



(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)   
**1-0019967**

(51)<sup>7</sup> **C07D 403/06, 471/04, A61K 31/437, (13) B**  
**A61P 31/12**

(21) 1-2013-01281

(22) 16.12.2011

(86) PCT/EP2011/073011 16.12.2011

(87) WO2012/080447 21.06.2012

(30) 10195468.3 16.12.2010 EP

(45) 25.10.2018 367

(43) 26.08.2013 305

(73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)

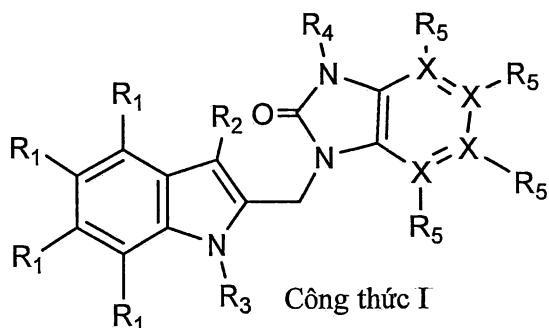
Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland

(72) COOYMANS, Ludwig Paul (BE), DEMIN, Samuel Dominique (BE), HU, Lili (NL),  
JONCKERS, Tim Hugo Maria (BE), RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (FR),  
TAHRI, Abdellah (BE), VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene (FR)

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

(54) **HỢP CHẤT INDOL DÙNG LÀM TÁC NHÂN KHÁNG VIRUT HỢP BÀO  
ĐƯỜNG HÔ HẤP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất indol có tác dụng ức chế sự sao chép RSV và  
có công thức I:



các tiền dược chất, N-oxit, các muối cộng, các amin bậc bốn, các phức kim loại  
và các dạng đồng phân hóa học lập thể của nó; dược phẩm chứa các hợp chất này  
làm thành phần hoạt tính và các quy trình điều chế các hợp chất này và quy trình  
bào chế dược phẩm này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất indol có hoạt tính kháng virus, cụ thể, có hoạt tính ức chế quá trình sao chép của virus hợp bào đường hô hấp (respiratory syncytial virus RSV). Sáng chế còn đề cập đến việc điều chế hợp chất indol này, được phẩm chứa các hợp chất này, và các hợp chất để sử dụng trong việc điều trị nhiễm virus hợp bào đường hô hấp.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

RSV hoặc virus hợp bào đường hô hấp ở người là virus ARN lớn, một thành viên thuộc họ Paramyxoviridae, phân họ pneumoviridae cùng với virus RSV ở bò. RSV ở người gây ra rất nhiều bệnh đường hô hấp ở người ở tất cả các độ tuổi trên toàn thế giới. Nó cũng là nguyên nhân chính gây bệnh đường hô hấp dưới ở sơ sinh và trẻ nhỏ. Quá nửa trẻ sơ sinh nhiễm RSV trong năm đầu tiên của cuộc đời, và phần lớn trẻ sơ sinh nhiễm RSV vào hai năm đầu tiên. Nhiễm khuẩn ở trẻ nhỏ có thể gây tổn thương cho phổi mà sau đó tồn tại trong nhiều năm và có thể góp phần gây bệnh phổi mạn tính trong cuộc sống sau này (thở khò khè, hen mạn tính). Những trẻ lớn hơn và người lớn thường gặp cơn cảm lạnh thông thường (xấu) khi nhiễm RSV. Ở tuổi già, tính miễn cảm một lần nữa lại tăng, và RSV kéo theo bùng phát bệnh viêm phổi ở những người lớn tuổi dẫn đến tỷ lệ tử vong đáng kể.

Việc nhiễm virus thuộc phân nhóm nhất định không có tác dụng bảo vệ chống lại việc sau đó nhiễm thể phân lập RSV từ cùng phân nhóm vào mùa đông sau. Như vậy, việc tái nhiễm RSV diễn ra phổ biến, mặc dù chỉ tồn tại của chỉ hai phân nhóm phụ là A và B.

Ngày nay chỉ có ba loại thuốc đã được phê chuẩn để sử dụng chống lại nhiễm RSV. Loại thuốc đầu tiên là ribavirin, một chất tương tự nucleosit, được cung cấp ở dạng điều trị bệnh khí dung để điều trị tình trạng nhiễm RSV nghiêm trọng ở những đứa trẻ nằm viện. Việc dùng ở dạng khí dung, độc tính (nguy cơ gây quái thai), giá thành và hiệu lực thay đổi nhiều đã hạn chế việc sử dụng thuốc này. Hai thuốc khác, RespiGam® (RSV-IG) và Synagis® (palivizumab), là các chất kích thích miễn dịch kháng thể đa dòng và

đơn dòng, được dự định cùng với mục đích ngăn ngừa. Cả hai thuốc này đều rất đắt, và cần dùng ngoài đường tiêu hóa.

Những nỗ lực khác nhằm phát triển vắc xin RSV hiệu quả và an toàn vẫn chưa khắc phục được tất cả các nhược điểm trước đó. Các vắc xin bất hoạt không đủ tác dụng bảo vệ chống lại bệnh, và trong thực tế trong một số trường hợp bệnh tăng lên trong quá trình nhiễm khuẩn sau đó. Các vắc xin sống giảm độc lực đã được thử với thành công hạn chế. Rõ ràng là cần phải có thuốc hiệu quả không độc và dễ dùng để chống lại sự sao chép RSV. Đặc biệt ưu tiên tạo ra các thuốc chống lại sự sao chép RSV mà có thể được dùng qua đường miệng.

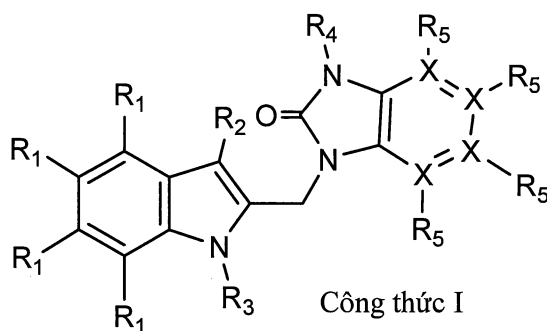
Tài liệu tham khảo WO 01/95910 có tên “imidazopyridine and imidazopyrimidine antiviral agents” mà thực tế đề cập đến hợp chất kháng virus benzimidazol. Trong tài liệu này, các hợp chất được nêu có hoạt tính kháng virus, nhưng có giá trị  $EC_{50}$  nằm trong khoảng từ 0,001  $\mu$ M đến tối đa bằng 50  $\mu$ M (mà thường không phải là hoạt tính sinh học mong muốn). Tài liệu tham khảo khác WO 03/053344, đề cập đến hợp chất kháng virus RSV 2-metyl-benzimidazol được thể với cùng khoảng hoạt tính. Một tài liệu tham khảo khác có tình trạng kỹ thuật liên quan là WO 02/26228 đề cập đến các hợp chất có cùng khoảng hoạt tính là hợp chất kháng virus benzimidazon. Tài liệu tham khảo về mối liên hệ giữa hoạt tính ức chế RSV với cấu trúc, của các hợp chất benzimidazol được thể ở vị trí thứ 5 là tài liệu: X.A. Wang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598.

Theo đó, có mong muốn tạo ra thuốc mới có hoạt tính kháng virus. Cụ thể, có mong muốn tạo ra thuốc mới có hoạt tính ức chế sự sao chép RSV. Ngoài ra, mong muốn tìm được các hợp chất có cấu trúc cho phép thu được hoạt tính sinh học kháng virus thuộc loại lớn hơn nhiều lần so với các chất đã biết trong tình trạng kỹ thuật trước (tức là nằm trong khoảng từ giá trị nhỏ nhất của khoảng đã nêu cho đến 50 $\mu$ M), và tốt hơn là ở mức gần cho hoạt tính mạnh nhất, tốt hơn ở hoạt tính mạnh hơn, so với các hợp chất được bộc lộ trong các giải pháp kỹ thuật đã biết. Một mong muốn nữa là tìm ra các hợp chất có hoạt tính kháng virus dùng được qua đường miệng.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Để giải quyết tốt hơn một hoặc nhiều mong muốn nêu trên, sáng chế, theo một khía cạnh, đề xuất hợp chất indol kháng virus được thể hiện bằng công thức I, tiền được

chất, *N*-oxit, muối cộng, amin bậc bốn, phức kim loại, hoặc dạng đồng phân lập thể hóa học của nó;



trong đó mỗi X độc lập là C hoặc N;

$R_1$  được chọn từ nhóm gồm H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy,  $N(R_6)_2$ ,  $CO(R_7)$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2OH$ , CN,  $C(=NOH)NH_2$ ,  $C(=NOCH_3)NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , và  $B(OH)_2$ ;  $B(O-C_1-C_6alkyl)_2$ ;

$R_2$  được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy, và  $CO(R_7)$ ;

$R_3$  là  $-(CR_8R_9)_n-R_{10}$ ;

$R_4$  được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ alkenyl,  $SO_2-R_8$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $SO_2CH_3$  hoặc vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử oxy;

$R_5$  có mặt khi X là C, và được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy,  $CO(R_7)$ ,  $CF_3$  và halogen;

$R_5$  không có mặt khi X là N;

$R_6$  được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $COOCH_3$ , và  $CONHSO_2CH_3$ ;

$R_7$  được chọn từ nhóm bao gồm OH,  $O(C_1-C_6alkyl)$ ,  $NH_2$ ,  $NHSO_2N(C_1-C_6alkyl)_2$ ,  $NHSO_2NHCH_3$ ,  $NHSO_2(C_1-C_6alkyl)$ ,  $NHSO_2(C_3-C_7xycloalkyl)$ , và  $N(C_1-C_6alkyl)_2$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NR_9R_{10}$ ;

$n$  là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6;

mỗi nhóm  $R_8$  và  $R_9$  độc lập được chọn từ H,  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl hoặc  $R_8$  và  $R_9$  cùng nhau tạo thành vòng béo có 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm N, S, O;

$R_{10}$  được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_6$ alkyl, OH, CN, F,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $C(=NOH)NH_2$ ,  $CONR_8R_9$ ,  $COOR_8$ ,  $CONR_8SO_2R_9$ ,  $CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NR_8COOR_9$ ,  $OCOR_8$ ,  $NR_8SO_2R_9$ ,  $SO_2NR_8R_9$ ,  $SO_2R_8$  hoặc vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử oxy.

Theo phương án được ưu tiên,  $R_7$  được chọn từ nhóm bao gồm OH,  $O(C_1$ - $C_6$ alkyl),  $NH_2$ ,  $NHSO_2N(C_1$ - $C_6$ alkyl) $_2$ ,  $NHSO_2NHCH_3$ ,  $NHSO_2(C_1$ - $C_6$ alkyl),  $NHSO_2(C_3$ - $C_7$ xycloalkyl), và  $N(C_1$ - $C_6$ -alkyl) $_2$ ;

mỗi nhóm  $R_8$  và  $R_9$  độc lập được chọn từ H,  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl;

hoặc  $R_8$  và  $R_9$  cùng nhau tạo thành vòng béo có 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm N, S, O;

$R_{10}$  được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_6$ alkyl, OH, CN, F,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $CONR_8R_9$ ,  $COOR_8$ ,  $CONR_8SO_2R_9$ ,  $CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NR_8COOR_9$ ,  $OCOR_8$ ,  $NR_8SO_2R_9$ ,  $SO_2NR_8R_9$ ,  $SO_2R_8$  hoặc vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử oxy.

Tốt hơn nếu,  $R_4$  được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ alkenyl,  $SO_2$ - $R_8$ , hoặc vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử oxy.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất nêu trên để sử dụng trong việc điều trị tình trạng nhiễm RSV ở các động vật máu nóng, tốt hơn là người. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất nêu trên với một lượng cho tác dụng điều trị để điều trị tình trạng nhiễm virus RSV ở đối tượng cần điều trị. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất nêu trên, được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị RSV.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất như được xác định ở trên, và tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất đã xác định ở trên.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Các phân tử có công thức I, khác với giải pháp kỹ thuật đã biết ở chỗ, chúng có một phía (phía bên trái trong công thức như đã nêu) mang gốc indol được thế. Sáng chế, theo nghĩa rộng, dựa trên sự ghi nhận đúng đắn rằng các hợp chất indol được thế này thường có hoạt tính ức chế RSV quan tâm. Hơn nữa, các hợp chất này cho phép tiếp cận tới vùng hoạt tính kháng-RSV cao hơn (tức là đầu dưới của giá trị  $EC_{50}$ ) trong các

khoảng sẵn có trong các tài liệu tham khảo nêu trên. Cụ thể dựa trên các hợp chất, cấu trúc phân tử có thể được khám phá mà thậm chí chúng có hoạt tính sinh học tốt hơn so với các hợp chất tham chiếu.

Sáng chế sẽ được mô tả thêm bằng các phương án cụ thể và bằng cách dẫn chiếu đến các ví dụ nhất định nhưng sáng chế không bị giới hạn đó mà chỉ bằng các điểm yêu cầu bảo hộ. Khi thuật ngữ “bao gồm” được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ này không loại trừ các thành phần hoặc các bước khác. Khi một dạng không xác định hoặc xác định được sử dụng khi đề cập đến danh từ số ít chẳng hạn, thì từ này sẽ bao gồm số nhiều của danh từ đó trừ khi có quy định cụ thể khác.

Thuật ngữ ‘tiền dược chất’ được dùng trong suốt bản mô tả này chỉ các dẫn xuất dược dụng, ví dụ este và amit, sao cho sản phẩm chuyển hóa sinh học thu được của dẫn xuất này là dược chất có hoạt tính như được xác định trong các hợp chất có công thức (I). Tham khảo tài liệu: Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”, trang 13-15) mô tả các tiền dược chất nhìn chung được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các tiền dược chất được đặc trưng bởi độ tan trong nước và độ sinh khả dụng tốt, và được chuyển hóa ngay thành các chất ức chế hoạt tính *in vivo*.

Như được sử dụng trong bản mô tả, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ các gốc hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon như metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, pentyl, hexyl, 2-metylbutyl và các nhóm tương tự.

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alkyl dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ các gốc hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon như các nhóm được xác định cho C<sub>1-6</sub>alkyl và heptyl, octyl, nonyl, 2-metylhexyl, 2-metylheptyl, dexyl, 2-metylnonyl, và nhóm tương tự;

Thuật ngữ ‘C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>alkenyl’ được sử dụng trong bản mô tả chỉ một nhóm hoặc một phần của nhóm bao gồm các gốc hydrocacbon chưa no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi, và tốt hơn là có một liên kết đôi, và 2 đến 10 nguyên tử cacbon như etenyl, propenyl, buten-1-yl, buten-2-yl, penten-1-yl, penten-2-yl, hexen-1-yl, hexen-2-yl, hexen-3-yl, 2-metylbuten-1-yl, hepten-1-yl, hepten-2-yl, hepten-3-yl, hepten-4-yl, 2-metylhexen-1-yl, octen-1-yl, octen-2-yl, octen-3-yl, octen-4-yl, 2-metylhepten-1-yl,

nonen-1-yl, nonen-2-yl, nonen-3-yl, nonen-4-yl, nonen-5-yl, 2-metylocten-1-yl, decen-1-yl, decen-2-yl, decen-3-yl, decen-4-yl, decen-5-yl, 2-metylnonen-1-yl, và các nhóm tương tự;

Bất kỳ khi nào nhóm  $C_2-C_{10}$ alkenyl liên kết với nguyên tử khác loại thì tốt hơn là liên kết thông qua nguyên tử cacbon no.

$C_1-C_6$ -alkoxy, dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ các gốc  $O-C_1-C_6$ alkyl, trong đó  $C_1-6$ alkyl một cách độc lập, có nghĩa nêu trên.

$C_3-C_7$ xycloalkyl là thuật ngữ dùng chung cho xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl.

Thuật ngữ  $-(CR_8R_9)_n$  được sử dụng trong bản mô tả chỉ n lần của phân nhóm  $CR_8R_9$ , trong đó mỗi trong số các phân nhóm này được xác định một cách độc lập.

Thuật ngữ halogen là thuật ngữ dùng chung cho flo, clo, brom và iot.

Cần lưu ý rằng các vị trí gốc trên nhóm phân tử bất kỳ được sử dụng trong các định nghĩa nêu trên có thể nằm ở bất kỳ chỗ nào trên nhóm này miễn là nó ổn định hóa học.

Các gốc được sử dụng trong các định nghĩa của các biến bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể trừ khi có quy định khác. Ví dụ, pentyl bao gồm 1-pentyl, 2-pentyl và 3-pentyl.

Khi biến bất kỳ có mặt trên một lần trong thành phần bất kỳ, mỗi định nghĩa mang tính độc lập.

Bất cứ khi nào được sử dụng dưới đây, thuật ngữ “các hợp chất có công thức (I)”, hoặc “các hợp chất theo sáng chế” hoặc các thuật ngữ tương tự có nghĩa bao gồm các hợp chất có công thức chung (I), các tiền dược chất của chúng, các *N*-oxit, các muối cộng, các amin bậc bốn, các phức kim loại và các dạng đồng phân hóa học lập thể.

Cần hiểu rằng một trong số các hợp chất có công thức (I) có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và tồn tại dưới dạng các dạng đồng phân hóa học lập thể.

Thuật ngữ “các dạng đồng phân hóa học lập thể” được sử dụng ở trên xác định tất cả các hợp chất có thể được tạo ra từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bởi cùng

thứ tự liên kết nhưng có các cấu trúc ba chiều khác nhau mà không thể hoán đổi lẫn nhau mà các hợp chất có công thức (I) có thể có.

Trừ khi có quy định khác hoặc chỉ dẫn khác, nếu không các ký hiệu hóa học của hợp chất bao gồm hỗn hợp của tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể có thể có mà hợp chất đã nêu có thể có. Hỗn hợp đã nêu có thể chứa tất cả các chất đồng phân không đối quang và/hoặc các chất đồng phân đối ảnh có cấu trúc phân tử cơ bản của hợp chất đã nêu. Tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể của các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh khiết hoặc ở dạng kết hợp với nhau được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế

Các dạng đồng phân lập thể tinh khiết của hợp chất và các sản phẩm trung gian như được nêu trong bản mô tả này được định nghĩa là chất đồng phân gần như không chứa các dạng đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang có cùng cấu trúc phân tử cơ bản của hợp chất hoặc sản phẩm trung gian đã nêu. Cụ thể, thuật ngữ “tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh” chỉ hợp chất hoặc sản phẩm trung gian có độ dư đồng phân lập thể ít nhất là 80% (tức là, tối thiểu 90% một chất đồng phân và tối đa 10% các chất đồng phân có thể có khác) lên tới độ dư đồng phân lập thể là 100% (tức là, 100% là một chất đồng phân và không có chất đồng phân khác), cụ thể hơn, hợp chất hoặc sản phẩm trung gian có độ dư đồng phân lập thể từ 90% đến 100%, cụ thể hơn nữa có độ dư đồng phân lập thể từ 94% đến 100% và cụ thể nhất có độ dư đồng phân lập thể từ 97% đến 100%. Thuật ngữ “tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh” và “tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang” cần được hiểu theo cách tương tự, nhưng nên tính đến độ dư đồng phân đối ảnh, và độ dư đồng phân không đối quang, một cách tương ứng, của hỗn hợp đang nói đến.

