sóng 240nm) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 36B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,41 (s, 3 H) 4,14 (s, 3 H) 4,52 (s, 2 H) 6,42 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,17 - 7,37 (m, 8 H) 7,47 - 7,59 (m, 1 H) 7,63 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H); MS (ESI) 560 và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 36C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,50 (s, 3 H) 4,15 (s, 3 H) 4,52 (s, 2 H) 6,45 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 4 H) 7,28 - 7,39 (m, 4 H) 7,49 - 7,59 (m, 1 H) 7,63 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H); MS (ESI) 560.

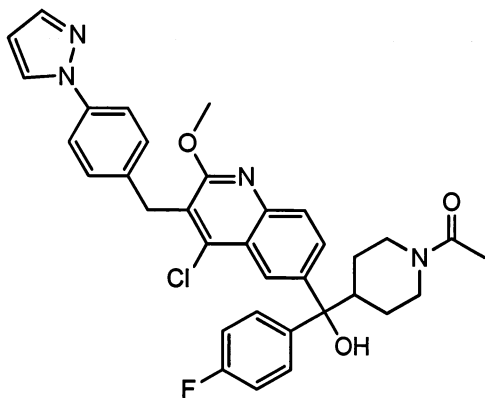
Ví dụ 37A: Hợp chất (3-(Benzo[*b*]thiophen-2-ylmetyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol•TFA



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (chất trung gian 36: bước C) thay cho hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon, sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 36A. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,53 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 4,52 (s, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 3 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H); MS (ESI) 595.

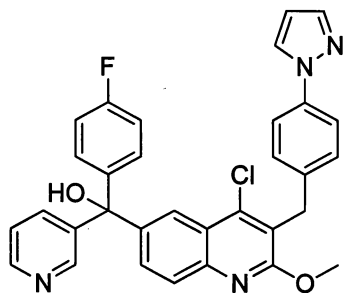
Hợp chất (3-(benzo[b]thiophen-2-ylmetyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (Cột AD Chiralpak, 550g, 20 μM) dung môi rửa giải etanol, 80mL/phút, bước sóng 240nm) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 37B: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3,47 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 6,34 (br, s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,15 - 7,32 (m, 2 H) 7,57 - 7,77 (m, 4 H) 7,78 - 7,93 (m, 2 H) 7,99 (d, *J*=6,57 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 37C: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3,47 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 6,27 - 6,42 (br, s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 2 H) 7,56 - 7,78 (m, 4 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H) 8,00 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H).

Ví dụ 38: Hợp chất 1-(4-((3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-flophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-yl)etanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất (6-metoxypyridin-3-yl)(thiazol-5-yl)metanon (chất trung gian 15) bằng hợp chất 1-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-yl)etanon (chất trung gian 24), sau đó theo quy trình đã được mô tả để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 20A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,28 - 1,44 (m, 2 H) 1,58 - 1,71 (m, 2 H) 2,05 (s, 3 H) 2,51 - 2,65 (m, 1 H) 2,72 (br, s, 1 H) 3,00 - 3,19 (m, 1 H) 3,73 - 3,92 (m, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 4,60 - 4,79 (m, 1 H) 6,44 (s, 1 H) 7,01 (t, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,36 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,49 (dd, $J=8,34, 5,31$ Hz, 2 H) 7,56 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,65 (br, s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H); MS(ESI) 599.

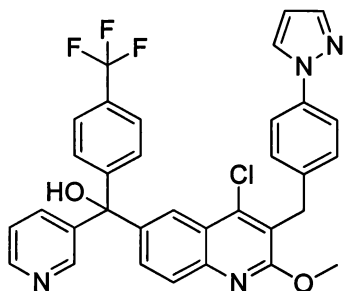
Ví dụ 39: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-flophenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,095mL, 0,238mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (105,5mg, 0,246mmol, chất trung gian 16) trong THF khan (2,5mL) trong bể đá-axeton khô. Sau 1,5 phút, dung dịch chứa hợp chất có bán trên thị trường (4-flophenyl)(pyridin-3-yl)metanon (58,7mg, 0,292mmol) trong THF khan (0,2mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút trong bể đá-axeton khô, sau

đó bình phản ứng được đặt vào trong bể nước đá. Sau 10 phút, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được làm nguội bằng hợp chất metanol và nước. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etylaxetat. Pha chứa nước đã tách ra được chiết thêm bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, EtOAc-Hexan 10-50%, tiếp đến là bằng MeOH-DCM 0-10%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,50 – 8,48 (m, 1H), 8,43 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 2H), 7,55 – 7,52 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 3H), 7,03 – 6,96 (m, 2H), 6,42 – 6,40 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,07 (s, 3H); MS m/e 551,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

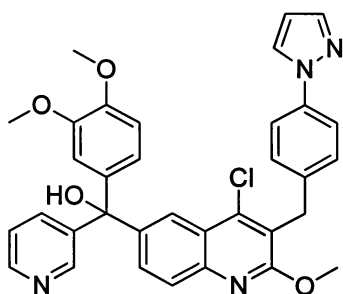
Ví dụ 40: Hợp chất ((3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(pyridin-3-yl)(4-(triflometyl)phenyl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 0,07mL, 0,175mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (75,9mg, 0,177mmol, chất trung gian 16) trong THF khan (3mL) trong bể đá-axeton khô. Sau 1,5phút, dung dịch chứa hợp chất pyridin-3-yl(4-(triflometyl)phenyl)metanon (48,0mg, 0,191mmol, chất trung gian 26: bước b) trong THF khan (0,2mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút trong bể đá-axeton khô, sau đó bình phản ứng được đặt vào trong bể nước đá. Sau 10 phút, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được làm nguội bằng hợp chất metanol và nước. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etylaxetat. Pha chứa nước đã tách ra được chiết thêm bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 10-50% EtOAc-Hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng

chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 6,42 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,08 (s, 3H),; MS m/e 602,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

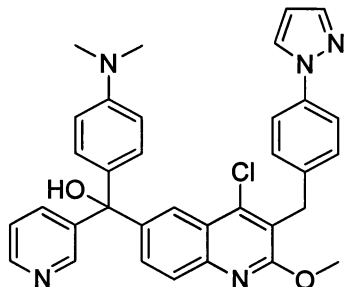
Ví dụ 41: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(3,4-dimetoxypheyl)(pyridin-3-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất $n\text{-BuLi}$ (2,5 M trong hexan, 0,05mL, 0,125mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (32,9mg, 0,135mmol, chất trung gian 16) trong THF khan (2mL) trong bể đá-axeton khô. Sau 5 phút, dung dịch chứa hợp chất (3,4-dimetoxypheyl)(pyridin-3-yl)metanon (32,9mg, 0,135mmol, chất trung gian 27: bước b) trong THF khan (0,2mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút trong bể đá-axeton khô, sau đó bình phản ứng được đặt vào trong bể nước đá. Sau 10 phút, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được làm nguội bằng hợp chất dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etylaxetat. Pha chứa nước đã tách ra được chiết thêm bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 20-100% EtOAc-Hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,69 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz,

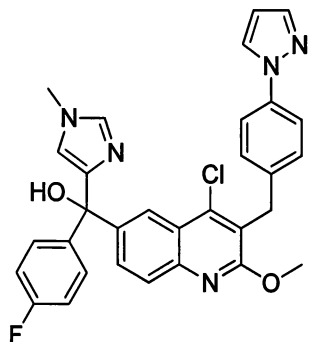
1H), 6,66 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,44 – 6,42 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); MS m/e 593,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 42: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-(dimetylamino)phenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp trong Ví dụ 41 sử dụng hợp chất (4-(dimetylamino)phenyl)(pyridin-3-yl)metanon (chất trung gian 28: bước b) thay cho hợp chất (3,4-dimetoxypheyl)(pyridin-3-yl)metanon (chất trung gian 27: bước b), ngoại trừ sản phẩm thô được tinh chế sử dụng hệ dung môi chứa 0-5% MeOH-DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,44 - 6,41 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,96 (s, 6H); MS m/e 576,3 $[M+H]^+$.

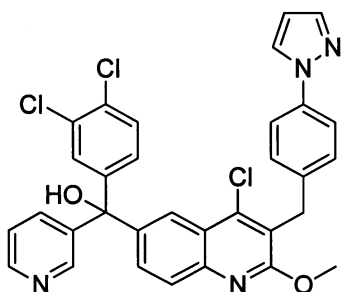
Ví dụ 43: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-flophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,07mL, 0,175mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-

pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (75,8mg, 0,177mmol, chất trung gian 16) trong THF khan (3mL) trong bể đá-axeton khô. Sau 1 phút, dung dịch chứa hợp chất (4-flophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (37,8mg, 0,185mmol, chất trung gian 29: bước b) trong THF khan (0,6mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút trong bể đá-axeton khô, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được làm nguội bằng hợp chất metanol và nước. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etylaxetat. Pha chứa nước đã tách ra được chiết thêm bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-50% EtOAc-Hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột trong. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,45 - 6,40 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,34 (s, 3H); MS m/e 554,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

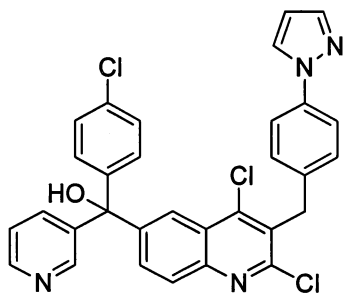
Ví dụ 44: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(3,4-diclophenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất $n\text{-BuLi}$ (2,5M trong hexan, 0,07mL, 0,175mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (78,6mg, 0,183mmol, chất trung gian 16) trong THF khan (3mL) trong bể đá-axeton khô. Sau 1 phút, dung dịch chứa hợp chất (3,4-diclophenyl)(pyridin-3-yl)metanon (50,2mg, 0,199mmol, chất trung gian 30: bước b) trong THF khan (0,2mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút trong bể đá-axeton khô, sau đó bình phản ứng được đặt vào trong bể nước đá. Sau 20 phút, hỗn hợp được làm

ấm đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được làm nguội bằng hợp chất metanol. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etylaxetat. Pha chứa nước đã tách ra được chiết thêm bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-50% EtOAc-Hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu trong. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 2,5, 0,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,17 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 2,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,07 (s, 3H); MS m/e 601,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

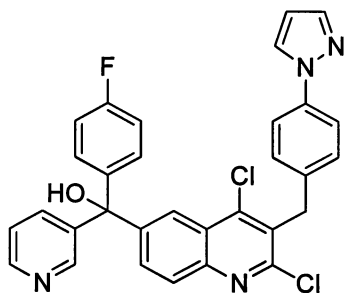
Ví dụ 45: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Huyền phù chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (214,5mg, 0,495mmol, chất trung gian 6: bước c) trong THF khan (5mL) được gia nhiệt bằng súng gia nhiệt để tạo ra dung dịch. Dung dịch được làm mát trong bể đá-axeton khan trong khoảng thời gian 2 phút, sau đó, dung dịch chứa hợp chất *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 0,18mL, 0,45mmol) được bổ sung từng giọt vào bằng ống tiêm. Sau 1 phút, dung dịch chứa hợp chất có bán trên thị trường (4-clophenyl)(pyridin-3-yl)metanon (0,117mg, 0,541mmol) trong THF khan (0,2mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút trong bể đá-axeton khô, sau đó bình phản ứng được đặt vào trong bể nước đá mà được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm nguội bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etylaxetat. Pha chứa nước đã tách ra được chiết thêm bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 50-100% EtOAc-Hexan), tiếp theo bằng sắc ký pha đảo (axetonitril trọng lượng/ 0,05% TFA

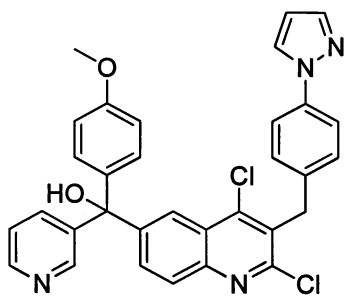
trong nước). Sản phẩm không phải dạng bazơ tự do được tạo thành để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu trong. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 7H), 6,44 - 6,41 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,03 (s, 1H); MS m/e 571,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 46: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-flophenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp nêu trong Ví dụ 45 sử dụng hợp chất có bán trên thị trường (4-flophenyl)(pyridin-3-yl)metanon thay cho hợp chất (4-clophenyl)(pyridin-3-yl)metanon. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,5, 0,5$ Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,42 (dd, $J = 2,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H); MS m/e 555,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

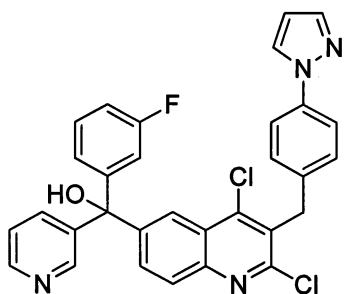
Ví dụ 47: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-metoxyphenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp nêu trong Ví dụ 45 sử dụng hợp chất (4-metoxyphenyl)(pyridin-3-yl)metanon (chất trung gian 31: bước b) thay cho hợp chất (4-clophenyl)(pyridin-3-yl)metanon. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H),

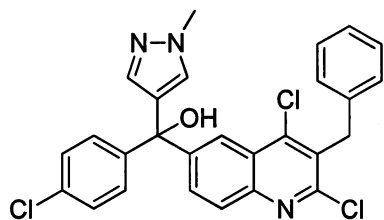
8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 6,84 – 6,78 (m, 2H), 6,42 – 6,39 (m, $J = 4,3, 2,1$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); MS m/e 567,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 48: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(3-flophenyl)(pyridin-3-yl)metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như phương pháp nêu trong Ví dụ 45 sử dụng hợp chất (3-flophenyl)(pyridin-3-yl)metanon (chất trung gian 32: bước b) thay cho hợp chất (4-clophenyl)(pyridin-3-yl)metanon, ngoại trừ 1,2 đương lượng chất trung gian 32: bước b và 1,1 đương lượng *n*-BuLi được sử dụng tương ứng với hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-dicloquinolin (chất trung gian 6: bước c). ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,46 – 8,42 (m, 1H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,2, 5,6$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,44 (td, $J = 8,1, 6,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 6,51 – 6,49 (m, 1H), 4,59 (s, 2H); MS m/e 555,1 $[M+H]^+$.

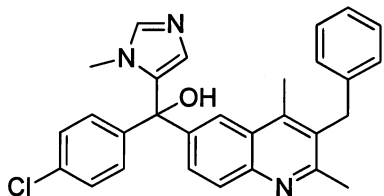
Ví dụ 49: Hợp chất (3-Benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metanol•TFA



Dung dịch chứa hợp chất 4-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazole (83,8mg, 0,403mmol) trong THF (0,8mL) được bổ sung từng giọt trong môi trường khí argon vào dung dịch - 72°C chứa hợp chất *n*-BuLi (0,156mL, 0,403mmol, 2,6M trong hexan) trong THF

(0,5mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -72°C trong khoảng thời gian 25 phút, và sau đó được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch chứa hỗn hợp không thể phân tách của hợp chất (3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)metanon (79mg, 0,185mmol, chất trung gian 33: bước d) và hợp chất etyl 3-benzyl-2,4-dicloquinolin-6-carboxylat (66mg, 0,183mmol, chất trung gian 33: bước c) trong THF (0,8mL) và được khuấy ở nhiệt độ -72°C trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó, phản ứng màu vàng được để ấm đến nhiệt độ 0°C trong thời gian hơn 15 phút và được khuấy trong khoảng thời gian thêm 15 phút ở nhiệt độ 0°C . Sau đó, dung dịch phản ứng màu hổ phách trong suốt được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước 5M (3mL). Lớp nước được chiết bằng ete/DCM 4:1 ($2 \times 3\text{mL}$), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tách sắc ký nhanh với heptan đến gradient 20% EtOAc/heptan và được tinh chế thêm bằng C18 HPLC (20% đến 100% CH_3CN , với TFA 0,1%) để tạo ra, sau khi làm khô lạnh, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,33 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,96, 8,80$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 4H), 7,16 - 7,31 (m, 6H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H); MS m/e 507,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

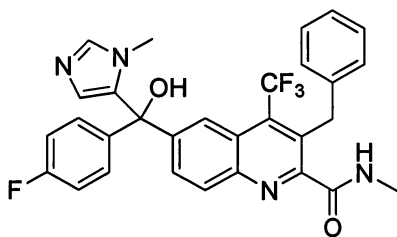
Ví dụ 50: Hợp chất (3-Benzyl-2,4-dimetylquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanol•TFA



Dung dịch chứa hợp chất (3-benzyl-2,4-dimetylquinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanon (12,4mg, 0,0349mmol, chất trung gian 34: bước d) và hợp chất 4-cloiodobenzen (33,3mg, 0,14mmol) trong THF (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ $\sim -70^{\circ}\text{C}$ trong khi $n\text{-BuLi}$ (53,9 μL , 2,59M trong hexan, 0,14mmol) được bổ sung từng giọt vào trong môi trường khí argon. Dung dịch được khuấy màu vàng thu được trong khi bể đá/ete khô được để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, phản ứng màu vàng trong được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước 1M (3mL) và được chiết bằng EtOAc ($1 \times 5\text{mL}$), và lớp hữu cơ được làm khan

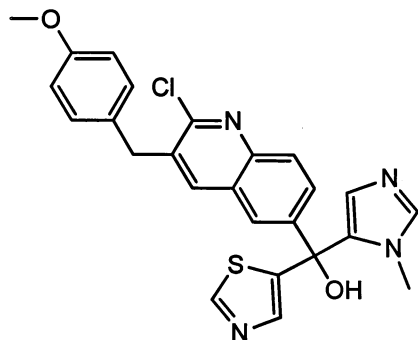
(Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký C18 HPLC (20% đến 100% CH₃CN, với TFA 0,1%) để tạo ra, sau khi làm khô lạnh, hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δppm 9,00 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 4H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,88 (s, 3H); MS *m/e* 468,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 51: Hợp chất 3-Benzyl-6-((4-flophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-N-metyl-4-(triflometyl)quinolin-2-carboxamit



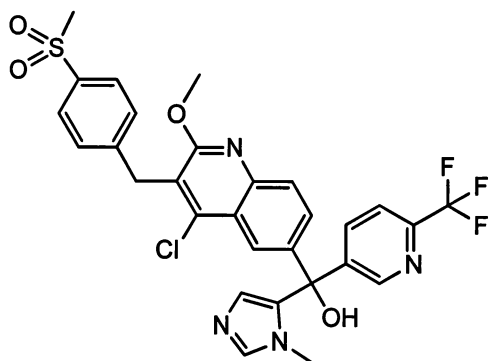
Hợp chất 5-Bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (1,36mL, 0,5M trong DCM trên rây phân tử 3Å, 0,678mmol) được xử lý bằng cách nhỏ từng giọt EtMgCl (0,325mL, 2,09M trong THF, 0,678mmol) trong môi trường khí argon với sự khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian hơn 1 phút, và phản ứng trên 1 phút, và phản ứng mờ/nửa mờ đục thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 phút. Phản ứng này được xử lý từng giọt trong khoảng thời gian hơn 2 phút với dung dịch chứa hợp chất 3-benzyl-6-(4-flobenzoyl)-N-metyl-4-(triflometyl)quinolin-2-carboxamit (90,4mg, 0,194mmol, chất trung gian 35: bước f) trong DCM (1,2mL) với việc khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và phản ứng màu cam thu được ngay lập tức được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong khoảng thời gian 13 giờ. Hỗn hợp màu vàng đục thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được phân chia giữa dung dịch NH₄Cl chứa nước 5M (3mL), và lớp nước được chiết bằng DCM (1 × 5mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tách sắc ký nhanh nạp khô sử dụng 2:3 toluen/axeton (sự rửa giải đẳng trương) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 8,32 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 10,61 Hz, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,10 - 7,24 (m, 4H), 6,97 - 7,09 (m, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,89 (d, *J* = 5,05 Hz, 3H); MS *m/e* 549,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 52: Hợp chất (2-Clo-3-(4-metoxibenzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanol•TFA



Hợp chất 6-Bromo-2-clo-3-(4-metoxibenzyl)quinolin (0,200g, 0,551mmol, chất trung gian 17: bước a) và hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(thiazol-5-yl)metanon (0,135g, 0,662mmol, chất trung gian 13) được kết hợp trong THF khan (5mL), được làm mát đến nhiệt độ -78°C , sau đó được xử lý từng giọt bằng *n*-BuLi (0,448mL, 0,717mmol; 1,6 M trong hexan). Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút, sau đó được làm ấm đến 0°C . Tiếp tục khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian 10 phút các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký (0 - 100% EtOAc trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này sau khi tinh chế thêm sử dụng phương pháp HPLC Gilson (H_2O /axetonitril/TFA 1%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 2,03 (s, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 4,19 (s, 2 H) 6,88 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 7,14 - 7,22 (m, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,86 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,00 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H); MS (EI) 476.

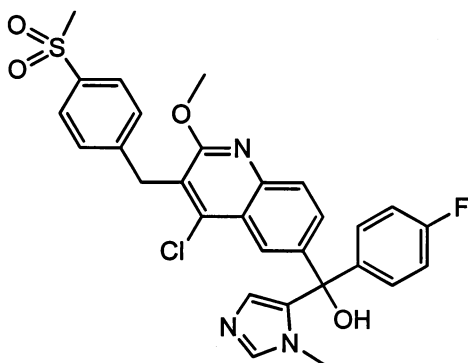
Ví dụ 53: Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol



Phức chất isopropyl magie clorua LiCl (1,3M trong THF, 0,7mL, 0,904mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-2-(triflometyl)pyridin (0,2g, 0,904mmol) trong THF khan 5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 5 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Huyền phù chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,085g, 0,181mmol, chất trung gian 38: bước b) trong THF (5mL) được bổ sung nhanh vào ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch màu hổ phách đồng nhất được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 4 giờ, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong khoảng thời gian 12 giờ. Ngay khi được làm mát, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng hợp chất dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, được pha loãng với H₂O và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các phần chiết EtOAc được rửa bằng nước muối, được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký (DCM/MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 - 8,00 (m, 1H), 7,78 - 7,87 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,01 (s, 3H); MS (ESI) 617,9.

Ví dụ 54A

Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(4-flophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•TFA

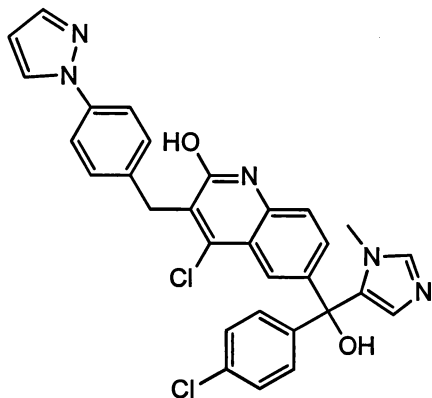


4-flophenyl magie bromua (1M trong THF, 1,15mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,12g, 0,253mmol, chất trung gian 38: bước b) trong THF khan (5mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Ngay khi được làm mát, hỗn hợp được làm nguội bằng hợp chất dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, được pha loãng với H₂O và được chiết bằng EtOAc (2x). Các phần chiết EtOAc được rửa bằng nước muối, được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, làm bay hơi trong chân không và được tách sắc ký (DCM/MeOH) để tạo ra sản phẩm mà được tinh chế thêm bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,12 (br, s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,17 (s, 3H); MS (ESI) 565,9.

Hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(4-flophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (Cột AD Chiralpak, 250g, 50:50 % metanol:etanollàm dung môi rửa giải, lưu lượng 80mL/phút, bước sóng 240nm) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 54B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,03 - 8,14 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 6,96 - 7,10 (m, 2H), 6,35 - 6,49 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), trọng lượng được tính cho C₂₉H₂₅ClFN₃O₄S, 566,05; *m/z* thu được 566,1 và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 54C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 3H), 7,52 - 7,62

(m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 5,1$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,01 (s, 3H) trọng lượng được tính cho $C_{29}H_{25}ClFN_3O_4S$, 566,05; m/z thu được 566,1.

Ví dụ 55A: Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)quinolin-2-ol

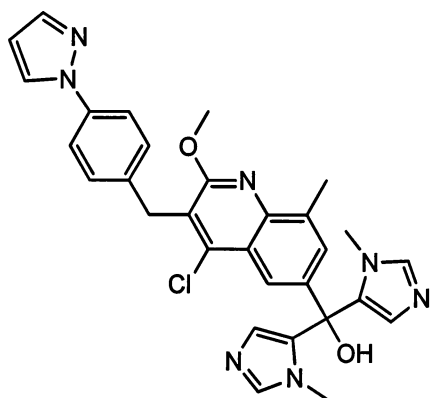


Dung dịch HCl trong nước 6,6M (5mL) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol (0,32g, 0,561mmol, Ví dụ 33A) trong metanol (1,5mL). Dung dịch thu được được khuấy trong khoảng thời gian 4 ngày, được làm mát trong bể đá và dung dịch NaOH chứa nước (3M) được bổ sung từng giọt vào đến pH kiềm. Sản phẩm thô được phân tách bằng cách lọc, sau đó được tách sắc ký (MeOH 10% trong DCM, gradien) để tạo ra sản phẩm, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,23 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 - 7,77 (m, 4H), 7,32 - 7,48 (m, 6H), 7,28 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); MS (ESI) 556.

Hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)quinolin-2-ol được tinh chế bằng HPLC (cột Cột Diacel OD, 250g, 100 % dung môi rửa giải metanol, 80mL/phút, bước sóng 240nm) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 55B: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 - 12,33 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 4H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,31 (s, 3H) trọng lượng được tính cho $C_{30}H_{23}Cl_2N_5O_2$, 556,45; m/z thu được 556,2 và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 55C: 1H NMR (400 MHz,

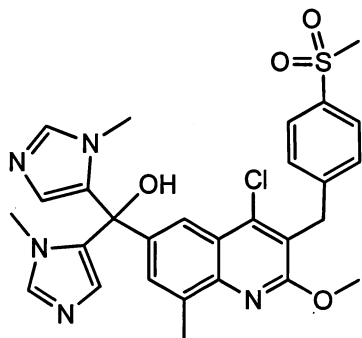
DMSO- d_6) δ ppm 12,18 (br, s, 1H), 8,40 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 5H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), trọng lượng được tính cho $C_{30}H_{23}ClN_5O_2$, 556,45; m/z thu được 556,2.

Ví dụ 56: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxi-8-metylquinolin-6-yl)bis(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol



n-Butyllithi (1,6M trong hexan; 0,5mL, 0,718mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxi-8-metylquinolin (0,29g, 0,653mmol, chất trung gian 19: bước b) trong THF khan (4mL) trong khoảng thời gian hơn 2 phút ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp không đồng nhất chứa hợp chất bis(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,14g, 0,653mmol, chất trung gian 39: bước b) trong THF (3mL) được bổ sung và dưới dạng huyền phù đặc và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp đồng nhất thu được được làm ấm đến 0°C và được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào, tiếp theo là EtOAc. H_2O được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết lại bằng EtOAc và các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký (10% MeOH trong CH_2Cl_2 ; gradien) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,95 - 8,04 (m, 1H), 7,79 - 7,89 (m, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,34 - 7,45 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 6,36 - 6,52 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,53 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), trọng lượng được tính cho $C_{30}H_{28}ClN_7O_2$, 554,05; m/z thu được 554,2.

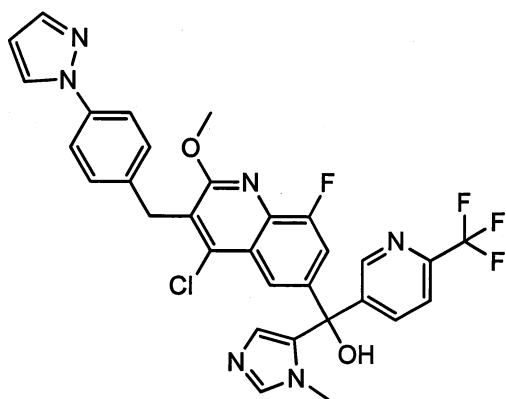
Ví dụ 57: Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-8-metyl-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol•Sucxinat



Isopropyl magie clorua (2M trong THF, 0,37mL, 0,773mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp lạnh (bể đá) chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (0,13g, 0,82mmol) trong THF khan (2mL). Hỗn hợp đục thu được được khuấy trong bể lạnh trong khoảng thời gian 10 phút và dung dịch chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-8-metyl-3-(4-(metylsulfonyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (0,27g, 0,468mmol, chất trung gian 40: bước e) và $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,86mL, 0,515mmol) trong THF khan (2mL) được bổ sung từ từ vào. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 40 phút và dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 lần). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, và làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm được kết tủa bằng dung môi axetonitril và được lọc, rửa với dung môi axetonitril và được làm khô để thu được hợp chất bazơ tự do hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo huyền phù trong THF (1mL) và axit succinic (1 đương lượng đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch đồng nhất trong thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời 15 phút và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 6,36 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02 - 4,14 (m, 3H), 3,50 (s, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); trọng lượng được tính cho $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$, 566,08; m/z thu được 566,2.

Ví dụ 58A

Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-8-flo-2-metoxiquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol

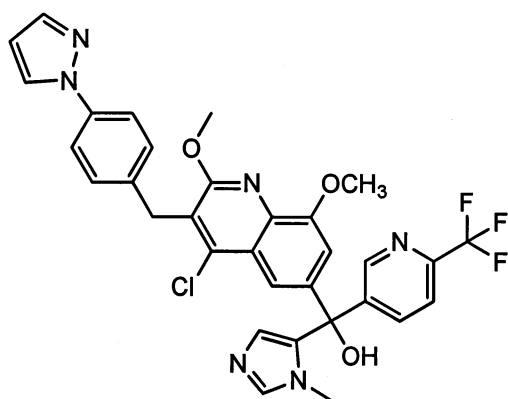


n-BuLi (1,6 M trong hexan, 1,45mL) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-8-flo-2-metoxiquinolin và hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2,8-dimetoxiquinolin (0,82g, 1,781mmol, chất trung gian 41: bước b) và hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (0,5g, 1,96mmol, chất trung gian 36: bước c) trong THF khan 20mL) ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian hơn 2 tạo ra dung dịch màu hồ phách. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong khoảng thời gian 10 phút và phản ứng được làm ấm đến 0 °C tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 40 phút, dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na₂SO₄, được lọc, làm bay hơi trong chân không và hỗn hợp thô thu được được tách sắc ký (DCM/5% MeOH trong EtOAc, gradien) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là hỗn hợp. Tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-8-flo-2-metoxiquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,81 (s, 1H), 7,79 - 7,96 (m, 3H), 7,62 - 7,74 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,26 - 6,57 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,00 - 4,22 (m, 3H), 3,36 (s, 3H); MS (ESI), 623,2. Hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-8-flo-2-metoxiquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (Cột Diacel OD, isopropylamin 0,2% trong axetonitril, 80mL/phút, bước sóng 254nm) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví

dụ 58B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,71 - 8,90 (m, 1H), 7,81 - 8,00 (m, 4H), 7,60 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 6,24 - 6,52 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 623,2 trọng lượng được tính. $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_2$, 623,0; m/z thu được 623,1 và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 58C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,83 (br, s, 1H), 7,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 4H), 7,69 (s, 2H), 7,48 - 7,63 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,42 (br, s, 3H) trọng lượng được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_2$, 623,0; m/z thu được 623,2.

Ví dụ 59A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2,8-dimetoxyquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol

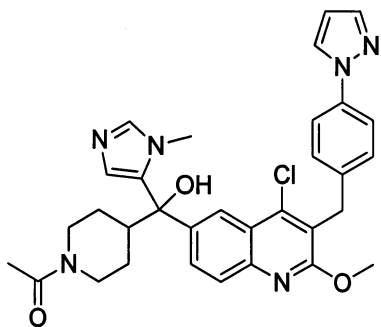


n-BuLi (1,6M trong hexan, 1,45mL) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-8-flo-2-metoxyquinolin và hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2,8-dimetoxyquinolin (0,82g, 1,781mmol, chất trung gian 41: bước b) và hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (0,5g, 1,96mmol, chất trung gian 36: bước c) trong THF khan 20mL) ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian hơn 2 phút tạo ra dung dịch màu hồng phách. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 10 phút và phản ứng được làm ấm đến 0°C tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 40 phút, dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc, làm bay hơi trong chân không và hỗn hợp thô thu được được tách sắc ký (DCM/5% MeOH trong EtOAc, gradien) để

tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp. Tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo tạo ra hợp chất ở trên nêu ở đề mục này (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2,8-dimetoxyquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,98 (m, 2H), 7,58 - 7,72 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,04 - 4,20 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,37 (s, 3H); MS (ESI) 635,2.

Hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2,8-dimetoxyquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC không đối xứng (Cột Diacel OD, isopropylamin 0,2% trong axetonitril, 80mL/phút, bước sóng 254nm) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Mỗi chất đồng phân đối ảnh được chuyển hóa thành muối succinat bằng cách bổ sung axit succinic (1 đương lượng) vào huyền phù của bazơ tự do trong THF khan. Hỗn hợp đồng nhất thu được được khuấy trong khoảng thời gian 15 phút và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra muối dưới dạng chất rắn vô định hình. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 59B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,21 (br, s, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,80 - 8,04 (m, 2H), 7,63 - 7,80 (m, 3H), 7,10 - 7,58 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,94 - 4,09 (m, 3H), 3,74 - 3,94 (m, 3H), 3,10 - 3,44 (m, 3H), 2,41 (m, 4H), trọng lượng được tính. C₃₂H₂₆ClF₃N₆O₃. C₄H₆O₄, 635,04/753,13; m/z thu được 635,2 và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 59C: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,10 - 12,38 (rộng s, 1H), 8,69 - 8,87 (m, 1H), 8,34 - 8,47 (m, 1H), 7,84 - 8,01 (m, 2H), 7,65 - 7,79 (m, 3H), 7,43 - 7,53 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,12 - 7,24 (m, 1H), 6,42 - 6,58 (m, 1H), 6,18 - 6,33 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 2,41 (m, 4H) trọng lượng được tính cho C₃₂H₂₆ClF₃N₆O₃.C₄H₆O₄, 635,04/753,13; m/z thu được 635,2.

Ví dụ 60A: Hợp chất 1-(4-((3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxyquinolin-6-yl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)piperidin-1-yl)etanon

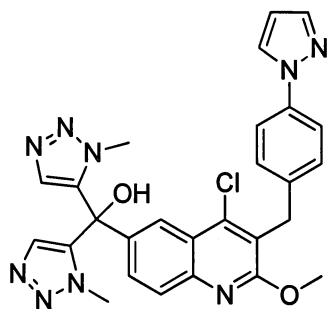


Dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-methoxyquinolin (0,558 g, 1,30mmol; chất trung gian 16) trong THF (13mL) được khuấy trong môi trường khí argon ở nhiệt độ $\sim -70^{\circ}\text{C}$ trong khi *n*-BuLi (2,56M trong hexan, 0,484mL, 1,24mmol) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian hơn 1,5 phút. Sau 2,5 phút nữa, dung dịch chứa hợp chất 1-(4-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-cacbonyl)piperidin-1-yl)etanon (0,322g, 1,37mmol, chất trung gian 42: bước c) trong THF (4,5mL) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian hơn 2,5 phút, và hỗn hợp xẫm màu được khuấy trong bể lạnh trong khoảng thời gian thêm 5 phút. Sau đó, bể đá khô/axeton được lấy ra và phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút dưới các điều kiện xung quanh trước khi chuyển đến bể đá. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian 2,5 giờ ở nhiệt độ $\sim 0^{\circ}\text{C}$, phản ứng được làm nguội bằng hợp chất dung dịch NH_4Cl chứa nước 5M (2mL) và lớp hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tách sắc ký nhanh với DCM đến 10% MeOH/DCM gradient để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (hai cấu hình riêng) δ ppm 8,17 (br, s, $\sim 0,5\text{H}$), 8,12 (br, s, $\sim 0,5\text{H}$), 7,85 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 2,78, 8,84$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 5,05$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 13,14$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 4,47 - 4,61 (m, $\sim 0,5\text{H}$), 4,32 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,89 (d, $J = 13,41$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 3,69 (d, $J = 13,14$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 3,25 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 3,21 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 3,10 - 3,18 (m, $\sim 0,5\text{H}$), 2,87 - 3,00 (m, $\sim 0,5\text{H}$), 2,60 (t, $J = 12,13$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 2,35 - 2,51 (m, $\sim 1,5\text{H}$), 2,29 (d, $J = 13,40$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 2,21 (d, $J = 13,14$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 2,00 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 1,95 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 1,10 - 1,46 (m, 3H), MS m/e 585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 60A được tinh chế bằng HPLC không đối xứng (Chiralpak OD, EtOH 100%) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Để chuyển hóa chất đồng phân đối ảnh thành

các muối succinat của chúng, chúng được hòa tan trong CH_3CN , được xử lý bằng 1,0 đương lượng của axit succinic 0,1M trong CH_3CN /nước với tỷ lệ 95:5 thể tích/thể tích để tạo ra các dung dịch đồng nhất, được đóng băng (với nước được bổ sung khi cần để đảm bảo sự đóng băng hoàn toàn) và được làm khô lạnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 60B•axit succinic: ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) (hai cấu hình riêng) δ ppm 8,22 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,09$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 9,09$ Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 3H), 6,49 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 12,6$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 4,43 (d, $J = 12,6$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 4,35 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (d, $J = 13,4$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 3,81 (d, $J = 13,4$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 3,33 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 3,32 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 3,25 (m, $\sim 0,5\text{H}$), 3,01 (td, $J = 13,14$, 2,78 Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 2,74 (m, $\sim 0,5\text{H}$), 2,45 - 2,64 (m, $\sim 1,5\text{H}$), 2,55 (s, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,06 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 2,00 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 1,09 - 1,56 (m, 3H); MS m/e 584,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 60C•axit succinic: ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) (hai cấu hình riêng) δ ppm 8,22 (d, $J = 6,06$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 9,09$ Hz, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 3H), 6,48 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 13,14$ Hz, $\sim 0,5$ H), 4,43 (d, $J = 13,0$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 4,32 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,00 (d, $J = 13,64$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 3,79 (d, $J = 13,64$ Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 3,34 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 3,33 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 3,25 (m, $\sim 0,5\text{H}$), 2,99 (td, $J = 2,53$, 13,14 Hz, $\sim 0,5\text{H}$), 2,73 (m, $\sim 0,5\text{H}$), 2,44 - 2,64 (m, $\sim 1,5\text{H}$), 2,56 (s, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 1,99 (s, $\sim 1,5\text{H}$), 1,08 - 1,57 (m, 3H); MS m/e 585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

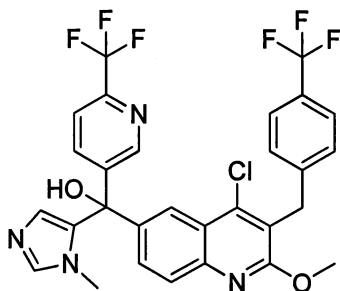
Ví dụ 61: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)bis(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (0,271 g, 0,632mmol; chất trung gian 16) trong THF (6mL) được

khuấy trong môi trường khí argon ở nhiệt độ $\sim 70^{\circ}\text{C}$ trong *n*-BuLi (1,63M trong hexan, 0,368mL, 0,6mmol) được bổ sung từng giọt vào bằng ống tiêm trong khoảng thời gian hơn 1 phút. Sau 2 phút nữa, dung dịch chứa hợp chất bis(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanon (0,128g, 0,664mmol; chất trung gian 43) trong THF (6mL) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian hơn 2 phút, và phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm khi bể đá khô/axeton ấm dần lên (11 giờ). Hỗn hợp màu vàng thu được được làm dừng phản ứng trong một phần ở nhiệt độ 0°C bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước 5M (1mL), và lớp hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tách sắc ký nhanh nạp khô với DCM đến 100% EtOAc gradient để tạo ra hợp chất có tạp chất nêu ở đề mục này. Sau đó, hợp chất này được nghiền vụn từ $\sim 0,5\text{mL}$ DMSO + $\sim 2\text{mL}$ MeOH ở nhiệt độ 70°C , và hỗn hợp trắng đục được để mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc, và bánh lọc màu trắng được rửa với MeOH (2 lần $\times 2\text{mL}$). Bánh lọc được làm khô trong không khí ở nhiệt độ 110°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,41 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 4,55$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 2,27, 8,84$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (s, 6H); MS m/e 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

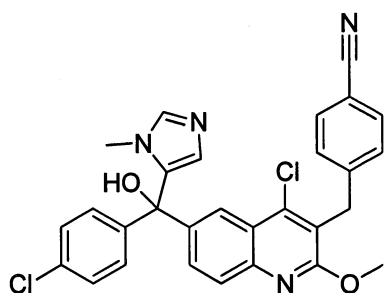
Ví dụ 62A: Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 1,85mL, 4,62mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (2,00g, 4,65mmol, chất trung gian 47: bước d) trong THF khan (30mL) trong bể đá-axeton khô. Sau 1,5 phút, dung dịch chứa hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (1,26g, 4,92mmol, chất trung gian 36: bước c) trong THF khan (5mL) được bổ sung

từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 2 phút trong bể đá-axeton khô, sau đó bình phản ứng được đặt vào trong bể nước đá. Sau 10 phút, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được làm dừng phản ứng với dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và DCM. Pha chứa nước đã tách ra được chiết thêm bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng thô. MS m/e 607,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Ví dụ 62A được lọc bằng HPLC không đối xứng (ChiralPak AD, 50:50 metanol/etanol) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh, Ví dụ 62B và Ví dụ 62C. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 62B: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,29 (s, 3H); MS m/e 607,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 62C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,30 (s, 3H); MS m/e 607,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

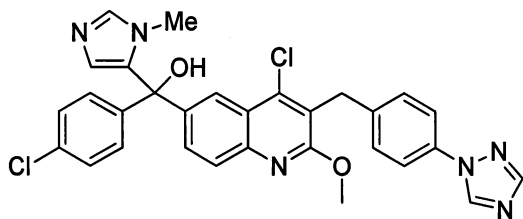
Ví dụ 63A: Hợp chất 4-((4-Clo-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-2-metoxiquinolin-3-yl)metyl)benzonitril•TFA



Dung dịch chứa hợp chất n-BuLi (dung dịch 1,6M trong hexan, 0,32mL, 0,80mmol) được bổ sung từng giọt qua ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 4-((6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin-3-yl)metyl)benzonitril (310mg, 0,800mmol, chất trung gian 44: bước d) và hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (196mg, 0,800mmol, chất trung gian 1, bước b) trong THF khan (8mL) ở nhiệt độ -

78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được làm nguội bằng cách sử dụng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, tiếp theo bằng cách bổ sung DCM. Các lớp được tách ra, các chất hữu cơ được làm khan (MgSO₄), được lọc, và được cô đặc. HPLC pha đảo để sử dụng để tinh chế, dẫn đến sự phân tách của hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 3H), 7,39 – 7,36 (m, 4H), 7,37 (dd, *J* = 8,5, 3,4 Hz, 4H), 7,29 – 7,27 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

;MS *m/e* 529,2 [M+H]⁺. Ví dụ 63A được lọc bằng HPLC không đối xứng (ChiralPak AD, 50:50 metanol/etanol) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 63B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,09 (s, 1H), 8,06 – 8,04 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 4H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,55 (s, 3H); MS *m/e* 529,2 [M+H]⁺ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là **Ví dụ 63C**: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 6H), 6,37 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,50 (s, 3H); MS *m/e* 529,1 [M+H]⁺. Ví dụ 64A: Hợp chất (3-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol

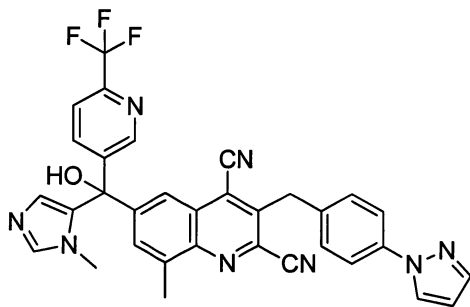


Phức chất isopropyl magie clorua lithiclorua (1,3M trong tetrahydrofuran, 2,0mL, 2,60mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (444mg, 2,76mmol) trong tetrahydrofuran (12mL). Huyền phù màu trắng thu được được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút sau đó bề làm mát được loại bỏ. Sau 10 phút, huyền phù được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào hỗn hợp được làm mát bằng nước đá chứa hợp chất (3-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)metanon

(772mg, 1,59mmol, chất trung gian 45, bước e) và dung dịch phức chất lantan(III) clorua bis(lithioclurua) (0,6M trong tetrahydrofuran, 5,25mL, 3,16mmol) trong tetrahydrofuran (15mL). Sau 20 phút, dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được bổ sung vào (2mL), sau đó để làm mát được loại bỏ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (25mL) và etylaxetat (50mL). Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng etylaxetat (25mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và dung dịch được kết hợp được làm khan bằng hợp chất natri sulfat. Dung dịch đã được làm khan được lọc và phần dịch lọc được hấp thụ lên trên 6g silicagel để tách sắc ký cột nhanh nạp khô trên silicagel rửa giải ban đầu với diclometan 100% trong khoảng thời gian 5 phút, sau đó nâng lên đến 7% metanol–diclometan trong khoảng thời gian hơn 30 phút thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58–7,50 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (s, 4H), 6,38 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,38 (s, 3H); MS m/e 571,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất (3-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol được tinh chế bằng HPLC (cột Chiralpak IA, 50 mm x 250 mm, etanol với trietylamin 0,2% làm dung môi rửa giải, 30mL/phút, bước sóng 254nm) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 64B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56–7,50 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (s, 4H), 6,38 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,38 (s, 3H); MS m/e 571,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 64C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58–7,49 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 4H), 6,38 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,38 (s, 3H); MS m/e 571,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 65A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-(hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)-8-metylquinolin-2,4-dicacbonitril



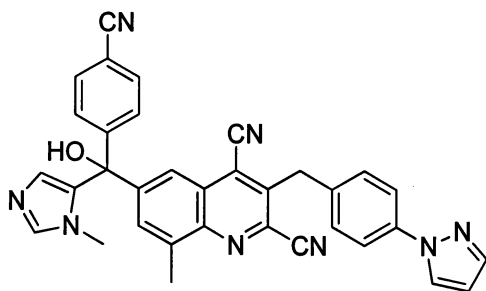
Lọ vi sóng được nạp hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-diclo-8-metylquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (310mg, 0,497mmol, Ví dụ 84), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (75,9mg, 0,646mmol), Pd_2dba_3 (46,6mg, 0,0510mmol), bụi kẽm (6,52mg, 0,0990mmol), và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-Phos, 24,5mg, 0,0500mmol). Dimetylaxetamit (2,6mL) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được làm sạch bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút và được đặt vào trong khối nhôm được gia nhiệt sơ bộ ở nhiệt độ 120°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celit®, và được rửa với EtOAc và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phân tích LCMS cho thấy sự biến đổi không hoàn toàn, vì vậy các phần bổ sung của $\text{Zn}(\text{CN})_2$, Pd_2dba_3 , bụi kẽm, X-Phos, và DMA (các lượng như trên) được bổ sung vào, nitơ được sục qua hỗn hợp trong khoảng thời gian 5 phút, và hỗn hợp được gia nhiệt tại nhiệt độ 120°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celit®, và được rửa với EtOAc. Sự phân tách nỗ lực bằng sắc ký cột nhanh (5% MeOH trong diclometan) thu được hỗn hợp không tinh khiết. Tinh chế thêm bằng RP-HPLC (1 đến 99% axetonitril/nước/ 0,05% TFA), và sau đó biến đổi thành bazơ tự do (được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước và được chiết bằng etylaxetat) và các phần hữu cơ được cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) 605,3.

Hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-(hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)-8-metylquinolin-2,4-dicacbonitril được lọc bằng HPLC không đối xứng (Chiralcel OD, etanol 100%) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 65B: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,73–7,58 (m, 5H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,52–6,38 (m,

2H), 4,63 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); MS m/e 605,2 $[M+H]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 65C: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,75–7,58 (m, 5H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H), 6,50 (br s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); MS m/e 605,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-cyanophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-8-metylquinolin-2,4-dicacbonitril

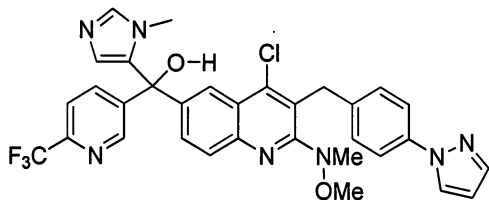


Lọ vi sóng được nạp hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-diclo-8-metylquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol (240mg, 0,408mmol, Ví dụ 85), $Zn(CN)_2$ (62,2mg, 0,530mmol), Pd_2dba_3 (38,2mg, 0,0420mmol), bụi kẽm (5,34mg, 0,0820mmol), và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-Phos, 20,1mg, 0,0410mmol). Dimetylaxetamit (2,1mL) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được làm sạch bằng khí nitơ trong khoảng thời gian 10 phút và được đặt trong khối nhôm được gia nhiệt sơ bộ ở nhiệt độ 120°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celit®, và được rửa với EtOAc. Phân tích LCMS thể hiện sự biến đổi không hoàn toàn, vì vậy các phần bổ sung của $Zn(CN)_2$, Pd_2dba_3 , bụi kẽm, X-Phos, và DMA (các lượng như trên) được bổ sung vào, nitơ được sục qua hỗn hợp trong khoảng thời gian 5 phút, và hỗn hợp được gia nhiệt lại ở nhiệt độ 120°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celit®, và được rửa với EtOAc. Sự phân tách nỗ lực bằng sắc ký cột nhanh (5% MeOH trong diclometan) tạo ra hỗn hợp không tinh khiết. Tinh chế thêm bằng RP-HPLC (1 đến 99% axetonitril/nước/TFA 0,05%), tiếp theo là bằng sự biến đổi thành bazơ tự do (được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và được

chiết bằng etylaxetat) và các phần hữu cơ được cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) 561,3.

Hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-xyanophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-8-metylquinolin-2,4-dicacbonitril được tinh chế bằng HPLC không đối xứng (Chiralcel OD, etanol 50%/metanol 50%) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 66B: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 11,6, 8,6$ Hz, 5H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,45 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,74 (s, 3H); MS m/e 561,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 66C ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,70–7,63 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,48–6,40 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,75 (s, 3H); MS m/e 561,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

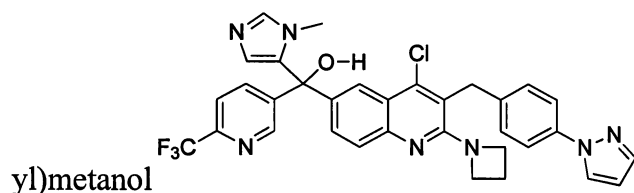
Ví dụ 67A: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(metoxy(metyl)amino)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol TFA



Hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (250mg, 0,41mmol, 1 đương lượng, ví dụ 23, bazơ tự do), hợp chất N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (327mg, 3,28mmol, 10 đương lượng) và dimetylformamit (2mL) được bổ sung vào ống bít kín 5mL. Bình phản ứng được bít kín và gia nhiệt trong bể dầu 100°C. Sau phản ứng qua đêm, bình được làm mát và hỗn hợp trong bình được chuyển sang phễu tách với việc pha loãng bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch amoni clorua chứa nước và nước đã khử ion. Pha hữu cơ được tách ra, làm khan trên magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế qua sắc ký pha đảo bằng cách sử dụng hợp chất axetonitril với axit

trifloaxetic 0,05% trong nước làm dung môi rửa giải để tạo ra raxemic (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(metoxy(metyl)amino)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol; MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{32}H_{27}ClF_3N_7O_2$, 633,19; m/z thu được 634,3 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8,79 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,50 – 6,45 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,16 (s, 3H). Raxemic (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(metoxy(metyl)amino)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được tinh chế trên cột không đối xứng OD (20um, Diacel) bằng dung môi ethanol / heptan để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 67B: MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{32}H_{27}ClF_3N_7O_2$, 633,19; m/z thu được 634,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 2,5, 0,4$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 6,46 (dd, $J = 2,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,16 (s, 3H) và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 67C: MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{32}H_{27}ClF_3N_7O_2$, 633,19; m/z thu được 634,3 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,12 – 8,09 (m, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 6,47 (dd, $J = 2,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

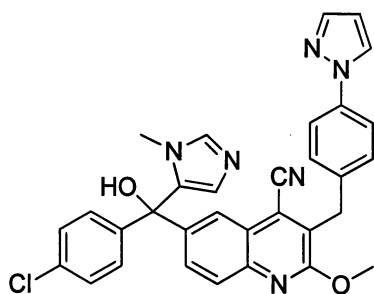
Ví dụ 68A: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(azetidin-1-yl)-4-cloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-



Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (200mg, 0,33mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 23, bazơ tự do), azetidin (93,7mg, 1,64mmol, 5 đương lượng) và dimetylformamit (2mL) được bổ sung vào ống bít kín 5mL. Bình phản ứng được bít kín và được gia nhiệt trong bể dầu 100°C. Sau hai ngày, bình được làm mát và hỗn hợp trong bình được chuyển sang phễu tách với việc pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và nước được khử ion. Pha hữu cơ được tách ra, làm khô trên magiesulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế thông qua sắc ký pha đảo sử dụng hợp chất axetonitril với hợp chất amoni hydroxit trong nước làm dung môi rửa giải để tạo ra raxemic (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(azetidin-1-yl)-4-cloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol. MS (ESI): trọng lượng được tính cho C₃₃H₂₇ClF₃N₇O, 629,19; m/z thu được 630,2 [M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,62 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,51 – 6,49 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,25 – 4,20 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 2H). Raxemic (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(azetidin-1-yl)-4-cloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được tinh chế trên cột chiralcel OD (20um, Diacel) bằng hợp chất etanol/heptan để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 68B: MS (ESI): trọng lượng được tính cho C₃₃H₂₇ClF₃N₇O, 629,19; m/z thu được 630,2 [M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 2,5, 0,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,48 (dd, *J* = 2,4, 1,9 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,20 – 4,14 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 68C: MS (ESI): trọng lượng được tính cho C₃₃H₂₇ClF₃N₇O, 629,19; m/z thu được 630,2 [M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,15 – 8,11 (m, 1H),

8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,48 (dd, $J = 2,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,24 – 2,17 (m, 2H).

Ví dụ 69: Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-2-metoxiquinolin-4-cacbonitril

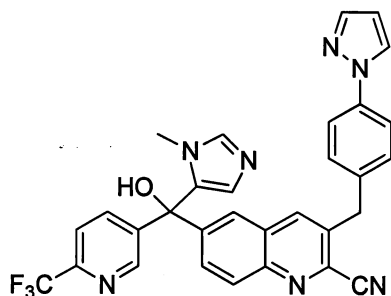


Bình đáy tròn được nạp hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol (147mg, 0,257mmol, Ví dụ 33A), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (36mg, 0,31mmol), Pd_2dba_3 (9,4mg, 0,010mmol), bột kẽm nano (4,0mg, 0,062mmol), và hợp chất 1,1'- bis(diphenylphosphanyl) feroxen (dppf, 11,4mg, 0,021mmol). Bình này được hút chân không và được nạp lại bằng khí argon (ba chu kỳ). Dimethylacetamid (0,5mL) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt tại nhiệt độ 120°C trong khoảng thời gian 2 ngày. Phân tích LCMS chỉ ra sự biến đổi không hoàn toàn, vì vậy các phần bổ sung $\text{Zn}(\text{CN})_2$, Pd_2dba_3 , bột kẽm nano, và hợp chất 1,1'- bis(diphenylphosphanyl) feroxen (các lượng nêu trên) được bổ sung vào, argon được sục qua hỗn hợp trong khoảng thời gian 5 phút, và nó được gia nhiệt lại ở nhiệt độ 120°C trong khoảng thời gian 3 ngày. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với EtOAc, và được rửa liên tiếp bằng dung dịch NH_4OH chứa nước 2M, nước, và NaCl bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (30-70% CH_3CN - H_2O , TFA 0,1%). Sản phẩm được chuyển hóa thành bazơ tự do (được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước và được chiết bằng DCM) và các dịch chiết hữu cơ được cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,16 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m,

2H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,30 - 7,38 (m, 4H), 6,40 - 6,51 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,37 - 3,46 (m, 4H); MS m/e 561,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 70A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-(hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolin-2-cacbonitril

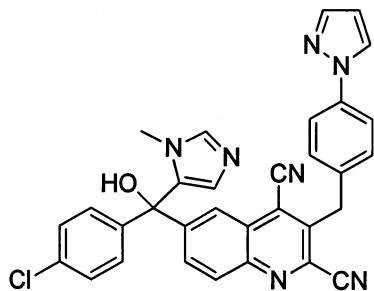


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế sử dụng hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (Ví dụ 23 bazơ tự do) thay cho hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)methanol sử dụng quy trình đã được mô tả Ví dụ 69 (thời gian phản ứng 18 giờ). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,78 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 9,05 Hz, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 2H), 7,88 (dd, *J* = 2,08, 8,19 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,08, 8,93 Hz, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 5H), 7,30 - 7,41 (m, 3H), 6,47 (t, *J* = 2,08 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,74 (br, s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,34 (s, 3H); MS m/e 566,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 70A được lọc bằng HPLC không đối xứng (Chiralpak AD, 100% EtOH) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh sau đó được tinh chế thêm trên các cột silicagel (0-1% MeOH-DCM) để thu được: Ví dụ 70B: (chất đồng phân thứ nhất để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,78 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,86 - 7,99 (m, 3H), 7,80 (dd, *J* = 2,20, 9,05 Hz, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 5H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 6,44 - 6,54 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,34 - 4,47 (m, 3H), 3,36 (s, 3H); MS m/e 566,2 [M+H]⁺ và Ví dụ 70C: (chất đồng phân thứ hai để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,78 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,86 - 7,96 (m, 3H), 7,80 (dd, *J* = 2,20, 9,05 Hz, 1H), 7,63 - 7,75 (m, 5H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 6,45 - 6,53 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35 - 4,46 (m, 3H), 3,36 (s, 3H); MS m/e 566,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 71A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)quinolin-2,4-dicacbonitril



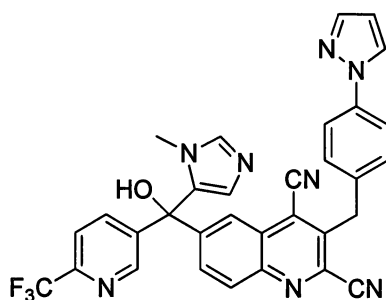
Bình đáy tròn được nạp hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol (425mg, 0,740mmol, Ví dụ 11 bazơ tự do), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (104mg, 0,888mmol), Pd_2dba_3 (27,1mg, 0,0296mmol), bột kẽm nano (11,6mg, 0,178mmol), và 1,1'-bis(diphenylphosphanyl) feroxen (dppf, 32,8mg, 0,0592mmol). Bình được hút chân không và được nạp lại bằng khí argon (ba chu kỳ). Dimetylaxetamit (1,5mL) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt tại nhiệt độ 120°C trong khoảng thời gian 19 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với EtOAc, và được rửa liên tiếp bằng dung dịch NH_4OH chứa nước 2M và dung dịch NaCl bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Cặn được lọc bằng HPLC pha đảo (30-70% CH_3CN - H_2O , 0,1% TFA). Sản phẩm được chuyển hóa thành bazơ tự do (được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước và được chiết bằng DCM) và các dịch chiết hữu cơ được cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,41 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 9,05$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,45$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,96, 8,80$ Hz, 1H), 7,61 - 7,73 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 5H), 6,41 - 6,49 (m, 1H), 6,39 (d, $J = 0,98$ Hz, 1H), 4,55 - 4,68 (m, 3H), 3,39 (s, 3H); MS m/e 556,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 71A được lọc bằng HPLC không đối xứng (Chiralpak AD, heptan 80%, EtOH 20%) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh sau đó được tinh chế thêm trên cột silicagel (0-10% MeOH-DCM) để thu được hợp chất nêu trong Ví dụ 71B: (chất đồng phân đối ảnh thứ hai để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,42 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,45$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 1,96, 8,80$ Hz, 1H), 7,63 - 7,73

(m, 3H), 7,51 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 4H), 6,45 - 6,49 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,41 (s, 3H); MS m/e 556,2 $[M+H]^+$ và Ví dụ 71C: (chất đồng phân đối ảnh thứ nhất để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,42 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,45$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 1,96, 9,05$ Hz, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 4H), 6,39 - 6,52 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,18 (br, s, 1H), 3,41 (s, 3H); MS m/e 556,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 72A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-(hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolin-2,4-dicacbonitril

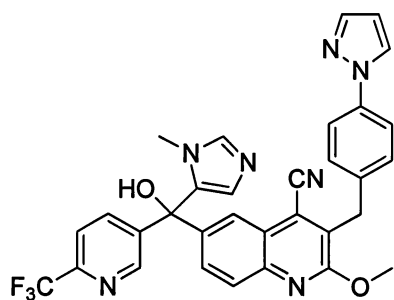


Bình đáy tròn được nạp hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-dicloquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (712mg, 1,17mmol, Ví dụ 23 bazơ tự do), $Zn(CN)_2$ (247mg, 2,10mmol), Pd_2dba_3 (107mg, 0,117mmol), bột kẽm nano (15,3mg, 0,234mmol), và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-Phos, 115mg, 0,234mmol). Bình được hút chân không và được nạp lại với argon (ba chu kỳ). Dimetylaxetamit (6mL, được khử khí bằng cách sục khí argon trong khoảng thời gian 30 phút) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt tại nhiệt độ $120^\circ C$ trong khoảng thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celit®, rửa với EtOAc. Phần dịch lọc được rửa liên tiếp bằng dung dịch NH_4OH chứa nước 2M, nước, và dung dịch NaCl bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Sự phân tách nỗ lực bằng sắc ký cột nhanh thu được hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở đề mục này và dicloquinolin ban đầu; hỗn hợp này được đưa lại vào các điều kiện phản ứng như trên, ngoại trừ việc sử dụng 1,3 đương lượng $Zn(CN)_2$. Sau các bước rửa sạch và tinh chế, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

nhanh (silicagel, CH₃CN 50-60% trong [NH₄OH chứa nước nồng độ 2% trong DCM, pha nước được loại bỏ]) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS m/e 591,2 [M+H]⁺. Ví dụ 72A được lọc bằng HPLC không đối xứng (Chiralpak IC, CO₂ 70%/iPrOH 30% +isopropylamin 0,2%) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh sau đó được tinh chế thêm trên cột silicagel được bít (0-5% MeOH-DCM) để thu được hợp chất của Ví dụ 72B: (chất đồng phân đối ảnh thứ nhất để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,78 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,05 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,96, 8,31 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 1,96, 9,05 Hz, 1H), 7,62 - 7,74 (m, 4H), 7,50 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,42 - 6,50 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,79 (br, s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,39 (s, 3H); MS m/e 591,2 [M+H]⁺ và Ví dụ 72C: (chất đồng phân đối ảnh thứ hai để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 1,96, 8,07 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 1,96, 9,05 Hz, 1H), 7,62 - 7,74 (m, 4H), 7,50 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,42 - 6,48 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,53 (br, s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,39 (s, 3H); MS m/e 591,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 73A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-(hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)-2-metoxiquinolin-4-cacbonitril



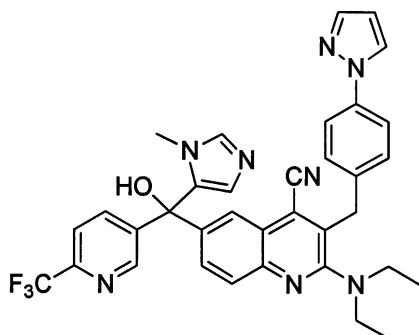
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế sử dụng hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (Ví dụ 35A bazơ tự do) thay cho hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)methanol, sử dụng quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 69 (thời gian phản ứng 20 giờ).¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,80 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 8,19

(d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 1,83, 8,19$ Hz, 1H), 7,80 - 7,89 (m, 2H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,39 - 6,46 (m, 2H), 4,91 (br, s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,39 (s, 3H); MS m/e 596,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 73A được tinh chế bằng HPLC không đối xứng (Chiralcel OD, 100% CH_3CN) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh sau đó được tinh chế thêm trên cột silicagel (0-10% MeOH-DCM). Ví dụ 73B: (chất đồng phân đối ảnh thứ nhất để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,80 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,93 - 7,99 (m, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 2H), 7,66 - 7,74 (m, 2H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 1,71, 8,56$ Hz, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 6,42 - 6,47 (m, 2H), 4,51 (br, s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,41 (s, 3H); MS m/e 596,3 $[M+H]^+$ và Ví dụ 73C: (chất đồng phân đối ảnh thứ hai để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,81 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 3,30, 5,01$ Hz, 2H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 6,47 - 6,55 (m, 1H), 6,43 - 6,47 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,42 (s, 3H); MS m/e 596,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 74A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(diethylamino)-6-(hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolin-4-carbonitril



Bình đáy tròn được nạp hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(diethylamino)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (165mg, 0,255mmol, Ví dụ 86), $Zn(CN)_2$ (15,6mg, 0,133mmol), Pd_2dba_3 (23,4mg, 0,0255mmol), bột kẽm nano (3,3mg, 0,051mmol), và dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-Phos, 14,2mg, 0,0255mmol). Bình này

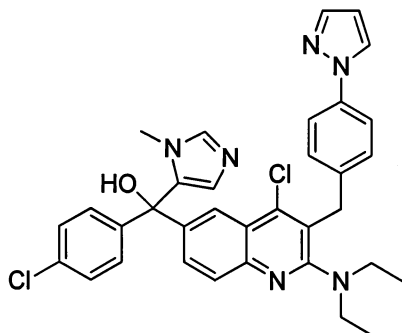
được hút chân không và được nạp lại bằng argon (ba chu kỳ). Dimethylacetamid (1,0mL) sau đó được bổ sung vào, argon được sục qua hỗn hợp trong khoảng thời gian 5 phút, và hỗn hợp được gia nhiệt tại nhiệt độ 120°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với EtOAc, và được lọc qua Celit®. Phần dịch lọc được rửa liên tiếp bằng dung dịch NH₄OH chứa nước 2M và nửa dung dịch NaCl bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Cặn được lọc bằng HPLC pha đảo (30-70% CH₃CN-H₂O, 0,1% TFA). Sản phẩm được chuyển hóa thành bazơ tự do (được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước và được chiết bằng DCM) và các dịch chiết hữu cơ được cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 1,96, 8,31 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,05 Hz, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 0,98 Hz, 1H), 6,42 - 6,44 (m, 1H), 4,87 (br, s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,33 (q, *J* = 6,85 Hz, 4H), 1,11 (t, *J* = 6,97 Hz, 6H); MS *m/e* 637,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 74A được lọc bằng HPLC không đối xứng (Chiralcel OD, heptan 80%, EtOH 20%) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh sau đó được tinh chế thêm trên cột silicagel (3-8% MeOH-DCM) để thu được Ví dụ 74B: (chất đồng phân đối ảnh thứ nhất để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,08, 8,19 Hz, 1H), 7,79 - 7,90 (m, 2H), 7,63 - 7,73 (m, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 2,20, 8,80 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,43 - 6,45 (m, 1H), 4,79 (br, s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (q, *J* = 6,85 Hz, 4H), 1,12 (t, *J* = 7,09 Hz, 6H); MS *m/e* 637,3 [M+H]⁺ và Ví dụ 74C: (chất đồng phân đối ảnh thứ hai để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,96, 8,31 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,48 (dd, *J* = 1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,40 - 6,45 (m, 1H), 4,72 (br, s, 1H), 4,43 (s,

2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (q, $J = 7,01$ Hz, 4H), 1,12 (t, $J = 6,97$ Hz, 6H); MS m/e 637,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 75A

Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(diethylamino)quinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol



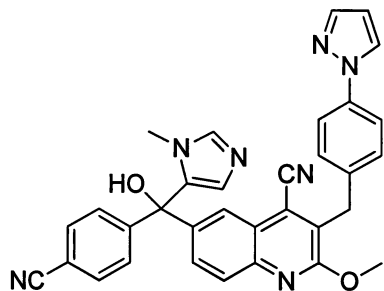
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế sử dụng hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (chất trung gian 1: bước b) thay cho hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanonsử dụng quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 86. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,07 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 2,20, 8,80$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 4H), 7,24 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J = 0,98$ Hz, 1H), 6,41 - 6,46 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,19 - 3,31 (m, 5H), 1,08 (t, $J = 6,97$ Hz, 6H); MS m/e 611,2 $[M+H]^+$,

Ví dụ 75A được lọc bằng HPLC không đối xứng (Chiralpak AD, 50% MeOH, 50% EtOH) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 75B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,08 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 7,53 (dd, $J = 2,20, 8,80$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J = 0,98$ Hz, 1H), 6,41 - 6,47 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,27 (q, $J = 7,01$ Hz, 4H), 3,11 - 3,20 (m, 1H), 1,09 (t, $J = 7,09$ Hz, 6H); MS m/e 611,2 $[M+H]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 75C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,07 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,45$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 4H), 7,21 - 7,26 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,39 -

6,46 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,26 (q, $J = 7,01$ Hz, 4H), 1,09 (t, $J = 6,97$ Hz, 6H); MS m/e 611,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76A

Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-cyanophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-2-metoxiquinolin-4-cacbonitril

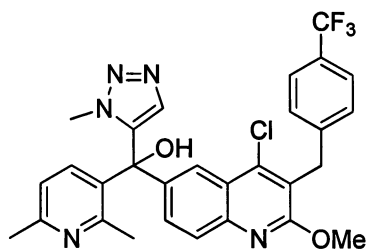


Bình đáy tròn được nạp hợp chất (3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol(207mg, 0,363mmol, Ví dụ 33A), $Zn(CN)_2$ (76,7mg, 0,653mmol), Pd_2dba_3 (49,8mg, 0,0544mmol), bột kẽm nano (7,1mg, 0,109mmol), và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-Phos, 35,7mg, 0,0726mmol). Bình được hút chân không và được nạp lại với argon (ba chu kỳ). Dimetylaxetamit (1,9mL, được khử khí bằng cách làm sục qua argon trong khoảng thời gian 30 phút) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt tại nhiệt độ $120^\circ C$ trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celit®, rửa với EtOAc. Phần dịch lọc được rửa liên tiếp bằng hợp chất dung dịch NH_4OH chứa nước 2M, nước, và dung dịch NaCl bão hòa trong nước. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 45-60% CH_3CN trong [dung dịch NH_4OH chứa nước nồng độ 2% trong DCM, pha chứa nước được loại bỏ]) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,14 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,45$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,42 - 6,46 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 4,31 - 4,41 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,37 (s, 3H); MS m/e 552,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76A được lọc bằng HPLC không đối xứng (Chiralpak AD, 80% CO_2 /20% iPrOH + 0,2% isopropylamin) để thu được 2 chất đồng phân đối ảnh. Để biến đổi

chất đồng phân đối ảnh thành các muối succinat của chúng, chúng được hòa tan trong EtOH, các dung dịch của 1,05 đương lượng axit succinic trong EtOH được bổ sung vào, và các hỗn hợp được cô đặc để thu được hợp chất trong Ví dụ 76B•axit succinic: (chất đồng phân đối ảnh thứ nhất để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng)¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,69 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,46 - 6,55 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 0,98 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,38 (s, 4H) (một tín hiệu methyl bị che khuất bởi pic nước); MS *m/e* 552,2 [M+H]⁺ và Ví dụ 76C•axit succinic: (chất đồng phân đối ảnh thứ hai để rửa giải ra khỏi cột không đối xứng)¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 2,08, 8,93 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,48 - 6,56 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,39 (s, 4H) (một tín hiệu methyl bị che khuất bởi pic nước); MS *m/e* 552,3 [M+H]⁺.

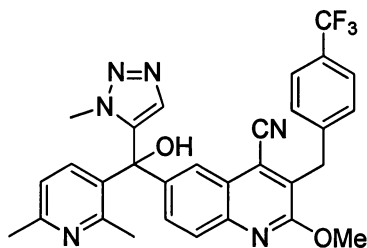
Ví dụ 77A: Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimethylpyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol



THF (35mL) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol (275mg, 3,31mmol, được điều chế theo quy trình trong đơn sáng chế quốc tế số PCT 2008098104) và dung dịch không màu được làm mát đến nhiệt độ -50°C. Sau đó, *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 1,2mL, 3,0mmol) được bổ sung từng giọt vào, tạo ra dung dịch nhớt có màu hơi đỏ-nâu đậm. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng nhiệt độ từ -20 đến -10°C trong khoảng thời gian 30 phút, sau đó dung dịch THF đồng nhất chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimethylpyridin-3-yl)metanon (700mg, 1,44mmol trong 4mL THF, chất trung gian 47: bước f) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng trở thành màu nâu đậm

và được để ẩm dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước. Phần chứa nước được chiết bằng EtOAc, 3 x 50mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra chất dạng dầu màu vàng. Sắc ký trên silicagel (1% MeOH-DCM tăng đến 5% MeOH-DCM) tạo ra sản phẩm là chất rắn màu nâu nhạt. MS m/e 586,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,13 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H), 6,93 (q, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). Raxemic(4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimetylpyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol được tách ra thành chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của nó sử dụng các điều kiện sau đây: Chiralcel OD, 20 uM (Diacel) sử dụng etanol với việc phát hiện bằng bước sóng 242nm để thu được chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất Ví dụ 77B: ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 6,95 (q, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai Ví dụ 77C: ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 6,95 (q, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ví dụ 78A: Hợp chất 6-((2,6-Dimetylpyridin-3-yl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-4-cacbonitril

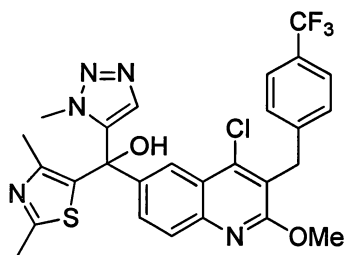


Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimetylpyridin-3-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (250mg, 0,44mmol, Ví

dụ 77A), kẽm xyanua (90mg, 0,77mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-phos, 40mg, 0,084mmol), bột kẽm (8mg, 0,12mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0), (Pd₂(dba)₃; 60mg, 0,066mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng lớn, sau đó dimethylacetamid (7mL, được khử khí bằng argon) được bổ sung vào và lọ được bịt kín và hút chân không. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 125°C trong lớp áo gia nhiệt bằng nhôm. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ 80°C và sau đó được lọc qua đệm Celit® và được rửa với EtOAc-MeOH (10:1, thể tích/thể tích) và Phần dịch lọc màu nâu nhạt được cô đặc dưới chân không thu được dầu màu vàng. Nguyên liệu thô được tách sắc ký trực tiếp trên silicagel (DCM 100% tăng đến MeOH-DCM 10%), tạo ra sản phẩm bị nhiễm bẩn với dimethylacetamid. Nguyên liệu này được tinh chế thêm bằng RP-HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. MS m/e 559,2[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). Nguyên liệu racemic được tách ra thành các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của chúng sử dụng các điều kiện sau: Chiralpack OD, 80% heptan:20% ethanol; bước sóng ở 220nm để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 78B và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 78C.

Ví dụ 79A

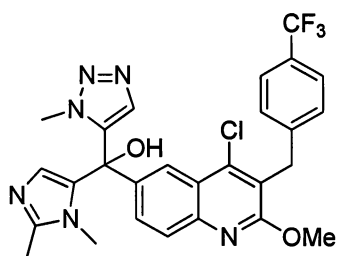
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,4-dimethylthiazol-5-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol



THF (15mL) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (500mg, 116mmol, chất trung gian 47: bước d) ở

nhiệt độ trong phòng, tạo ra hỗn hợp đồng nhất không màu. Dung dịch được làm mát đến nhiệt độ -70°C mà vẫn đồng nhất và sau đó *n*-butyllithium (2,5M trong hexan, 0,45mL, 1,13mmol) được bổ sung từng giọt vào. Màu sắc của dung dịch trở thành màu nâu đậm. Sau 1 phút, (2,4-dimethylthiazol-5-yl)(1-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanon (275mg, 1,24mmol trong 2mL THF, chất trung gian 48: bước b) được bổ sung vào và màu sắc của hỗn hợp chuyển từ màu nâu đậm sang màu hơi xanh đến màu vàng nhạt tất cả chỉ trong vòng 1 phút. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 45 phút ở nhiệt độ mà tại đó phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước. Hỗn hợp được pha loãng thêm với nước và được chiết bằng EtOAc, 3 x 45mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO_4 , được lọc và được cô đặc để thu được bột màu vàng nhạt. Chất thô được tách sắc ký trên silicagel (ban đầu sử dụng 10% CH_3CN -toluene sau đó chuyển sang 80% CH_3CN -DCM) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS m/e 574,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,14 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 4,44-4,64 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). Ví dụ 79A được tách ra thành chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của nó sử dụng các điều kiện sau đây: Chiralpack OD, 80% heptan: 20% ethanol; bước sóng = 242nm để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 79B và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 79C.