Các dạng đồng phân lập thể tinh khiết của hợp chất và sản phẩm trung gian theo sáng chế có thể điều chế được bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, dạng đồng phân đối ảnh có thể được tách riêng khỏi nhau bằng cách kết tinh chọn lọc muối đồng phân không đối quang của chúng với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Ví dụ về các axit có hoạt tính quang học là axit tartric, axit dibenzoyltartric, axit ditoluoyltartric và axit camphorsulfonic. Theo cách khác, dạng đồng phân đối ảnh có thể được tách ra riêng bởi kỹ thuật sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết này cũng có thể thu được từ dạng đồng phân lập thể tinh khiết tương ứng của nguyên liệu ban đầu thích hợp, với điều kiện là phản ứng xảy ra theo

cách lập thể đặc thù. Tốt hơn là, nếu chất đồng phân lập thể đặc hiệu được mong muốn, thì hợp chất này được tổng hợp bằng các phương pháp điều chế lập thể đặc thù. Các phương pháp này sẽ thuận lợi hơn nếu sử dụng nguyên liệu ban đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Các raxemat đồng phân không đối quang có công thức I có thể thu được một cách riêng rẽ bằng các phương pháp thông thường. Các phương pháp phân tách vật lý thích hợp mà có thể được sử dụng dễ dàng là, ví dụ, kết tinh chọn lọc và sắc ký, ví dụ sắc ký cột.

Đối với một trong số các hợp chất có công thức (I), các tiền dược chất của chúng, N-oxit, các muối, các solvat, các amin bậc bốn, hoặc các phức kim loại và các sản phẩm trung gian được sử dụng trong quá trình điều chế chúng, cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối không được xác định bằng thực nghiệm. Chuyên gia trong lĩnh vực có thể xác định cấu hình tuyệt đối của các hợp chất này bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật như, ví dụ, nhiễu xạ tia X.

Sáng chế cũng dự định bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử có mặt trong các hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác về số khối. Ví dụ và không giới hạn về các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đơ-te-ri. Các chất đồng vị của cacbon bao gồm C-13 và C-14.

Để sử dụng trong điều trị bệnh, các muối của các hợp chất có công thức (I) là các muối trong đó ion trái dấu có tính dược dụng. Tuy nhiên, các muối của các axit và các bazơ mà không được dụng cũng có thể có ích, ví dụ, trong việc điều chế và tinh chế hợp chất dược dụng. Tất cả các muối, hoặc được dụng hoặc không được dụng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các muối cộng axit và bazơ được dụng như được đề cập ở trên có nghĩa bao gồm các dạng muối cộng axit và bazơ không độc có tác dụng trị liệu mà các hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành. Các muối cộng axit được dụng thông thường có thể thu được dễ dàng bằng cách xử lý dạng bazơ bằng axit thích hợp. Các axit thích hợp gồm, ví dụ, các axit vô cơ như các axit halogenhydric, ví dụ axit clohydric hoặc axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc các axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit propanoic, axit hydroxyaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic (tức là axit etandioic), axit malonic, axit suxinic (tức là axit butandioic), axit maleic, axit

fumaric, axit malic (tức là axit hydroxybutandioic), axit tartric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit xyclamic, axit salixylic, axit p-aminosalixylic, axit pamoic và các axit tương tự.

Ngược lại, các dạng muối đã nêu có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp thành dạng bazơ tự do.

Các hợp chất có công thức (I) có chứa proton axit cũng có thể được chuyển hóa thành các dạng muối cộng kim loại hoặc amin không độc bằng cách xử lý bằng các bazơ hữu cơ và vô cơ thích hợp. Các dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, các muối amoni, các muối kim loại kiềm và kiềm thổ, ví dụ các muối lithi, natri, kali, magie, canxi và các muối tương tự, các muối với các bazơ hữu cơ, ví dụ benzathin, *N*-metyl-D-glucamin, các muối hydrabamin, và các muối với các axit amin như, ví dụ, arginin, lysin và các muối tương tự.

Thuật ngữ muối cộng như được sử dụng ở trên trong bản mô tả cũng bao gồm các solvat, các hợp chất có công thức (I) cũng như các muối của nó, có thể tạo thành. Các solvat này ví dụ là các hydrat, các alcoholat và các dạng tương tự.

Thuật ngữ “amin bậc bốn” được sử dụng ở trên xác định các muối amoni bậc bốn mà các hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành bằng phản ứng giữa nitơ bazơ của hợp chất có công thức (I) và tác nhân tạo bậc bốn thích hợp, như, ví dụ, alkylhalogenua, arylhalogenua hoặc arylalkylhalogenua được thể tùy ý, ví dụ metyliodua hoặc benzyliodua. Các chất phản ứng khác có nhóm rời chuyển tốt cũng có thể được sử dụng, như alkyl triflometansulfonat, alkyl metansulfonat, và alkyl p-toluensulfonat. Amin bậc bốn có nitơ tích điện dương. Các ion trái dấu được dùng gồm có clo, brom, iot, trifloaxetat và axetat. Ion trái dấu lựa chọn có thể được đưa vào bằng cách sử dụng nhựa trao đổi ion.

Các dạng N-oxit của các hợp chất theo sáng chế có nghĩa là bao gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó một hoặc một số nguyên tử nitơ được oxi hóa thành N-oxit.

Cần hiểu rằng các hợp chất có công thức (I) có thể có đặc tính liên kết với kim loại, chelat hóa, tạo phức và do đó có thể tồn tại dưới dạng các phức kim loại hoặc các chelat kim loại. Các dẫn xuất được kim loại hóa này của các hợp chất có công thức (I) được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Một số trong số các hợp chất có công thức (I) cũng có thể tồn tại dưới dạng hỗn biến. Các dạng này mặc dù không được chỉ ra trong công thức ở trên nhưng chúng được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Cần hiểu rằng các hợp chất của sáng chế, liên quan đến các phần bên trái và bên phải nêu trên có công thức I, sẽ thay đổi rất nhiều.

Một số phương án nhất định không nằm ngoài phạm vi của sáng chế được thảo luận chi tiết hơn dưới đây.

Theo một phương án được ưu tiên,  $R_1$  được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy,  $CF_3$ , và  $OCF_3$ . Theo một phương án được ưu tiên khác,  $R_1$  ở vị trí para đối với  $N-R_3$  được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen và tất cả  $R_1$  khác là H. Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, halogen là brom hoặc clo.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa,  $R_3$  bao gồm mạch  $-(CR_8R_9)_n$  trong đó  $R_8$  và  $R_9$  tốt hơn là H và n bằng 2-4. Tốt hơn là,  $R_{10}$  được chọn từ nhóm bao gồm OH, F,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $SO_2R_8$ , và CN.  $R_8$  tốt hơn là metyl.

Theo phương án được ưu tiên,  $R_4$  là  $C_3$ - $C_7$ cycloalkyl, tốt hơn là cyclopropyl.

Theo phương án được ưu tiên, và tốt hơn là kết hợp với các phương án được ưu tiên khác, một X là N, và các X còn lại là C. Theo phương án được ưu tiên nhất, một X là N, là X ở vị trí para đối với  $N-R_4$ .

Tốt hơn là, nhiều nhất một  $R_5$  được chọn từ nhóm bao gồm  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy, halogen. Ưu tiên nhất, tất cả  $R^5$  là H.

Các hợp chất được ưu tiên là các hợp chất được liệt kê trong bảng 1 dưới đây. Được ưu tiên nhất là các hợp chất số 1, 2, và 3.

Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây, sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa học hữu cơ, hoặc những biến đổi và những dẫn xuất mà đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong bản mô tả mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường đã biết trong các giải pháp kỹ thuật đã biết như các phương pháp được bộc lộ trong sách tham khảo chuẩn. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây.

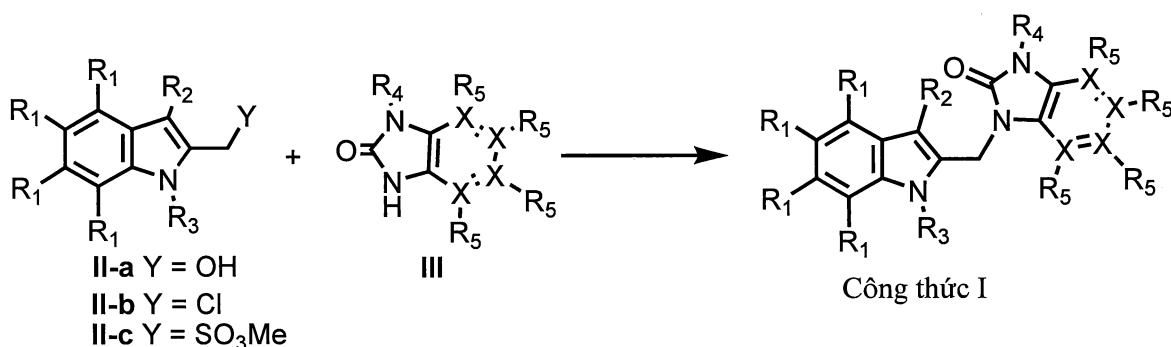
Ở bước bất kỳ trong trình tự tổng hợp sau, có thể cần thiết và/hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm nhạy cảm và dễ phản ứng trên các phân tử bất kỳ liên quan. Việc này có thể được thực hiện bằng các nhóm bảo vệ thông thường, như các nhóm bảo vệ được mô tả trong tài liệu: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất có công thức I, hoặc các muối được dụng của chúng, có thể được điều chế theo các sơ đồ phản ứng được thảo luận dưới đây trong bản mô tả. Trừ khi có quy định khác, phân tử thể trong các sơ đồ này được xác định như trên. Việc phân tách và tinh chế các sản phẩm được thực hiện theo các quy trình tiêu chuẩn, mà đã được các nhà hóa học biết rõ.

Sơ đồ 1 minh họa phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó  $R_1$  đến  $R_5$  và X được xác định như ở trên.

Xem sơ đồ 1, hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp bằng phản ứng kết hợp giữa 2-hydroxymetylen indol có công thức II-a với 2-oxo-imidazopyridin được thế  $N^3$  hoặc với 2-oxo-imidazobenzen III được thế  $N^3$  theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật như phản ứng Mitsunobu mà sử dụng azadiisopropyldicarboxylat và triphenyl phosphin trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF. Theo cách khác, hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách thay thế Y, là halogenua, tốt hơn là, clo II-b, hoặc sulfonat như mesylat II-c với sự có mặt của bazơ như natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF.

Sơ đồ 1

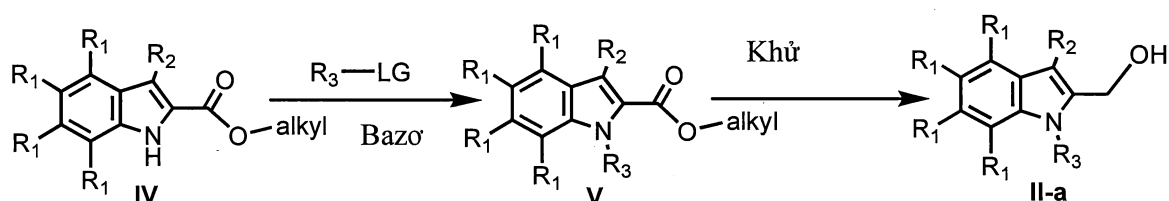


Điều chế hợp chất II-a

Nguyên liệu ban đầu có công thức IV được sử dụng trong sáng chế có thể mua được trên thị trường, hoặc có thể được tổng hợp, bằng nhưng không bị giới hạn ở, các

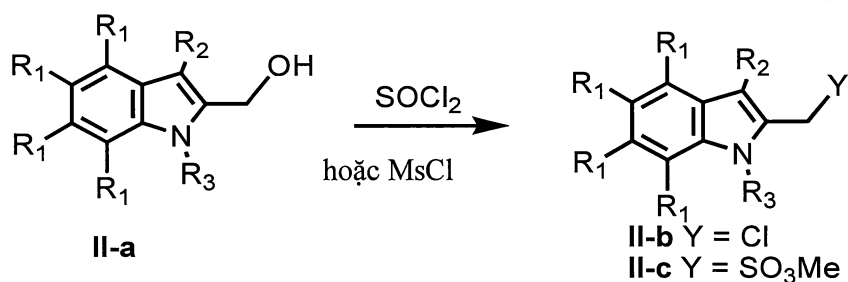
phương pháp đã biết trong các giải pháp kỹ thuật như phương pháp tổng hợp Reissert hoặc phương pháp tổng hợp Fischer, phản ứng của các hợp chất indol này với  $R_3$ -LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển như halogenua, tốt hơn là, brom, hoặc sulfonat, với sự có mặt của bazơ như natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF, tạo ra hợp chất V (sơ đồ 2). Việc chuyển hóa alkyl este có hợp chất V thành rượu II-a được tiến hành với hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua hoặc natri bohhydrua trong dung môi thích hợp như THF, metanol hoặc etanol.

Sơ đồ 2



Việc xử lý rượu có công thức II-a bằng thionyl clorua tạo ra 2-clometyl indol có công thức II-b. Theo cách khác, rượu có công thức II-a có thể được chuyển hóa thành sản phẩm trung gian II-c bằng phản ứng với metan sulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietyl amin hoặc diisopropyl etyl amin trong dung môi thích hợp như diclometan (sơ đồ 3).

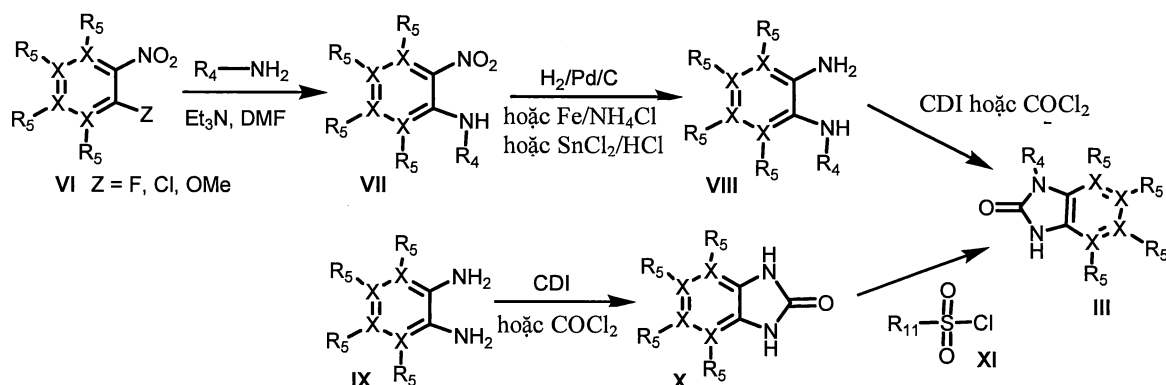
Sơ đồ 3



Các hợp chất III có thể được tổng hợp sử dụng quy trình được mô tả trong sơ đồ 4. Việc thay thế Z, là halogenua, tốt hơn là, flo, hoặc nhóm alkoxy, tốt hơn là, metoxy, của nitro pyridin hoặc của nitro aryl có công thức VI bằng amin, trong dung môi thích hợp như THF hoặc DMF, với sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietyl amin hoặc diisopropyl etyl amin, tạo ra hợp chất VII. Việc khử nhóm nitro thành amin VIII có thể được thực hiện trong chất xúc tác sử dụng hydro với sự có mặt của chất xúc tác như paladi hoặc platin, trong dung môi thích hợp như metanol, hoặc theo hệ số tỷ lệ sử dụng sắt với

sự có mặt của amoni clorua hoặc thiếc clorua với sự có mặt của axit clohydric đặc. Việc đóng vòng diamin đã tạo ra hợp chất có công thức VIII bằng cách sử dụng CDI, phosgen hoặc triphosgen, trong dung môi như axetonitril hoặc THF, tạo ra benzimidazolon được thế N<sup>3</sup> có công thức III. Theo cách khác, hợp chất có công thức III có thể được điều chế bắt đầu từ dianilin có công thức IX mua được trên thị trường mà có thể được tạo vòng bằng cách đóng vòng bằng CDI, phosgen hoặc triphosgen tạo ra các sản phẩm trung gian có công thức X. Quá trình alkyl hóa hoặc sulfonyl hóa nguyên tử nitơ ure của hợp chất X có thể được hiện bằng phản ứng Mitsunobu với các rượu mua được trên thị trường, hoặc bằng cách thay thế clo trong các hợp chất có công thức XI để tạo ra hợp chất thuộc loại công thức III.

Sơ đồ 4



Các hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hóa thành các dạng N-oxit tương ứng theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này dùng để chuyển hóa nitơ hóa trị ba thành dạng N-oxit của nó. Phản ứng N-oxi hóa đã nêu thường có thể được thực hiện bằng cách cho nguyên liệu ban đầu có công thức (I) phản ứng với peroxit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Các peroxit vô cơ thích hợp bao gồm, ví dụ, hydro peroxit, các peroxit kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, ví dụ natri peroxit, kali peroxit; các peroxit hữu cơ thích hợp có thể bao gồm axit peroxy như, ví dụ, axit benzencarboperoxoic hoặc axit benzencarboperoxoic được thế halo, ví dụ axit 3-clobenzencarboperoxoic, axit peroxoalkanoic, ví dụ axit peroxoaxetic, alkylhydroperoxit, ví dụ t.butyl hydro-peroxit. Các dung môi thích hợp là, ví dụ, nước, rượu thấp, ví dụ ethanol và các dung môi tương tự, các hydrocarbon, ví dụ toluen, keton, ví dụ 2-butanon, các hydrocarbon được halogen hóa, ví dụ diclometan, và hỗn hợp của dung môi này.

Các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết của các hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Các chất

đồng phân không đối quang có thể được tách riêng bằng các phương pháp lý học như phương pháp kết tinh chọn lọc và sắc ký, ví dụ, phân bố đối dòng, sắc ký lỏng và phương pháp tương tự.

Các hợp chất có công thức (I) được điều chế trong các quy trình được mô tả ở trên thường là các hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh mà có thể được tách ra khỏi nhau bằng các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực này. Các hợp chất raxemic có công thức (I) có tính bazơ hoặc axit đủ có thể được chuyển hóa thành các dạng muối đồng phân không đối quang tương ứng bằng cách cho phản ứng với axit không đối xứng thích hợp, bazơ không đối xứng tương ứng. Các dạng muối đồng phân không đối quang sau đó được tách ra, ví dụ, bằng cách kết tinh chọn lọc hoặc kết tinh phân đoạn và các chất đồng phân đối ảnh được giải phóng ra từ đó bằng kiềm hoặc axit. Phương pháp tách thay thế dùng để tách các dạng đồng phân đối ảnh của các hợp chất có công thức (I) bao gồm sắc ký lỏng, cụ thể là sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết đã nêu cũng có thể thu được từ các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của các nguyên liệu ban đầu thích hợp, với điều kiện là phản ứng diễn ra theo cách đặc hiệu lập thể. Tốt hơn khi cần tổng hợp một chất đồng phân lập thể cụ thể, thì hợp chất nêu trên sẽ được tổng hợp theo các phương pháp điều chế đặc hiệu lập thể. Các phương pháp này dễ dàng được tiến hành hơn khi sử dụng các nguyên liệu ban đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm bao gồm lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được nêu trong bản mô tả, hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các phân nhóm của các hợp chất có công thức (I) như được nêu trong bản mô tả, và chất mang được dụng. Lượng cho tác dụng điều trị trong bản mô tả là lượng đủ cho tác dụng phòng bệnh chống lại, để làm ổn định hoặc làm giảm sự lây nhiễm virus, và cụ thể lây nhiễm virus RSV, ở đối tượng đã nhiễm hoặc các đối tượng có nguy cơ bị nhiễm. Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề cập đến quy trình bào chế được phẩm như được nêu trong bản mô tả, quy trình này bao gồm việc trộn kỹ chất mang được dụng với lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), như được nêu trong bản mô tả, hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các phân nhóm của các hợp chất có công thức (I) như được nêu trong bản mô tả.

Do vậy, các hợp chất theo sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ có thể được phối chế thành các dạng được phẩm khác nhau để sử dụng. Đối với thành phần thích hợp, có

thể kể đến tất cả các thành phần thường được dùng cho các thuốc sử dụng toàn thân. Để bào chế được phẩm theo sáng chế, lượng cho tác dụng điều trị của một hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng hoặc phức kim loại, dùng làm thành phần hoạt tính sẽ được kết hợp trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang được dùng, chất mang này có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn sử dụng. Các dược phẩm này cần ở dạng liều đơn vị thích hợp, cụ thể, để sử dụng qua đường miệng, qua trực tràng, dưới da, hoặc bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, để bào chế được phẩm ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng thì các môi trường dược lý thông thường bất kỳ đều có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và các môi trường tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xirô, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất làm trơn, chất kết dính, chất làm phân rã và các chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang, và viên nén. Vì dễ sử dụng, nên viên nén và viên nang là các dạng đơn vị liều dùng qua đường miệng thuận tiện nhất, trong trường hợp này chất mang rắn dùng trong dược phẩm hiển nhiên sẽ là được sử dụng. Đối với chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang sẽ thường gồm nước vô trùng, ít nhất trong phần lớn, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, để trợ giúp khả năng hòa tan, có thể được bao gồm. Dung dịch tiêm được, ví dụ, có thể được pha chế trong đó chất mang gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của nước muối và dung dịch glucoza. Hỗn dịch tiêm được cũng có thể được pha chế trong trường hợp đó, chất mang lỏng thích hợp, chất tạo hỗn dịch và các chất tương tự có thể được sử dụng. Cũng được bao gồm là chế phẩm dạng rắn được dự định sẽ bị chuyển đổi, ngay trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng. Trong chế phẩm thích hợp để dùng dưới da, chất mang tùy ý gồm chất tăng cường khả năng thấm và/hoặc chất thấm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với các chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, chất phụ gia này không gây ra tác động có hại đáng kể đến da.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được dùng bằng cách xông qua đường miệng hoặc bơm vào theo các phương pháp và các dạng chế phẩm được sử dụng trong giải pháp kỹ thuật đã biết để dùng theo cách này. Như vậy, thông thường các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho phổi ở dạng dung dịch, huyền dịch hoặc bột khô, dung dịch là được ưu tiên. Hệ thống bất kỳ được phát triển phân phối dung dịch, huyền phù hoặc bột khô bằng cách xông hít qua đường miệng hoặc bơm sẽ thích hợp để phân phối các hợp chất theo sáng chế.

Theo đó, sáng chế còn đề xuất được phẩm được điều chỉnh thích hợp để dùng bằng cách xông hít hoặc bơm qua miệng gồm hợp chất có công thức (I) và chất mang được dụng. Tốt hơn là, các hợp chất của sáng chế được dùng bằng cách xông dung dịch ở dạng liều phun mù hoặc khí dung.

Đặc biệt thuận lợi nếu phối chế được phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và tạo ra độ đồng đều liều lượng. Dạng liều đơn vị trong bản mô tả này chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp dùng làm liều đơn vị, mỗi đơn vị có chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang cần dùng trong được phẩm. Ví dụ về các dạng liều đơn vị này là viên nén (gồm viên nén được khía rãnh hoặc được bao), viên nang, viên tròn, thuốc đạn, gói bột nhỏ, viên nhện, dung dịch tiêm được hoặc hỗn dịch và các dạng tương tự, và các mảnh đa phân tách của chúng.

Các hợp chất có công thức (I) thể hiện đặc tính kháng virus. Việc nhiễm virus có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất và các phương pháp của sáng chế bao gồm các bệnh lây nhiễm do ortho- và paramyxovirus gây ra và cụ thể do virus hợp bào đường hô hấp ở người và bò (RSV) gây ra. Ngoài ra, một số hợp chất của sáng chế có hoạt tính chống lại các chủng đột biến của RSV. Ngoài ra, nhiều hợp chất của sáng chế này có profin dược động học có lợi và có các đặc tính hấp dẫn xét về khía cạnh độ sinh khả dụng, bao gồm thời gian bán hủy có thể chấp nhận được, AUC và các giá trị đỉnh và không tạo ra hiện tượng không có lợi như khởi phát không đủ nhanh và độ lưu mô không đủ.

Hoạt tính kháng virus in vitro đối với RSV của các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm như được mô tả trong phần thử nghiệm của bản mô tả này, và cũng có thể được chứng minh trong thử nghiệm giảm lượng virus. Hoạt tính kháng virus in vivo kháng RSV của các hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh trên mô hình thử nghiệm bằng cách sử dụng các con chuột bông như được mô tả trong tài liệu: Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

Do tác dụng kháng virus của chúng, cụ thể là tác dụng kháng-RSV của chúng, các hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ của chúng, các tiền dược chất của chúng, các N-oxit, các muối cộng, các amin bậc bốn, các phức kim loại và các dạng đồng phân hóa học lập thể, có tác dụng điều trị ở các cá thể bị nhiễm virus, cụ thể là nhiễm

RSV, và để phòng việc nhiễm virus này. Thông thường, các hợp chất của sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị cho các động vật máu nóng bị nhiễm virus, cụ thể virus hợp bào đường hô hấp.

Do đó, các hợp chất của sáng chế hoặc phương án bất kỳ của nó có thể được dùng làm thuốc. Việc dùng làm thuốc hoặc phương pháp điều trị đã nêu bao gồm việc dùng toàn thân cho đối tượng bị nhiễm virus hoặc cho các đối tượng dễ bị nhiễm virus dùng lượng cho tác dụng để chống lại các tình trạng bệnh liên quan đến việc nhiễm virus, cụ thể là nhiễm RSV.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất theo sáng chế hoặc phương án bất kỳ của nó để sử dụng trong bào chế thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virus, cụ thể là nhiễm RSV.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), như được nêu trong bản mô tả, hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các phân nhóm của các hợp chất có công thức (I), như được nêu trong bản mô tả với lượng cho tác dụng kháng virus để điều trị cho động vật máu nóng bị nhiễm virus, hoặc có nguy cơ bị nhiễm virus, cụ thể là RSV.

Nhìn chung, lượng hàng ngày cho tác dụng kháng virus được dự định sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 500 mg/kg cân nặng, tốt hơn là từ 0,1 mg/kg đến 50 mg/kg cân nặng. Việc sử dụng liều cần dùng dưới dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều liều chia nhỏ vào các khoảng thời gian thích hợp trong cả ngày cũng có thể thích hợp. Các liều phụ chia nhỏ có thể được phối chế dưới dạng liều đơn vị, ví dụ, có chứa từ 1 đến 1000mg, và cụ thể từ 5 đến 200 mg thành phần hoạt tính cho mỗi dạng liều đơn vị.

Liều chính xác và số lần dùng tùy thuộc vào hợp chất cụ thể có công thức (I) được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, độ tuổi, cân nặng, giới tính, mức độ bệnh và tình trạng thể chất chung của bệnh nhân cụ thể, cũng như thuốc khác mà bệnh nhân có thể đang dùng, như đã được biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Ngoài ra, rõ ràng là lượng hàng ngày cho hiệu quả đã nêu có thể giảm hoặc tăng tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào việc đánh giá của bác sĩ kê đơn dùng các hợp chất của sáng chế. Do đó, lượng cho tác dụng điều trị dùng hàng ngày nằm trong khoảng nêu trên chỉ mang tính hướng dẫn.

Đồng thời, hỗn hợp của hợp chất kháng virus khác và hợp chất có công thức (I) có thể được dùng làm thuốc. Như vậy, sáng chế còn đề cập đến sản phẩm có chứa (a) hợp chất có công thức (I), và (b) hợp chất kháng virus khác, dưới dạng chế phẩm kết hợp để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong việc điều trị kháng virus. Các thuốc khác nhau có thể được kết hợp trong một chế phẩm duy nhất cùng với chất mang dược dụng. Ví dụ, các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp với interferon-beta hoặc yếu tố hoại tử khối u alpha để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng nhiễm RSV.

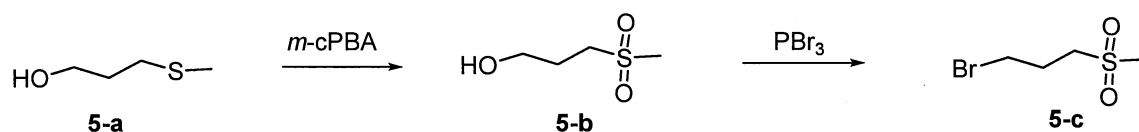
Sau đây sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ sau đây. Các ví dụ này không nhằm giới hạn sáng chế.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

### Ví dụ 1

### Tổng hợp các sản phẩm trung gian

Tất cả các sản phẩm trung gian cần để tổng hợp các hợp chất mong muốn có công thức I được tổng hợp như được mô tả trong sơ đồ 5 đến sơ đồ 9.



Sơ đồ 5: Tổng hợp hợp chất 1-bromo-3-(metylsulfonyl)propan có công thức 5-c

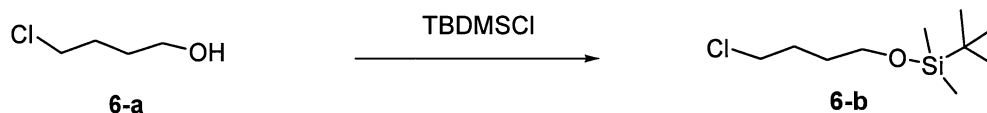
Bước 1: Tổng hợp hợp chất 3-(methylsulfonyl)propan-1-ol có công thức 5-b

Hòa tan rượu có công thức 5-a (200g, 1900mmol) trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2000ml). Làm lạnh hỗn hợp này xuống  $0^\circ\text{C}$ . Bổ sung từng phần m-CPBA 85% trong nước (970g, 5700mmol) giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0$  đến  $5^\circ\text{C}$ . Sau khi bổ sung, để ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ  $25^\circ\text{C}$  và khuấy trong 15 giờ. Lọc hỗn hợp này qua tấm xelit. Tinh chế phân dịch lọc bằng cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 3:1 và sau đó etyl axetat: metanol = 10:1) để tạo ra sản phẩm trung gian có công thức 5-b (75g, 29%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 1-bromo-3-(metylsulfonyl)propan có công thức 5-c

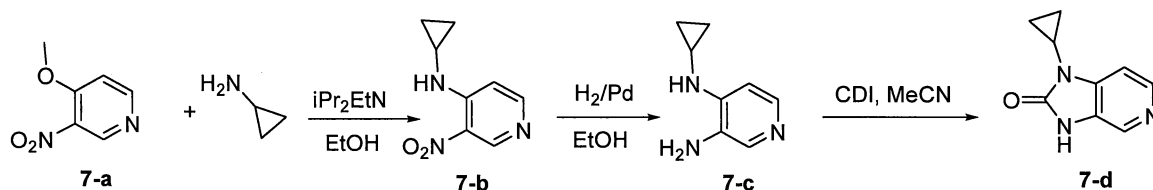
Hòa tan sản phẩm trung gian có công thức 5-b (75g, 543mmol) trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (750ml). Làm lạnh hỗn hợp này xuống  $0^\circ\text{C}$ . Bỏ sung từng giọt phospho tribromua (53,6ml, 570mmol) giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến  $5^\circ\text{C}$ . Sau khi bỏ sung, để ấm

hỗn hợp này đến nhiệt độ 25°C và khuấy trong 15 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá. Rửa lớp hữu cơ đã tách ra bằng nước muối (2 x 1500ml), làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 5-c (77g, 71%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 2,25 – 2,40 (m, 2 H) 2,91 (s, 3 H) 3,1-3,2 (m, 2H) 3,5-3,6 (m, 2H).



Sơ đồ 6: Tổng hợp hợp chất tert-butyl(4-clobutoxy)dimetylsilan có công thức 6-b

Hòa tan rượu có công thức 6-a (100g, 920mmol) trong CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000ml) ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp này xuống 0°C sau đó bổ sung imidazol (81,5, 1200mmol) và TBDMS-Cl (152g, 1010mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó lọc ra. Rửa phần dịch lọc lần lượt bằng HCl 10% và nước muối. Làm khô dung dịch tạo ra trên MgSO<sub>4</sub>, lọc sau đó cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 6-b (100g, 50%) dưới dạng dầu không màu.



Sơ đồ 7: Tổng hợp hợp chất 1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 7-d

Bước 1: Tổng hợp hợp chất N-xyclopropyl-3-nitropyridin-4-amin có công thức 7-b

4-metoxi-3-nitropyridin có công thức 7-a (CAS 31872-62-5) (200g, 1300mmol), xyclopropylamin (185,5g, 3250mmol) và diisopropyl etyl amin (336g, 2600mmol) trong etanol khô (800ml) được hồi lưu trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này xuống 0°C. Thu gom chất rắn bằng cách lọc. Rửa bánh lọc bằng etanol lạnh (150ml). Làm khô chất rắn để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 7-b (167g, hiệu suất 72%) dưới dạng bột màu trắng.

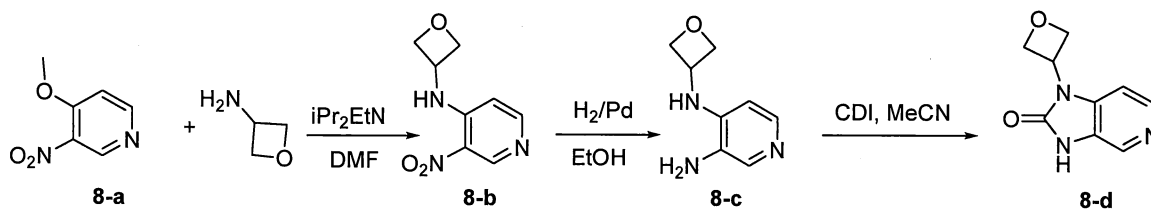
Bước 2: Tổng hợp hợp chất N<sup>4</sup>-xyclopropylpyridin-3,4-diamin có công thức 7-c

Sản phẩm trung gian có công thức 7-b (167g, 932mmol) trong etanol (1400ml) được hydro hóa (50 Psi) ở nhiệt độ 20°C với Pd/C 10% ẩm (34 g) làm chất xúc tác qua

đêm. Sau khi hấp phụ  $H_2$  (3 đương lượng), lọc chất xúc tác ra và làm bay hơi phần dịch lọc. Rửa phần cặn bằng metyl ter-butyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 7-c (133g, 95%) dưới dạng bột màu vàng.

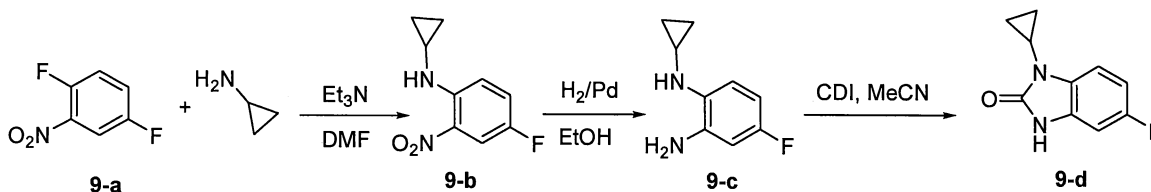
Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 7-d

Bổ sung carbonyldiimidazol (151,8g, 936mmol) vào dung dịch của sản phẩm trung gian có công thức 7-c (133g, 891,4mmol) trong  $CH_3CN$  (1800ml) ở nhiệt độ  $0^\circ C$ . Để ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ  $10^\circ C$  và khuấy trong 1 giờ. Thu gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng  $CH_3CN$  (200ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 7-d (101g, 65%) dưới dạng bột màu trắng.



Sơ đồ 8: Tổng hợp hợp chất 1-(oxetan-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 8-d

Hợp chất có công thức 8-d được điều chế theo cách giống như hợp chất 7-d bằng cách sử dụng 3-aminooxetan làm nguyên liệu ban đầu.



Sơ đồ 9: Tổng hợp hợp chất 1-xyclopropyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on có công thức 9-d

Bước 1: Tổng hợp hợp chất N-xyclopropyl-4-flo-2-nitroanilin có công thức 9-b

Hòa tan 1,4-diflo-2-nitrobenzen có công thức 9-a (CAS 364-74-9) (15g, 94,3mmol) trong DMF (500ml). Bổ sung xyclopropyl amin (7ml, 100mmol) sau đó là trietylamin (30ml, 217mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp này vào nước và chiết bằng diclometan đã làm khô bằng  $MgSO_4$  và cô.

Tinh chế chất rắn màu cam bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan và metanol để tạo ra sản phẩm trung gian có công thức 9-b (16g, 86%) dưới dạng chất rắn màu cam.

$m/z = 197 (M+H)^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORM-d)  $\delta$  ppm 0,63 - 0,68 (m, 2 H), 0,88 - 0,95 (m, 2 H), 2,54 - 2,55 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 1 H)

Bước 2: Tổng hợp hợp chất N<sup>1</sup>-xyclopropyl-4-flobenzen-1,2-diamin có công thức 9-c

Sản phẩm trung gian có công thức 9-b (16g, 82mmol) trong etanol (200ml) được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng với Pd/C 10% ẩm làm chất xúc tác qua đêm. Sau khi hấp phụ H<sub>2</sub> (3 đương lượng), lọc chất xúc tác ra và làm bay hơi phần dịch lọc. Rửa phần cặn bằng etanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 9-c (12,8g, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.  $m/z = 167 (M+H)^+$ .

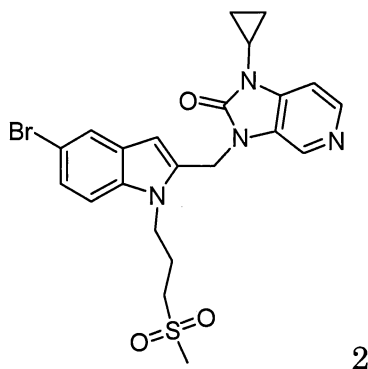
Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1-xyclopropyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on có công thức 9-d

Bổ sung carbonyldiimidazol (13,15g, 81mmol) vào dung dịch của sản phẩm trung gian có công thức 9-c (12,8g, 77,3mmol) trong CH<sub>3</sub>CN (150ml) ở nhiệt độ 0°C. Để ẩm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi, sau đó tinh chế phần cặn bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt, chất này được nghiền mịn trong dietyl ete để tạo ra hợp chất có công thức 9-d (7,4 g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.  $m/z = 193 (M+H)^+$ .