Ví dụ 80A: Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-5-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol



Quy trình A

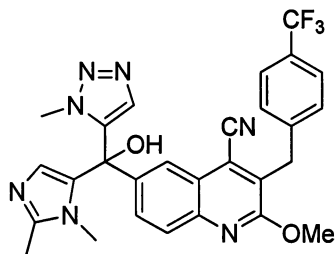
THF (25mL) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol (400mg, 4,81mmol, được điều chế theo quy trình trong đơn sáng chế quốc tế số PCT 2008098104) dung dịch không màu được làm mát đến nhiệt độ -50°C. Sau đó, *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 1,88mL) được bổ sung từng giọt vào, tạo ra dung dịch hơi đỏ-nâu đậm. Hỗn hợp được để ấm dần đến -10°C trong khoảng thời gian hơn 30 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (750mg, 1,58mmol, chất trung gian 49: bước b) trong THF (5mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp phản ứng trở thành màu nâu đậm và được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl chứa nước. Phần chứa nước được chiết bằng EtOAc-THF (~10:2, thể tích/thể tích) 5 x 50mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên MgSO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra bột màu nâu. Tách sắc ký trên silicagel (5%MeOH-DCM tăng đến 10%MeOH) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng, MS *m/e* 557,2 [M+H]⁺, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). Nguyên liệu raxemic được tách ra thành chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của nó sử dụng các điều kiện sau đây: cột Chiralpack OD; heptan 80%: etanol 20%; bước sóng = 242 nM để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 80B và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 80C.

Quy trình B

Dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1,2-dimetyl-1*H*-imidazol (10,6g, 60,8mmol) trong THF (400mL) được làm mát đến nhiệt độ -77°C. Duy trì nhiệt độ < -70°C, *n*BuLi (27,7mL, 72,0mmol, 2,5M trong hexan) được bổ sung vào trong khoảng thời gian hơn 10 phút. Sau 10 phút, dung dịch chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanon (20,0g, 43,4mmol, chất trung gian 63) trong THF (290mL) được bổ sung vào trong khoảng thời gian hơn 10 phút duy trì nhiệt độ < -60°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian hơn 1 giờ và sau đó được làm

dùng phản ứng bằng amoni clorua chứa nước (500mL, 13% trọng lượng). Các lớp thu được được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (400mL). Lớp hữu cơ được làm khan trên MgSO_4 , được lọc, và được cô đặc. Cặn được thẩm hút trong axeton (200mL) và được để khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ. Huyền phù thu được được lọc và được rửa với axeton (20mL). Sau khi làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 60°C , hợp chất nêu ở đề mục này thu được là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 3H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS m/e 557,1 (M+H). Hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-5-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol được phân giải thành chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó bằng HPLC không đối xứng [Chiralcel OD, pha di động: 85%heptan, 15%etanol]. Sau khi phân giải, chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được kết tinh từ axeton (7,5mL/g) và được phân tách bằng cách lọc sau khi bổ sung heptan (15mL/g). Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 80B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (bs, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); MS m/e 557,1 (M+H). Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 80C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS m/e 557,1 (M+H).

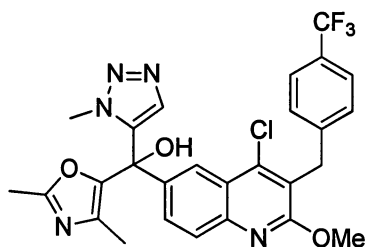
Ví dụ 81A: Hợp chất 6-((1,2-Dimetyl-1*H*-imidazol-5-yl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-4-cacbonitril



Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-5-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (370mg,

0,66mmol, Ví dụ 80A), kẽm xyanua (147mg, 1,26mmol), X-phos (64,5mg, 0,14mmol), bột kẽm (12mg, 0,19mmol) tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0), (Pd₂(dba)₃, 98mg, 0,11mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng lớn, sau đó DMA (8mL, được khử khí bằng argon) được bổ sung vào và lọ được bịt kín và hút chân không. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 125°C trong lớp áo gia nhiệt bằng nhôm (trong khoảng thời gian bao lâu?). Hỗn hợp được lọc qua đệm Celit® trong khi vẫn còn ấm, được rửa với EtOAc-MeOH (10:1) và được cô đặc dưới chân không tạo ra dầu màu vàng. Nguyên liệu thô được lọc bằng RP-HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS m/e 548,2 [M+H]⁺, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d biểu kiến, 8,1 Hz, 3H), 7,3-7,4 (m, 1H) 6,41 (s, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). Nguyên liệu racemic được tách ra thành chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của nó sử dụng các điều kiện sau đây: cột Chiralpak IASFC (5u), hexan 85%: EtOH 15% (chứa Et₃N 0,2%) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 81B và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 81C.

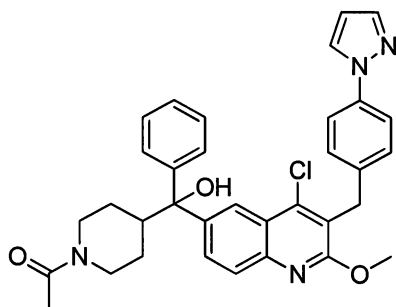
Ví dụ 82: Hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,4-dimetyloxazol-5-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metanol



THF(20mL) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol (200mg, 2,41mmol, được điều chế theo quy trình nêu trong đơn sáng chế quốc tế số PCT 2008098104) và dung dịch không màu được làm mát đến nhiệt độ -40°C. Sau đó, *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 1mL, 2,5mmol) được bổ sung từng giọt vào, tạo ra dung dịch nhớt có màu hơi đỏ-nâu đậm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong khoảng thời gian 35 phút, sau đó dung dịch THF đồng nhất chứa hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,4-dimetyloxazol-5-yl)metanol

(500mg, 1,05mmol, trong 4mL THF, chất trung gian 51: bước b) được bổ sung vào ở nhiệt độ -20°C . Hỗn hợp phản ứng trở thành màu nâu đậm và sau đó được đặt trong bể nước đá và được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 45 phút, hỗn hợp được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước và được chiết bằng $\text{EtOAc}:\text{THF}$ (10:2), 4 x 50mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra chất dạng dầu màu vàng. Sắc ký trên silicagel (3% $\text{MeOH}:\text{DCM}$ tăng đến 5% $\text{MeOH}:\text{DCM}$) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu hổ phách nhạt. MS m/e 558,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

Ví dụ 83A: Hợp chất 1-(4-((3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-metoxiquinolin-6-yl)(hydroxy)(phenyl)metyl)piperidin-1-yl)etanon

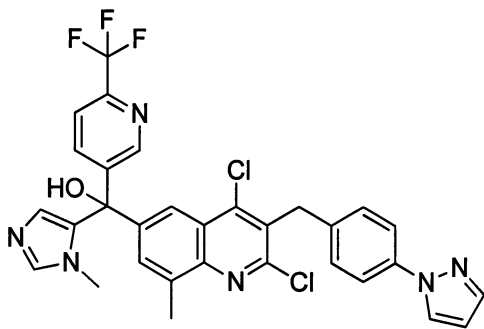


Dung dịch chứa hợp chất $n\text{-BuLi}$ (2,5M trong hexan, 0,208mL, 0,333mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-2-metoxiquinolin (150mg, 0,350mmol, chất trung gian 16) trong THF khan (3,5mL) ở nhiệt độ -78°C . Sau 3 phút, dung dịch chứa hợp chất 1-(4-benzoylpiperidin-1-yl)etanon (80,9mg, 0,350mmol, chất trung gian 52) trong THF khan (3,5mL) được bổ sung từng giọt vào. 0,5mL bổ sung của THF khan được sử dụng để định lượng sự chuyển dịch của phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút ở nhiệt độ -78°C , và bình được đặt trong bể đá-nước. Sau 30 phút, nước (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được phân chia giữa nước (25mL) và etylaxetat (40mL). Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan bằng hợp chất natri sulfat. Dung dịch đã được làm khan được lọc và phần dịch lọc được cô

đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, ban đầu 50% etylaxetat–hexan, nâng lên 100%etylaxetat) và sau đó bằng HPLC pha đảo [ban đầu 5% axetonitril–nước (chứa TFA 0,05% thể tích/thể tích), nâng lên đến nước 5% (chứa 0,05% TFA thể tích/thể tích)–axetonitril] để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,31–8,25 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80–7,72 (m, 1H), 7,71–7,61 (m, 2H), 7,59–7,47 (m, 4H), 7,39–7,29 (m, 4H), 7,27–7,19 (m, 1H), 6,46–6,40 (m, 1H), 4,76–4,62 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (t, $J = 16,3$ Hz, 1H), 3,17–3,00 (m, 1H), 2,83–2,71 (m, 1H), 2,66–2,53 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,75–1,29 (m, 4H), MS (ESI): trọng lượng được tính. $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 580,2; m/z thu được 581,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Raxemat này được tách ra bằng HPLC không đối xứng (Cột AD Chiralpak, 250g, 50mm x 21 cm, dung môi rửa giải ethanol, 80mL/phút, bước sóng 240nm) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 83B: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,29 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,87–7,82 (m, 1H), 7,79–7,72 (m, 1H), 7,71–7,61 (m, 2H), 7,59–7,48 (m, 4H), 7,38–7,29 (m, 4H), 7,26–7,18 (m, 1H), 6,46–6,39 (m, 1H), 4,75–4,61 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 16,2$ Hz, 1H), 3,14–3,00 (m, 1H), 2,82–2,69 (m, 1H), 2,64–2,51 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,76–1,20 (m, 4H),; MS (ESI): trọng lượng được tính. $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 580,2; m/z thu được 581,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 83C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,29 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,79–7,72 (m, 1H), 7,71–7,61 (m, 2H), 7,59–7,48 (m, 4H), 7,38–7,29 (m, 4H), 7,26–7,18 (m, 1H), 6,45–6,40 (m, 1H), 4,75–4,60 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,89–3,75 (m, 1H), 3,15–2,98 (m, 1H), 2,82–2,70 (m, 1H), 2,64–2,49 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,75–1,28 (m, 4H); MS (ESI): trọng lượng được tính cho $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 580,2; m/z thu được 581,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

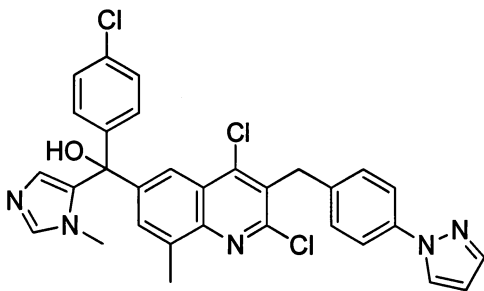
Ví dụ 84

Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-diclo-8-metylquinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-diclo-8-metylquinolin (393mg, 0,880mmol, chất trung gian 19: bước a) và hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (224mg, 0,880mmol, chất trung gian 36: bước c) trong THF khan đã được khử khí(16mL, THF được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 1 giờ) được làm mát đến nhiệt độ -78°C và *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 0,5mL, 0,8mmol) được bổ sung vào trong khoảng thời gian hơn 1,5phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 10 phút và bề đá khô được thay thế bằng bề nước đá. Tiếp tục khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước. EtOAc được bổ sung vào và các lớp được tách ra và hỗn hợp chứa nước được chiết lại bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên MgSO_4 , được lọc, và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh (5% MeOH trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này gần như tinh khiết. MS (ESI) 623,2.

Ví dụ 85: Hợp chất (3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-2,4-diclo-8-metylquinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol

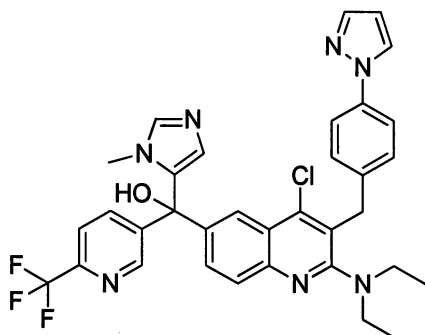


Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-2,4-diclo-8-metylquinolin (393mg, 0,880mmol, chất trung gian 19: bước a) và hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (194mg, 0,880mmol, chất trung gian 1: bước b) trong THF khan đã được khử khí (16mL) được làm mát đến nhiệt độ -

78°C và *n*-BuLi (1,6 M trong hexan, 0,5mL, 0,8mmol) được bổ sung vào trong khoảng thời gian 1,5 phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 10 phút và bể axeton đá khan được thay thế bằng bể nước đá. Tiếp tục khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng hợp chất dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước. EtOAc được bổ sung vào và các lớp được tách ra và hỗn hợp chứa nước được chiết lại bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khan trên MgSO₄, được lọc, và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh (MeOH 5% trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này gần như tinh khiết. MS (ESI) 588,2.

Ví dụ 86

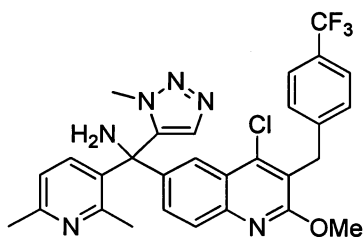
Hợp chất 3-(4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(diethylamino)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol



Bình đáy tròn được nạp hợp chất 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-bromo-4-clo-N,N-diethylquinolin-2-amin (380mg, 0,809mmol, chất trung gian 46) và hợp chất (1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (206mg, 0,809mmol, chất trung gian 36, bước c) và được hút chân không và nạp lại bằng khí argon. THF (13,5mL) được bổ sung vào, và dung dịch được làm mát trong bể axeton đá khan trong khoảng thời gian 10 phút. *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 0,506mL, 0,809mmol), được bổ sung từng giọt vào bằng ống tiêm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 30 phút, sau đó trong bể nước đá trong khoảng thời gian 30 phút. Phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (3 lần). Pha hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 50-100% EtOAc-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng.

Ví dụ 87A

Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimetylpyridin-3-yl)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanamin

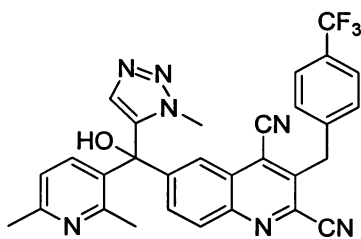


Hỗn hợp bao gồm hợp chất (S)-(4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimetylpyridin-3-yl)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metylaxetat (646mg, 1,06mmol, chất trung gian 55) và amoniac trong MeOH (3,3mL, 23mmol, 7,0 M) trong ống áp suất bịt kín được gia nhiệt tại nhiệt độ 65°C trong khoảng thời gian 18 giờ, và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (40g cột silicagel, EtOAc 50-100% trong heptan, và MeOH 5-10% trong CH₂Cl₂) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Tinh chế bằng HPLC không đối xứng (Chiralcel OD, 100% MeOH) tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Ví dụ 87B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS *m/e* 567,2 (M+H) và Ví dụ 87C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8,02 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS *m/e* 567,2 (M+H).

Ví dụ 88A

Hợp chất 6-((2,6-Dimetylpyridin-3-yl)(hydroxy)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-2,4-dicacbonitril



Ổng áp suất chứa hợp chất (2,4-diclo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(2,6-dimetylpyridin-3-yl)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (900mg, 1,57mmol, chất trung gian 56), Pd_2dba_3 (145mg, 0,160mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triiisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-Phos, 75mg, 0,16mmol), kẽm xyanua (98mg, 0,83mmol), và bột kẽm nano (18mg, 0,28mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (11mL) được làm sạch bằng nitơ trong khoảng thời gian 8 phút, và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 94°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được để mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần dịch lọc được cô đặc trong chân không, EtOAc và dung dịch NH_4Cl (chứa nước) bão hòa được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Cặn được lọc bằng HPLC pha đảo (nước/axetonitril/TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này là muối TFA. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,37 - 8,40 (m, 1H), 8,31 (d, $J = 9,09$ Hz, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); MS m/e 554,2 (M+H).

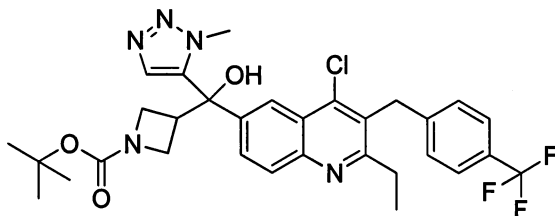
Muối TFA ở trên được hòa tan trong diclometan và được rửa với dung dịch NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa. Lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, cô đặc, và được tinh chế bằng HPLC không đối xứng (cột Chiralpak OD-H, heptan 80%/20% EtOH) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Ví dụ 88B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 9,09$ Hz, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 3H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,17 (br. s., 1H), 4,67 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); MS m/e 554,1 (M+H) và Ví dụ 88C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 3H), 7,52 - 7,57 (m, 2H),

6,97 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,96 (br. s., 1H), 4,67 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); MS m/e 554,1 ($M+H$).

Ví dụ 89

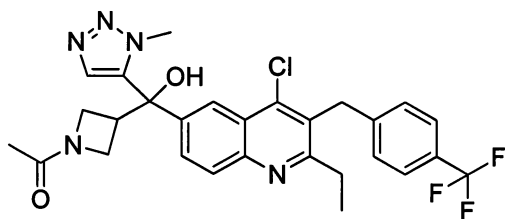
Hợp chất *tert*-Butyl 3-((4-clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa hợp chất *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 0,746mL, 1,87mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch đang khuấy của hợp chất 6-bromo-4-clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (0,800g, 1,87mmol, chất trung gian 58: bước c) trong THF khan (18mL) ở nhiệt độ -78°C . Sau 5 phút, dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 3-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat (0,604 g, 2,27mmol, chất trung gian 59: bước b) trong THF khan (5mL) được bổ sung từng giọt vào bằng ống tiêm. Sau 5 phút, bình được loại bỏ ra khỏi bể làm mát và được để ấm. Sau 5 phút, bình được đặt vào trong bể nước đá. Sau 20 phút, nước (20mL) và etylaxetat (100mL) được bổ sung vào. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan bằng hợp chất natri sulfat và dung dịch đã được làm khan được lọc. Celit (5g) được bổ sung vào phần dịch lọc và các dung môi được loại bỏ bằng cách cất quay để tạo ra bột chảy tự do. Bột này được nạp lên trên cột silicagel. Sự rửa giải ban đầu với dung môi rửa giải etylaxetat 30%-hexan, nâng lên 80% etylaxetat- hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 - 1,28 (m, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 1H); MS (ESI): trọng lượng được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3$, 615,2; m/z thu được 616,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90A

Hợp chất 1-(3-((4-Clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-yl)etanon



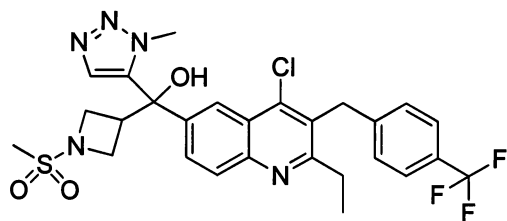
Axit trifloaxetic (0,442mL, 5,78mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch đang khuấy được làm mát bằng đá chứa hợp chất tert-butyl 3-((4-clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat (0,356 g, 0,578mmol, Ví dụ 89) trong diclometan (2,9mL). Sau 20 phút, bình được loại bỏ khỏi bể làm mát và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, diclometan (15mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (10mL) được bổ sung vào theo trình tự. Hỗn hợp hai pha được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp được phân chia giữa nước (10mL) và diclometan (10mL). Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan bằng hợp chất natri sulfat. Dung dịch đã được làm khan được lọc và phần dịch lọc được cô đặc thu được cặn dầu. Cặn được hòa tan trong diclometan (5,8mL). Trietylamin (0,401mL, 2,89mmol) và anhydrit axetic (0,218mL, 2,31mmol) lần lượt được bổ sung vào và dung dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ 46°C. Sau 2 giờ, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Diclometan (50mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan trên natri sulfat và dung dịch đã được làm khan được lọc. Celit (4g) được bổ sung vào phần dịch lọc và các dung môi được loại bỏ bằng cách cất quay để tạo rabinet chảy tự do. Bột được tải lên trên cột silicagel. Sự rửa giải ban đầu với diclometan, nâng lên 10% metanol-diclometan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, hỗn hợp 3:1 của các đồng phân quay amit, * chỉ đồng phân quay phụ) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,39* (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 3H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,48* (s, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 2H), 4,43 – 4,36* (m, 1H), 4,36 – 4,31* (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,81 – 3,62 (m, 4H), 3,61 – 3,46 (m,

1H), 2,97 – 2,90 (m, 2H), 1,81* (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 3H); MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{28}H_{27}ClF_3N_5O_2$, 557,2; m/z thu được 558,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất 1-(3-((4-clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-yl)etanon được lọc bằng SFC không đối xứng [cột Chiracel OD-H, 5 μ m, 250mm x 20mm, pha di động: cacbon dioxit 60%, etanol 40% (chứa diisopropylamin 0,3%)] để thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 90B: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, hỗn hợp 1,5:1 của các chất đồng phân quay amit, * chỉ chất đồng phân quay phụ) δ ppm 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,37* (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,51* (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,18* (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,22* (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,48* (s, 2H), 4,42 - 4,35* (m, 1H), 4,34 - 4,28* (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 3H), 4,04 - 3,98* (m, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 4H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,76* (s, 3H), 1,34 - 1,26 (m, 3H); MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{28}H_{27}ClF_3N_5O_2$, 557,2; m/z thu được 558,2 $[M+H]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 90C: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, hỗn hợp 1,5:1 của các chất đồng phân quay amit, * chỉ chất đồng phân quay phụ) δ ppm 8,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,38* (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,51* (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18* (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,51* (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,48* (s, 2H), 4,41 - 4,36* (m, 1H), 4,35 - 4,31* (m, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 3H), 4,04 - 3,99* (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 4H), 3,62 - 3,56* (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,93 (p biểu kiến, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,75* (s, 3H), 1,33 - 1,27 (m, 3H); MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{28}H_{27}ClF_3N_5O_2$, 557,2; m/z thu được 558,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91A

Hợp chất (4-Clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)metanol



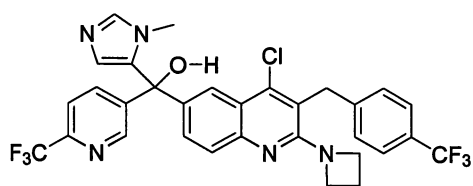
Axit trifloaxetic (0,511mL, 6,67mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch đang khuấy được làm mát bằng đá chứa hợp chất tert-butyl 3-((4-clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat (0,411 g, 0,667mmol, Ví dụ 89) trong diclometan (3,3mL). Sau 20 phút, bình được loại bỏ ra khỏi bể làm mát và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, diclometan (15mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (10mL) lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp được phân chia giữa nước (10mL) và diclometan (10mL). Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khan bằng hợp chất natri sulfat. Dung dịch đã được làm khan được lọc và phần dịch lọc được cô đặc thu được chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn được hòa tan trong diclometan khan (6,1mL). Dung dịch thu được được làm mát trong bể nước đá. Trietylamin (0,257mL, 1,85mmol) và metansulfonyl clorua (0,072mL, 0,924mmol) lần lượt được bổ sung vào. Sau 25 phút, diclometan (50mL) và nước (25mL) được bổ sung vào. Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng diclometan (15mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và dung dịch được kết hợp được làm khan bằng hợp chất natri sulfat. Dung dịch đã được làm khan được lọc. Celit (5g) được bổ sung vào. Phần dịch lọc và các dung môi được loại bỏ bằng cách cất quay để tạo ra bột chảy tự do. Bột được tải lên trên cột silicagel. Rửa giải ban đầu với diclometan, sau đó nâng lên 7% metanol-diclometan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này không tinh khiết. Sự tinh chế thêm bằng rp-HPLC (H₂O/axetonitril/TFA), tiếp theo bằng sự phân chia giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước để trung hòa muối amoni bất kỳ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,63 – 3,51

(m, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 5H), 1,35 – 1,27 (m, 3H); MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$, 593,1; m/z thu được 594,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất (4-Clo-2-etyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)metanol được tinh chế bằng SFC không đối xứng (cột Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 20mm, pha di động: cacbon dioxid 75%, isopropanol 25%) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 91B: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 - 3,54 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,34 - 1,28 (m, 3H); MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$, 593,1; m/z thu được 594,0 $[M+H]^+$ và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 91C: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,69 - 3,55 (m, 3H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,33 - 1,28 (m, 3H); MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$, 593,1; m/z thu được 594,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92A

Hợp chất (2-(Azetidin-1-yl)-4-clo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol



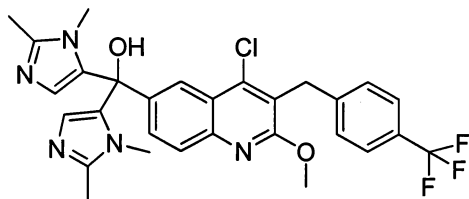
Hợp chất (2,4-diclo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (2,50g, 4,09mmol, chất trung gian 60), azetidin (0,83mL, 12,3mmol) và dimetylformamit (30mL) được bổ sung vào ống bít kín 75mL. Bình phản ứng được bít kín và được gia nhiệt trong bể dầu 100°C. Sau khi gia nhiệt qua đêm, bình được làm mát và hỗn hợp trong bình được chuyển sang phễu tách với việc pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch nước bão hòa amoni clorua và nước được khử ion. Pha hữu cơ được

tách ra, làm khan trên magiesulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Sắc ký trên silicagel (diclometan tăng đến 10% ((amoniac 2M trong metanol) trong diclometan)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{31}H_{24}ClF_6N_5O$, 631,16; m/z thu được 632,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, Cloform-d) δ 8,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 2H).