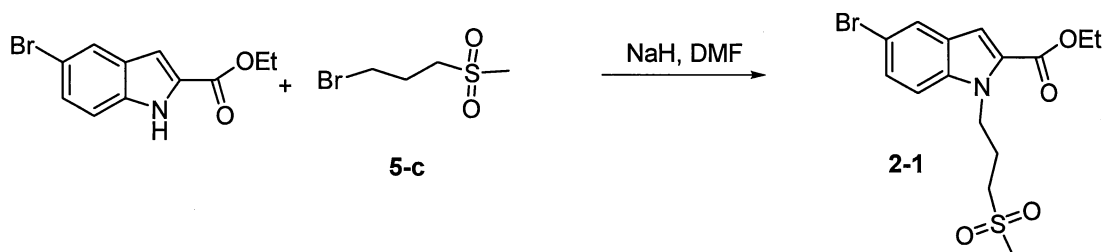
$^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORM-d)  $\delta$  ppm 0,99 - 1,08 (m, 2 H) 1,08 - 1,20 (m, 2 H) 2,89 (m, 1 H) 6,75 - 6,84 (m, 1 H) 6,87 (dd, J=8,53, 2,51 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J=8,53, 4,27 Hz, 1 H) 10,33 (br. s., 1 H)

Ví dụ 2

Tổng hợp hợp chất 3-((5-bromo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 2



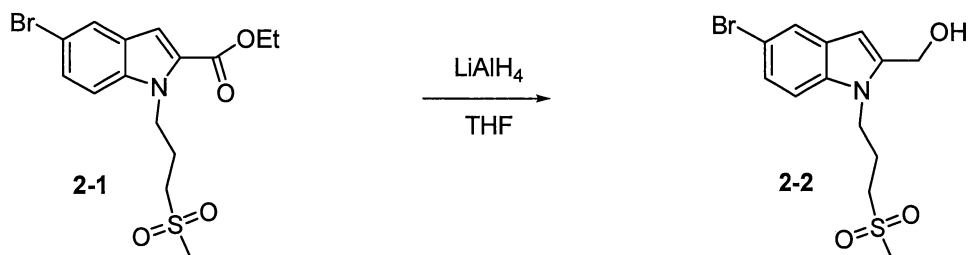
Bước 1: Tổng hợp hợp chất etyl 5-bromo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-carboxylat có công thức 2-1



Hòa tan etyl 5-bromo-1H-indol-2-carboxylat (CAS 16732-70-0) (2,3g, 8,6mmol) trong DMF (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung huyền phù natri hydrua 60% trong dầu khoáng (0,52g, 12,8mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung 1-bromo-3-(metylsulfonyl)propan 5-c (2,6g, 12,8mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp này vào dung dịch đá/nước và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng  $\text{MgSO}_4$  và cô để tạo ra dầu thô màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô này bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan/metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 2-1 (3,2g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

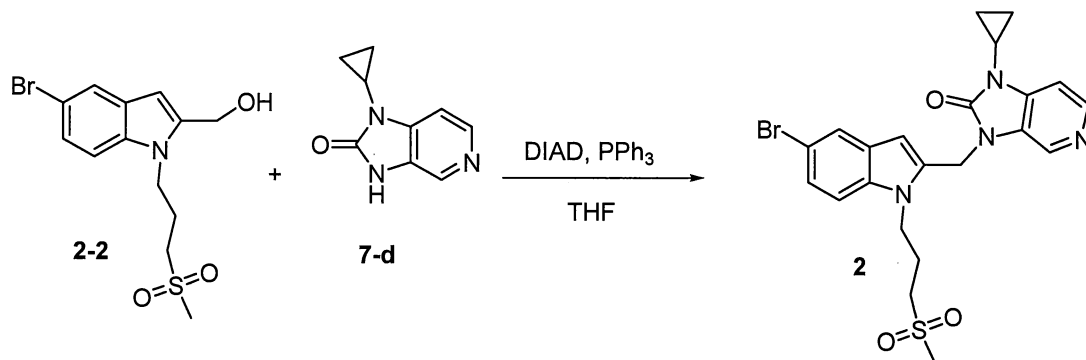
$$m/z = 389 (M+H)^+$$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất (5-bromo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)metanol có công thức 2-2



Bổ sung lithi nhôm hydrua (dung dịch 2M trong THF, 5,2ml, 10,4mmol) vào dung dịch của sản phẩm trung gian có công thức 2-1 (3,2g, 8,24mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung etyl axetat và ethanol. Rót hỗn hợp thu được trong dung dịch đá/nước sau đó lọc trên xelit. Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (3 x 50ml). Các chất chiết hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$ , lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan/metanol làm dung môi rửa giải. Thu gom sản phẩm có công thức 2-2 (2,5g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng.  $m/z = 347 (\text{M}+\text{H})^+$ .

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 3-((5-bromo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 2



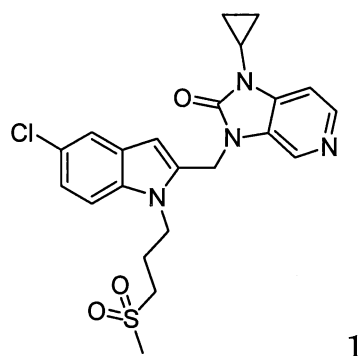
Bổ sung từng giọt DIAD (94%, 0,71ml, 1,36mmol) vào dung dịch đã khuấy của sản phẩm trung gian có công thức 2-2 (0,5g, 1,3mmol), triphenyl phosphin (0,37g, 1,4mmol) và pyridobenzimidazolone có công thức 7-d (0,34g, 2mmol) trong THF khô (30ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô hỗn hợp đến khô và phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột được rửa giải bằng etyl axetat/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sau đó là  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 2 (458mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$m/z = 504 (\text{M}+\text{H})^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,99 - 1,07 (m, 2 H), 1,13 - 1,21 (m, 2 H), 2,11 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,93 - 2,99 (m, 1 H), 3,00 - 3,07 (m, 2 H), 4,37 - 4,48 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 7,30 (dd,  $J=8,8, 1,8$  Hz, 1 H), 7,71 (d,  $J=1,8$  Hz, 1 H), 8,32 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)

Ví dụ 3

Hợp chất 1, 5, 6 và 8 được điều chế theo cách giống như hợp chất có công thức 2.

3-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-1-cyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 1

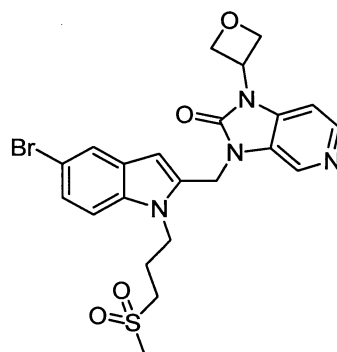


1

$m/z = 460 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,90 - 0,97 (m, 2 H), 1,02 - 1,10 (m, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,98 - 3,03 (m, 1 H), 3,10 - 3,18 (m, 2 H), 4,38 (t,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 5,75 (s, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 7,16 (dd,  $J=8,8, 2,0$  Hz, 1 H), 7,27 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,57 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 8,25 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)

3-((5-bromo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-1-(oxetan-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 5

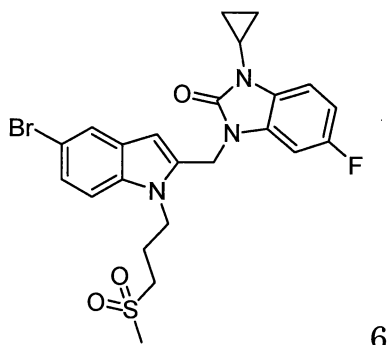


5

$m/z = 520 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,92 (ddd,  $J=15,2, 7,8, 7,7$  Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 4,38 (t,  $J=7,7$  Hz, 2 H), 4,97 (d,  $J=7,8$  Hz, 2 H), 5,07 (t,  $J=6,7$  Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,56 (tdd,  $J=7,8, 7,8, 6,3, 6,1$  Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 7,28 (dd,  $J=8,8, 2,0$  Hz, 1 H), 7,50 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 7,71 (d,  $J=1,8$  Hz, 1 H), 8,30 (d,  $J=5,5$  Hz, 1 H), 8,41 - 8,57 (m, 1 H)

3-((5-bromo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-1-xyclopropyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on có công thức 6

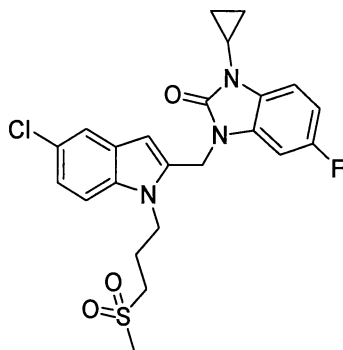


6

$m/z = 521 (M+H)^+$ .

$^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 2,11 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,92 (m, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 2 H), 4,38 - 4,47 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 6,76 - 6,84 (m, 1 H), 6,87 (dd,  $J=8,4$ , 2,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd,  $J=8,4$ , 4,5 Hz, 1 H), 7,19 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,30 (dd,  $J=8,8$ , 2,0 Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J=1,8$  Hz, 1 H)

3-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-1-xyclopropyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on có công thức 8



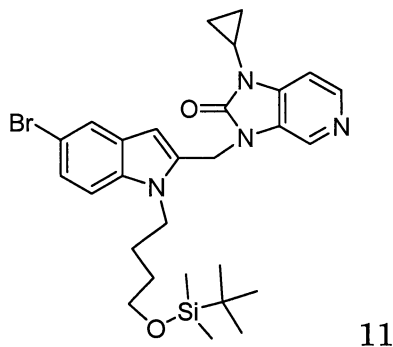
8

$m/z = 477 (M+H)^+$ .

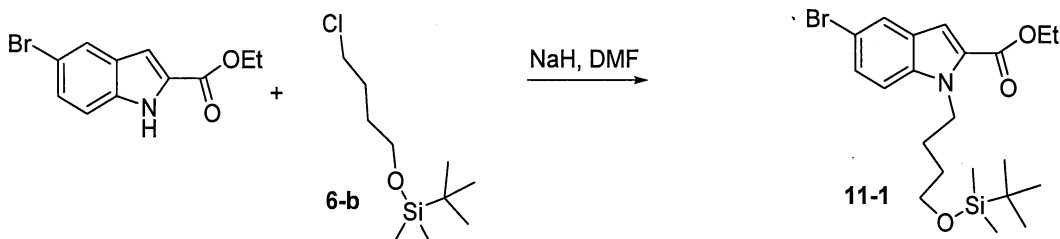
$^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 0,99 - 1,05 (m, 2 H), 1,10 - 1,17 (m, 2 H), 2,11-2,17 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,89 - 2,96 (m, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 2 H), 4,39 - 4,46 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 6,77 - 6,84 (m, 1 H), 6,88 (dd,  $J=8,4$ , 2,4 Hz, 1 H), 7,12 (dd,  $J=8,7$ , 4,4 Hz, 1 H), 7,17 (m,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,56 (d,  $J=1,5$  Hz, 1 H)

Ví dụ 4

Tổng hợp hợp chất 3-((5-bromo-1-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)-1H-indol-2-yl)-methyl)-1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 11

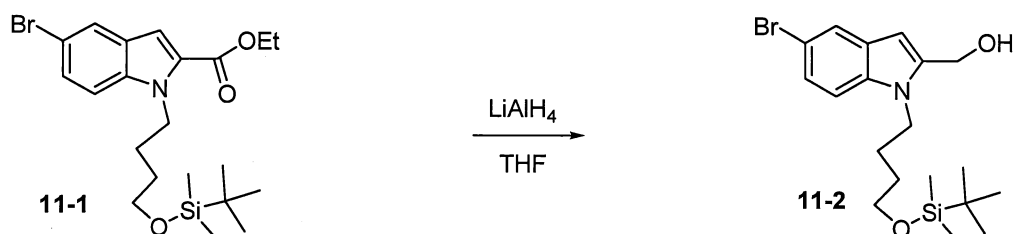


Bước 1: Tổng hợp hợp chất ethyl 5-bromo-1-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)-1H-indol-2-carboxylat có công thức 11-1



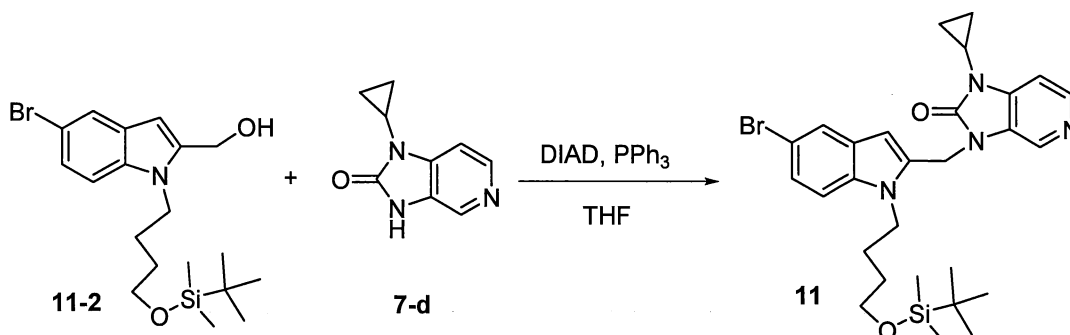
Hòa tan ethyl 5-bromo-1H-indol-2-carboxylat mua được trên thị trường (CAS 16732-70-0) (3g, 11mmol) trong DMF (50ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung huyền phù natri hydrua 60% trong dầu khoáng (0,49g, 12,3-mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung tert-butyl(4-clobutoxy)dimethylsilan có công thức 6-b (2,5g, 11,2mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 ngày. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó rót vào dung dịch nước đá, sau đó chiết bằng ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng  $\text{MgSO}_4$  và cô để tạo ra chất dầu màu cam. Tinh chế sản phẩm thô này bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan/heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này 11-1 (3,93g, 77%) dưới dạng dầu không màu.  $m/z = 455 (M+H)^+$ .

Bước 2: Tổng hợp hợp chất (5-bromo-1-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)-1H-indol-2-yl)metanol có công thức 11-2



Bổ sung dung dịch lithi nhôm hydrua 1M trong THF (8ml, 8mmol) vào dung dịch của sản phẩm trung gian 11-1 (3,93g, 6,72mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ  $-78^{\circ}\text{C}$ . Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung etyl axetat và etanol. Rót hỗn hợp này vào dung dịch nước đá và lọc hỗn hợp thu được trên xelit. Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (3 x 50ml). Các chất chiết hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$ , lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan/metanol làm dung môi rửa giải. Sản phẩm trung gian có công thức 11-2 được thu gom dưới dạng dầu không màu (2,68g, 96%).  $m/z = 413$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 3-((5-bromo-1-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-1-cyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 11



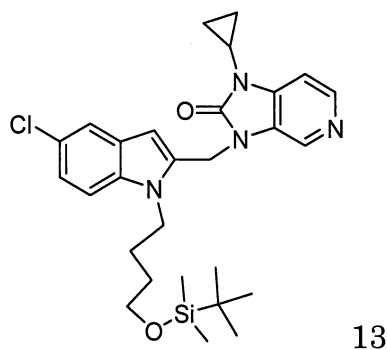
Bổ sung từng giọt DIAD (94%, 0,38ml, 1,96mmol) vào dung dịch đã khuấy của sản phẩm trung gian có công thức 11-2 (0,77g, 1,86mmol), triphenyl phosphin (0,54g, 2,05mmol) và pyridobenzimidazolone có công thức 7-d (0,34g, 2mmol) trong THF khô (30ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong một đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô hỗn hợp đến khô, phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột, được rửa giải bằng etyl axetat/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sau đó là  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol để tạo ra sản phẩm ở thể rắn có công thức 11 (1,06g, 61%) dưới dạng dầu không màu.

$m/z = 570$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm -0,02 (s, 6 H), 0,79 - 0,83 (m, 9 H), 0,88 - 0,96 (m, 2 H), 1,03 - 1,12 (m, 2 H), 1,36 - 1,58 (m, 4 H), 2,93 - 3,03

(m, 1 H), 3,51 (t,  $J=6,1$  Hz, 2 H), 4,24 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 7,22 (dd,  $J=8,8, 2,0$  Hz, 1 H), 7,27 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 7,41 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 8,23 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H)

Ví dụ 5

Tổng hợp hợp chất 3-((5-clo-1-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)-1H-indol-2-yl)ethyl)-1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 13

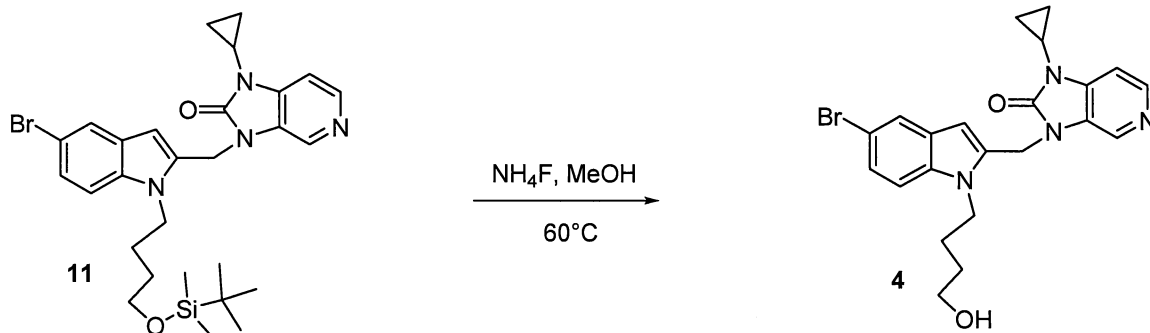


13

Hợp chất có công thức 13 được điều chế theo cách giống như hợp chất có công thức 11 bắt đầu từ hợp chất indol mua được trên thị trường.  $m/z = 526$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ví dụ 6

Tổng hợp hợp chất 3-((5-bromo-1-(4-hydroxybutyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 4



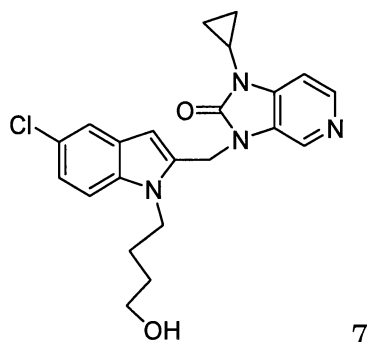
Hòa tan sản phẩm trung gian có công thức 11 (1,06g, 1,14mmol) trong metanol (30ml), và sau đó bổ sung amoni florua (0,172g, 4,6mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó loại bỏ dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan và metanol để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (323mg, 62%).  $m/z = 456$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 - 0,97 (m, 2 H), 1,03 - 1,13 (m, 2 H), 1,32 - 1,53 (m, 4 H), 2,99 (dt,  $J=7,0, 3,4$  Hz, 1 H), 3,34 - 3,40 (m, 2 H), 4,23 (t,  $J=7,4$  Hz, 2 H), 4,40 (t,  $J=5,0$  Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 7,23 (dd,  $J=8,7, 1,9$  Hz, 1 H), 7,27 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J=1,8$  Hz, 1 H), 8,23 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H)

Ví dụ 7

Các hợp chất có công thức 7, 9, 10, 15 và 16 được điều chế theo cách giống như hợp chất có công thức 4 bắt đầu từ hợp chất indol mua được trên thị trường tương ứng.