Raxemic (2-(azetidin-1-yl)-4-clo-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được tinh chế qua SFC không đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H5 μ m 250x20mm, Pha di động: 60%CO₂, 40%hỗn hợp của MeOH/iPrOH 50/50 thể tích/thể tích) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh: Ví dụ 92B: MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{31}H_{24}ClF_6N_5O$, 631,16; m/z thu được 632,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 8,79 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,24 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H), và Ví dụ 92C: MS (ESI): trọng lượng được tính cho $C_{31}H_{24}ClF_6N_5O$, 631,16; m/z thu được 632,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 8,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,24 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H).

Ví dụ 93

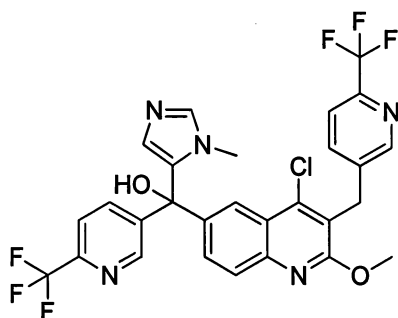
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)metanol



n-BuLi (2,66 M trong hexan, 0,963mL, 2,56mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù được khuấy chứa 5-bromo-1,2-dimetyl-1*H*-imidazol (470mg, 2,68mmol) trong THF (7mL) ở nhiệt độ ~-70 °C trong môi trường khí argon. Sau khi khuấy thêm trong khoảng thời gian 7 phút, huyền phù đặc được xử lý từng giọt trong khoảng thời gian hơn 5 phút bằng dung dịch chứa hợp chất metyl 4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-carboxylat (500mg, 1,22mmol, Chất trung gian 64) trong THF (6mL). Phản ứng được khuấy trong bể đá khô/axeton trong khoảng thời gian thêm 10 phút, sau đó được loại bỏ khỏi bể lạnh và được khuấy trong khoảng thời gian 6 phút, sau đó được khuấy trong bể đá trong khoảng thời gian 2 phút, sau đó được làm dừng phản ứng bằng 5M NH₄Cl (0,77mL, 3,85mmol) để thu được dung dịch màu vàng. Phản ứng được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silic oxit (MeOH 0-10%/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 1,97 Hz 1H), 7,68 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 3H), 6,19 (s, 2H), 4,90 (br s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,41 (s, 6H), 2,30 (s, 6H); MS *m/e* 570,2 (M+H).

Ví dụ 94A

Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol



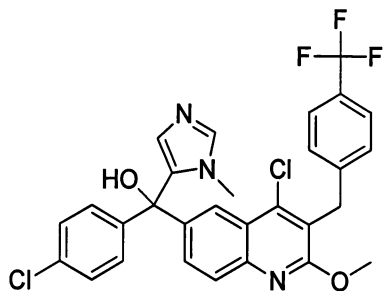
Dung dịch chứa hợp chất *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 2,75mL, 6,88mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinolon (3,00g, 6,95mmol, Chất trung gian 65: bước c) trong THF khan (35mL) trong bể đá-axeton khô. Sau 1,5phút, dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon (1,69g, 6,61mmol, Chất trung gian 36: bước c) trong THF khan (25mL)

được bổ sung từng giọt vào bằng ống tiêm. Thêm 10mL THF được sử dụng để hoàn thành việc bổ sung định lượng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 7 phút trong bể đá -axeton khô, sau đó được đặt trong bể đá-nước. Sau 10 phút, bể đá-nước được loại bỏ và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được làm nguội bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và hỗn hợp được phân chia giữa nước và DCM. Các lớp được tách ra và pha nước được chiết thêm bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-5% MeOH-DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,17 – 7,15 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). MS m/e 608,0 (M+H).

Ví dụ 94A được tinh chế bằng SFC không đối xứng (ChiralPak AD, 75:25 $\text{CO}_2/\text{etanol}$) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất là Ví dụ 94B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,72 – 8,70 (m, 1H), 8,17 – 8,15 (m, 1H), 7,91 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). MS m/e 608,1 (M+H) và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là Ví dụ 94C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,91 – 7,88 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,77 – 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). MS m/e 608,1 (M+H).

Ví dụ 95

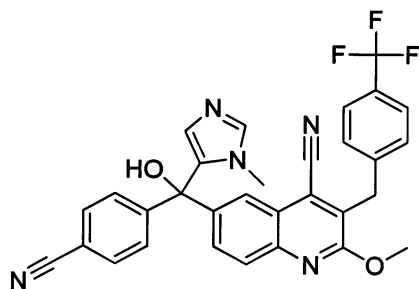
Hợp chất (4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất n-BuLi (2,5 M trong hexan, 4,6mL, 11,5mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm vào dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin (5,0 g, 11,6mmol, Chất trung gian 47: bước d) trong THF khan (58mL) trong bể đá-axeton khô. Sau 1 phút, dung dịch chứa hợp chất (4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanon (2,6g, 11,6mmol, Chất trung gian 1: bước b) trong THF khan (58mL) được bổ sung từng giọt qua ống tiêm vào. Thêm 10mL THF được sử dụng để hoàn thành sự bổ sung định lượng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút trong bể đá-axeton khô sau đó được đặt trong bể đá-nước. Sau 10 phút, bể đá-nước được loại bỏ và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được làm nguội bằng hợp chất dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và hỗn hợp được phân chia giữa nước và DCM. Các lớp được tách ra và pha nước được chiết thêm bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-3% MeOH-DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 4H), 7,23 - 7,21 (m, 1H), 6,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,33 (s, 3H). MS m/e 572,0 ($M+H$).

Ví dụ 96

Hợp chất 6-((4-xyanophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-4-cacbonitril



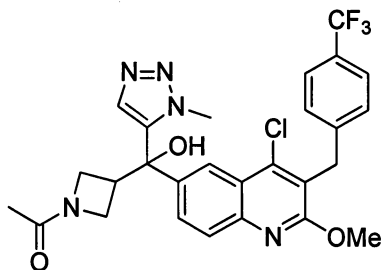
Hợp chất (4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(4-clophenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanol(2,8 g, 4,9mmol, Ví dụ 95), kẽm xyanua (1,7 g, 9,9mmol), bụi kẽm (82,6mg, 1,3mmol), X-Phos (457,8mg, 1,0mmol), và Pd₂(dba)₃ (457mg, 0,5mmol) được cho vào bình đáy tròn. Bình được hút chân không và được nạp lại với nitơ. Dimetylaxetamit (34mL) được phun argon và được bổ sung vào hỗn hợp. Argon được sục vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian 1 phút, sau đó bình được bịt kín và được đặt dưới áp suất nitơ dương. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp được để mát đến nhiệt độ môi trường, được lọc qua Celit®, và được rửa với DCM dư. Phần dịch lọc được rửa với natri bicacbonat bão hòa trong nước, các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan (Na₂SO₄), được lọc, và được cô đặc đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, MeOH 0-5% -DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 4H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,18 - 7,16 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). MS m/e 554,2 (M+H).

Ví dụ 96A được tinh chế bằng SFC không đối xứng (ChiralPak IC, 60:40 CO₂/isopropanol (isopropylamin 0,3%)) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất trong Ví dụ 96B: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 4H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). MS m/e 554,2 (M+H) và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai trong Ví dụ 96C: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 4H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,24 (d,

$J = 1,3$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). MS m/e 554,2 (M+H).

Ví dụ 97A

Hợp chất 1-(3-((4-Clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(hydroxy))(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)azetidin-1-yl)etanon



Diclometan (8mL) được bổ sung vào bình chứa azetidin-3-yl(4-clo-2-metoxi-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (140mg, 0,27mmol, Chất trung gian 66: bước d), tạo ra huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Et₃N (0,13mL, 0,9mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là anhydrit axetic (0,3mL, 0,32mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 4 giờ, thêm Et₃N (200 μ L) được bổ sung vào cùng với axetylclorua (25 μ L) và huyền phù được gia nhiệt đến nhiệt độ 35°C trong khoảng thời gian 18 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 1N (2mL) và nước (5mL). Phần chứa nước được chiết bằng diclometan (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên MgSO₄, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tách sắc ký trên silicagel(MeOH 5% -diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (88mg) là chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN, raxemat) δ 8,25 (dd, $J = 14,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 5,17 (s, 5H), 5,06 (s, 0,5H), 4,43 - 4,28 (m, 3H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 4H), 3,93 (dd, $J = 9,9, 6,0$ Hz, 1H), 3,82 (dd, $J = 9,1, 5,6$ Hz, 1H), 3,72 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 5H). MS (ESI) 560,1 [M+H]⁺.

Nguyên liệu racemic được phân giải bằng cách sử dụng SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 μ m 250 x 20mm), Pha di động: CO₂ 70%, MeOH 30% (iPrNH₂ 0,3%), thu được Ví dụ 97B: chất đồng phân đối ảnh thứ nhất được rửa giải và Ví dụ 97C: chất đồng phân đối ảnh thứ hai được rửa giải.

Dữ liệu sinh học in vitro

Thử nghiệm ThermoFluor®

ThermoFluor® là thử nghiệm trên cơ sở huỳnh quang, thử nghiệm này đánh giá ái lực liên kết phối tử bằng cách đánh giá tác động của một phối tử đến độ ổn định nhiệt của protein (Pantoliano, M.W., Petrella, E.C., Kwasnoski, J.D., Lobanov, V.S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B.A., Lane, P., and Salemme, F.R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40, and Matulis, D., Kranz, J.K., Salemme, F.R., and Todd, M.J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry with ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258-66). Phương pháp này có thể áp dụng cho rất nhiều hệ, và nghiêm ngặt trong việc diễn dịch lý thuyết thông qua việc định lượng các hằng số liên kết cân bằng (K_D).

Trong thử nghiệm ThermoFluor® mà ở đó tính ổn định protein được theo dõi khi nhiệt độ tăng đều, phối tử liên kết sự cân bằng làm cho điểm giữa của quá trình chuyển tiếp trải ra (T_m) xảy ra ở nhiệt độ cao hơn. Sự dịch chuyển về điểm nóng chảy được mô tả là ΔT_m tỷ lệ với nồng độ và ái lực của phối tử. Tính hiệu nghiệm của hợp chất có thể được so sánh là thứ tự sắp xếp của các giá trị ΔT_m ở nồng độ hợp chất đơn hoặc dưới dạng các giá trị K_D , được đánh giá từ các đường cong đáp ứng nồng độ.

Sản phẩm thiết kế thử nghiệm ROR γ t ThermoFluor®

Đối với sản phẩm thiết kế ROR γ t được sử dụng trong thử nghiệm ThermoFluor®, việc đánh số thứ tự cho các trình tự nucleotit dựa vào trình tự tham chiếu cho ROR γ t ở người, biến thể phiên mã 2, số truy cập NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID số:1). Các nucleotit 850-1635 (SEQ ID số:2) mã hóa miền liên kết phối tử ROR γ t ở người kiểu đại (ROR γ t LBD) được tách dòng thành vector pHis1, vector biểu hiện pET *E. coli* được chuyển hóa (Accelagen, San Diego), chứa His-tag chuỗi N trong khung và vị trí phân tách TurboTEV proteaza (ENLYFQG, SEQ ID số:3) ở phía trước trình tự chèn đã được tách dòng. Trình tự axit amin cho sản phẩm thiết kế ROR γ t được sử dụng trong thử nghiệm ThermoFluor được thể hiện là SEQ ID số:4.

Các thử nghiệm ThermoFluor® được tiến hành bằng cách sử dụng các thiết bị của Janssen Research và Discovery, L.L.C. thông qua sự tiếp nhận của 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. 1,8-ANS (Invitrogen) được sử dụng làm thuốc

nhuộm huỳnh quang. Protein và các dung dịch chứa hợp chất được phân phối vào trong các vi đĩa PCR polypropylene có 384 giếng màu đen (Abgene) và được phủ bằng dầu silicon (1 μ L, Fluka, loại DC 200) để ngăn ngừa sự bay hơi.

Các đĩa thử nghiệm có mã vạch được tải lên bằng rô-bốt lên trên khối nhiệt loại PCR được kiểm soát ổn định nhiệt và sau đó được gia nhiệt với tốc độ tăng thông thường 1°C/phút đối với tất cả các thử nghiệm. Huỳnh quang được đo bằng cách chiếu liên tục ánh sáng UV (Hamamatsu LC6) được cấp qua sợi quang và được lọc qua bộ lọc thông dải (380-400 nm; >6 OD cutoff). Sự phát huỳnh quang của đĩa 384 giếng được phát hiện bằng cách đo cường độ ánh sáng với camera CCD (Sensys, Roper Scientific) được lọc để phát hiện 500 ± 25 nm, thu được các kết quả đọc đồng thời và độc lập của tất cả 384 giếng. Các ảnh được thu thập tại mỗi nhiệt độ, và tổng mật độ điểm ảnh trong một khu vực nhất định của đĩa thử nghiệm được ghi lại theo nhiệt độ. Các giếng tham chiếu chứa POP γ t không có các hợp chất, và các điều kiện thử nghiệm như sau:

0,065mg/mL ROR γ t
 60 μ M 1,8-ANS
 100 mM Hepes, pH 7,0
 10 mM NaCl
 2,5 mM GSH
 0,002% Tween-20

Các hợp chất dự kiến được sắp xếp trong đĩa cái được định liều lượng trước (Greiner Bio-one) trong đó các hợp chất lần lượt được pha loãng trong DMSO 100% với tỷ lệ 1:2 từ nồng độ cao 10 mM lên trên 12 cột trong các dãy (cột 12 là giếng tham chiếu chứa DMSO, không chứa hợp chất). Các hợp chất được phân phối bằng rô-bốt trực tiếp vào các đĩa thử nghiệm (1x = 46 nL) sử dụng dụng cụ xử lý chất lỏng mao dẫn Hummingbird (Digilab). Sau khi phân phối hợp chất, protein và thuốc nhuộm trong đệm được bổ sung vào để đạt được thể tích thử nghiệm cuối cùng là 3 μ L, tiếp theo là bổ sung 1 μ L dầu silicon.

Ái lực liên kết được đánh giá như đã được mô tả trên đây (Matulis, D., Kranz, J.K., Salemme, F.R., và Todd, M.J. (2005) Thermodynamic stability of cacbonic anhydrase: measurements of binding affinityandstoichiometry with

ThermoFluor®. *Biochemistry* 44, 5258-66) sử dụng các thông số nhiệt động học sau đây của quá trình duỗi của protein:

ROR γ t tham chiếu T_m : 47,8 °C

$\Delta H_{(T_m)} = 115$ kcal/mol

$\Delta C_{p(T_m)} = 3$ kcal/mol

Dữ liệu sinh học trên cơ sở tế bào

Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t

Thử nghiệm gen thông báo được sử dụng để kiểm tra hoạt tính chức năng của các hợp chất điều biến ROR γ t đối với quá trình hoạt hóa phiên mã được điều khiển bởi LBD ROR γ t. Các tế bào được sử dụng trong thử nghiệm được đồng chuyển nạp với hai sản phẩm thiết kế. Sản phẩm thiết kế thứ nhất, pBIND-ROR γ t LBD, chứa ROR γ t LBD ở người kiểu dại được ngưng tụ với miền liên kết ADN của protein GAL4. Sản phẩm thiết kế thứ hai, pGL4,31 (Promega Cat số C935A), chứa nhiều thành phần ADN đáp ứng GAL4 ngược dòng của firefly luciferaza. Để tạo ra sự điều khiển gốc, các tế bào được đồng chuyển nạp tương tự với hai sản phẩm thiết kế, nhưng trong sản phẩm thiết kế thứ nhất môtip axit amino AF2 trong ROR γ t LBD được thay đổi từ LYKELF (SEQ ID số:5) thành LFKELF (SEQ ID số:6). Quá trình đột biến AF2 đã cho thấy là ngăn ngừa yếu tố đồng kích hoạt liên kết với ROR γ t LBD, do đó ngăn quá trình phiên mã của firefly luciferaza. Sản phẩm thiết kế đột biến được gọi là pBIND-ROR γ t-AF2.

Đối với sản phẩm thiết kế ROR γ t được sử dụng trong Thử nghiệm gen thông báo, việc đánh số thứ tự của các trình tự nucleotit còn dựa vào trình tự tham chiếu đối với ROR γ t ở người, biến thể phiên mã 2, số truy cập NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID số:1). Đối với sản phẩm thiết kế ROR γ t ở người kiểu dại, pBIND-ROR γ t LBD, các nucleotit 850-1635 (SEQ ID số:2) mã hóa cho ROR γ t LBD ở người kiểu dại được tách dòng thành các vị trí EcoRI và NotI trong vector pBIND (Promega cat. Số E245A). Vector pBIND chứa miền liên kết ADN GAL4 (GAL4 DBD) và gen renilla luciferaza dưới sự kiểm soát của gen khởi đầu SV40. Sự biểu hiện renilla luciferaza đóng vai trò kiểm soát hiệu quả chuyển nạp và khả năng sống của tế bào. Để kiểm soát nền, sản phẩm thiết kế, pBIND-ROR γ t-AF2, miền AF2 của ROR γ t LBD được

gây đột biến bằng cách sử dụng Quik Change II Site Directed Mutagenesis System (Stratagene Cat. Số. 200519). Sự mã hóa trình tự nucleotit đối với trình tự ROR γ t LBD với miền AF2 được gây đột biến được thể hiện là SEQ ID số:7. Các trình tự axit amin đối với ROR γ t LBD và ROR γ t LBD kiểu đại với miền AF2 được gây đột biến lần lượt được thể hiện là SEQ ID số:8 và SEQ ID số:9.

Thử nghiệm gen thông báo được thực hiện bằng cách chuyển nạp tạm thời các tế bào HEK293T với 5 μ g pBIND-ROR γ t LBD hoặc pBIND-ROR γ t LBD-AF2 và 5 μ g pGL4,31 (Promega Cat số C935A) sử dụng Fugene 6 (Invitrogen Cat số E2691) ở tỷ lệ 1:6 của ADN: Fugene 6 trong bình T-75 trong đó các tế bào nhập dòng 80%. Hai mươi giờ sau khi chuyển nạp khối, các tế bào được gieo vào các đĩa 96 giếng với mật độ 50.000 tế bào/giếng trong DMEM không chứa phenol đỏ chứa Lipid Reduced FCS5% và Pen/Strep. Sáu giờ sau khi cấy, các tế bào được xử lý bằng hợp chất trong 24 giờ. Môi trường được loại bỏ và các tế bào được dung giải bằng 50 μ L đệm dung giải 1x Glo (Promega). Chất phản ứng Dual Glo Luciferaza (50 μ L/giếng) sau đó được bổ sung vào và sự phát huỳnh quang firefly luciferaza được đọc trên Envision sau 10 phút ủ. Cuối cùng, chất phản ứng Stop và Glo (50 μ L/giếng) được bổ sung vào và sự phát huỳnh quang renilla luciferaza được đọc trên Envision sau 10 phút ủ. Để tính tác dụng của các hợp chất đối với hoạt tính ROR γ t, tỷ lệ firefly luciferaza và renilla luciferaza được xác định và được vẽ đồ thị trong mối quan hệ với nồng độ của hợp chất. Các hợp chất cơ chủ vận làm tăng sự biểu hiện luciferaza được kích hoạt ROR γ t, và chất đối kháng hoặc hợp chất cơ chủ vận nghịch đảo làm giảm sự biểu hiện luciferaza.

Thử nghiệm Th17 ở người

Thử nghiệm Th17 đánh giá tác dụng của các hợp chất điều biến ROR γ t đối với quá trình sản xuất IL-17 bởi các tế bào CD4 T trong điều kiện có lợi cho sự biệt hóa Th17.

Tổng tế bào CD4⁺ T được phân lập từ các tế bào đơn nhân máu ngoại biên (PBMC) của người cho khỏe mạnh sử dụng kit phân lập tế bào CD4⁺ T II, theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Miltenyi Biotec). Các tế bào được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI-1640 được bổ sung huyết thanh thai bò 10%, penixillin, streptomycin, glutamat, và β -mercaptoetanol và được bổ sung vào các đĩa 96 giếng ở

mật độ $1,5 \times 10^5$ trên mỗi $100 \mu\text{L}$ trên mỗi giếng. $50 \mu\text{L}$ hợp chất ở các nồng độ được chuẩn độ trong được bổ sung vào mỗi giếng ở nồng độ DMSO cuối cùng là 0,2%. Các tế bào được ủ trong khoảng thời gian 1 giờ, sau đó $50 \mu\text{L}$ môi trường biệt hóa tế bào Th17 được bổ sung vào mỗi giếng. Các nồng độ cuối cùng của các kháng thể và các xytokin (R&D Systems) trong môi trường biệt hóa là: $3 \times 10^6/\text{mL}$ hạt kháng CD3/CD28 (được điều chế sử dụng kit kích hoạt/mở rộng tế bào T ở người, Miltenyi Biotec), chất kháng IL4 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$, chất kháng IFN γ $10 \mu\text{g}/\text{mL}$, IL1 β $10 \text{ng}/\text{mL}$, IL23 $10 \text{ng}/\text{mL}$, IL6 $50 \text{ng}/\text{mL}$, TGF β $3 \text{ng}/\text{mL}$ và IL2 $20 \text{U}/\text{mL}$. Các tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C và CO_2 5% trong khoảng thời gian 3 ngày. Chất nổi trên bề mặt được thu gom lại và IL-17 tích tụ trong canh trường được đo bằng cách sử dụng hướng dẫn của nhà sản xuất MULTI-SPOT® Cytokine Plate dưới đây (Meso Scale Discovery). Đã được đọc bằng cách sử dụng Sector Imager 6000, và nồng độ IL-17 được ngoại suy từ đường cong chuẩn. IC $_{50}$ được xác định bằng GraphPad.