3-((5-clo-1-(4-hydroxybutyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 7



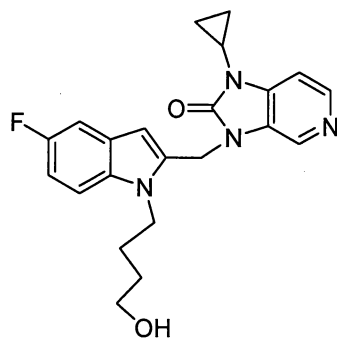
7

$m/z = 456$  ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 - 0,97 (m, 2 H), 1,03 - 1,14 (m, 2 H), 1,31 - 1,57 (m, 4 H), 2,99 (m, 1 H), 3,26 - 3,43 (m, 2 H), 4,23 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 4,40 (t,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 7,12 (dd,  $J=8,7, 2,1$  Hz, 1 H), 7,27 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 7,46 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,55 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 8,23 (d,  $J=5,0$  Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

1-xyclopropyl-3-((5-flo-1-(4-hydroxybutyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 9

19967

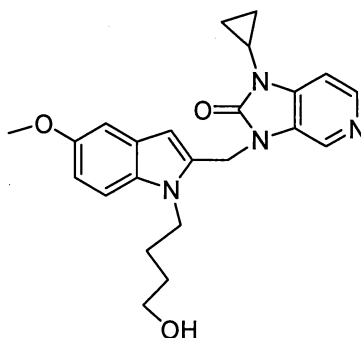


9

$m/z = 456 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOROFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,12 - 1,20 (m, 2 H), 1,54 - 1,74 (m, 4 H), 2,26 (br. s, 1 H), 2,89 - 3,00 (m, 1 H), 3,64 (t,  $J=5,9$  Hz, 2 H), 4,17 - 4,29 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,93 (td,  $J=9,2, 2,5$  Hz, 1 H), 7,10 - 7,24 (m, 3 H), 8,29 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)

1-xyclopropyl-3-((1-(4-hydroxybutyl)-5-metoxi-1H-indol-2-yl)metyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 10

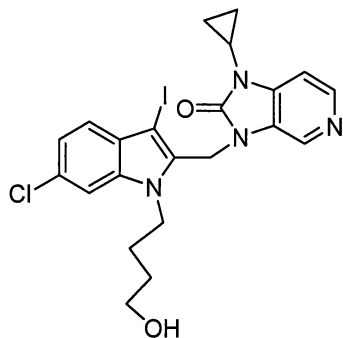


10

$m/z = 407 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,12 (m, 2 H), 1,30 - 1,50 (m, 4 H), 2,98 (dt,  $J=7,0, 3,5$  Hz, 1 H), 3,27 - 3,29 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,17 (t,  $J=6,9$  Hz, 2 H), 4,39 (t,  $J=5,0$  Hz, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 6,76 (dd,  $J=8,8, 2,5$  Hz, 1 H), 7,01 (d,  $J=2,5$  Hz, 1 H), 7,26 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 7,30 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 8,22 (d,  $J=5,0$  Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

3-((6-clo-1-(4-hydroxybutyl)-3-iodo-1H-indol-2-yl)metyl)-1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 15

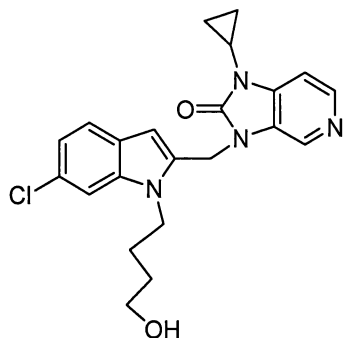


15

$m/z = 538 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 - 0,97 (m, 2 H), 1,05 - 1,13 (m, 2 H), 1,16 - 1,27 (m, 2 H), 1,27 - 1,39 (m, 2 H), 2,99 (tt,  $J=7,0, 3,7$  Hz, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 2 H), 4,14 - 4,28 (m, 2 H), 4,37 (t,  $J=4,9$  Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 7,17 (dd,  $J=8,4, 1,9$  Hz, 1 H), 7,27 (dd,  $J=5,1, 0,6$  Hz, 1 H), 7,35 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,64 (d,  $J=1,8$  Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,22 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H)

3-((6-clo-1-(4-hydroxybutyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-1-xyclopropyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 16



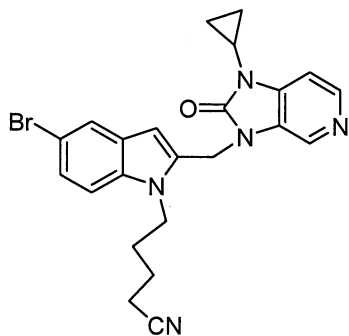
16

$m/z = 412 (M+H)^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,80 - 0,97 (m, 2 H), 1,00 - 1,19 (m, 2 H), 1,31 - 1,56 (m, 4 H), 2,87 - 3,10 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 2 H), 4,22 (t,  $J=7,2$  Hz, 2 H), 4,41 (t,  $J=5,0$  Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 7,01 (dd,  $J=8,3, 1,8$  Hz, 1 H), 7,27 (dd,  $J=5,1, 0,6$  Hz, 1 H), 7,51 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 8,23 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

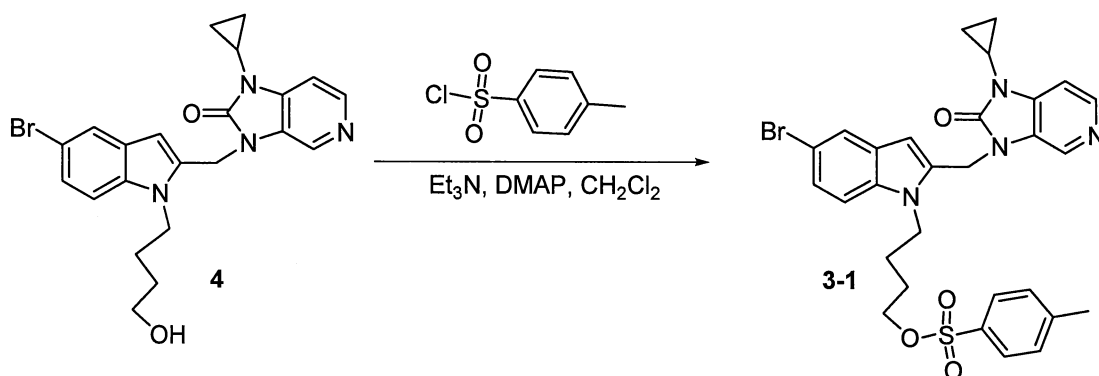
Ví dụ 8

Tổng hợp hợp chất 5-((5-bromo-2-(1-xyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-yl)pentannitril có công thức 3



3

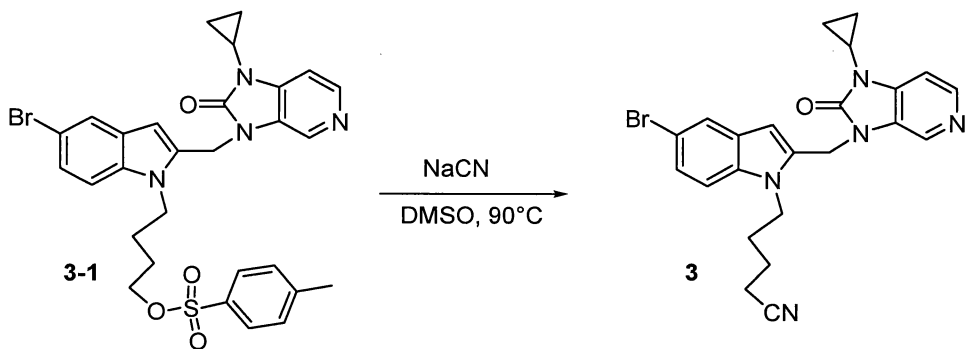
Bước 1: Tổng hợp hợp chất 4-(5-bromo-2-((1-xyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-yl)butyl 4-metylbenzensulfonat có công thức 3-1



Bổ sung triethylamin (0,81ml, 5,83mmol), 4-dimetyl amino pyridin (0,07g, 0,58mmol) và 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (0,445g, 2,33mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4 (0,88g, 1,95mmol) trong diclometan khan (30ml) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm trong môi trường khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan sau đó rửa bằng nước, đã làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$  và cô. Tinh chế phần cặn bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan và metanol. Sản phẩm trung gian có công thức 3-1 (760mg, 65%) được tách ra dưới dạng bột màu trắng.

$$m/z = 610 (M+H)^+$$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 5-((5-bromo-2-(1-xyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-yl)pentannitril có công thức 3

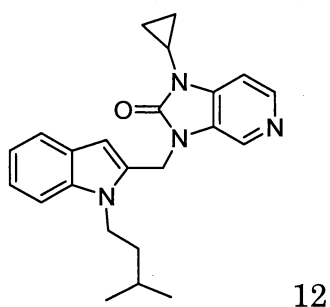


Bổ sung natri xyanua (75mg, 1,5mmol) vào sản phẩm trung gian có công thức 3-1 (0,76g, 1,25mmol) trong DMSO (30ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng sau đó rót vào nước/diclometan. Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan, làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$  và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột, rửa giải bằng diclometan/metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 3 (500mg, 86%) dưới dạng bột màu trắng.  $m/z = 465 \text{ (M+H)}^+$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CLOROFORM-d)  $\delta$  ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,15 - 1,21 (m, 2 H), 1,64 - 1,72 (m, 2 H), 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 2,33 (t,  $J=6,8$  Hz, 2 H), 2,95 (m, 1 H), 4,28 (t,  $J=7,2$  Hz, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,28 (dd,  $J=8,8, 1,8$  Hz, 1 H), 7,71 (d,  $J=1,8$  Hz, 1 H), 8,32 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)

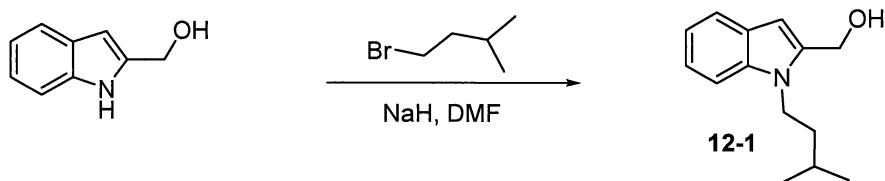
Ví dụ 9

Tổng hợp hợp chất 1-xyclopropyl-3-((1-isopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 12



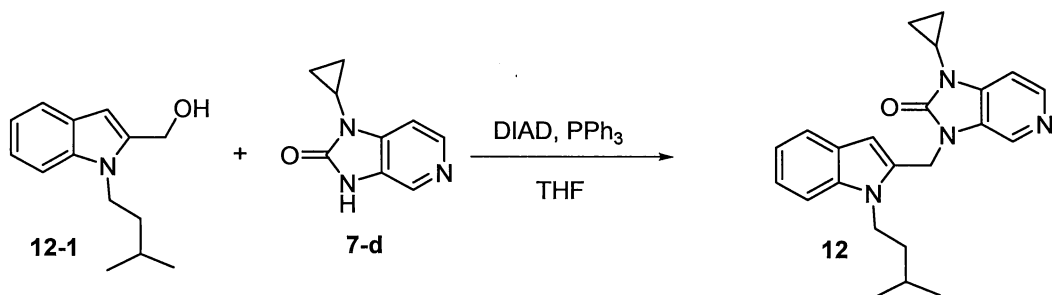
12

Bước 1: Tổng hợp hợp chất (1-isopentyl-1H-indol-2-yl)methanol có công thức 12-1



Hòa tan (1H-indol-2-yl)methanol (CAS 24621-70-3) (0,5g, 3mmol) trong DMF (20ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung huyền phù natri hydrua 60% trong dầu khoáng (0,13g, 3,43mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung 1-bromo-3-methylbutan (CAS 107-82-4) (0,45ml, 3,7mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp này vào dung dịch đá/nước và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng  $\text{MgSO}_4$  và cô để tạo ra chất dầu màu đen. Tinh chế sản phẩm thô này bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan/etyl axetat để tạo ra hợp chất 12-1 nêu ở đề mục này (177mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu hồng.  $m/z = 218$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 1-xyclopropyl-3-((1-isopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-on có công thức 12



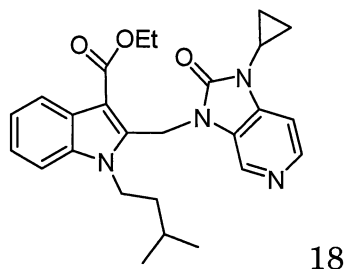
Bổ sung từng giọt DIAD (94%, 0,17ml, 0,83mmol) vào dung dịch đã khuấy của sản phẩm trung gian có công thức 12-1 (0,17g, 0,79mmol), triphenyl phosphin (0,23g, 0,87mmol) và pyridobenzimidazolone có công thức 7-d (0,14g, 0,83mmol) trong THF khô (20ml), ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột, được rửa giải bằng etyl axetat/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sau đó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có công thức 12 (68mg, 22%) dưới dạng bột màu trắng.  $m/z = 375$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89 (d,  $J=6,6$  Hz, 6 H), 0,90 - 0,95 (m, 2 H), 1,04 - 1,12 (m, 2 H), 1,20 - 1,30 (m, 2 H), 1,54 - 1,67 (m, 1 H), 2,98 (s, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,01 (td,  $J=7,5$ , 0,9 Hz, 1 H), 7,13 (ddd,  $J=8,3$ ,

7,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=5,3, 0,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=8,8 Hz, 0 H), 7,51 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

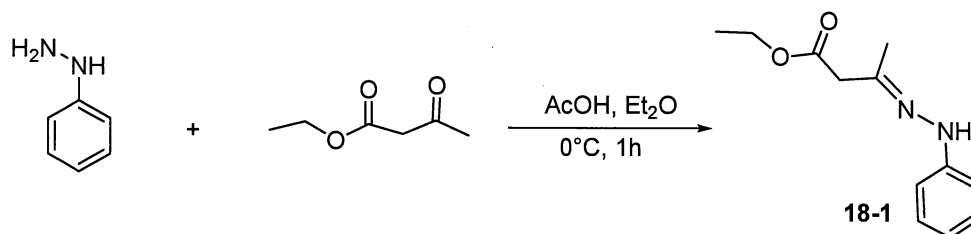
Ví dụ 10

Tổng hợp hợp chất etyl 2-((1-xyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)-ethyl)-1-isopentyl-1H-indol-3-carboxylat có công thức 18



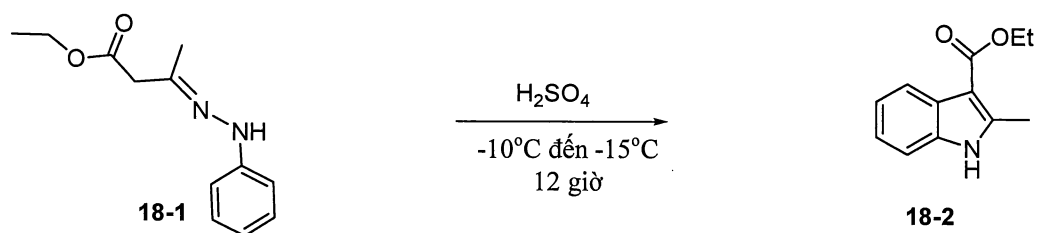
18

Bước 1: Tổng hợp hợp chất etyl 3-(2-phenylhydrazono)butanoat có công thức 18-1



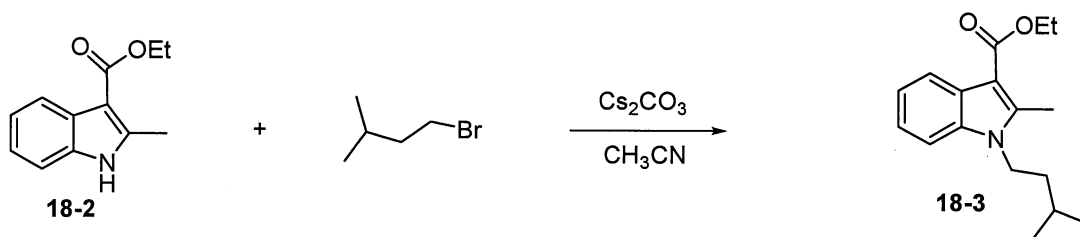
Bổ sung axit axetic (2ml) vào dung dịch của phenyl hydrazin (125g, 1150mmol) và etyl 3-oxobutanoat (100g, 770mmol) trong terbutyl dimetyl ete (1000ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi trong chân không. Sử dụng phần cặn (220g) như vậy trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất etyl 2-metyl-1H-indol-3-carboxylat có công thức 18-2



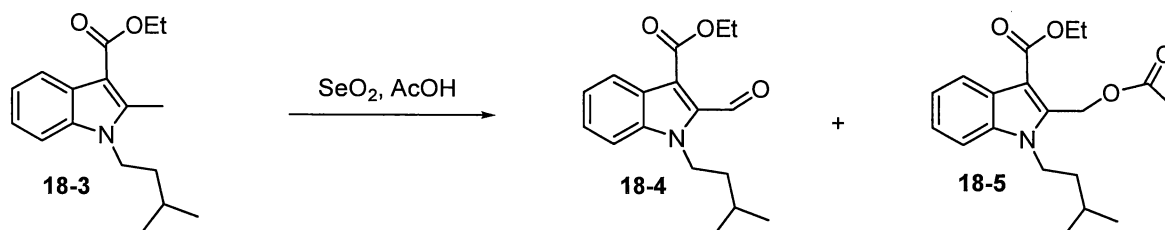
Bổ sung từng phần sản phẩm trung gian có công thức 18-1 (160 g) vào H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> đặc (800ml) ở nhiệt độ -10°C cùng với khuấy mạnh. Dung dịch này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -10°C và trong 2 giờ ở nhiệt độ 15°C. Dung dịch này được rót vào nước đá và chiết bằng tert-butyl methyl ete. Sau khi loại bỏ dung môi, rửa chất rắn bằng ete dầu mỏ. Thu được sản phẩm trung gian có công thức 18-2 (80g, 70%).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ethyl 1-isopentyl-2-methyl-1H-indol-3-carboxylat có công thức 18-3



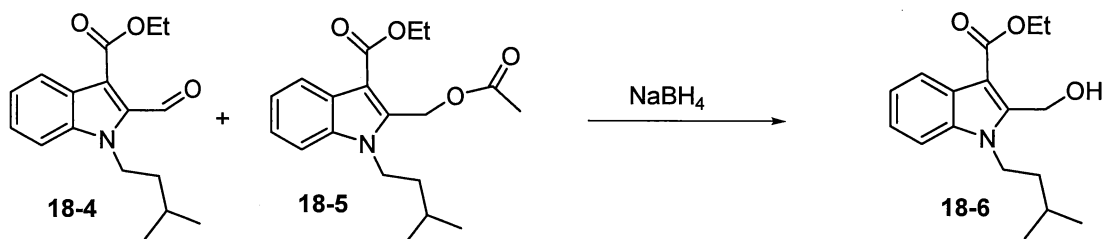
Bổ sung 1-bromo-3-metylbutan (94ml, 747mmol) và  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (121g, 374mmol) vào dung dịch của sản phẩm trung gian 18-2 (38g, 187mmol) trong  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1000ml). Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 2 giờ. Lọc chất rắn và làm bay hơi phần dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (C18, dung môi rửa giải:  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  từ 15/85 đến 45/55 bằng TFA 0,1% dưới dạng chất đậm). Phân đoạn tinh khiết được thu gom và loại bỏ sản phẩm bay hơi trong chân không và dung dịch chứa nước được điều chỉnh đến pH=8 bằng cách bổ sung  $\text{NaHCO}_3$ . Phần cặn được chiết bằng  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (100ml) và làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra sản phẩm trung gian đích có công thức 18-3 (20g, 40%).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất ethyl 2-formyl-1-isopentyl-1H-indol-3-carboxylat có công thức 18-4