Bảng 1

Số ví dụ	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC $_{50}$ μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μM	Thử nghiệm Th17 ở người, IC $_{50}$ μM
1	0,018	0,35	72	0,59
2	0,017	0,05	70	ND
3	0,032	>6	30	ND
4	0,0077	~6	46	ND
5	0,011	0,057	117	0,066
6	0,015	~2	96	ND
7	0,04	>6	32	ND
8	0,043	0,068	103	0,079

Bảng1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μ M	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μ M
9	0,00083	0,0065	85	0,085
10	0,099	2,3	77	ND
11	0,075	0,16	104	0,3
12	0,016	~7	77	ND
13	0,031	~1	70	ND
14	0,091	0,56	74	ND
15	0,0043	0,013	104	0,024
16	0,0066	0,038	104	0,054
17	0,31	0,38	96	1,2
18	0,0045	>6	41	ND
19	0,0027	6,6	57	ND
20A	0,0038	0,026	101	0,015
20B	0,0014	0,047	100	0,039
20C	0,0053	0,06	102	0,069
21	0,0061	0,036	103	ND
22	0,0028	0,091	96	0,016
23	0,004	0,014	95	0,15
24	0,75	>6	35	ND
25	0,44	0,33	87	0,38
26	0,22	0,48	85	ND
27	0,085	0,29	97	0,3

Bảng1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μM	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μM
28A	0,053	0,18	100	0,2
28B	1,6	1,1	90	ND
28C	0,0058	0,087	97	0,066
29A	0,0048	0,091	96	ND
29B	0,093	0,13	102	0,19
29C	0,0049	0,081	97	0,09
30	0,0022	0,025	98	0,063
31	0,064	0,19	103	0,28
32	0,033	0,11	103	1,8
33A	0,043	0,19	101	0,14
33B	0,81	0,67, ~4	87	ND
33C	0,02	0,073	99	0,067
34	0,25	0,46	101	1,8
35A	0,008	0,16	97	0,3
35B	0,07	0,17	99	0,074
35C	0,005	0,089	97	0,051
36A	0,04	0,18	98	0,1
36B	0,4	0,74	62	ND
36C	0,011	0,1	101	0,066
37A	0,0078	0,028	100	0,12
37B	0,044	0,16	99	0,11

Bảng 1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μM	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μM
37C	0,0035	0,11	102	0,15
38	0,0039	~0,007	93	ND
39	0,021	0,057	97	ND
40	0,02	0,31	90	0,25
41	0,029	0,12	107	0,2
42	0,36	0,18	96	ND
43	0,049	0,059	112	0,089
44	0,015	0,057	96	0,082
45	0,068	0,13	103	0,1
46	0,022	0,052	89	ND
47	0,14	0,17	102	0,18
48	0,01	0,058	100	0,04
49	0,33	1,8	77	ND
50	0,32	>6	71	ND
51	1,1	1,9	98	ND
52	1,9	>6	34	ND
53	0,037	0,046	101	ND
54A	ND	ND	ND	ND
54B	0,84	2	86	ND
54C	0,023	0,098	93	0,057
55A	7,6	1,7	94	ND

Bảng 1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μ M	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μ M
55B	>81	2,4	85	ND
55C	3,5	3,2	92	ND
56	0,00029	0,012	102	ND
57	0,0084	0,057	100	ND
58A	ND	ND	ND	ND
58B	0,014	0,055	103	0,1
58C	0,27	0,66	109	ND
59A	ND	ND	ND	ND
59B	0,0044	0,14	106	0,098
59C	0,22	0,57	108	ND
60A	0,018	0,069	102	ND
60B	0,033	0,059	107	0,17
60C	0,02	0,046	100	0,16
61	0,005	0,0066, <0,002	91	0,0042
62A	0,0095	0,098	97	ND
62B	0,033	0,13	99	0,1
62C	0,0015	0,12	102	0,064
63A	0,037	0,11	90	ND
63B	0,35	0,77	88	ND
63C	0,0062	0,14	94	0,038
64A	0,063	0,033	99	ND

Bảng 1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μM	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μM
64B	0,45	0,56	101	ND
64C	0,016	0,096, ~0,5	94	0,086
65A	ND	ND	ND	ND
65B	0,14	0,13	101	0,22
65C	0,0042	0,046	100	0,045
66A	ND	ND	ND	ND
66B	0,27	0,42	95	1,1
66C	0,0079	0,029	101	0,04
67A	0,018	0,044	115	ND
67B	0,0063	0,035	101	0,01
67C	0,057	0,12	101	0,1
68A	0,0083	0,21	99	ND
68B	0,0021	~0,05	96	0,01
68C	0,03	0,21	100	0,2
69	0,05	0,17	103	ND
70A	ND	ND	ND	ND
70B	1,1	1	101	ND
70C	16	1,6	85	ND
71A	ND	0,11	97	ND
71B	0,0016	0,011	105	0,011
71C	0,13	0,26	103	0,3

Bảng 1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μ M	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μ M
72A	ND	ND	ND	ND
72B	0,00071	0,031	99	0,025
72C	0,0071	0,047	100	0,055
73A	ND	ND	ND	ND
73B	0,0045	0,046	97	0,02
73C	0,034	0,31	99	0,13
74A	ND	ND	ND	ND
74B	1,3	0,17	95	0,091
74C	21	0,93	90	ND
75A	ND	ND	ND	ND
75B	8,6	>6	39	ND
75C	0,15	0,18	90	0,14
76A	ND	ND	ND	ND
76B	0,076	0,12	102	ND
76C	0,015	0,045	101	0,033
77A	0,0011	0,032, ~0,008	103	ND
77B	0,32	0,25	98	0,36
77C	0,00014	0,0075, ~0,003	100	0,0021
78A	0,00052	0,011	97	ND
78B	0,12	0,15	94	ND
78C	0,00028	0,0017	99	0,004

Bảng 1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μ M	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μ M
79A	ND	ND	ND	ND
79B	0,057	0,038	99	0,052
79C	0,000024	0,0025	94	0,0015
80A	0,00014	0,011	103	ND
80B	0,00011	0,0030, ~0,004	92	0,05
80C	0,000026	0,0048, ~0,08	93	0,002
81A	0,00012	0,0021	104	ND
81B	0,00005	0,0020, ~0,0002	104	0,0022
81C	0,00012	0,0050, ~0,0001	103	0,002
82	0,00063	0,0066	94	ND
83A	0,012	0,039	104	ND
83B	0,0047	0,024, ~0,07	100	0,016
83C	0,077	0,14	103	0,12
84	ND	ND	ND	ND
85	0,085	0,29	97	0,3
86	ND	ND	ND	ND
87A	ND	ND	ND	ND
87B	2,3	0,85	95	ND
87C	0,0013	0,012	99	0,0045

Bảng 1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μ M	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μ M	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μ M
88A	ND	ND	ND	ND
88B	0,029	0,14	96	ND
88C	0,00004	0,0088	95	0,0028
89	0,00077	0,021	102	ND
90A	0,00044	0,011	98	ND
90B	0,00056	~0,004	98	0,012
90C	0,00032	0,0054	98	0,0061
91A	0,00025	0,0022	100	ND
91B	0,0061	0,029	97	0,022
91C	0,00023	~0,006	102	0,0025
92A	0,0025	0,029	100	ND
92B	0,012	0,1	96	0,034
92C	0,0014	0,017	97	0,0086
93	0,000017	0,16	87	0,01
94A	0,012	0,069	98	ND
94B	0,098	0,21	96	1,9
94C	0,0065	0,16	95	0,048
95	0,018	0,16	99	ND
96A	0,0019	0,0078	99	ND
96B	0,048	0,16	97	0,05
96C	0,0022	0,018	97	0,0045

Bảng 1, tiếp tục

Ví dụ số	Thử nghiệm ThermoFluor®, Kd μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, IC ₅₀ μM	Thử nghiệm gen thông báo ROR γ t, % ức chế @ 6 μM	Thử nghiệm Th17 ở người, IC ₅₀ μM
97A	0,0014	0,0042	100	0,0014
97B	0,0014	0,0059	98	0,0034
97C	0,00064	~0,004	99	0,015

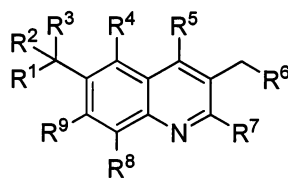
Tất cả các số liệu được thể hiện trong Bảng 1 hoặc là giá trị của một điểm dữ liệu hoặc là giá trị trung bình của nhiều hơn một điểm dữ liệu. Trong trường hợp nếu có nhiều hơn một giá trị được thể hiện trong ô của bảng, các giá trị với dấu hạn định chẳng hạn, ~, > hoặc < được thể hiện ở bên phải của ô bảng có thể không được bao gồm trong phép tính trung bình cho giá trị được thể hiện ở bên trái của ô bảng.

ND – không có dữ liệu

Mặc dù phần mô tả trên đây chỉ dẫn các nguyên tắc của sáng chế với các Ví dụ nhằm mục đích minh họa, nhưng cần hiểu rằng việc thực hành sáng chế sẽ bao gồm tất cả các biến thể thông thường, các điều chỉnh và/hoặc cải biến nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ và các phương án tương đương của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I trong đó:



Công thức I

R^1 là pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, quinazolinyl, xinolinyl, benzothiazolyl, indazolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl hoặc quinolinyl; trong đó pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, quinazolinyl, xinolinyl, benzothiazolyl, indazolyl, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, quinolinyl, và pyrazolyl tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{(1-2)}alkyl$, $C(O)N(C_{(1-2)}alkyl)_2$, $NHC(O)C_{(1-4)}alkyl$, $NHSO_2C_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$, OH , CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)CF_3$, SO_2CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $SO_2NHC_{(1-2)}alkyl$, $SO_2N(C_{(1-2)}alkyl)_2$, $C(O)NHSO_2CH_3$, hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , $C_{(1-2)}alkyl$, SCH_3 , $OC_{(1-2)}alkyl$, CF_3 , $-CN$, và F ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-2)}alkyl$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $C_{(1-2)}alkyl$; và thiadiazolyl và oxadiazolyl tùy ý được thế bằng $C_{(1-2)}alkyl$; và pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrimidinyl, pyridazyl, và pyrazinyl tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)NHC_{(1-2)}alkyl$, $C(O)N(C_{(1-2)}alkyl)_2$, $NHC(O)C_{(1-4)}alkyl$, $NHSO_2C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)CF_3$, SO_2CF_3 , $SO_2NHC_{(1-2)}alkyl$, $SO_2N(C_{(1-2)}alkyl)_2$, $C(O)NHSO_2CH_3$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , F , Cl , và $C_{(1-4)}alkyl$;

R^2 là triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, azetidin-3-yl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-

Boc-azetidin-3-yl, N-acetyl piperidiny, 1-H-piperidiny, N-Boc-piperidiny, N-C₍₁₋₃₎alkyl-piperidiny, thiazolyl, pyridazyl, pyrazinyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, hoặc imidazolyl; trong đó imidazolyl tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₍₁₋₂₎alkyl, SCH₃, OC₍₁₋₂₎alkyl, CF₃, -CN, F, và Cl; và pyridyl, pyridyl-N-oxit, pyrimidinyl, pyridazyl, và pyrazinyl, tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎alkyl, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, hoặc C₍₁₋₂₎alkyl; và triazolyl, thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎alkyl, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, và C₍₁₋₂₎alkyl; và thiadiazolyl và oxadiazolyl tùy ý được thế bằng C₍₁₋₂₎alkyl; và pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến ba nhóm CH₃;

R³ là H, OH, OCH₃, hoặc NH₂;

R⁴ là H, hoặc F;

R⁵ là H, Cl, -CN, CF₃, SC₍₁₋₄₎alkyl, OC₍₁₋₄₎alkyl, OH, C₍₁₋₄₎alkyl, N(CH₃)OCH₃, NH(C₍₁₋₄₎alkyl), N(C₍₁₋₄₎alkyl)₂, hoặc 4-hydroxy-piperidiny;

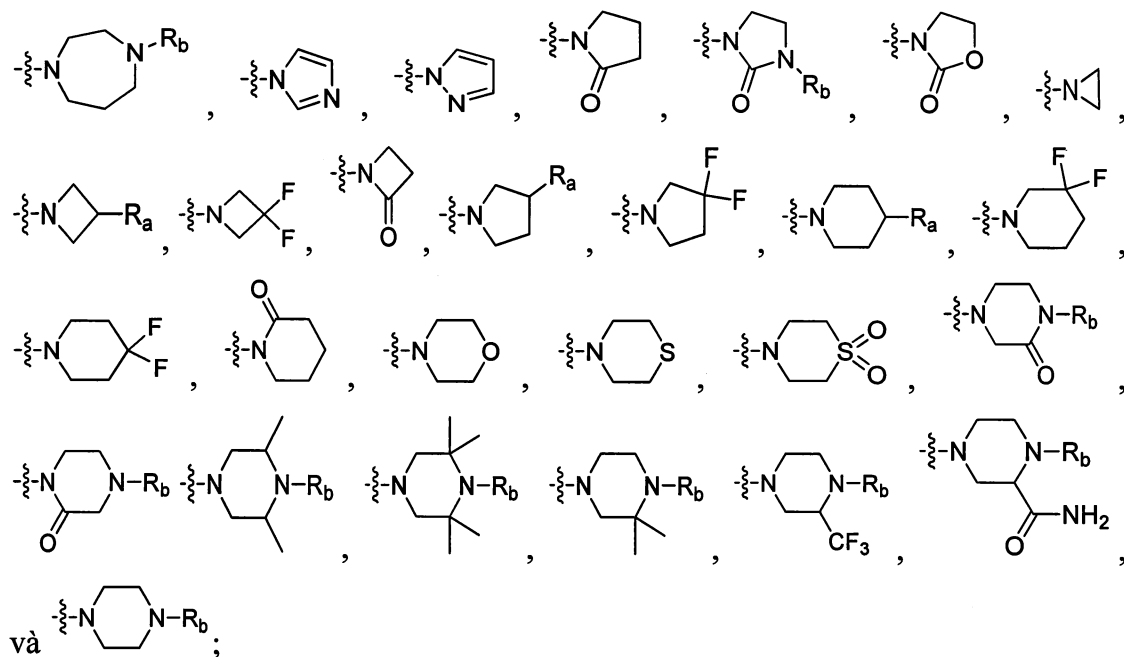
R⁶ là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl tùy ý được thế bằng Cl, F, CH₃, SCH₃, OC₍₁₋₄₎alkyl, -CN, CONH₂, SO₂NH₂, hoặc SO₂CH₃; và trong đó phenyl hoặc pyridyl tùy ý được thế lên đến hai lần bằng OCF₃, SO₂C₍₁₋₄₎alkyl, CF₃, CHF₂, pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₃₋₄₎xycloalkyl, OC₍₁₋₄₎alkyl, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOC₍₁₋₂₎alkyl, COC₍₁₋₂₎alkyl, SCH₃, CO₂C₍₁₋₄₎alkyl, NH₂, NHC₍₁₋₂₎alkyl, hoặc OCH₂CF₃; trong đó việc lựa chọn mỗi phần tử thế tùy ý là độc lập; và trong đó pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng CH₃;

R⁷ là H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎alkyl, OC₍₁₋₄₎alkylCF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎alkyl, CF₃, SCH₃, C₍₁₋₄₎alkylNA¹A², CH₂OC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², NA¹A², C(O)NA¹A², CH₂NHC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎alkylNA¹A², NHC₍₂₋₃₎alkylNA¹A², N(CH₃)C₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₂₋₄₎alkylNA¹A², OC₍₁₋₄₎alkyl, OCH₂-(1-metyl)-imidazol-2-yl, phenyl, thiophenyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl,

pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó phenyl, thiophenyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, CH₃, CF₃, và OCH₃;

A¹ là H, hoặc C₍₁₋₄₎alkyl;

A² là H, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOC₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkylOH, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, hoặc OC₍₁₋₄₎alkyl; hoặc A¹ và A² có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H, OC₍₁₋₄₎alkyl, CH₂OH, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, CF₃, SO₂CH₃, hoặc OH;

R_b là H, CO₂C(CH₃)₃, C₍₁₋₄₎alkyl, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, SO₂C₍₁₋₄₎alkyl, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-xyclopropyl, phenyl, CH₂-phenyl, hoặc C₍₃₋₆₎xycloalkyl;

R⁸ là H, C₍₁₋₃₎alkyl, OC₍₁₋₃₎alkyl, CF₃, NH₂, NHCH₃, -CN, hoặc F;

R⁹ là H, hoặc F;

và muối được dụng của nó;

với điều kiện là hợp chất (4-clo-2-metoxyl-3-(4-(triflometyl)benzyl)quinolin-6-yl)bis(1,2,5-trimetyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, hợp chất N-(2-((3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-6-((4-clophenyl)(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-4-hydroxyquinolin-2-yl)oxy)etyl)axetamit và (3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-

(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-6-yl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol được loại trừ khỏi yêu cầu bảo hộ.

2. Hợp chất theo điểm 1 trong đó:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinolinyl; trong đó piperidinyl, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc quinolinyl tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $N(C_{(1-4)}alkyl)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$, OH , CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}alkyl$, OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , $C_{(1-2)}alkyl$, SCH_3 , $OC_{(1-2)}alkyl$, CF_3 , $-CN$, và F ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-2)}alkyl$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $C_{(1-2)}alkyl$; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, $SC_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , F , Cl , và $C_{(1-4)}alkyl$;

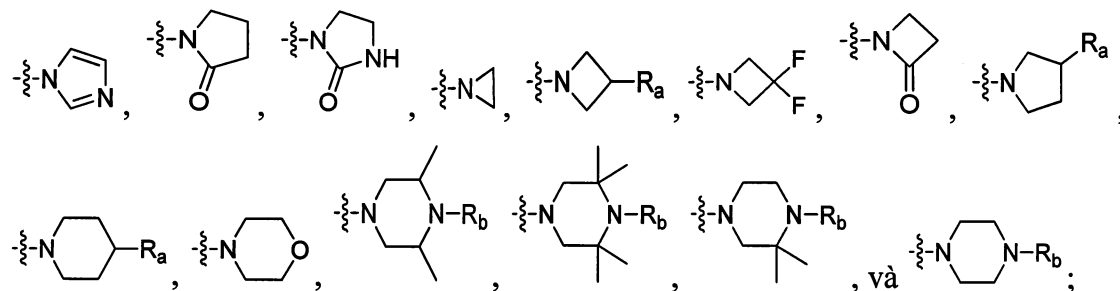
R^2 là 1-metyl triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $C_{(1-3)}alkyl$ -piperidinyl, thiazolyl, pyridazyl, pyrazinyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, hoặc 1- $C_{(1-2)}alkyl$ imidazolyl; trong đó 1- $C_{(1-2)}alkyl$ imidazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{(1-2)}alkyl$, SCH_3 , $OC_{(1-2)}alkyl$, CF_3 , $-CN$, F , và Cl ; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến ba phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-2)}alkyl$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $C_{(1-2)}alkyl$; và thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-2)}alkyl$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , và $C_{(1-2)}alkyl$; và 1-metyl pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó phenyl hoặc pyridyl tùy ý được thế bằng OCF_3 , $SO_2C_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , CHF_2 , pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, $C_{(1-4)}alkyl$, $C_{(3-4)}xycloalkyl$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $N(CH_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, Cl , F , $-CN$, CO_2H , OH , CH_2OH , $NHCOC_{(1-2)}alkyl$, $COC_{(1-2)}alkyl$, hoặc SCH_3 ;

R^7 là H , Cl , $-CN$, $C_{(1-4)}alkyl$, $OC_{(1-4)}alkylCF_3$, $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , SCH_3 , $CH_2NA^1A^2$, $CH_2OC_{(2-3)}alkylNA^1A^2$, NA^1A^2 , $C(O)NA^1A^2$, $N(CH_3)C_{(2-4)}alkylNA^1A^2$, $OC_{(2-4)}alkylNA^1A^2$, $OC_{(1-4)}alkyl$, $OCH_2-(1-metyl)-imidazol-2-yl$, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng một nhóm CH_3 ;

A^1 là H hoặc $C_{(1-4)}alkyl$;

A^2 là H , $C_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkylOC_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkylOH$, $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, hoặc $OC_{(1-4)}alkyl$; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H , $OC_{(1-4)}alkyl$, CH_2OH , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F , hoặc OH ;

R_b là H , $CO_2C(CH_3)_3$, $C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $SO_2C_{(1-4)}alkyl$, $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CF_3 , $CH_2-xyclopropyl$, phenyl, CH_2 -phenyl, hoặc $C_{(3-6)}xycloalkyl$;

R^8 là H , CH_3 , OCH_3 , hoặc F ;

và muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2 trong đó:

R^1 là pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinolinyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, và pyrazolyl tùy ý được thế bằng $C(O)C_{(1-4)}alkyl$, $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}alkyl$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$,

$\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, $\text{SC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, OH , CO_2H , $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, OCF_3 , OCHF_2 , SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl , OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

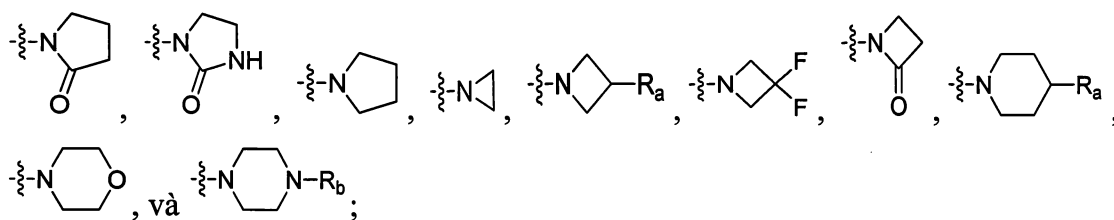
R^2 là 1-metyl triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ -piperidinyl, thiazolyl, pyridazyl, 1-(3-metoxypopyl)-imidazolyl, hoặc 1- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ imidazolyl; trong đó 1- $\text{C}_{(1-2)}\text{alkyl}$ imidazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung, hoặc một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm SCH_3 , và Cl ; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, OCH_3 , CF_3 , Cl , và CH_3 ; và thiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ; và 1-metyl pyrazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

R^6 là phenyl, pyridyl, benzothiophenyl, thiophenyl, pyrimidinyl, pyridazyl, hoặc pyrazinyl; trong đó phenyl hoặc pyridyl tùy ý được thế bằng OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, CH_3 , OCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_2NH_2 , CONH_2 , Cl , F , $-\text{CN}$, CO_2H , OH , CH_2OH , NHCOCH_3 , hoặc COCH_3 ;

R^7 là H , Cl , $-\text{CN}$, $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkylCF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, CF_3 , SCH_3 , NA^1A^2 , $\text{C}(\text{O})\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-4)}\text{alkylNA}^1\text{A}^2$, $\text{OC}_{(2-4)}\text{alkylNA}^1\text{A}^2$, $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, OCH_2 -(1-metyl)-imidazol-2-yl, imidazolyl, furyl, pyrazolyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng một nhóm CH_3 ;

A^1 là H , hoặc $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$;

A^2 là H , $\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{C}_{(1-4)}\text{alkylOC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $\text{C}_{(1-4)}\text{alkylOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl}$, hoặc $\text{OC}_{(1-4)}\text{alkyl}$; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H, F, $OC_{(1-4)}\text{alkyl}$, hoặc OH;

R_b là $C_{(1-4)}\text{alkyl}$, $C(O)CH_3$, hoặc phenyl;

và muối được dùng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3 trong đó:

R^1 là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, benzoxazolyl, hoặc quinolinyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, pyridyl N-oxit, imidazolyl, phenyl, thiophenyl, benzoxazolyl, và pyrazolyl tùy ý được thế bằng SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , Cl, F, $-CN$, OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, SCH_3 , OH, CO_2H , $CO_2C(CH_3)_3$, hoặc OCH_2OCH_3 ; và tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

R^2 là 1-metyl-1,2,3-triazolyl, pyridyl, pyridyl-N-oxit, 1-metyl pyrazol-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyridazyl, pyrazin-2-yl, isoxazolyl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, N-axetyl piperidinyl, 1-H-piperidinyl, N-Boc-piperidinyl, N- $C_{(1-2)}\text{alkyl}$ -piperidinyl, thiazol-5-yl, 1-(3-metoxypentyl)-imidazol-5-yl, hoặc 1- $C_{(1-2)}\text{alkyl}$ imidazol-5-yl; trong đó 1- $C_{(1-2)}\text{alkyl}$ imidazol-5-yl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung, hoặc một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm SCH_3 , và Cl; và pyridyl, và pyridyl-N-oxit tùy ý được thế bằng lên đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)NH_2$, $-CN$, OCH_3 , CF_3 , Cl, và CH_3 ; và thiazol-5-yl, và isoxazolyl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 ; và 1-metyl pyrazol-4-yl tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm CH_3 bổ sung;

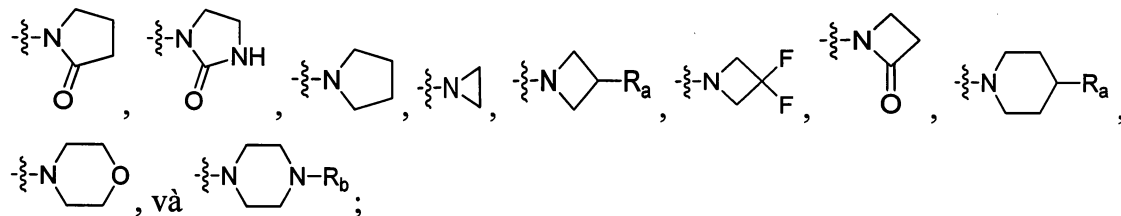
R^5 là H, Cl, $-CN$, CF_3 , SCH_3 , $OC_{(1-3)}\text{alkyl}$, OH, $C_{(1-4)}\text{alkyl}$, $N(CH_3)OCH_3$, $NH(C_{(1-2)}\text{alkyl})$, $N(C_{(1-2)}\text{alkyl})_2$, hoặc 4-hydroxy-piperidinyl;

R^6 là pyridyl, phenyl, benzothiophenyl, hoặc thiophenyl; trong đó pyridyl hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , imidazol-1-yl, pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, CH_3 , OCH_3 , Cl , F , hoặc $-CN$;

R^7 là H , Cl , $-CN$, $C_{(1-4)}alkyl$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$, CF_3 , SCH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$, $OCH_2CH_2NA^1A^2$, $OC_{(1-3)}alkyl$, OCH_2 -(1-metyl)-imidazol-2-yl, imidazol-2-yl, fur-2-yl, pyrazol-4-yl, pyrid-3-yl, hoặc pyrimidin-5-yl; trong đó imidazolyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng một nhóm CH_3 ;

A^1 là H , hoặc $C_{(1-4)}alkyl$;

A^2 là H , $C_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkylOC_{(1-4)}alkyl$, $C_{(1-4)}alkylOH$, $C(O)C_{(1-2)}alkyl$, hoặc OCH_3 ; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là H , F , OCH_3 , hoặc OH ;

R_b là CH_3 , hoặc phenyl;

và muối được dùng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 4 trong đó:

R^1 là imidazolyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, pyridyl, piperidinyl, phenyl, hoặc oxazolyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, imidazolyl, và phenyl tùy ý được thế bằng SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl , F , $-CN$, OCH_3 , $-CF_3$, hoặc $N(CH_3)_2$; và tùy ý được thế bằng một nhóm bổ sung độc lập được chọn từ Cl , OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

R^2 là 1-metyl-1,2,3-triazol-5-yl, pyrid-3-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, thiazol-5-yl, N-axetyl-piperidin-4-yl, N-axetyl-azetidin-3-yl, N-metylsulfonyl-azetidin-3-yl, N-Boc-azetidin-3-yl, 1,2-dimetyl imidazol-5-yl hoặc 1-metyl imidazol-5-yl;

R^3 là OH , hoặc NH_2 ;

R^4 là H ;

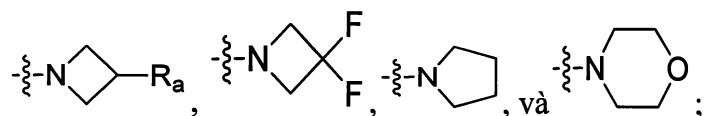
R^5 là H, Cl, -CN, CF_3 , CH_3 , OH, $N(CH_3)OCH_3$, hoặc OCH_3 ;

R^6 là pyridyl, phenyl, benzothiophenyl, hoặc thiophenyl; trong đó pyridyl hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, CF_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F, hoặc -CN;

R^7 là Cl, -CN, CF_3 , $C_{(1-4)}alkyl$, NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, 1-metyl imidazol-2-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, hoặc $OC_{(1-2)}alkyl$;

A^1 là $C_{(1-2)}alkyl$;

A^2 là $C_{(1-2)}alkyl$, $CH_2CH_2OCH_3$, hoặc OCH_3 ; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



R_a là OH, OCH_3 , F, hoặc H;

R^9 là H;

và muối được dùng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 5 trong đó:

R^1 là imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, piperidinyl, phenyl, hoặc oxazolyl; trong đó piperidinyl, pyridyl, imidazolyl, và phenyl tùy ý được thế bằng $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl, F, -CN, OCH_3 , hoặc $N(CH_3)_2$; và tùy ý được thế bằng một nhóm bổ sung độc lập được chọn từ Cl, OCH_3 , và CH_3 ; và trong đó triazolyl, oxazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm CH_3 ;

R^2 là 1-metyl-1,2,3-triazol-5-yl, pyrid-3-yl, 1-metyl pyrazol-4-yl, thiazol-5-yl, N-axetyl-piperidin-4-yl, 1,2-dimetyl imidazol-5-yl hoặc 1-metyl imidazol-5-yl;

R_3 là OH;

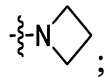
R^5 là H, Cl, -CN, CF_3 , CH_3 , hoặc OCH_3 ;

R^6 là phenyl, thiophen-2-yl, benzothiophen-2-yl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F, CF_3 , hoặc -CN;

R^7 là Cl, -CN, CH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, hoặc $OC_{(1-2)}alkyl$;

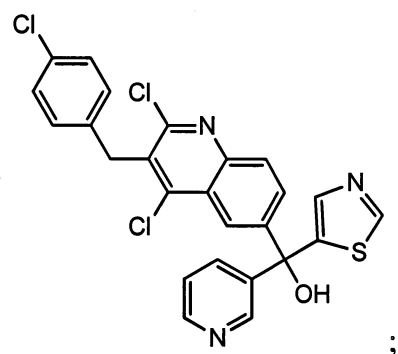
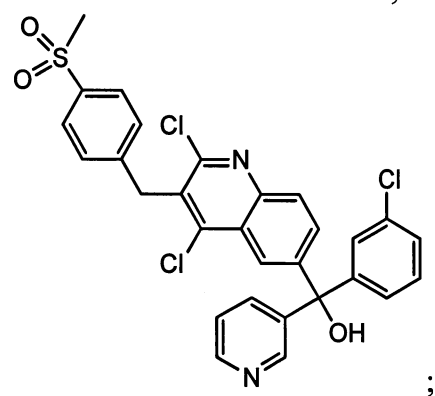
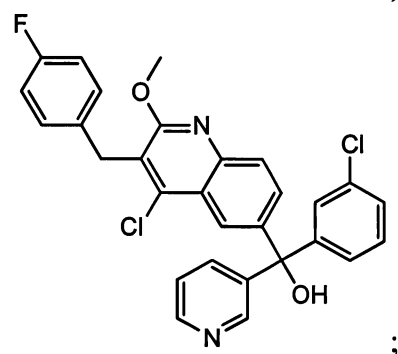
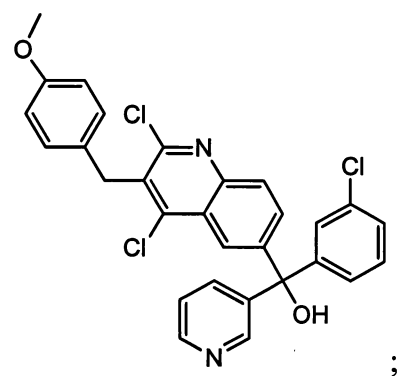
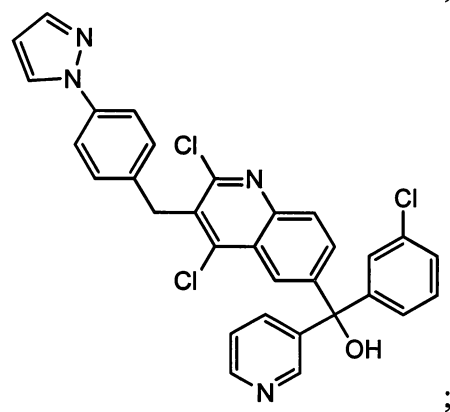
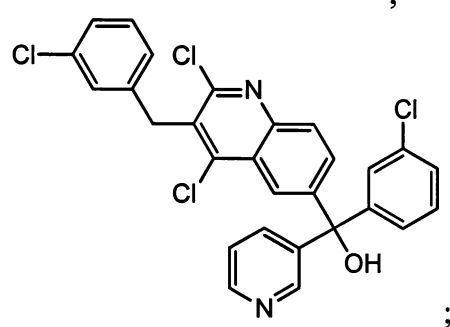
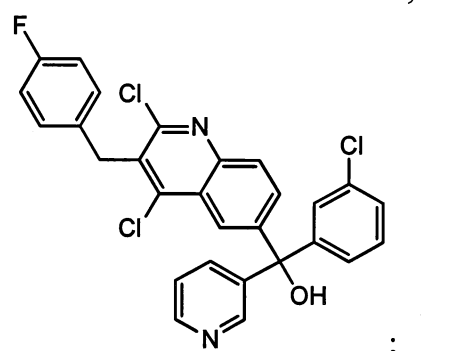
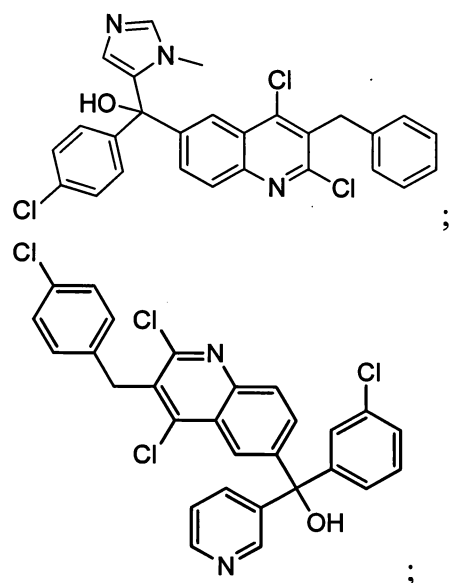
A^1 là $C_{(1-2)}alkyl$;

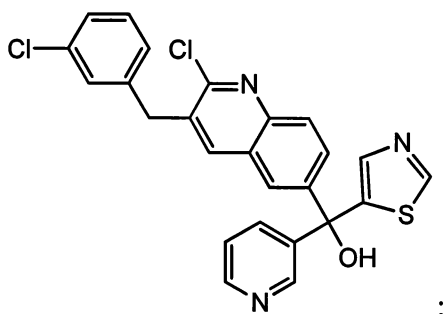
A^2 là $C_{(1-2)}alkyl$, hoặc OCH_3 ; hoặc A^1 và A^2 có thể cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng là:



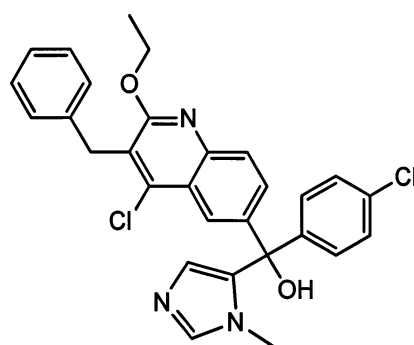
và muối được dùng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

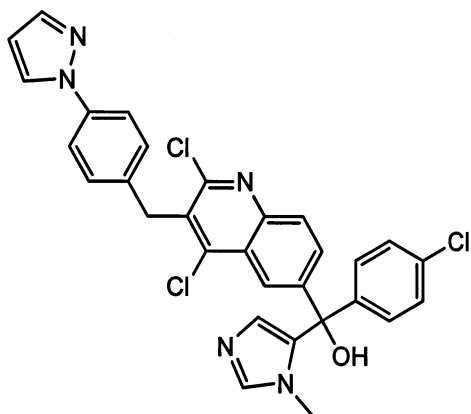




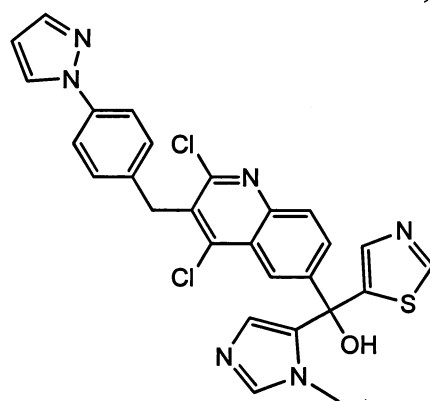
;



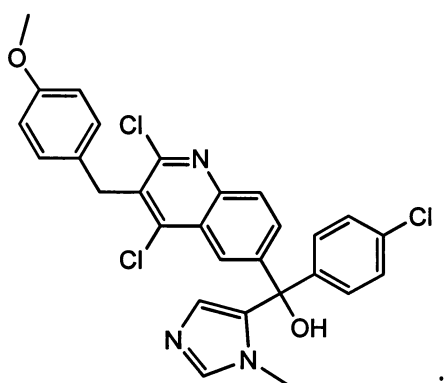
;



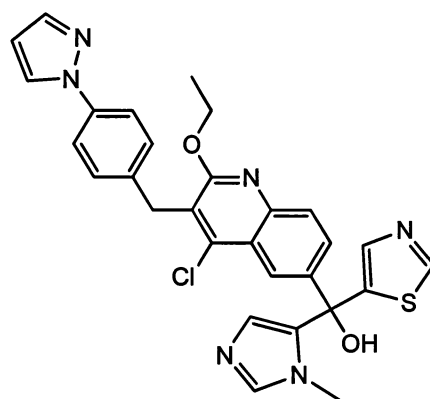
;



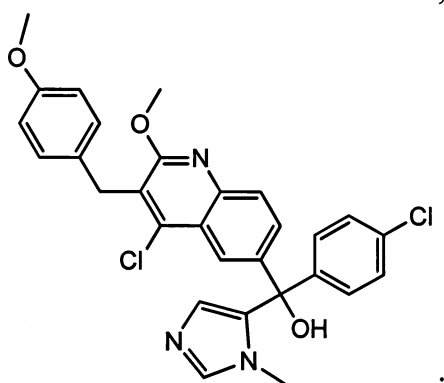
;



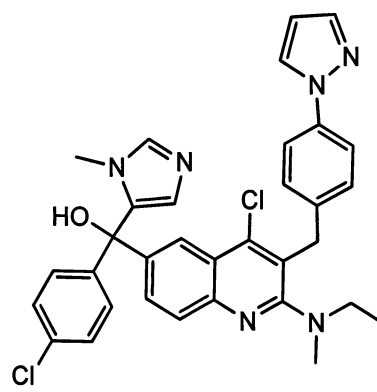
;



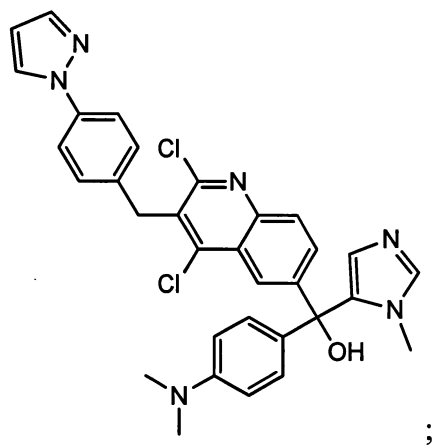
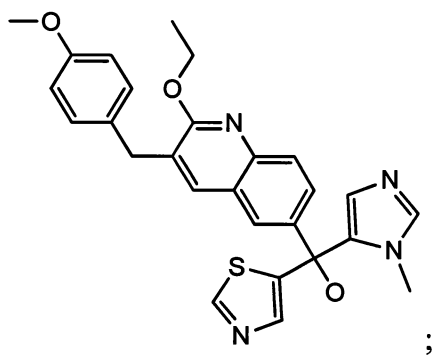
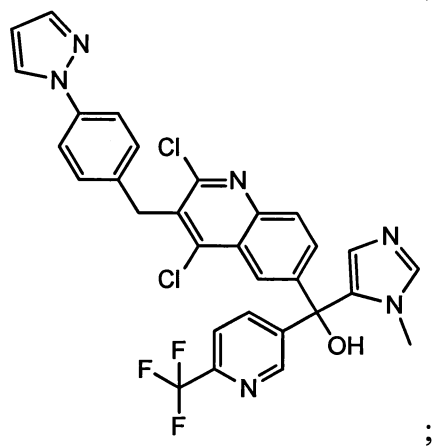
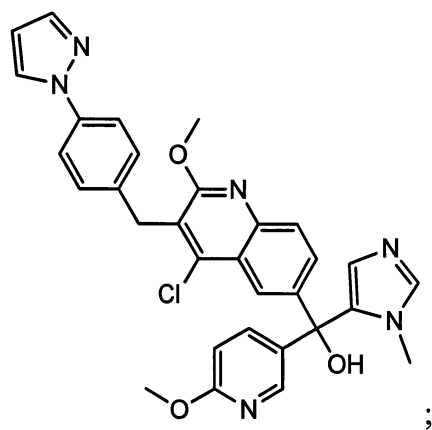
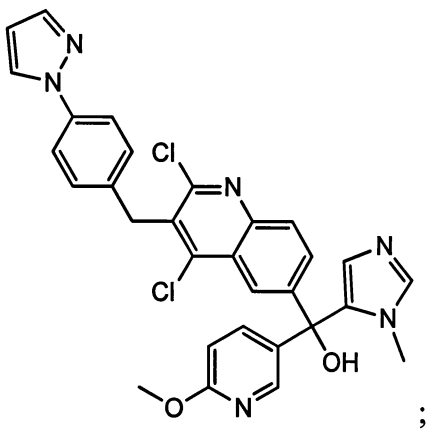
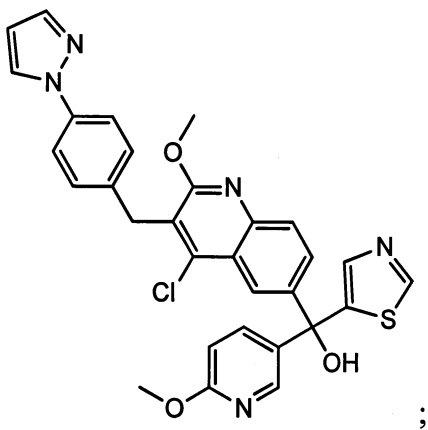
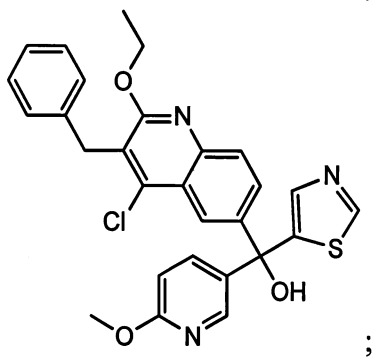
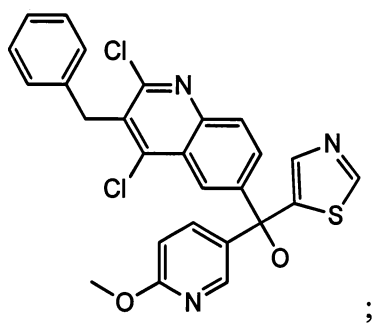
;

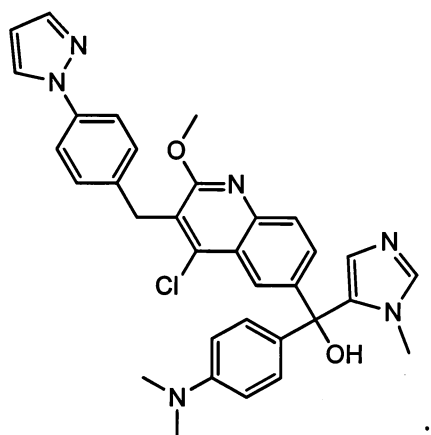


;

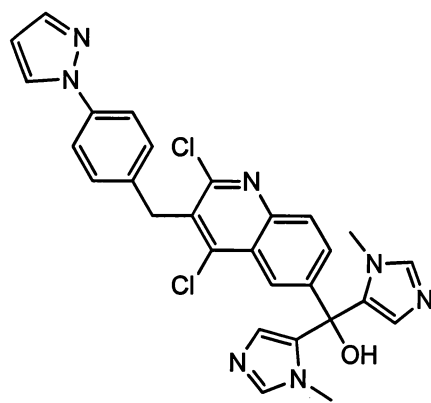


;

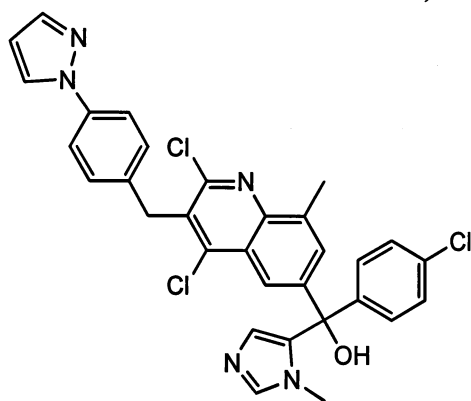




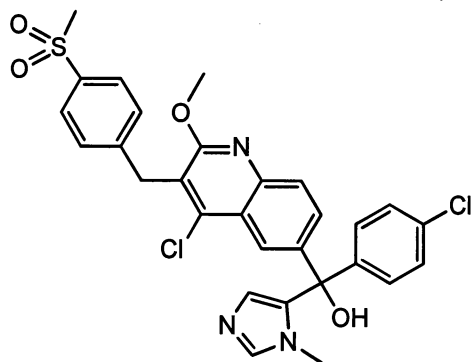
;



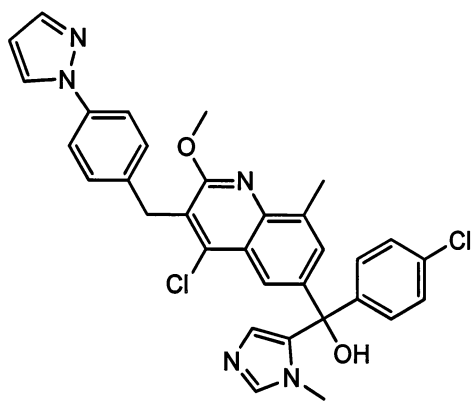
;



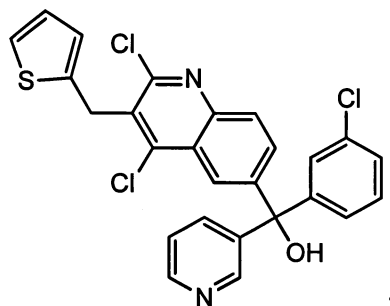
;



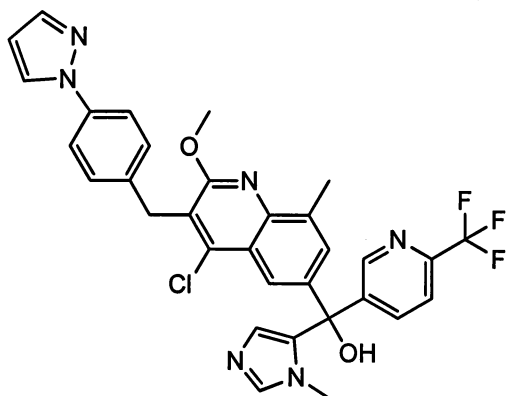
;



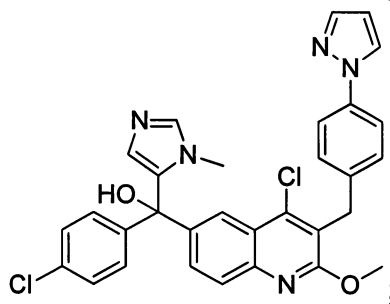
;



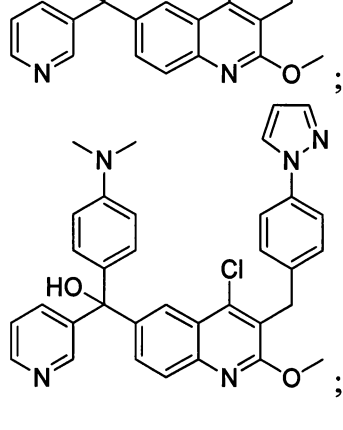
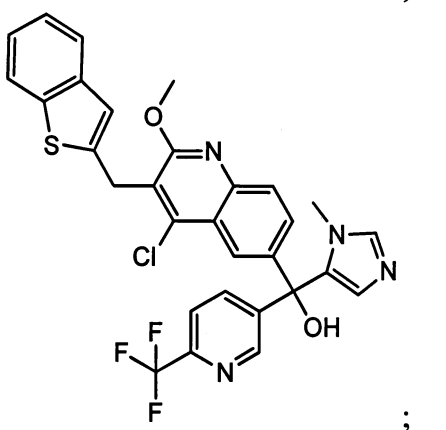
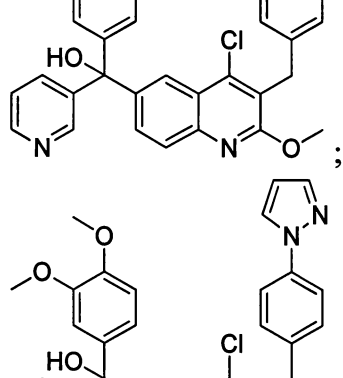
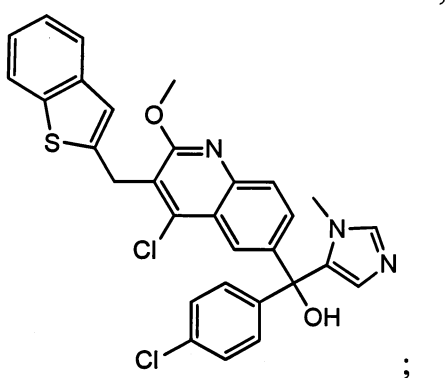
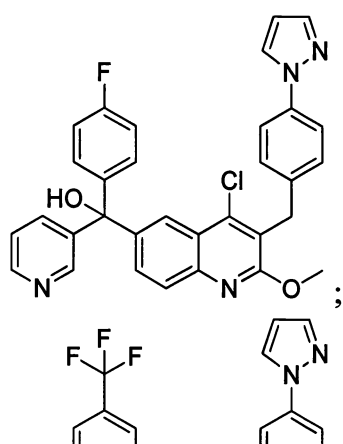
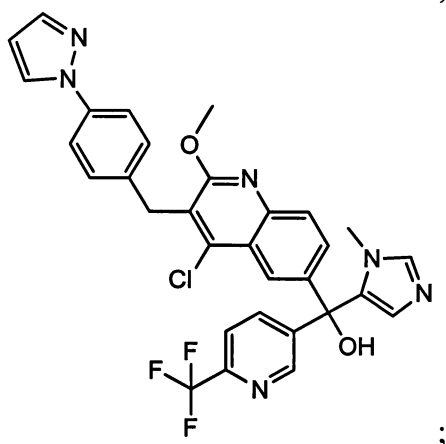
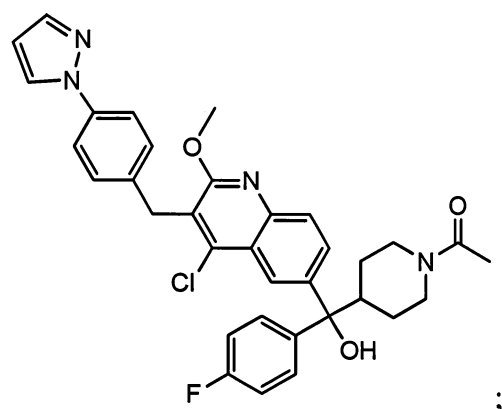
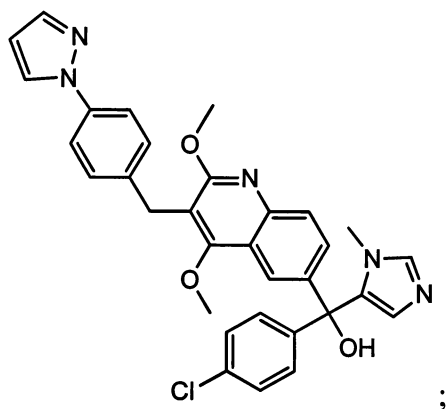
;