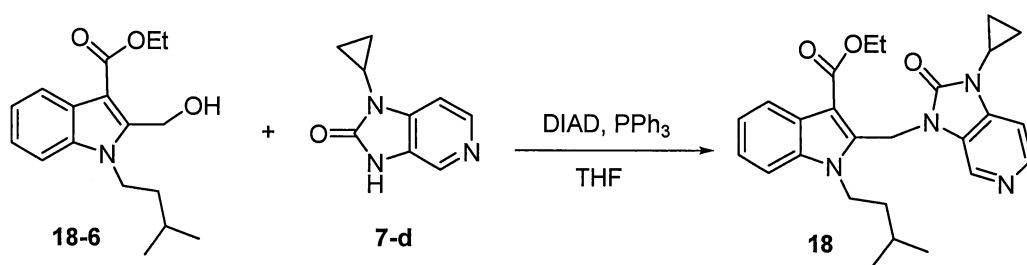
Bổ sung  $\text{SeO}_2$  (14g, 71,6mmol) vào dung dịch của sản phẩm trung gian có công thức 18-3 (9,8g, 35,8mmol) trong axit axetic (150ml). Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 12 giờ sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung nước (200ml) và  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (150ml) và làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Loại bỏ dung môi trong chân không. Phần cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Thu được hỗn hợp của các sản phẩm (10g, 70% hợp chất có công thức 18-5 và 10% hợp chất có công thức 18-4).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất ethyl 2-(hydroxymetyl)-1-isopentyl-1H-indol-3-carboxylat có công thức 18-6



Hòa tan hỗn hợp của các sản phẩm trung gian 18-4 và 18-5 (10g) trong metanol (100ml) và làm lạnh xuống nhiệt độ  $-15^\circ\text{C}$ . Bổ sung từng phần  $\text{NaBH}_4$  (0,4g, 10,4mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ  $-15^\circ\text{C}$  trong 10 phút và để ấm đến nhiệt độ  $15^\circ\text{C}$  trong 0,5 giờ. Bổ sung  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa. Loại bỏ dung môi trong chân không. Bổ sung  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml) và  $\text{H}_2\text{O}$  (100ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Phần cặn tạo ra được hòa tan trong metanol (150ml). Bổ sung  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9,8, 71,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ  $15^\circ\text{C}$  trong 2 giờ. Điều chỉnh độ pH đến 4 bằng cách bổ sung  $\text{HCl}$  1N. Chiết hỗn hợp này bằng  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ / etyl axetat = 1: 3) để tạo ra sản phẩm trung gian có công thức 18-6 (3,63g, 35% từ hợp chất có công thức 18-3) dưới dạng bột màu trắng.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất ethyl 2-((1-cyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)metyl)-1-isopentyl-1H-indol-3-carboxylat có công thức 18



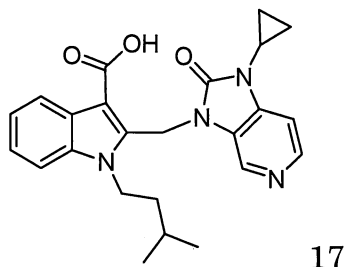
Sử dụng quy trình giống như quy trình để điều chế hợp chất có công thức 12 để tổng hợp hợp chất có công thức 18.  $m/z = 447 (\text{M}+\text{H})^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,89 (d,  $J=6,6$  Hz, 6 H), 1,00 - 1,09 (m, 2 H), 1,10 - 1,24 (m, 4 H), 1,51 (t,  $J=7,1$  Hz, 3 H), 1,57 - 1,73 (m, 1 H), 2,85 - 2,97

(m, 1 H), 4,16 - 4,29 (m, 2 H), 4,51 (q,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 5,88 (s, 2 H), 7,12 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 3 H), 8,16 - 8,23 (m, 1 H), 8,27 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H)

Ví dụ 11

Tổng hợp axit 2-((1-xyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)metyl)-1-isopentyl-1H-indol-3-carboxylic có công thức 17



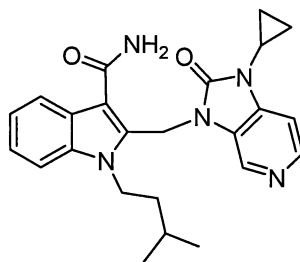
17

Hòa tan hợp chất 18 (0,5g, 1mmol) trong THF (25ml), bổ sung lithi hydroxit (48mg, 2mmol) đã hòa tan trong nước (5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng sau đó rót vào trong nước. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp thu được đến pH = 4 bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric 1M. Sau đó, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng  $\text{MgSO}_4$  và cô. Tinh chế phần cặn bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng diclometan và metanol. Hợp chất 17 nêu ở đề mục này (400mg, 94%) được tách ra dưới dạng bột màu trắng.  $m/z = 419$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm 0,82 (d,  $J=6,6$  Hz, 6 H), 0,88 - 0,95 (m, 2 H), 0,97 - 1,14 (m, 4 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 5,77 (s, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 3 H), 7,45 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,21 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 12,39 - 12,47 (m, 1 H)

Ví dụ 12

Tổng hợp hợp chất 2-((1-xyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)metyl)-1-isopentyl-1H-indol-3-carboxamit có công thức 14



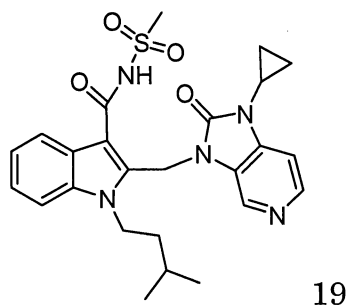
14

Bổ sung carbonyl diimidazol (CDI) (145mg, 0,9mmol) vào hợp chất có công thức 17 (150mg, 0,36mmol) trong axetonitril khô (20ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Sau khi thu được sản phẩm trung gian, được tạo thành bởi axit và CDI, hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung dung dịch amoniac trong nước (448mg, 3,5mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc chất kết tủa ra sau đó rửa lần lượt bằng nước và axetonitril. Chất rắn thu được được làm khô trong lò sấy để tạo ra hợp chất có công thức 14 (150mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.  $m/z = 418 (M+H)^+$ .

$^1H$  NMR (360 MHz, CLOROFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 0,88 (d,  $J=6,6$  Hz, 6 H), 0,99 - 1,07 (m, 2 H), 1,11 - 1,22 (m, 3 H), 1,55 - 1,71 (m, 4 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 2 H), 5,82 (s, 2 H), 7,12 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H), 8,28 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H).

#### Ví dụ 13

Tổng hợp hợp chất 2-((1-xyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)metyl)-1-isopentyl-N-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-carboxamit có công thức 19



Bổ sung carbonyl diimidazol (CDI) (170mg, 1,05mmol) vào hợp chất có công thức 17 (200mg, 0,47mmol) trong axetonitril khô (20ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Sau khi thu được sản phẩm trung gian, được tạo ra giữa axit và CDI, hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung metan sulfonamit (113,6mg, 1,2mmol) và DBU (0,18mg, 1,2mmol) vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, sau đó ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung axit axetic (3mmol). Hỗn hợp thu được được cô, sau đó phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ

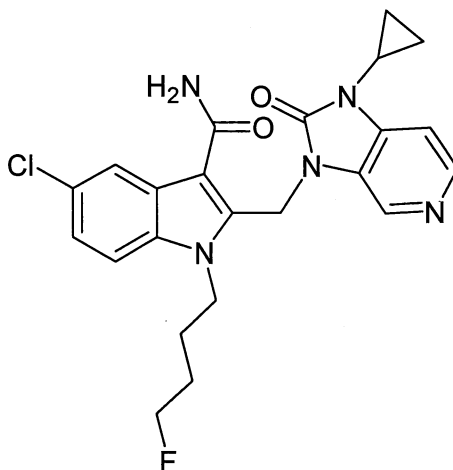
bằng  $\text{MgSO}_4$  và phần cặn đã tinh chế được cô bằng cách chạy sắc ký cột để tạo ra hợp chất có công thức 19 (120mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$$m/z = 496 (\text{M}+\text{H})^+$$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,80 (d,  $J=6,8$  Hz, 6 H), 0,87 - 0,95 (m, 2 H), 1,00 - 1,17 (m, 4 H), 1,42 - 1,57 (m, 1 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 4,14 - 4,26 (m, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,33 (d,  $J=5,5$  Hz, 1 H), 7,47 (d,  $J=8,0$  Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J=7,5$  Hz, 1 H), 8,26 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

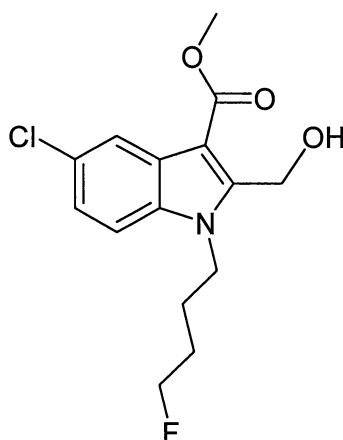
Ví dụ 14

Tổng hợp hợp chất 5-clo-2-((1-xyclopropyl-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-3(2H)-yl)metyl)-1-(4-flobutyl)-1H-indol-3-carboxamit có công thức P54



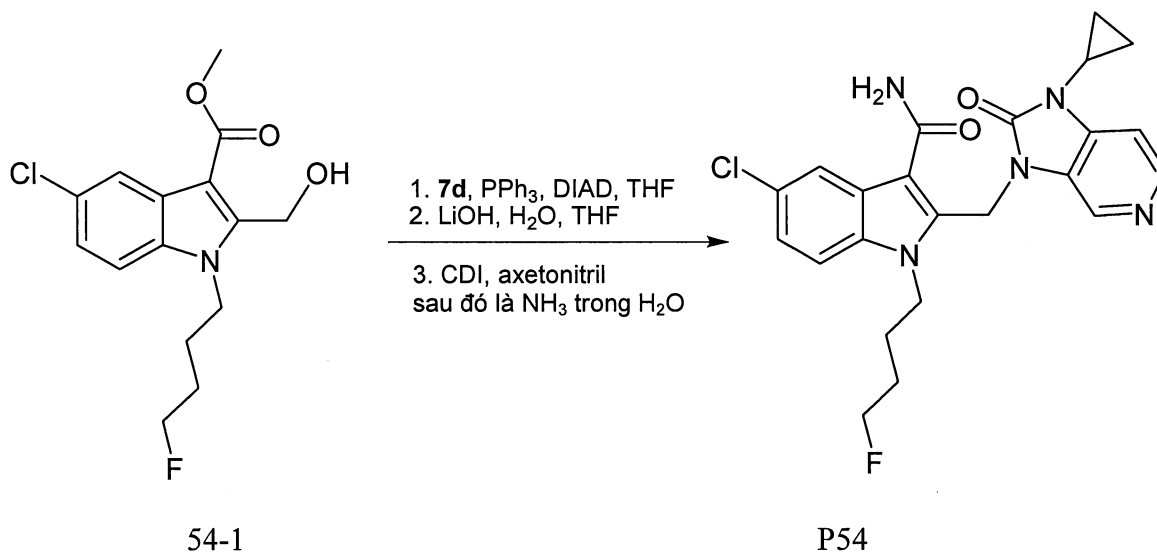
P54

Bước 1: Tổng hợp hợp chất metyl 5-clo-1-(4-flobutyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-3-carboxylat có công thức 54-1



Metyl 5-clo-1-(4-flobutyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-3-carboxylat có công thức 54-1 được tổng hợp theo quy trình được dùng để tổng hợp hợp chất có công thức 18-6 (tức là các bước 3-5), bắt đầu từ metyl 5-clo-2-metyl-1H-indol-3-carboxylat (được điều chế như được mô tả trong tài liệu: Angew. Chem. 2008, 47, 7230-7233) thay cho hợp chất 18-2, và hợp chất 1-bromo-4-flobutan thay cho 1-bromo-3-metylbutan.

#### Bước 2



Sản phẩm mong muốn P54 được tổng hợp theo các bước đã báo cáo dùng để tổng hợp hợp chất có công thức P14, bắt đầu từ 54-1 thay cho 18-6.  $m/z = 456 (M+H)^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,82 - 0,94 (m, 2 H) 1,01 - 1,11 (m, 2 H) 1,20 - 1,33 (m, 2 H) 1,48 - 1,64 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 4,26 (s, 3 H) 4,39 (t,  $J=6,00$  Hz, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H) 7,57 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 7,86 (d,  $J=2,01$  Hz, 1 H) 8,21 (d,  $J=5,27$  Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H)

#### Ví dụ 15

Đặc tính đặc trưng của các hợp chất 1-19 và P20-P81, và thử nghiệm về hoạt tính ức chế RSV được thể hiện trong các bảng 1-3.

#### Ví dụ 16

Các dẫn xuất P82-P105 được điều chế theo các phương pháp được mô tả ở trên và hoặc kết hợp với các phương pháp như đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật (Bảng 4).

Các thông số chi tiết cho thử nghiệm tổng quát

Phân tích HPLC-MS được thực hiện bằng cách sử dụng một trong các phương pháp sau:

Phương pháp 1:

Phép đo HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng môđun Agilent 1100 bao gồm bơm, bộ phận phát hiện dãy đi-ôt (DAD) (bước sóng được sử dụng 220 nm), bộ phận làm nóng cột và cột như được xác định dưới đây. Dòng đi ra từ cột được chia tách tới Agilent MSD Series G1946C và G1956A. Bộ phận phát hiện MS được chế tạo có API-ES (ion hóa phun điện ở áp suất khí quyển). Phổ khối được thu nhận bằng cách quét từ 100 đến 1000. Điện áp của kim mao dẫn là 2500 V đối với chế độ ion hóa dương và 3000 V đối với chế độ ion hóa âm. Điện áp phân mảnh là 50 V. Nhiệt độ khí làm khô được duy trì ở nhiệt độ 350°C ở tốc độ dòng là 10 l/phút. HPLC pha đảo được thực hiện trên cột YMC-Pack ODS-AQ, cột 50x2,0 mm 5 mm với tốc độ dòng là 0,8ml/phút. Hai pha động (pha động A: nước với TFA 0,1%; pha động B: axetonitril với TFA 0,05%) được sử dụng. Đầu tiên, 100% A được giữ trong 1 phút. Sau đó, áp dụng gradient 40% A và 60% B trong 4 phút và được giữ trong 2,5 phút. Thể tích tiêm thường bằng 2ml. Nhiệt độ lò là 50°C. (Độ phân cực MS: dương)

Phương pháp 2:

Phép đo HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng môđun Agilent 1100 gồm có bơm, bộ phận phát hiện tia đi-ôt (DAD) (bước sóng được sử dụng 220 nm), bộ phận làm nóng cột và cột như được xác định dưới đây. Dòng đi ra từ cột được chia tách tới Agilent MSD Series G1946C và G1956A. Bộ phận phát hiện MS được chế tạo có API-ES (ion hóa phun điện ở áp suất khí quyển). Phổ khối được thu nhận bằng cách quét từ 100 đến 1000. Điện áp của kim mao dẫn là 2500 V đối với chế độ ion hóa dương và 3000 V đối với chế độ ion hóa âm. Điện áp phân mảnh là 50 V. Nhiệt độ khí làm khô được duy trì ở nhiệt độ 350°C ở tốc độ dòng là 10 l/phút. HPLC pha đảo được thực hiện trên cột YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5mm với tốc độ dòng là 0,8ml/phút. Hai pha động (pha động A: nước có TFA 0,1%; pha động B: axetonitril có TFA 0,05%) được sử dụng. Đầu tiên, 90% A và 10% B được giữ trong 0,8 phút. Sau đó áp dụng gradient 20% A và 80% B trong 3,7 phút và được giữ trong 3 phút. Thể tích tiêm thường bằng 2ml. Nhiệt độ lò là 50°C. (Độ phân cực MS: dương)

Phương pháp 3:

Cột: XTerra MS C18 2,5 $\mu$ m, 4,6 x 50mm, pha động A: 10mM NH<sub>4</sub>OOCH+ HCOOH 0,1% trong H<sub>2</sub>O, pha động B: MeOH hoạt động ở nhiệt độ cột là 50°C bằng cách sử dụng tốc độ dòng là 1,5ml/phút. Điều kiện gradien: t = 0 phút: 65% A, 35% B; t = 3,5 phút, 5% A, 95% B; t = 5,5 phút, 5% A, 95% B; t = 5,6 phút: 65% A, 35% B; t = 7 phút, 65% A, 35% B.

Phương pháp 4:

Cột: SunFire C18 3,5 $\mu$ m 4,6x100mm, pha động A: 10mM NH<sub>4</sub>OOCH+ 0,1% HCOOH trong H<sub>2</sub>O, pha động B: MeOH hoạt động ở nhiệt độ cột là 50°C bằng cách sử dụng tốc độ dòng là 1,5ml/phút. Điều kiện gradien: t = 0 phút: 65% A, 35% B; t = 7 phút, 5% A, 95% B; t = 9,6 phút, 5% A, 95% B; t = 9,8 phút: 65% A, 35% B; t = 12 phút, 65% A, 35% B.

Phổ NMR được thu nhận trên phổ kế Bruker Avance 400, hoạt động ở 400 MHz đối với <sup>1</sup>H. Độ chuyển dịch hóa học được tính theo ppm và trị số J theo Hz. Vạch bội được thể hiện bằng cách sử dụng các chữ viết tắt sau: d ký hiệu cho vạch đôi, t ký hiệu cho vạch ba, m ký hiệu cho vạch bội, v.v.. Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên tấm nhôm kích thước 5x10cm phủ Silicagel 60 F<sub>254</sub> (Merck KGaA).

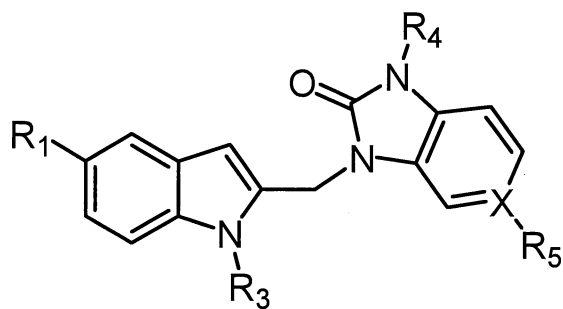
#### Hoạt tính kháng virus

Các đĩa vi chuẩn độ màu đen đáy trong suốt 96 lỗ (Corning, Amsterdam, The Netherlands) được nạp đầy dịch pha loãng hợp chất 4 lần với hai bản sao sử dụng hệ thống robot chuyên dụng với thể tích môi trường nuôi cấy cuối cùng là 50  $\mu$ l [môi trường RPMI không chứa phenol đỏ, FBS 10%, gentamycin 0,04% (50 mg/mL) và DMSO 0,5%]. Sau đó, bổ sung 100 $\mu$ l huyền phù tế bào HeLa ( $5 \times 10^4$  tế bào/mL) trong môi trường nuôi cấy vào mỗi lỗ, sau đó bổ sung 50  $\mu$ l virus rgRSV224 (MOI = 0,02) trong môi trường nuôi cấy bằng cách sử dụng thiết bị phân phối nhiều giọt (Thermo Scientific, Erembodegem, Bỉ). Virus rgRSV224 là virus tạo ra theo kỹ thuật di truyền mà bao gồm gen GFP bổ sung (Hallak et al, 2000) và được cấp phép sử dụng nội bộ từ NIH (Bethesda, MD, Mỹ). Các đối chứng chỉ chứa môi trường, đối chứng nhiễm virus và đối chứng giả nhiễm virus được bao gồm trong mỗi thử nghiệm. Các tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C trong môi trường CO<sub>2</sub> 5%. Ba ngày sau khi phơi nhiễm virus, sự sao chép của virus được định lượng bằng cách xác định mức biểu hiện GFP trong các tế bào bằng kính hiển vi laser MSM (Tibotec, Beerse, Bỉ). EC<sub>50</sub> được xác định là nồng độ ức chế 50% sự biểu

hiện GFP. Được tiến hành song song với các công đoạn nêu trên là các hợp chất được ủ trong ba ngày trong một bộ đĩa vi chuẩn độ màu trắng có 96 lỗ (Corning) và độ gây độc tế bào của các hợp chất đối với các tế bào HeLa được xác định bằng cách đo hàm lượng ATP của các tế bào bằng cách sử dụng bộ dụng cụ kit ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bỉ) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất.  $CC_{50}$  được xác định là nồng độ gây độc tế bào 50%.

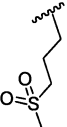
Tài liệu tham khảo

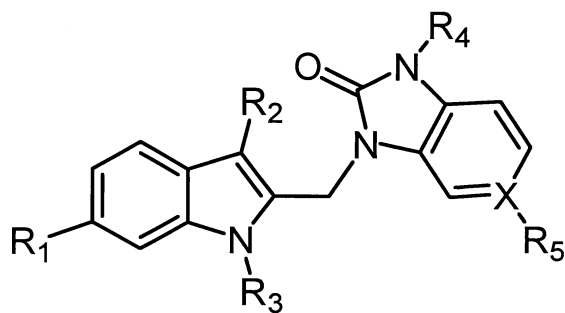
Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. J. Virol, 74, 10508-10513 (2000).



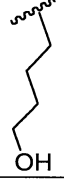
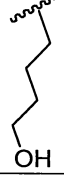
Bảng 1

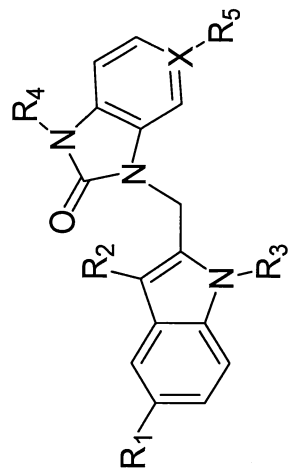
| N <sup>o</sup> | R <sub>1</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | X-R <sub>5</sub> | Hoạt tính WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | Độc tính<br>CC <sub>50</sub> (μM) |
|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 1              | Cl             |                |                | N                | 0,000286                              | >9,83603                          |
| 2              | Br             |                |                | N                | 0,000288                              | >9,83603                          |
| 3              | Br             |                |                | N                | 0,000452                              | >9,83603                          |
| 4              | Br             |                |                | N                | 0,001117                              | 48,65192                          |
| 5              | Br             |                |                | N                | 0,001564                              | >9,83603                          |
| 6              | Br             |                |                | C-F              | 0,001605                              | >9,83603                          |
| 7              | Cl             |                |                | N                | 0,00224                               | 47,59376                          |

| N° | R <sub>1</sub> | R <sub>3</sub>                                                                    | R <sub>4</sub>                                                                    | X-R <sub>5</sub> | Hoạt tính WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | Độc tính<br>CC <sub>50</sub> (μM) |
|----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 8  | Cl             |  |  | C-F              | 0,003785                              | >9,83603                          |
| 9  | F              |  |  | N                | 0,029368                              | 50,28633                          |
| 10 | OMe            |  |  | N                | 0,038288                              | >9,83603                          |
| 12 | H              |  |  | N                | 0,360637                              | 65,47266                          |



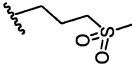
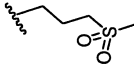
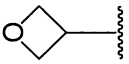
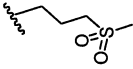
Bảng 2

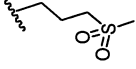
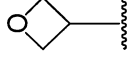
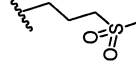
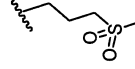
| N° | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>         | R <sub>3</sub>                                                                      | R <sub>4</sub>                                                                      | X-R <sub>5</sub> | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | Độc tính<br>CC <sub>50</sub> (μM) |
|----|----------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
| 14 | H              | CONH <sub>2</sub>      |    |    | N                | 0,004507                                 | >24,5901                          |
| 15 | Cl             | I                      |   |   | N                | 0,076685                                 | >9,83603                          |
| 16 | Cl             | H                      |  |  | N                | 0,123894                                 | >9,83603                          |
| 17 | H              | CO <sub>2</sub> H      |  |  | N                | 0,159012                                 | >98,3603                          |
| 18 | H              | CO <sub>2</sub> Et     |  |  | N                | 3,009193                                 | 32,11663                          |
| 19 | H              | CONHSO <sub>2</sub> Me |  |  | N                | 3,209445                                 | >9,83603                          |

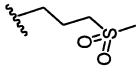
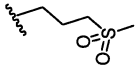


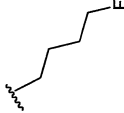
Bảng 3

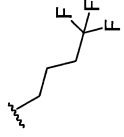
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P20 | F              | H              |                |                | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,91 - 0,97 (m, 2 H) 1,03 - 1,11 (m, 2 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 2,93 - 3,04 (m, 4 H) 3,14 (t, J=8,30 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 7,01 (td, J=9,22, 2,63 Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 7,51 (dd, J=9,03, 4,52 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) | 0,004066                                 | 15206                                     |

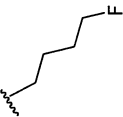
|     | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|-----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P21 | Br              | H              |    |    | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,98 - 1,06 (m, 2 H) 1,10 - 1,20 (m, 2 H) 2,11 (quin, J=7,53 Hz, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 2,89 - 3,06 (m, 3 H) 4,42 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,97 - 7,37 (m, 6 H) 7,70 (d, J=1,25 Hz, 1 H)                                                                                                                  | 0,003877                                 | 6322                                      |
| P22 | F               | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,86 - 1,99 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,14 (t, J=8,00 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 4,96 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,07 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,50 - 5,63 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,01 (td, J=9,22, 2,38 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=9,79, 2,51 Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 8,30 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) | 0,023809                                 | >4200                                     |
| P23 | CF <sub>3</sub> | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,98 - 1,08 (m, 2 H) 1,14 - 1,22 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 2,96 - 3,02 (m, 1 H) 3,07 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 4,49 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,18 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,34 (br. s., 1 H) 8,42 (br. s., 1 H)        | 0,007366                                 | 6557                                      |

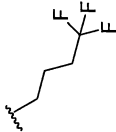
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P24 | H              | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,91 (m, J=15,31, 7,91, 7,91 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,14 (t, J=7,30 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 4,96 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,07 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,52 - 5,64 (m, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 3 H) 8,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H)                        | 0,032617                                 | >3065                                     |
| P25 | H              | H              |   |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 2 H) 1,03 - 1,12 (m, 2 H) 1,84 - 1,99 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,00 (dt, J=6,96, 3,42 Hz, 1 H) 3,14 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,37 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,56 (s, 1 H) 7,02 (t, J=7,50 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=7,15 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,50 (t, J=8,41 Hz, 2 H) 8,23 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) | 0,009136                                 | >10945                                    |
| P26 | F              | H              |  |  | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,89 - 0,96 (m, 2 H) 1,02 - 1,07 (m, 2 H) 1,92 (m, J=7,53, 7,53 Hz, 2 H) 2,89 - 3,02 (m, 4 H) 3,14 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,42 (s, 1 H) 6,95 - 7,12 (m, 3 H) 7,17 - 7,30 (m, 2 H)                                                                                                                 | 0,022641                                 | 2270                                      |

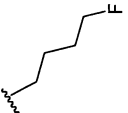
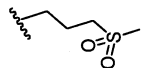
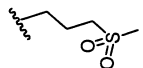
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                       |                                                                                       |                  | (m, 3 H) 7,50 (dd, J=8,91, 4,39 Hz, 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                          |                                           |
| P27 | F              | H              |    |    | C-F              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 2 H) 1,01 - 1,06 (m, 2 H) 1,94 (quin, J=7,72 Hz, 2 H) 2,87 - 3,04 (m, 4 H) 3,14 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,44 (s, 1 H) 6,91 (quintin, J=8,78, 8,78, 8,78, 5,24, 2,51, 2,51, 2,51 Hz, 1 H) 7,00 (td, J=9,16, 2,51 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=8,53, 4,52 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=9,79, 2,51 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,91, 4,39 Hz, 1 H) | 0,036014                                 | 664                                       |
| P28 | H              | H              |  |  | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,89 - 0,96 (m, 2 H) 1,01 - 1,07 (m, 2 H) 1,91 (m, J=15,25, 7,81, 7,81 Hz, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 4 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,47 (s, 1 H) 6,98 - 7,04 (m, 2 H) 7,07 (td, J=7,50, 1,00 Hz, 1 H) 7,14 (m, J=7,65, 7,65 Hz, 1 H) 7,23                                                                                                                                     | 0,348289                                 | 184                                       |

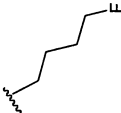
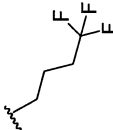
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                       |                                                                                       |                  | (m, J=7,00, 7,00 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J=7,78, 4,52 Hz, 2 H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                          |                                           |
| P29 | F              | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,83 - 0,98 (m, 2 H) 1,01 - 1,14 (m, 2 H) 1,44 - 1,78 (m, 4 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 4,26 (t, J=6,78 Hz, 2 H) 4,41 (dt, J=47,18, 5,30 Hz, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,56 (s, 1 H) 6,98 (t, J=8,28 Hz, 1 H) 7,27 (m, J=4,27 Hz, 2 H) 7,46 (dd, J=8,66, 3,64 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) | 0,013779                                 | 2149                                      |
| P30 | Cl             | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,98 - 1,06 (m, 2 H), 1,11 - 1,22 (m, 2 H), 1,58 - 1,81 (m, 4 H), 2,87 - 2,99 (m, 1 H), 4,24 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 4,33 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 4,45 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 3 H), 7,54 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H)                       | 0,000733                                 | 24457                                     |

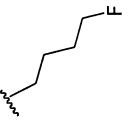
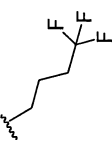
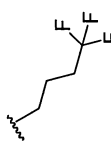
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P31 | Br             | H              |    |    | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,83 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,57 - 1,73 (m, 2 H), 2,17 - 2,35 (m, 2 H), 2,83 - 2,97 (m, 1 H), 4,27 - 4,41 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 6,96 - 7,12 (m, 2 H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,48 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=1,8 Hz, 1 H)                                                            | 0,012131                                 | 3446                                      |
| P32 | Br             | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,81 - 0,97 (m, 2 H), 1,01 - 1,13 (m, 2 H), 1,56 - 1,77 (m, 2 H), 2,16 - 2,39 (m, 2 H), 2,86 - 3,04 (m, 1 H), 4,17 - 4,44 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 7,18 - 7,35 (m, 2 H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,66 - 7,82 (m, 1 H), 8,25 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)                                                                      | 0,00034                                  | 53514                                     |
| P33 | Cl             | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,90 - 0,97 (m, 2 H), 1,04 - 1,11 (m, 2 H), 1,88 (quin, J=7,40 Hz, 2 H), 2,55 (t, J=7,30 Hz, 2 H), 3,00 (tt, J=6,90, 3,64 Hz, 1 H), 4,31 (t, J=7,80 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 7,15 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=5,02 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,78 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H) | 0,000266                                 | 190625                                    |

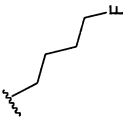
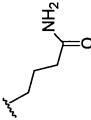
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                       |                                                                                       |                  | 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                          |                                           |
| P34 | F              | H              |    |    | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 2 H) 1,02 - 1,13 (m, 2 H) 1,44 - 1,57 (m, 2 H) 1,57 - 1,74 (m, 2 H) 2,93 (tt, J=6,68, 3,36 Hz, 1 H) 4,28 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 4,39 (dt, J=47,43, 6,00 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 6,47 (s, 1 H) 6,91 - 7,04 (m, 2 H) 7,04 - 7,12 (m, 1 H) 7,18 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,44 (dd, J=8,78, 4,27 Hz, 1 H)                                                                     | 0,250865                                 | >398                                      |
| P35 | Cl             | H              |  |  | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,89 - 0,95 (m, 2 H) 1,03 - 1,10 (m, 2 H) 1,84 (quin, J=7,53 Hz, 2 H) 2,54 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 2,95 (tt, J=6,93, 3,48 Hz, 1 H) 4,31 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,03 (td, J=7,50, 1,00 Hz, 0 H) 7,09 (td, J=7,65, 1,00 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=7,65, 0,63 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=7,78, 0,75 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,01 Hz, 1 H) | 0,003138                                 | 5353                                      |

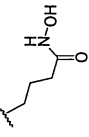
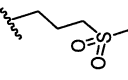
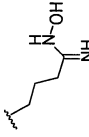
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P36 | Cl             | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,02 (m, J=3,51, 1,51 Hz, 2 H), 1,18 (m, J=5,77 Hz, 2 H), 1,77 (s, 2 H), 2,01 - 2,23 (m, 2 H), 2,91 (tdd, J=6,96, 6,96, 3,64, 3,51 Hz, 1 H), 4,29 (t, J=7,80 Hz, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 3 H), 7,56 (d, J=0,75 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)            | 0,000796                                 | 44701                                     |
| P37 | Cl             | H              |   |    | C-F              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 2 H), 1,14 (dd, J=6,9, 1,9 Hz, 2 H), 1,68 - 1,80 (m, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 2 H), 2,88-2,92 (m, 1 H), 4,25 - 4,36 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,76 - 6,83 (m, 1 H), 6,87 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J=8,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H) | 0,035934                                 | 1683                                      |
| P38 | Cl             | H              |  |  | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,98 - 1,06 (m, 2 H), 1,10 - 1,19 (m, 2 H), 1,69 - 1,82 (m, 2 H), 2,01 - 2,19 (m, 2 H), 2,89-2,92 (m, 1 H), 4,31 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,97 - 7,13 (m, 3 H), 7,15 (d, J=1,0 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H)                                                | 0,05736                                  | 768                                       |

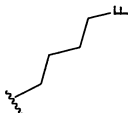
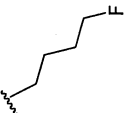
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub>       | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P39 | Cl             | H              |    |    | C-F                    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,98 - 1,05 (m, 2 H), 1,09 - 1,18 (m, 2 H), 1,60 - 1,77 (m, 4 H), 2,89-2,92 (m, 1 H), 4,25 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 4,31 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 4,43 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,78 (ddd, J=9,7, 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J=8,5, 4,3 Hz, 1 H), 7,12 - 7,16 (m, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,55 (d, J=1,8 Hz, 1 H) | 0,042078                                 | >1869                                     |
| P40 | Cl             | H              |   |   | C-H                    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,00 - 1,11 (m, 2 H) 1,93 (m, J=7,28, 7,28 Hz, 2 H) 2,88 - 3,01 (m, 4 H) 3,08 - 3,19 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,42 (s, 1 H) 6,98 - 7,28 (m, 5 H) 7,49 - 7,57 (m, 2 H)                                                                                                                                             | 0,002943                                 | >29923                                    |
| P41 | F              | H              |  |  | C-<br>OCH <sub>3</sub> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,86 - 0,93 (m, 2 H) 0,99 - 1,06 (m, 2 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,92 (dt, J=6,90, 3,33 Hz, 1 H) 2,96 (s, 3 H) 3,09 - 3,17 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 4,38 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,42 (s, 1 H) 6,67 (dd, J=8,53, 2,26 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,99 (td, J=8,53, 2,26 Hz, 1 H)                                                                 | 0,063421                                 | 886                                       |

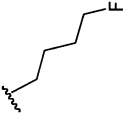
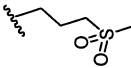
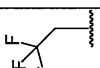
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                       |                                                                                       |                  | J=9,29, 2,51 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=9,79, 2,51 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=9,03, 4,52 Hz, 1 H)                                                                                                                                                                                                                                              |                                          |                                           |
| P42 | Cl             | H              |    |    | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,10 - 1,17 (m, 2 H), 1,58 - 1,68 (m, 3 H), 1,68 - 1,77 (m, 1 H), 2,9-2,95 (m, 1 H), 4,26 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 4,31 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 4,42 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,96 - 7,23 (m, 6 H), 7,53 (d, J=1,8 Hz, 1 H)                                           | 0,039716                                 | >2517                                     |
| P43 | CN             | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H) 1,15 - 1,23 (m, 2 H) 1,75 - 1,85 (m, 2 H) 2,11 - 2,25 (m, 2 H) 2,88 - 2,96 (m, 1 H) 4,31 - 4,41 (m, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 7,18 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,66, 1,63 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) | 0,049625                                 | 1011                                      |

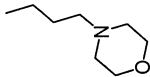
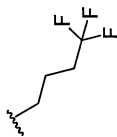
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P44 | Cl             | H              |    |    | C-<br>CON<br>HMe | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,01 - 1,07 (m, 2 H) 1,13 - 1,20 (m, 2 H) 1,64 - 1,80 (m, 4 H) 2,89 - 2,96 (m, 1 H) 2,99 (d, J=4,77 Hz, 3 H) 4,29 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 4,32 - 4,37 (m, 1 H) 4,46 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 6,00 (br. s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 7,12 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,19 (t, J=9,50 Hz, 2 H) 7,45 (dd, J=8,28, 1,51 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,51 Hz, 1 H) | 0,00198                                  | 9160                                      |
| P45 | Br             | H              |   |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 2,25 - 2,39 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,30 - 4,37 (m, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,29 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=0,50 Hz, 1 H)                                                                                                            | 0,000326                                 | 90696                                     |
| P46 | H              | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,96 - 1,06 (m, 2 H) 1,14 - 1,22 (m, 2 H) 1,73 - 1,84 (m, 2 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 1 H) 4,32 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,61 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H)                                                                                                      | 0,010295                                 | 6945                                      |

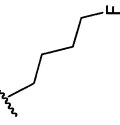
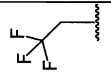
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                       |                                                                                       |                  | 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                          |                                           |
| P47 | H              | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,96 - 1,07 (m, 2 H) 1,13 - 1,21 (m, 2 H) 1,65 - 1,71 (m, 3 H) 1,72 - 1,80 (m, 1 H) 2,86 - 3,01 (m, 1 H) 4,28 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 4,34 (t, J=5,27 Hz, 1 H) 4,45 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 7,11 (dd, J=7,78, 0,75 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,21 (td, J=7,65, 1,00 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) | 0,01496                                  | 3489                                      |
| P48 | Cl             | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,86 - 1,00 (m, 2 H) 1,04 - 1,13 (m, 2 H) 1,60 - 1,76 (m, 2 H) 2,25 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 2,91 - 3,05 (m, 1 H) 4,16 - 4,34 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 7,15 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)                                                                          | 0,045859                                 | >2180                                     |