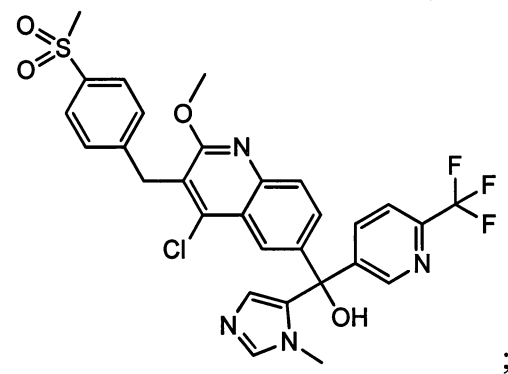
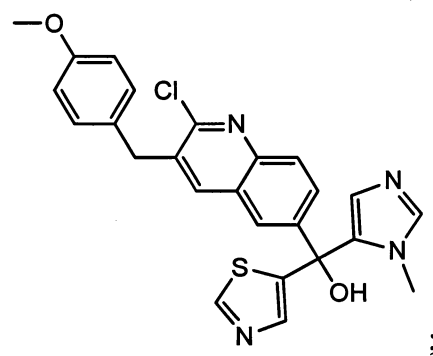
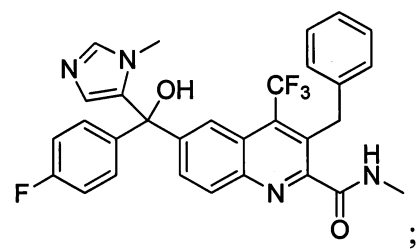
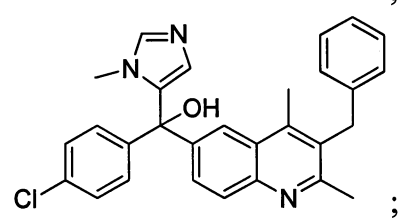
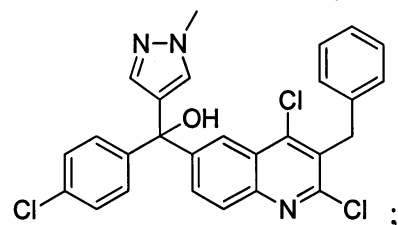
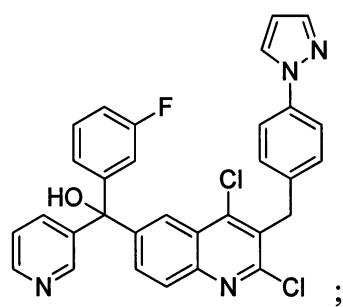
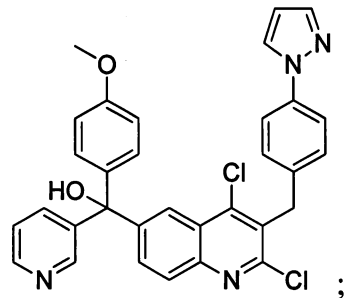
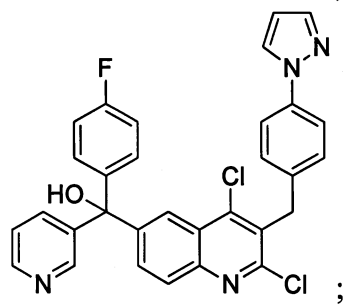
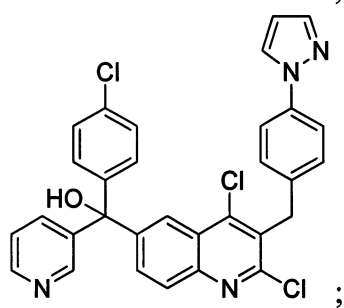
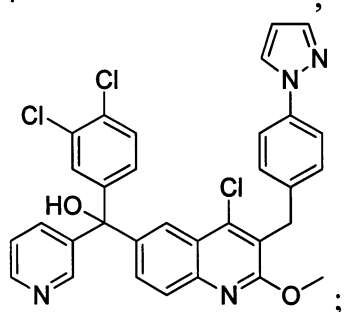
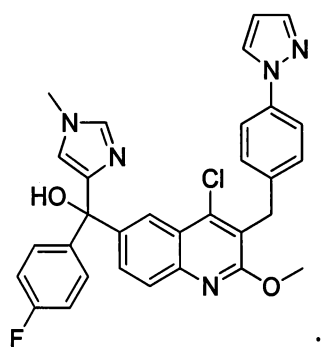


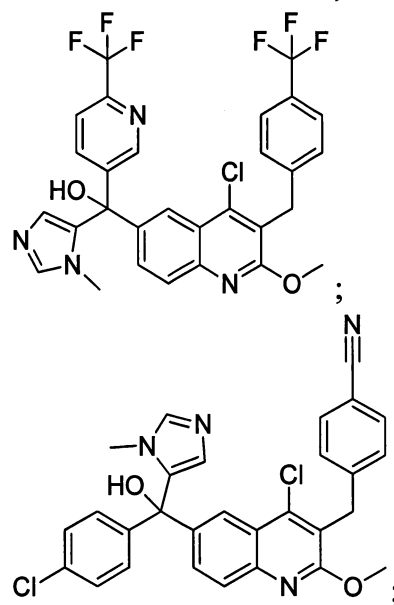
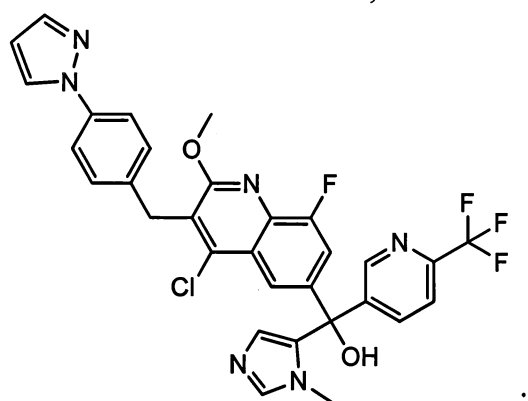
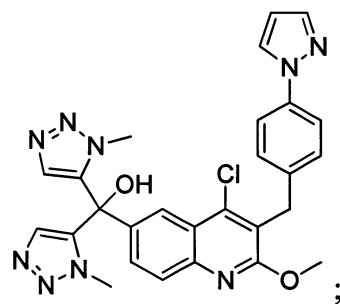
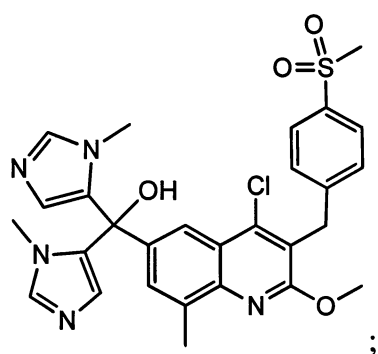
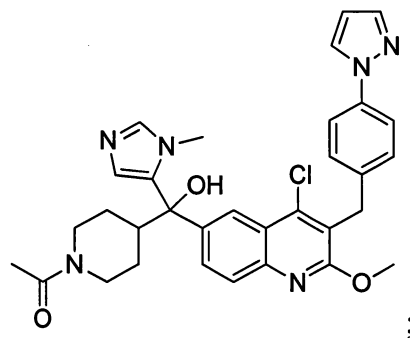
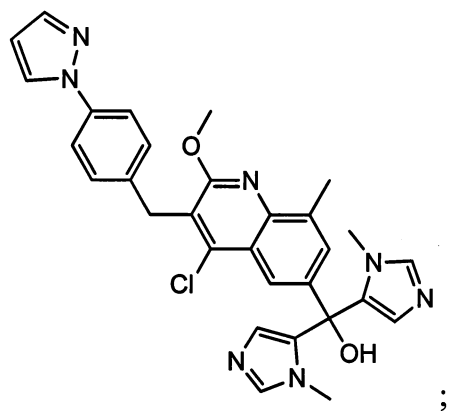
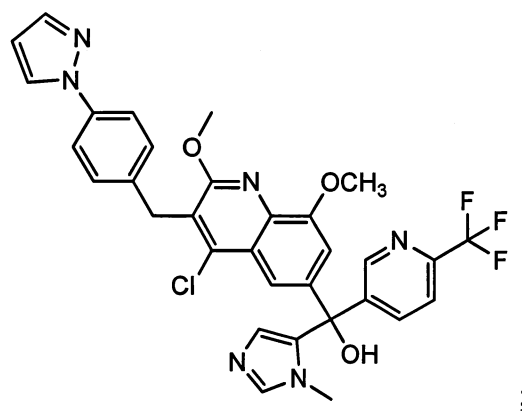
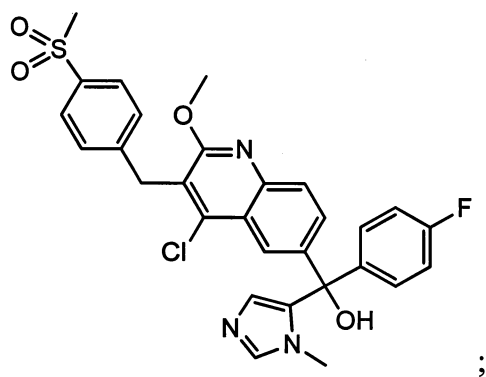
;

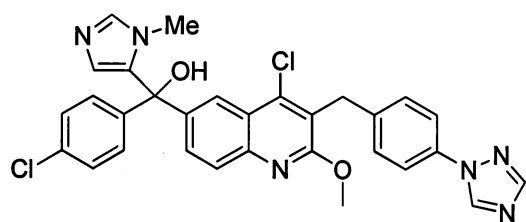


;

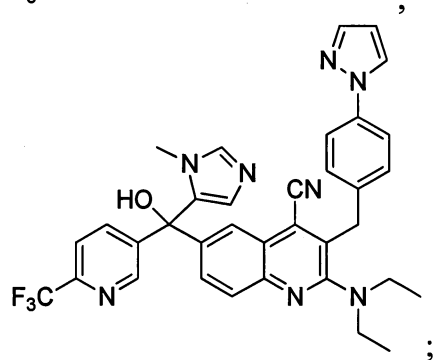
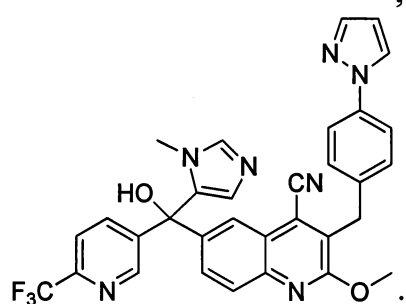
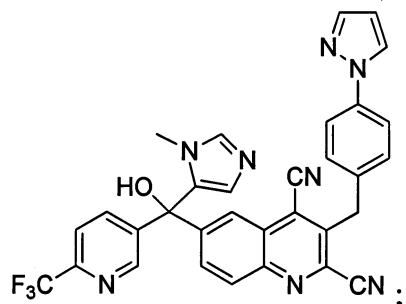
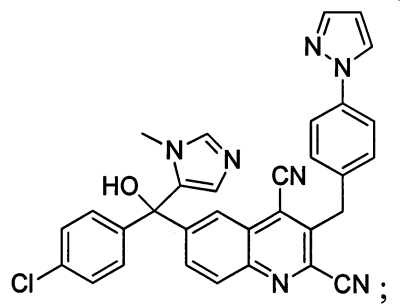
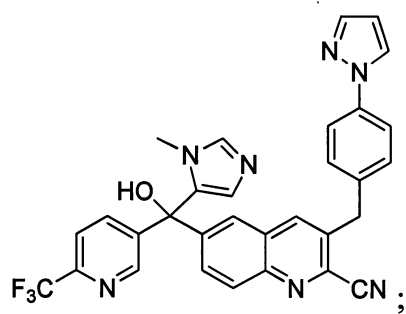
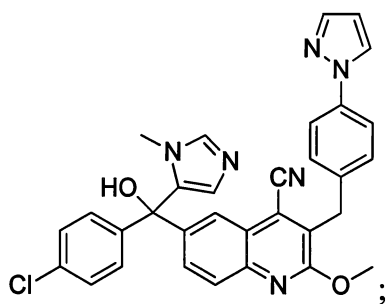
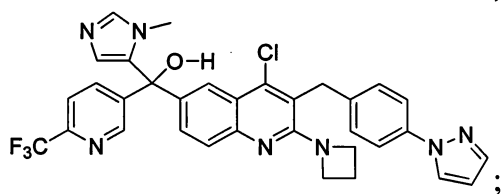
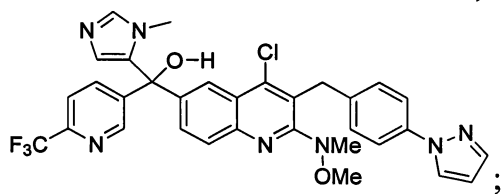
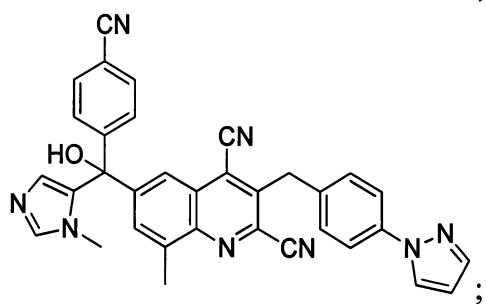
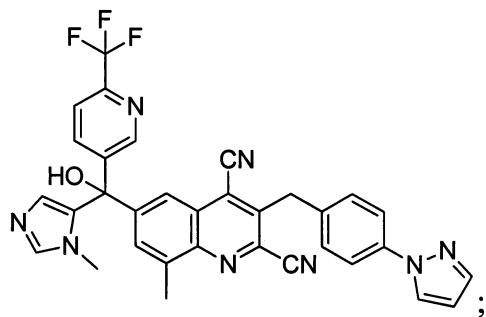


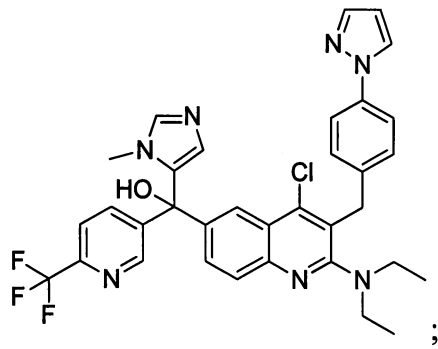






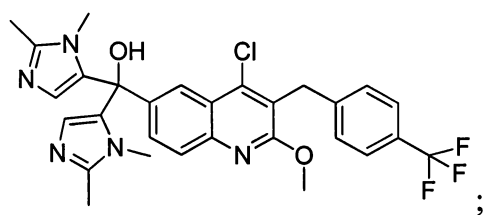
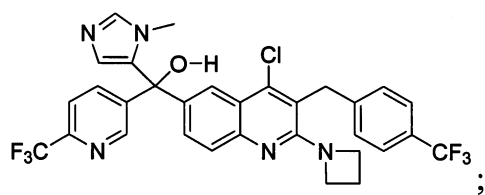
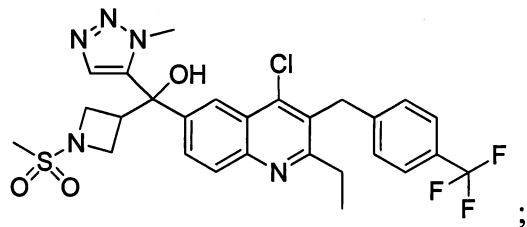
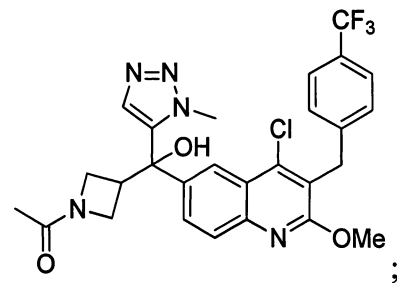
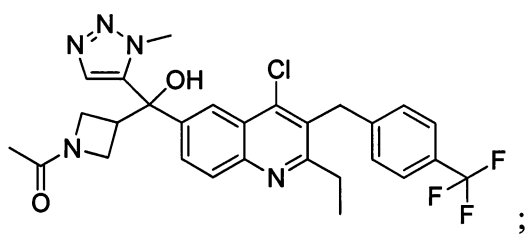
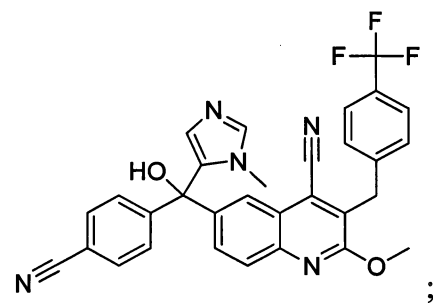
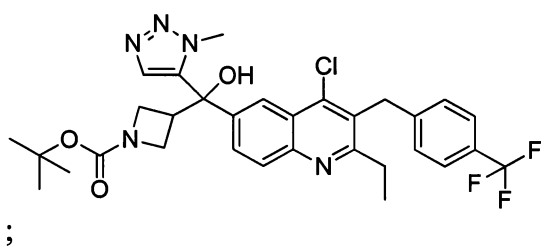
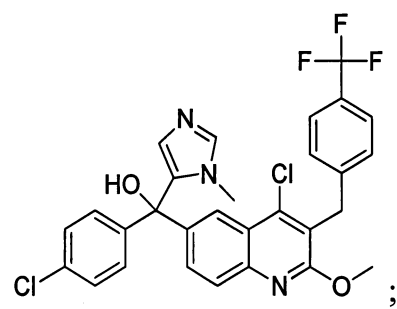
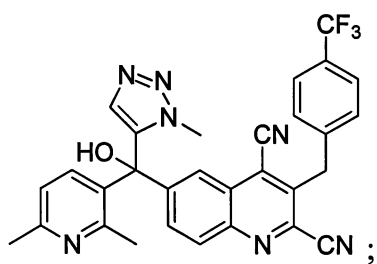
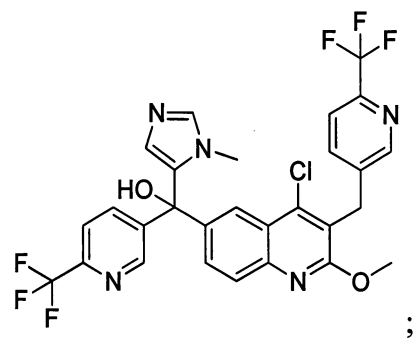
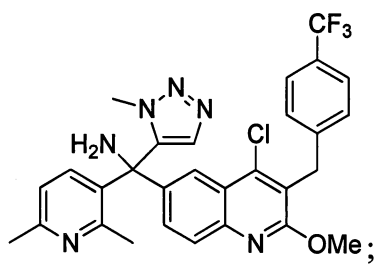
;





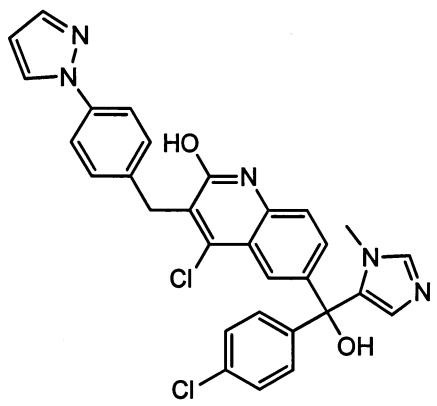
và muối được dụng của chúng.

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



và muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất có công thức:



và muối được dụng của nó.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang được dụng.

11. Dược phẩm thu được bằng cách trộn hợp chất theo điểm 1 và chất mang được dụng.

12. Quy trình bào chế dược phẩm chứa bước trộn hợp chất theo điểm 1 và chất mang được dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> CHẤT ĐIỀU BIẾN QUINOLINYL LIÊN KẾT METYLEN CỦA ROYt

<130> PRD-3276

<140> Số đơn

<141> 2013-10-15

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3054

<212> ADN

<213> Người thông tuệ

<400> 1

agagagctag gtgcagagct tcaggctgag gcgctgctga gagggcctcg ccccgctct 60
 gccgccagct gcacccact cctggaccac ccctgctga gaaggacagg gagccaaggc 120
 cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaattgaag tgatccctg caaaatctgt 180
 ggggacaagt cgtctgggat ccactacggg gttatcacct gtgaggggtg caagggttc 240
 ttccgccga gccagcgctg taacgcggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc 300
 atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgccgcc tgcagaaatg cctggcgctg 360
 ggcattgccc gagatgctgt caagttcgcc cgcatgtcca agaagcagag ggacagcctg 420
 catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtggtc 480
 aagaccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt ggggtccca 540
 gacgggcagc tgccctggg ctctcgctt gacctgctg aggtctctg ctgtcccct 600
 ggctcctga aagcctcagg ctctgggcc tcatattcca acaactggc caaggcaggg 660
 ctcaatgggg cctcatgcca cctgaatac agccctgagc ggggcaaggc tgagggcaga 720
 gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact tcgtttgag 780
 gaacacaggc atctgggct tggggaactg ggacagggcc cagacagcta cggcagcccc 840
 agtttcgca gcacaccgga ggcaccctat gcctccctga cagagataga gcacctggtg 900
 cagagcgtct gcaagtcta caggagagaca tgccagctgc ggctggagga cctgtgcgg 960

cagcgtcca acatcttctc ccgggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg 1020
 gagatgtggg aacggtgtgc ccaccacctc accgaggcca ttcagtacgt ggtggagttc 1080
 gccaaaggc tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaa 1140
 gcaggagcaa tggaagtggg gctggtagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc 1200
 acggtctttt tgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc 1260
 gagtcatca gctccattt tgacttctc cactccctaa gtgccttgca ctttccgag 1320
 gatgagattg cctctacac agccctgtt ctcatcaatg cccatcggcc agggctccaa 1380
 gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc 1440
 tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gttcggagc 1500
 ctgttagacc agcatgtgga aaggctgcag atcttcagc acctccacc catcgtggtc 1560
 caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg 1620
 gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgctct cctatggcc tgctggcca 1680
 cctccctgga ccccgttcca cctcaccct tttcttcc catgaaccct ggagggtgg 1740
 cccaccagc tcttgaag tgagcagatg ctgaggctgg ctttctgca gcaggccggc 1800
 ctggcagtgg gacaatgcc agagggtggg gctggcagaa caccatctc agcctcagct 1860
 ttgacctgc tcatttcca tattcttca ccccagctt ctggaaggca tggggtggct 1920
 gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atctcaaga aaacaggggc atccagggt 1980
 ccttgatga atagaatga attcattcag aagctcagaa gctaagaata agccttgaa 2040
 atacctcatt gcatttccct ttgggtctg gctggggag atggatcaag ctacagagact 2100
 ggcagtgaga gccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca tttctgcct 2160
 ctgccttct cccagctcag caaggaagta ttgggcacc ctaccctta cctgggtct 2220
 aacaaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgtttat gggatttggg 2280
 tgtgggacta ggttacaatg aaggccaaga gcattcaga catagagtta aaactcaaac 2340
 ctcttatgtg cactttaaag atagacttta ggggtggca caaatctgat cagagacaca 2400
 tatccataca caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac 2460
 atgaacctga cacaatctct ctatccttg aggccacagc ttggaggagc ctagaggcct 2520
 caggggaaag tccaatcct gagggaccct ccaaacatt tccatggtgc tccagtcac 2580

tgatcttggg tctgggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag 2640
 aagaccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct 2700
 ggaggacttt cctggcctgc cggccagccc tgctctgtt gtggagaagg aagcagatgt 2760
 gatcacatca ccccgctatt gggcaccgct gactccagca tggaggacac cagggagcag 2820
 ggctggggcc tgttcccca gctgtgatct tgcccagaac ctctctggc ttcataaaca 2880
 gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg 2940
 ttgggggttg gattgtgtcc tctaagggga cgggttcac tgagtaaaca taaaccccaa 3000
 cttgtgcat tcttataaa atgattttaa aggcacaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3054

<210> 2

<211> 786

<212> ADN

<213> Người thông tuệ

<400> 2

agcacaccgg aggcacccta tgccctcctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc 60
 tgcaagtcct acaggagagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgctcc 120
 aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg 180
 gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tggaggagtt cgccaagagg 240
 ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctaa agcaggagca 300
 atggaagtgg tgctggttag gatgtgccg gctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt 360
 ttgaaggca aatacgggtg catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc 420
 agctccatct ttgacttct ccactcccta agtgcctgc actttccga ggatgagatt 480
 gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggtcca agagaaaagg 540
 aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggccttc atcatcatct ctgaagact 600
 catgcctaaa gcatcctggc aaagctgcca cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc 660
 cagcatgtgg aaaggctgca gatctccag cacctccacc ccatcggtgt ccaagccgct 720
 ttccctcac tctacaagga gctctcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780
 aagtga 786

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Vị trí phân tách proteaza TurboTEV

<400> 3

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly

1 5

<210> 4

<211> 283

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Sản phẩm thiết kế được sử dụng trong thử nghiệm Thermofluor

<400> 4

Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr

1 5 10 15

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu

20 25 30

Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu

35 40 45

Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile

50 55 60

Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu

65 70 75 80

Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val

85 90 95

Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn

100 105 110

Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val

115 120 125

Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu
 130 135 140

Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu
 145 150 155 160

Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His
 165 170 175

Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn
 180 185 190

Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln
 195 200 205

Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg
 210 215 220

Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu
 225 230 235 240

Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro
 245 250 255

Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser
 260 265 270

Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys
 275 280

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Người thông tuệ

<400> 5

Leu Tyr Lys Glu Leu Phe
 1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền AF2 đột biến

<400> 6

Leu Phe Lys Glu Leu Phe

1 5

<210> 7

<211> 786

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> LBD với miền AF2 đột biến

<400> 7

agcacaccgg aggcacccta tgcctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgctc 60

tgcaagtctt acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgctcc 120

aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg 180

gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtagc tgggtggagt cgccaagagg 240

ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca 300

atggaagtgg tgctggtag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt 360

tttgaaggca aatacggtag catggagctg ttccgagcct tgggtgcag cgagctcatc 420

agctccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt 480

gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggtcca agagaaaagg 540

aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact 600

catcgccaaa gcatcctggc aaagctgcca cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc 660

cagcatgtgg aaaggctgca gatcttcag cacctccacc ccatcgttgt ccaagccgct 720

ttccctccac tcttcaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780

aagtga 786

<210> 8

<211> 261

<212> PRT

<213> Người thông tuệ

<400> 8

Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
 1 5 10 15

Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
 20 25 30

Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
 35 40 45

Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
 50 55 60

His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
 65 70 75 80

Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
 85 90 95

Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
 100 105 110

Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
 115 120 125

Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
 130 135 140

Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile
 145 150 155 160

Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu
 165 170 175

Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala
 180 185 190

Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys
 195 200 205

Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu
 210 215 220

Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro
 245 250 255

Val Gly Leu Ser Lys
 260

<210> 9

<211> 261

<212> PRT

<213> Danh mục trình tự

<220>

<223> LBD với miền AF2 đột biến

<400> 9

Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
 1 5 10 15

Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
 20 25 30

Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
 35 40 45

Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
 50 55 60

His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
 65 70 75 80

Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
 85 90 95

Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
 100 105 110

Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
115 120 125

Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
130 135 140

Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile
145 150 155 160

Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu
165 170 175

Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala
180 185 190

Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys
195 200 205

Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu
210 215 220

Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala
225 230 235 240

Phe Pro Pro Leu Phe Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro
245 250 255

Val Gly Leu Ser Lys
260