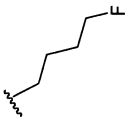
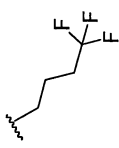
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P49 | Cl             | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,89 - 0,99 (m, 2 H) 1,03 - 1,12 (m, 2 H) 1,58 - 1,75 (m, 2 H) 2,03 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 3,01 (tt, J=6,93, 3,61 Hz, 1 H) 4,10 - 4,33 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,14 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,73 (br. s., 1 H) 10,21 (br. s, 1 H) | 0,011416                                 | 1657                                      |
| P50 | Cl             | H              |   |   | C-F              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,99 - 2,11 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 3,03 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 4,36 - 4,44 (m, 2 H) 4,51 (q, J=8,50 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,62 (s, 1 H) 6,82 - 6,89 (m, 1 H) 6,96 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 7,01 (dd, J=8,53, 4,27 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=1,51 Hz, 1 H)                                                               | 0,004804                                 | 5176                                      |
| P51 | Cl             | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,13 - 1,25 (m, 2 H) 1,28 - 1,39 (m, 2 H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 2,27 (t, J=7,00 Hz, 2 H) 3,16 - 3,32 (m, 1 H) 4,39 - 4,57 (m, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 7,39 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,53 (d,                                                                                                                                                                     | 0,002627                                 | 5942                                      |

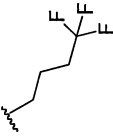
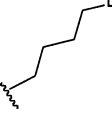
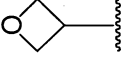
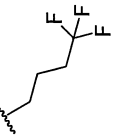
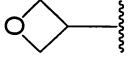
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                       |                                                                                       |                  | J=5,27 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                          |                                           |
| P52 | Cl             | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,52 - 1,71 (m, 4 H) 4,27 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 4,33 (t, J=5,50 Hz, 1 H) 4,45 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 4,90 (q, J=9,29 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,55 (s, 1 H) 7,14 (dd, J=8,66, 2,13 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H)                     | 0,003139                                 | 20952                                     |
| P53 | Cl             | COOH           |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,86 - 0,96 (m, 2 H) 1,03 - 1,11 (m, 2 H) 1,25 - 1,37 (m, 2 H) 1,50 - 1,67 (m, 2 H) 2,88 - 3,00 (m, 1 H) 4,22 - 4,33 (m, 3 H) 4,40 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 5,75 (br. s, 2 H) 7,26 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,21 (d, J=5,27 Hz, 1 H) | 0,024737                                 | >4042                                     |

|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P54 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,82 - 0,94 (m, 2 H) 1,01 - 1,11 (m, 2 H) 1,20 - 1,33 (m, 2 H) 1,48 - 1,64 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 4,26 (s, 3 H) 4,39 (t, J=6,00 Hz, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H) 7,57 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H)                 | 0,0000528                                | >603587                                   |
| P55 | Cl             | H                 |   |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,15 (t, J=8,00 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,89 (q, J=9,00 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,17 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) | <0,000157                                | >258982                                   |
| P57 | Cl             | H                 |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,64 - 1,80 (m, 2 H) 2,18 - 2,37 (m, 2 H) 4,33 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 4,90 (q, J=9,29 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,17 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H)                   | 0,000641                                 | 93005                                     |

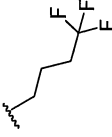
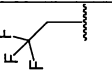
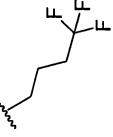
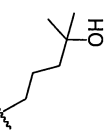
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                       |                                                                                       |                  | H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                          |                                           |
| P58 | Cl             | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,86 - 1,00 (m, 2 H), 1,03 - 1,13 (m, 2 H), 1,70 (quin, J=6,6 Hz, 2 H), 2,12 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 4 H), 2,99 (m, J=6,8, 3,2, 3,2 Hz, 1 H), 3,57 (br. s., 4 H), 4,28 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 7,12 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H) | 0,005796                                 | 7416                                      |
| P59 | Cl             | COOH           |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,90 (br. s., 2 H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 1,46 (br. s., 2 H), 2,25 (dd, J=16,6, 10,8 Hz, 2 H), 2,93 (br. s., 1 H), 4,32 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 5,81 (s, 2 H), 7,19 - 7,37 (m, 2 H), 7,64 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,20 - 8,26 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H)                                                                                                                       | 0,007162                                 | >13962                                    |

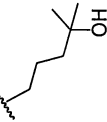
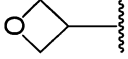
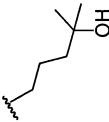
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P60 | Cl             | COOH              |    |    | C-F              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,86 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,22 - 1,39 (m, 2 H), 1,48 - 1,74 (m, 2 H), 2,91-3,0 (m, 1 H), 4,21 - 4,35 (m, 3 H), 4,40 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 6,84 - 6,94 (m, 1 H), 6,98 (dd, J=9,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=8,5, 4,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 12,51 - 13,63 (m, 1 H) | 0,154159                                 | 277                                       |
| P61 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |   |   | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,86 - 0,93 (m, 2 H), 1,04 - 1,13 (m, 2 H), 1,40 (br. s., 2 H), 2,18-2,22 (m, 2 H), 2,87 - 2,98 (m, 1 H), 4,28 (t, J=7,9 Hz, 2 H), 5,63 (s, 2 H), 7,21 - 7,34 (m, 2 H), 7,5-7,75 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)                                                                                   | <0,000153                                | >245019                                   |
| P62 | Cl             | H                 |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,86 - 2,04 (m, 2 H) 2,39 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 4,35 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 4,53 (q, J=8,50 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,68 (s, 1 H) 7,06 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=5,27 Hz, 1 H)                                                                                                                                                                 | 0,000539                                 | 81459                                     |

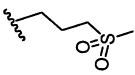
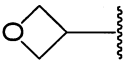
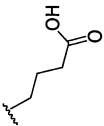
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                   |                                                                                       |                                                                                       |                  | J=8,78 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                          |                                           |
| P63 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |    |    | C-F              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,84 - 0,94 (m, 2 H), 1,02 - 1,11 (m, 2 H), 1,18 - 1,31 (m, 2 H), 1,44 - 1,64 (m, 2 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 4,17 - 4,29 (m, 3 H), 4,37 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 6,85 - 6,95 (m, 1 H), 7,20 (dd, J=8,7, 4,6 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J=9,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 7,85 (d, J=2,0 Hz, 1 H) | 0,001113                                 | >89869                                    |
| P64 | Cl             | CONHMe            |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,89 (m, 2 H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 1,34 - 1,48 (m, 2 H), 2,11 - 2,28 (m, 3 H), 2,84 - 2,98 (m, 4 H), 4,22 - 4,35 (m, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 7,22 - 7,33 (m, 1 H), 7,63 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,15 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)                                                                                                              | 0,006416                                 | >3896                                     |

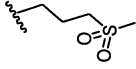
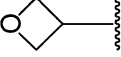
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| P65 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |    |    | C-F              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) (ppm 0,83 - 0,93 (m, 2 H) 1,00 - 1,15 (m, 2 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 2,05 - 2,24 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 1 H) 4,28 (t, J=7,78 Hz, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,84 - 6,95 (m, 1 H) 7,20 (dd, J=8,53, 4,52 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=8,78, 1,76 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=9,29, 2,26 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=1,51 Hz, 1 H) | 0,001103                                 | >45348                                   |
| P66 | Cl             | H                 |   |   | N                | NMR: <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,50 - 1,71 (m, 4 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,34 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 4,45 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 4,94 - 5,01 (m, 2 H) 5,07 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,53 - 5,62 (m, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 7,13 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H)                              | 0,00125                                  | 21581                                    |
| P67 | Cl             | H                 |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,63 - 1,78 (m, 2 H) 2,20 - 2,36 (m, 2 H) 4,28 - 4,40 (m, 2 H) 4,94 - 5,00 (m, 2 H) 5,06 (t, J=6,50 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,51 - 5,62 (m, 1 H)                                                                                                                                                                                                                                | 0,00125                                  | >85461                                   |

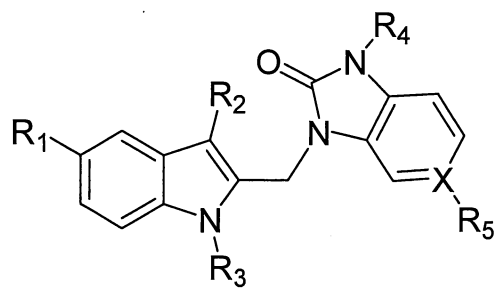
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>      | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                     |                                                                                       |                                                                                       |                  | 6,57 (s, 1 H) 7,16 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 3 H) 8,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                          |                                           |
| P68 | Cl             | CONHxyc<br>lopropyl |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,67 (br. s., 2 H), 0,73 (m, 2 H), 0,89 (m, 2 H), 1,08 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 4,28 (m, J=7,0 Hz, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 7,20 - 7,34 (m, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 8,23 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 8,36 (br. s., 1 H), 8,41 (br. s., 1 H) | 0,012589                                 | 249                                       |
| P69 | Cl             | CONHMe              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,36 - 1,59 (m, 2 H) 2,17 (m, 2 H) 2,80 - 3,01 (m, 3 H) 4,29 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,90 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 7,30 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,07 - 8,22 (m, 1 H) 8,28 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H)                                             |                                          |                                           |

|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P70 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,38 - 1,54 (m, 2 H) 2,07 - 2,26 (m, 2 H) 4,28 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 4,90 (q, J=9,03 Hz, 2 H) 5,70 (s, 2 H) 7,30 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,51 - 7,81 (m, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 8,28 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H)                                                                                                            |                                          |                                           |
| P71 | CN             | H                 |    |    | C-H              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,85 - 0,94 (m, 2 H) 1,04 - 1,11 (m, 2 H) 1,67 (m, 2 H) 2,29 (m, 2 H) 2,92 (tt, J=6,84, 3,45 Hz, 1 H) 4,40 (t, J=7,78 Hz, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,62 (s, 1 H) 7,03 (t, J=7,53 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,53 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,66, 1,38 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=1,00 Hz, 1 H) |                                          |                                           |
| P72 | Cl             | H                 |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,98 - 1,07 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H), 1,17 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,65 (m, J=8,0 Hz, 2 H), 2,94 (tdd, J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5 Hz, 1 H), 4,21 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 2 H), 7,20 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,8                                                                                | 0,001585                                 | 24273                                     |

|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                       |                                                                                       |                  | Hz, 1 H), 8,29 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |                                           |
| P73 | Cl             | H              |    |    | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,11 (s, 5 H), 1,36 - 1,49 (m, 2 H), 1,66 (m, J=7,78, 7,78 Hz, 2 H), 4,19 (t, J=7,78 Hz, 2 H), 5,04 - 5,18 (m, 4 H), 5,25 (s, 2 H), 5,53 - 5,70 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 7,13 (dd, J=8,50, 1,80 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H) | 0,003162                                 | 15070                                     |
| P74 | Cl             | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,12 (s, 6 H), 1,36 - 1,49 (m, 2 H), 1,55 - 1,71 (m, 2 H), 4,17 (t, J=7,78 Hz, 2 H), 4,51 (q, J=8,53 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,02 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J=8,30, 2,00 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H)                             | 0,003162                                 | 15708                                     |

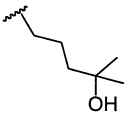
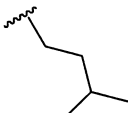
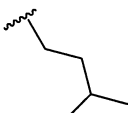
|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                        | R <sub>4</sub>                                                                        | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P75 | Cl             | H              |    |    | C-F              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,94 (br. s., 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 2 H), 4,39 (t, J=7,40 Hz, 2 H), 4,90 - 5,02 (m, 2 H), 5,07 (t, J=6,53 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,55 (m, J=6,40, 6,40 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,91 - 7,06 (m, 1 H), 7,16 (dd, J=8,91, 1,38 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,43 - 7,61 (m, 3 H)       |                                          |                                           |
| P79 | Cl             | H              |    |    | C-F              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,88 - 0,94 (m, 2 H) 1,02 - 1,09 (m, 2 H) 1,80 - 1,92 (m, 2 H) 2,55 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 2,86 - 3,01 (m, 1 H) 4,31 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 6,92 (dq, J=9,00, 2,50 Hz, 1 H) 7,15 (td, J=9,29, 2,26 Hz, 2 H) 7,22 (dd, J=8,53, 4,77 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=2,01 Hz, 1 H) |                                          |                                           |
| P80 | Cl             | H              |  |  | N                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,82 - 0,96 (m, 2 H) 1,00 - 1,12 (m, 2 H) 1,46 - 1,67 (m, 2 H) 1,88 - 2,05 (m, 2 H) 2,91 - 3,04 (m, 1 H) 4,19 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,40 (s, 1 H) 7,09 (dd, J=8,53, 1,76 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=8,78 Hz, 1 H)                                            |                                          |                                           |

|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                                                      | R <sub>4</sub>                                                                      | X-R <sub>5</sub> | <sup>1</sup> H NMR                     | Hoạt tính<br>WT<br>EC <sub>50</sub> (μM) | SI<br>CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> |
|-----|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |                |                |                                                                                     |                                                                                     |                  | 8,23 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) |                                          |                                           |
| P81 | Cl             | H              |  |  | C-H              |                                        |                                          |                                           |



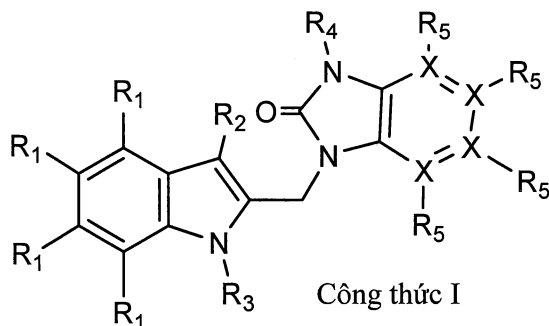
Bảng 4

|     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | X-R <sub>5</sub> |
|-----|----------------|-------------------|----------------|----------------|------------------|
| P82 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |                |                | N                |
| P83 |                |                   |                |                | CH               |
| P84 |                |                   |                |                | CF               |
| P85 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |                |                | N                |
| P86 |                |                   |                |                | CH               |
| P87 |                |                   |                |                | CF               |
| P88 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |                |                | N                |
| P89 |                |                   |                |                | CH               |
| P90 |                |                   |                |                | CF               |
| P91 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |                |                | N                |
| P92 |                |                   |                |                | CH               |
| P93 |                |                   |                |                | CF               |
| P94 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |                |                | N                |
| P95 |                |                   |                |                | CH               |

|      | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub>                                                                      | R <sub>4</sub>                                                                      | X-R <sub>5</sub> |
|------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| P96  |                |                   |                                                                                     |                                                                                     | CF               |
| P97  | Cl             | CONH <sub>2</sub> |    |    | N                |
| P98  |                |                   |                                                                                     |                                                                                     | CH               |
| P99  |                |                   |                                                                                     |                                                                                     | CF               |
| P100 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |    |    | N                |
| P101 |                |                   |                                                                                     |                                                                                     | CH               |
| P102 |                |                   |                                                                                     |                                                                                     | CF               |
| P103 | Cl             | CONH <sub>2</sub> |  |  | N                |
| P104 |                |                   |                                                                                     |                                                                                     | CH               |
| P105 |                |                   |                                                                                     |                                                                                     | CF               |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), N-oxit, muối cộng, amin bậc bốn, phức kim loại, hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể của nó;



trong đó mỗi X độc lập là C hoặc N;

$R_1$  được chọn từ nhóm H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy,  $CF_3$  và  $OCF_3$ ;

$R_2$  được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy, và  $CO(R_7)$ ;

$R_3$  là  $-(CR_8R_9)_n-R_{10}$ ;

$R_4$  được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ alkenyl,  $SO_2-R_8$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $SO_2CH_3$  hoặc vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử oxy;

$R_5$  có mặt nếu X là C, và được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy,  $CO(R_7)$ ,  $CF_3$  và halogen;

$R_5$  không có mặt nếu X là N;

$R_7$  được chọn từ nhóm bao gồm OH,  $O(C_1$ - $C_6$ alkyl),  $NH_2$ ,  $NHSO_2N(C_1$ - $C_6$ alkyl) $_2$ ,  $NHSO_2NHCH_3$ ,  $NHSO_2(C_1$ - $C_6$ alkyl),  $NHSO_2(C_3$ - $C_7$ xycloalkyl), và  $N(C_1$ - $C_6$ alkyl) $_2$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NR_9R_{10}$ ;

n là số nguyên từ 2 đến 6;

mỗi  $R_8$  và  $R_9$  độc lập được chọn từ H,  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl hoặc  $R_8$  và  $R_9$  cùng nhau tạo thành vòng béo có 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm N, S, O;

$R_{10}$  được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_6$ alkyl, OH, CN, F,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $C(=NOH)NH_2$ ,  $CONR_8R_9$ ,  $COOR_8$ ,  $CONR_8SO_2R_9$ ,  $CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NR_8COOR_9$ ,  $OCOR_8$ ,  $NR_8SO_2R_9$ ,  $SO_2NR_8R_9$ ,  $SO_2R_8$  hoặc vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử oxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

$R_4$  được chọn từ nhóm bao gồm H,  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl,  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ alkenyl,  $SO_2$ - $R_8$ , hoặc vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử oxy.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó  $R_1$  được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_1$  ở vị trí para đối với  $N-R_3$  được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, và tất cả  $R_1$  khác đều là H.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_1$  được chọn từ nhóm bao gồm brom và clo.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_2$  được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, và  $CO(R_7)$ .

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_2$  được chọn từ nhóm bao gồm H, I, và  $CONH_2$ .

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_3$  bao gồm mạch  $-(CR_8R_9)_n$  trong đó  $R_8$  và  $R_9$  là H và n bằng từ 2 đến 4.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_{10}$  được chọn từ nhóm bao gồm F,  $CF_3$ , OH,  $SO_2R_8$  và CN, với  $R_8$  ưu tiên là methyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_4$  là  $C_3$ - $C_7$ xycloalkyl, tốt hơn là xyclopropyl hoặc  $CH_2CF_3$ .

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_4$  là isopropyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó  $R_4$  là oxetan-3-yl.

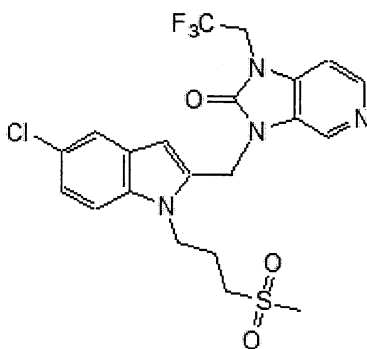
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X ở vị trí para đối với N-R<sub>4</sub> là C và R<sub>5</sub> trên X đó là F.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một X là N và các X' còn lại là C, N tốt hơn là ở vị trí *para* đối với N-R<sub>4</sub>.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nhiều nhất một R<sub>5</sub> được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, và halogen, và R<sub>5</sub> còn lại là H.

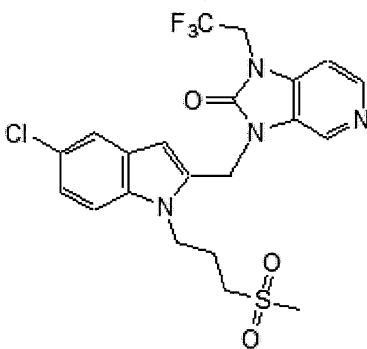
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tất cả R<sub>5</sub> là H.

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



hoặc N-oxit, muối cộng, amin bậc bốn, hoặc phức kim loại của nó.

18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là:



19. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng, và một lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 làm thành phần hoạt tính.

20. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm 19, quy trình này bao gồm bước trộn kỹ chất mang dược dụng với lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18.

21. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, quy trình này bao gồm bước kết hợp hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức II-a, II-b, và II-c với hợp chất có công thức III, tạo ra dẫn xuất có công thức (I) với tất cả các phần tử thế R và X có nghĩa theo điểm 1:

