(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) **1-0020195**

(51)[7] **C07D 239/22**, 239/54, 401/10, 403/10, 409/10, 413/10, 417/10, A61P 31/12, A61K 31/513

(13) **B**

(21) 1-2017-02489
(22) 17.09.2008
(62) 1-2010-00926
(86) PCT/US2008/076576 17.09.2008
(87) WO2009/039127 26.03.2009
(30) 60/972,877 17.09.2007 US
61/096,791 13.09.2008 US
(45) 25.12.2018 369
(43) 25.09.2017 354
(73) ABBVIE IRELAND UNLIMITED COMPANY (BM)
c/o Codan Services Limited, Clarendon House, 2 Church Street, Hamilton, HM11, Bermuda
(72) WAGNER, Rolf (US), TUFANO, Michael D. (US), STEWART, Kent D. (US), ROCKWAY, Todd W. (US), RANDOLPH, John T. (US), PRATT, John K. (US), MOTTER, Christopher E. (US), MARING, Clarence J. (US), LONGENECKER, Kenton L. (US), LIU, Yaya (US), LIU, Dachun (CN), KRUEGER, Allan C. (US), KATI, Warren M. (US), HUTCHINSON, Douglas K. (US), HUANG, Peggy P. (US), FLENTGE, Charles A. (US), DONNER, Pamela L. (US), DEGOEY, David A. (US), BETEBENNER , David A. (US), BARNERS, David M. (US), CHEN, Shuang (CA), FRANCZYK II, Thaddeus S. (US), GAO, Yi (US), HAIGHT, Anthony R. (US), HENGEVELD, John E. (US), HENRY, Rodger F. (US), KOTECKI, Brian J. (US), LOU, Xiaochun (CN), SARRIS, Kathy (US), ZHANG, Geoff G. Z. (CN)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT URAXIL HOẶC THYMIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến (a) hợp chất hoặc muối của nó hữu ích dùng làm chất ức chế virut gây bệnh viêm gan C; (b) hợp chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất hoặc muối này; (c) dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối này; (d) phương pháp điều chế hợp chất trung gian, hợp chất, muối và dược phẩm nêu trên; (e) kit chứa hợp chất, muối và dược phẩm nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến (a) hợp chất và muối của nó mà hữu ích dùng làm chất ức chế virut viêm gan C (Hepatitis C Virus - HCV); (b) chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất và muối này; (c) dược phẩm chứa hợp chất và muối này; (d) phương pháp điều chế chất trung gian, hợp chất, muối và dược phẩm này; và (e) bộ kit chứa hợp chất, muối và dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viêm gan C là một bệnh do nhiễm virut, lây truyền qua đường máu, do virut hướng gan được gọi là HCV gây ra. Cho đến nay, ít nhất 6 kiểu gen HCV khác nhau (với nhiều phân nhóm trong mỗi kiểu gen) là đã biết. Ở Bắc Mỹ, kiểu gen HCV 1a là chiếm ưu thế, tiếp đó là các kiểu gen HCV 1b, 2a, 2b và 3a. Ở Mỹ, kiểu gen HCV 1, 2 và 3 là thường gặp nhất, với khoảng 80% bệnh nhân viêm gan C có kiểu gen HCV 1. Ở châu Âu, kiểu gen HCV 1b là chiếm ưu thế, tiếp đến là kiểu gen HCV 2a, 2b, 2c và 3a. Kiểu gen HCV 4 và 5 được tìm thấy chủ yếu chỉ ở châu Phi. Như được mô tả dưới đây, kiểu gen HCV của bệnh nhân là dấu hiệu quan trọng về mặt lâm sàng trong việc xác định khả năng đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp trị liệu và khoảng thời gian cần thiết cho liệu pháp trị liệu này.

Việc nhiễm HCV có thể gây ra tình trạng viêm gan, tình trạng viêm này thường không có triệu chứng, nhưng chắc chắn là bệnh viêm gan mạn tính có thể sẽ dẫn đến tình trạng xơ gan (tạo ra mô sẹo trong gan do xơ hóa), bệnh ung thư gan, và/hoặc suy gan. Tổ chức Y tế Thế giới (The World Health Organization) ước tính rằng, có khoảng 170 triệu người trên toàn thế giới bị nhiễm HCV mạn tính, và có từ 3 đến 4 triệu người bị nhiễm mới mỗi năm trên toàn cầu. Theo Trung tâm Kiểm soát và Ngăn ngừa bệnh (The Center for Disease Control and Prevention), có khoảng 4 triệu người ở Mỹ bị nhiễm HCV. Việc đồng nhiễm với virut gây suy giảm miễn dịch của người (Human Immunodeficiency Virus - HIV) là thường gặp, và tốc độ nhiễm HCV trong cộng đồng dương tính với HIV là khá cao.

Khả năng tự thanh thải virut là rất hiếm, nhưng phần lớn các bệnh nhân mắc bệnh viêm gan C mạn tính lại không thể thanh thải hết virut mà không kèm theo điều trị. Hướng dẫn để điều trị bệnh thường bao gồm việc kiểm chứng nhiễm HCV và thử nghiệm chức năng gan bất thường liên tục. Hai phác đồ điều trị mà được sử dụng chủ yếu cho việc điều trị bệnh viêm gan C là: liệu pháp điều trị đơn (sử dụng interferon - interferon "thông thường" hoặc interferon được pegyl hóa tác dụng kéo dài) và liệu pháp điều trị kết hợp (sử dụng interferon và ribavirin). Interferon, được tiêm vào máu, sẽ hoạt động bằng cách hỗ trợ cho đáp ứng miễn dịch với HCV, và ribavirin, chất này được dùng theo đường miệng, được cho là hoạt động để ngăn ngừa sự sao chép HCV. Khi được sử dụng ở dạng riêng rẽ, ribavirin sẽ không ức chế một cách hữu hiệu mức HCV, nhưng hỗn hợp gồm interferon/ribavirin sẽ hữu hiệu hơn so với chỉ riêng interferon. Thông thường, bệnh viêm gan C được điều trị bằng hỗn hợp interferon alpha được pegyl hóa và ribavirin trong thời gian 24 hoặc 48 tuần, tùy thuộc vào kiểu gen HCV.

Mục đích của việc điều trị là đáp ứng với virut được duy trì trong thời gian dài - tức là HCV sẽ không phát hiện được trong máu sau khi liệu pháp điều trị kết thúc. Sau khi điều trị bằng hỗn hợp gồm interferon alpha được pegyl hóa và ribavirin, tỷ lệ chữa khỏi bệnh được nâng cao (đáp ứng với virut được duy trì trong thời gian dài) là khoảng 75% hoặc lớn hơn sẽ xảy ra ở mỗi người có kiểu gen HCV 2 và 3 trong vòng 24 tuần điều trị, là khoảng 50% ở những người có kiểu ken HCV 1 trong vòng 48 tuần điều trị, và là khoảng 65% ở những người có kiểu gen HCV 4 trong vòng 48 tuần điều trị.

Việc điều trị có thể có yêu cầu khắt khe về mặt vật lý, đặc biệt là đối với những người có tiền sử lạm dụng ma túy hoặc rượu, bởi vì cả interferon lẫn ribavirin đều có một số tác dụng phụ. Tác dụng phụ liên quan đến interferon thông thường bao gồm các triệu chứng giống cúm, mệt mỏi cực độ, buồn nôn, mất sự thèm ăn, các vấn đề của tuyến giáp, lượng đường trong máu cao, rụng tóc và kích ứng của da tại vị trí tiêm. Các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến interferon có thể xảy ra bao gồm loạn tâm thần (ví dụ, hành vi muốn tự sát), các vấn đề về tim (ví dụ, cơn đau tim, huyết áp thấp), sự phá hủy các cơ quan bên trong khác, các vấn đề về máu (ví dụ lượng máu suy giảm đến mức rất nguy hiểm), và bệnh tự miễn mới hoặc nghiêm trọng (ví dụ bệnh

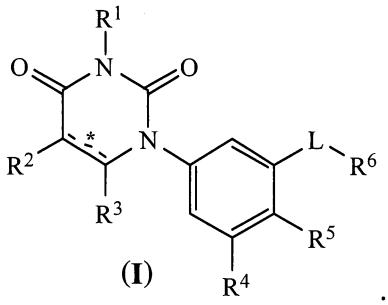
viêm đa khớp dạng thấp). Tác dụng phụ liên quan đến ribavirin bao gồm chứng thiếu máu, chứng mệt mỏi, tính dễ kích ứng, phát ban ở da, ngạt mũi, viêm xoang và ho. Ribavirin còn có thể gây ra những khiếm khuyết khi sinh, nên bệnh nhân là phụ nữ mang thai và đối tác là nữ của bệnh nhân nam buộc phải tránh trong khi điều trị và trong 6 tháng sau đó.

Một số bệnh nhân không hoàn thành việc điều trị do một loạt các tác dụng phụ nghiêm trọng như nêu trên đây; các bệnh nhân khác (người không đáp ứng) tiếp tục có mức HCV có thể xác định được cho dù đã điều trị; và một số bệnh nhân khác (người tái phát bệnh) sẽ "thanh thải" virut trong suốt quá trình điều trị, nhưng virut đôi khi sẽ xuất hiện trở lại sau khi hoàn thành phác đồ điều trị. Do đó, vẫn có nhu cầu đối với hợp chất, dược phẩm và phương pháp điều trị khác (được sử dụng kết hợp với hoặc thay thế cho interferon và/hoặc ribavirin) để làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh viêm gan C, nhờ đó sẽ chữa trị được một phần hoặc hoàn toàn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất, bao gồm cả muối của nó, hữu hiệu làm chất ức chế virut viêm gan C (Hepatitis C Virus - HCV) và dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị cho người cần điều trị.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc tương ứng với công thức I:



(I)

trong công thức I:

-*- được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn cacbon-cacbon và liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và nhóm bảo vệ nitơ;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halo, hydroxy, metyl, xyclopropyl, và xyclobutyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halo, oxo, và metyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

(a) amino, aminocacbonyl, và aminosulfonyl tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkylsulfonyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn, và

(b) alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, và alkylsulfonyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, nitro, xyano, azido, hydroxy, amino, alkyloxy, trimetylsilyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, carboxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn, và

(c) carboxyclyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, oxo, nitro, xyano, azido, hydroxy, amino, alkyloxy, trimetylsilyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, carboxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylsulfonyloxy, carboxyclylsulfonyloxy, haloalkylsulfonyloxy, và halo;

L được chọn từ nhóm bao gồm liên kết, $C(R^A)=C(R^B)$, C≡C, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, C_1-C_2-alkylen, $C(H)_2O$, $OC(H)_2$, xyclopropyl-1,2-en, $C(H)_2N(R^L)$, $N(R^M)C(H)_2$, $C(O)CH_2$, và $CH_2C(O)$;

R^A, R^B, R^L, và R^M độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, C_3-C_8-xycloalkyl, và halo, trong đó:

C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, amino, xyano, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl;

R^C được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^D được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, trong đó mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K;

mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, xyano, amino, imino, azido, và aldehydo, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl;

mỗi R^F độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl,

alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, imino, aminosulfonyl, aminocacbonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxy, và alkyloxy,

trong đó:

phần amino của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl;

mỗi R^G độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclyl và heteroxyclyl, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl;

mỗi R^H độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylsulfonyloxy, alkenylsulfonyloxy, và alkynylsulfonyloxy, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl;

mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkynylcacbonyl, aminocacbonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclylcacbonyl, và heteroxyclylcacbonyl, trong đó:

(a) alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, và alkynylcacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, và

(b) aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxyalkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino, trong đó:

carboxyclyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, và oxo;

mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylcacbonylamino, alkenylcacbonylamino, alkynylcacbonylamino, alkyloxycacbonylamino, alkenyloxycacbonylamino, alkynyloxycacbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, aminocacbonylamino, alkyloxycacbonylaminoimino, alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino, và alkynylsulfonylaminoimino, trong đó:

(a) phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkynylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, halo, nitro, xyano, azido, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl, alkenyl, và alkynyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, và alkynyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy;

(c) phần carboxyclyl và heteroxyclyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, halo, nitro, xyano, azido, và amino, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl; và

mỗi R^K độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl, trong đó:

(a) alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl; và

(b) aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Sáng chế còn đề cập đến muối, bao gồm cả muối dược dụng, của hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm, bao gồm cả dược phẩm, chứa một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế, và, tùy ý, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

Sáng chế còn đề cập đến bộ kit chứa một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế, và, tùy ý, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

Sáng chế còn mô tả phương pháp sử dụng hợp chất, muối, dược phẩm, và/hoặc bộ kit theo sáng chế để, ví dụ, ức chế sự sao chép virut ARN (bao gồm cả HCV), điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế polymeraza axit ribonucleic (ARN) của HCV (bao gồm cả bệnh viêm gan C).

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế để bào chế thuốc. Thuốc này có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Theo một số phương án, thuốc này là hữu hiệu để điều trị bệnh viêm gan C.

Lợi ích khác nữa của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thông qua phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện giản đồ PXRD đối với solvat etanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 2 thể hiện profin TGA của solvat etanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 3 thể hiện giản đồ PXRD đối với solvat axetonitril của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 4 thể hiện giản đồ PXRD đối với solvat etyl axetat của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 5 thể hiện giản đồ PXRD đối với solvat 2-propanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 6 thể hiện giản đồ PXRD đối với solvat metanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 7 thể hiện giản đồ PXRD đối với solvat 1-propanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 8 thể hiện giản đồ PXRD đối với tinh thể không chứa dung môi của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 9 thể hiện giản đồ PXRD đối với hydrat của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 10 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối mononatri dạng A của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 11 thể hiện profin TGA của muối mononatri dạng A của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 12 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối mononatri dạng B của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 13 thể hiện profin TGA của muối mononatri dạng B của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 14 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối mononatri dạng C của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 15 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối dinatri của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 16 thể hiện profin TGA của muối dinatri của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 17 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối monokali của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 18 thể hiện profin TGA của muối monokali của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 19 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối monocholin dạng A của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 20 thể hiện profin TGA của muối monocholin dạng A của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 21 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối monocholin dạng B của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 22 thể hiện profin TGA của muối monocholin dạng B của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 23 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối dicholin của hợp chất IB-L0-2.3.

Fig. 24 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối dinatri nonahydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 25 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối dinatri tetrahydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 26 thể hiện profin TGA của muối dinatri tetrahydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 27 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối dikali tetrahydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 28 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối monokali trihydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 29 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối monokali dihydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 30 thể hiện profin TGA của muối monokali dihydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 31 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối kali 1/7 của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 32 thể hiện giản đồ PXRD đối với muối monodietylamin tetrahydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 33 thể hiện profin TGA của muối monodietylamin tetrahydrat của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 34 thể hiện giản đồ PXRD đối với dạng đa hình dạng A của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 35 thể hiện profin DSC mang tính minh họa đối với dạng đa hình dạng A của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 36 thể hiện giản đồ PXRD đối với dạng đa hình dạng B của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 37 thể hiện giản đồ PXRD đối với dạng đa hình dạng C của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 38 thể hiện giản đồ PXRD đối với dạng đa hình dạng D của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 39 thể hiện giản đồ PXRD đối với hydrat dạng A của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 40 thể hiện profin TGA của hydrat dạng A của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 41 thể hiện giản đồ PXRD đối với hydrat dạng B của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 42 thể hiện profin TGA của hydrat dạng B của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 43 thể hiện giản đồ PXRD đối với hydrat dạng C của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 44 thể hiện profin TGA của hydrat dạng C của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 45 thể hiện giản đồ PXRD đối với hydrat dạng D của hợp chất IB-L1-1.1.

Fig. 46 thể hiện giản đồ PXRD đối với hydrat dạng E của hợp chất IB-L1-1.1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả chi tiết này chỉ với mục đích giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu hơn sáng chế, nguyên lý, và ứng dụng thực tiễn của nó sao cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể điều chỉnh và áp dụng sáng chế ở các dạng khác nhau, do chúng có thể thích hợp nhất với các yêu cầu sử dụng cụ thể. Nội dung phần mô tả này và các ví dụ cụ thể của nó chỉ nhằm mục đích minh họa. Do đó, sáng chế không bị giới hạn chỉ ở các phương án được mô tả trong bản mô tả này, và có thể được biến đổi theo các cách khác nhau.

A. Các định nghĩa

Thuật ngữ "alkyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế hydrocarbyl bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý chứa từ 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, thường là từ 1 đến khoảng 8 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là từ 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm thế này bao gồm metyl,

etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, và hexyl. Đối với phần định nghĩa này và trong toàn bộ bản mô tả, các ví dụ minh họa sẽ được mô tả một cách cụ thể. Việc mô tả các ví dụ minh họa này không nên được hiểu là các ví dụ minh họa được mô tả này chỉ là các lựa chọn sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "alkenyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và thường là từ 2 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, thường là từ khoảng 2 đến khoảng 8 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là từ khoảng 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm thế này bao gồm etenyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, và 3-butenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết ba và thường là từ 2 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, thường là từ khoảng 2 đến khoảng 8 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là từ khoảng 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm thế này bao gồm etynyl, 2-propynyl, 3-propynyl, 2-butynyl, và 3-butynyl.

Thuật ngữ "carboxyclyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế hydrocarbyl vòng bão hòa (nghĩa là, "xycloalkyl"), vòng bão hòa một phần (nghĩa là, "xycloalkenyl"), hoặc chưa bão hòa hoàn toàn (nghĩa là, "aryl") chứa từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng ("nguyên tử của vòng" là nguyên tử được liên kết với nhau để tạo thành vòng hoặc các vòng của nhóm thế vòng). Carboxyclyl có thể là vòng đơn, vòng này thường chứa từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về carboxyclyl vòng đơn này bao gồm xyclopropyl (xyclopropanyl), xyclobutyl (xyclobutanyl), xyclopentyl (xyclopentanyl), xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexyl (xyclohexanyl), xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và phenyl. Carboxyclyl khác có thể là 2 hoặc 3 vòng được ngưng tụ với nhau, như naphtalenyl, tetrahydronaphtalenyl (tetralinyl), indenyl, indanyl (dihydroindenyl), antraxenyl, phenantrenyl, và decalinyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế hydrocarbyl vòng bão hòa chứa từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng. Xycloalkyl có thể là vòng cacbon đơn, vòng này thường chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ về xycloalkyl vòng đơn bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Xycloalkyl khác có thể là 2 hoặc 3 vòng cacbon được ngưng tụ với nhau, như, decalinyl.

Thuật ngữ "aryl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là carboxyclyl thơm chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ về aryl bao gồm phenyl, naphtalenyl, và indenyl.

Trong một số trường hợp, số nguyên tử cacbon trong nhóm thế hydrocarbyl (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl) được thể hiện bằng tiền tố "C_x-C_y-", trong đó x là số tối thiểu và y là số tối đa của các nguyên tử cacbon trong nhóm thế. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "C_1-C_6-alkyl" dùng để chỉ nhóm thế alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Cụ thể hơn, C_3-C_6-xycloalkyl nghĩa là vòng hydrocarbyl bão hòa chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng.

Thuật ngữ "hydro" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là gốc hydro, và có thể được mô tả là -H.

Thuật ngữ "hydroxy" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -OH.

Thuật ngữ "nitro" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -NO_2.

Thuật ngữ "xyano" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -CN, còn có thể được mô tả là –C≡N.

Thuật ngữ "keto" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là gốc oxo, và có thể được mô tả là =O.

Thuật ngữ "carboxy" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-OH.

Thuật ngữ "amino" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -NH_2.

Thuật ngữ "imino" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là =NH.

Thuật ngữ "aminoimino" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là $=NNH_2$.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là gốc flo (gốc này có thể được mô tả là -F), gốc clo (gốc này có thể được mô tả là -Cl), gốc brom (gốc này có thể được mô tả là -Br), hoặc gốc iot (gốc này có thể được mô tả là -I).

Nhóm thế là "có thể được thế" nếu nó chứa ít nhất một nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ mà nguyên tử này được liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử hydro. Do đó, ví dụ nhóm thế alkyl được thế là nhóm thế alkyl trong đó, ít nhất một gốc không phải là hydro sẽ thay thế cho gốc hydro trên nhóm thế alkyl. Cụ thể hơn, monofloalkyl là alkyl được thế bằng gốc flo, và difloalkyl là alkyl được thế bằng 2 gốc flo. Cần phải hiểu rằng, nếu có nhiều hơn một lần thế lên nhóm thế, mỗi gốc không phải là hydro có thể là giống nhau hoặc khác nhau (trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác).

Nếu nhóm thế được mô tả là "tùy ý được thế", nhóm thế có thể là (1) không được thế hoặc (2) được thế. Nếu nhóm thế được mô tả là tùy ý được thế bằng tối đa một số cụ thể các gốc không phải hydro, thì nhóm thế có thể (1) không được thế; hoặc (2) được thế bằng tối đa số cụ thể gốc không phải là hydro hoặc bằng tối đa số tối đa của các vị trí có thể thế được trên nhóm thế, bất cứ là số nào nhỏ hơn. Do đó, ví dụ, nếu nhóm thế được mô tả là heteroaryl tùy ý được thế bằng tối đa 3 gốc không phải là hydro, thì heteroaryl bất kỳ với ít hơn 3 vị trí có thể thế được sẽ được tùy ý thế chỉ bằng tối đa số gốc không phải hydro như vị trí có thể thế được mà heteroaryl có. Cụ thể hơn, tetrazolyl (nhóm này chỉ có một vị trí có thể thế được) sẽ được tùy ý thế bằng tối đa là một gốc không phải hydro. Cụ thể hơn, nếu nitơ của amino được mô tả là tùy ý được thế bằng tối đa 2 gốc không phải hydro, thì nitơ của amino bậc nhất sẽ tùy ý được thế bằng tối đa 2 gốc không phải là hydro, ngược lại nitơ của amino bậc hai sẽ tùy ý được thế bằng tối đa chỉ 1 gốc không phải hydro.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm thế" và "gốc thế" có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Tiền tố "halo" chỉ ra rằng, nhóm thế mà tiền tố được gắn vào nó được thế bằng một hoặc nhiều gốc halogen được chọn độc lập. Ví dụ, haloalkyl nghĩa là nhóm thế alkyl, trong đó ít nhất một gốc hydro được thay thế bằng gốc halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm clometyl, 1-bromoetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, và 1,1,1-trifloetyl. Cần phải hiểu rằng, nếu một nhóm thế được thế bằng nhiều hơn một gốc halogen, các gốc halogen này có thể là giống nhau hoặc khác nhau (trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác).

Tiền tố "perhalo" chỉ ra rằng, mỗi gốc hydro trên nhóm thế mà tiền tố này được gắn vào được thay thế bằng gốc halogen được chọn độc lập, nghĩa là, mỗi gốc hydro trên nhóm thế được thay thế bằng gốc halogen. Nếu tất cả các gốc halogen là giống nhau, tiền tố thường xác định gốc halogen. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "perflo" nghĩa là mỗi gốc hydro trên nhóm thế mà tiền tố được gắn vào được thế bằng gốc flo. Cụ thể hơn, thuật ngữ "perfloalkyl" nghĩa là nhóm thế alkyl, trong đó gốc flo được thay thế bằng mỗi gốc hydro.

Thuật ngữ "cacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-.

Thuật ngữ "aminocacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-NH_2.

Thuật ngữ "oxy" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế ete, và có thể được mô tả là -O-.

Thuật ngữ "alkoxy" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế alkylete, nghĩa là, -O-alkyl. Ví dụ về nhóm thế này bao gồm metoxy (-O-CH_3), etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, và tert-butoxy.

Thuật ngữ "alkylcacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-alkyl.

Thuật ngữ "aminoalkylcacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-alkyl-NH_2.

Thuật ngữ "alkoxycacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-O-alkyl.

Thuật ngữ "carboxyclylcacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-carboxyclyl.

Tương tự, thuật ngữ "heteroxyclylcacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-heteroxyclyl.

Thuật ngữ "carboxyclylalkylcacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-alkyl-carboxyclyl.

Tương tự, thuật ngữ "heteroxyclylalkylcacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-alkyl-heteroxyclyl.

Thuật ngữ "carboxyclyloxycacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-O-carboxyclyl.

Thuật ngữ "carboxyclylalkoxycacbonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -C(O)-O-alkyl-carboxyclyl.

Thuật ngữ "thio" hoặc "thia" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế thiaete, nghĩa là, nhóm thế ete trong đó nguyên tử lưu huỳnh hóa trị hai được thay thế cho nguyên tử oxy ete. Nhóm thế này có thể được mô tả là -S-. Ví dụ, "alkyl-thio-alkyl" nghĩa là alkyl-S-alkyl (alkyl-sulfanyl-alkyl).

Thuật ngữ "thiol" hoặc "sulfhydryl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là nhóm thế sulfhydryl, và có thể được mô tả là -SH.

Thuật ngữ "(thiocacbonyl)" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là cacbonyl trong đó nguyên tử oxy được thay thế bằng nguyên tử lưu huỳnh. Nhóm thế này có thể được mô tả là -C(S)-.

Thuật ngữ "sulfonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -$S(O)_2$-.

Thuật ngữ "aminosulfonyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là $-S(O)_2-NH_2$.

Thuật ngữ "sulfinyl" hoặc "sulfoxido" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là -S(O)-.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là cấu trúc vòng bão hòa (nghĩa là, "heteroxycloalkyl"), bão hòa một phần (nghĩa là, "heteroxycloalkenyl"), hoặc hoàn toàn chưa bão hòa (nghĩa là, "heteroaryl") chứa tổng cộng từ 3 đến 14 nguyên tử trong vòng. Ít nhất một nguyên tử trong vòng là nguyên tử khác loại (nghĩa là, oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh), với nguyên tử trong vòng còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ, và lưu huỳnh.

Heteroxyclyl có thể là vòng đơn, vòng này thường chứa từ 3 đến 7 nguyên tử trong vòng, thường là từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng, và tốt hơn là từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về heteroxyclyl vòng đơn bao gồm furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophenyl (thiofuranyl), dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrolyl, pyrolinyl, pyrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiodiazolyl, oxadiazolyl (bao gồm cả 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl (furazanyl), hoặc 1,3,4-oxadiazolyl), oxatriazolyl (bao gồm cả 1,2,3,4-oxatriazolyl hoặc 1,2,3,5-oxatriazolyl), dioxazolyl (bao gồm cả 1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, hoặc 1,3,4-dioxazolyl), oxathiazolyl, oxathiolyl, oxathiolanyl, pyranyl, dihydropyranyl, thiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyridinyl (azinyl), piperidinyl, diazinyl (bao gồm cả pyridazinyl (1,2-diazinyl), pyrimidinyl (1,3-diazinyl), hoặc pyrazinyl (1,4-diazinyl)), piperazinyl, triazinyl (bao gồm cả 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, và 1,2,3-triazinyl)), oxazinyl (bao gồm cả 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, hoặc 1,4-oxazinyl)), oxathiazinyl (bao gồm cả 1,2,3-oxathiazinyl, 1,2,4-oxathiazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, hoặc 1,2,6-oxathiazinyl)), oxadiazinyl (bao gồm cả 1,2,3-oxadiazinyl, 1,2,4-oxadiazinyl, 1,4,2-oxadiazinyl, hoặc 1,3,5-oxadiazinyl)), morpholinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, và diazepinyl.

Heteroxyclyl khác có thể là 2 hoặc 3 vòng được ngưng tụ với nhau, như, ví dụ, indolizinyl, pyranopyrolyl, 4H-quinolizinyl, purinyl, naphtyridinyl, pyridopyridinyl (bao gồm cả pyrido[3,4-b]-pyridinyl, pyrido[3,2-b]-pyridinyl, hoặc pyrido[4,3-b]-pyridinyl), và pteridinyl. Ví dụ khác về heteroxyclyl vòng được ngưng tụ bao gồm heteroxyclyl được ngưng tụ benzo, như indolyl, isoindolyl (isobenzazolyl, pseudoisoindolyl), indoleninyl (pseudoindolyl), isoindazolyl (benzpyrazolyl), benzazinyl (bao gồm cả quinolinyl (1-benzazinyl) hoặc isoquinolinyl (2-benzazinyl)), phtalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzodiazinyl (bao gồm cả xinolinyl (1,2-benzodiazinyl) hoặc quinazolinyl (1,3-benzodiazinyl)), benzopyranyl (bao gồm cả cromanyl hoặc isocromanyl), benzoxazinyl (bao gồm cả 1,3,2-benzoxazinyl, 1,4,2-benzoxazinyl, 2,3,1-benzoxazinyl, hoặc 3,1,4-benzoxazinyl), và benzisoxazinyl (bao gồm cả 1,2-benzisoxazinyl hoặc 1,4-benzisoxazinyl).

Thuật ngữ heteroxyclyl "2 vòng được ngưng tụ" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) tức aryl heteroxyclyl bão hòa, bão hòa một phần chứa 2 vòng được ngưng tụ. Ví dụ về vòng heteroxyclyl được ngưng tụ 2 vòng bao gồm indolizinyl, quinolizinyl, purinyl, naphtyridinyl, pteridinyl, indolyl, isoindolyl, indoleninyl, isoindazolyl, phtalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzodiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzoxazolyl, antranilyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzoxadiazolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxazinyl, và tetrahydroisoquinolinyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với (các)thuật ngữ khác) nghĩa là heteroxyclyl thơm chứa từ 5 đến 14 nguyên tử trong vòng. Heteroaryl có thể là vòng đơn hoặc 2 hoặc 3 vòng được ngưng tụ. Ví dụ về các nhóm thế heteroaryl bao gồm nhóm thế vòng có 6 cạnh như pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và 1,3,5-, 1,2,4- hoặc 1,2,3-triazinyl; nhóm thế vòng có 5 cạnh như imidazyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, hoặc 1,3,4-oxadiazolyl và isothiazolyl; nhóm thế vòng được ngưng tụ có 6/5 cạnh như benzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl, và antranilyl; và nhóm thế vòng được ngưng tụ có 6/6 cạnh như benzopyranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, xinolinyl, quinazolinyl, và benzoxazinyl.

Tiền tố được gắn vào nhóm thế nhiều thành phần chỉ áp dụng cho thành phần thứ nhất. Cụ thể hơn, thuật ngữ "alkylxycloalkyl" chứa hai thành phần: alkyl và xycloalkyl. Do đó, tiền tố C_1-C_6- trong nhóm C_1-C_6-alkylxycloalkyl nghĩa là thành phần alkyl của alkylxycloalkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; tiền tố C_1-C_6- không mô tả thành phần xycloalkyl. Cụ thể hơn, tiền tố "halo" trên nhóm haloalkoxyalkyl chỉ ra rằng, chỉ có thành phần alkoxy của nhóm thế alkoxyalkyl được thế bằng một hoặc nhiều gốc halogen. Nếu việc thế halogen có thể xảy ra theo cách khác hoặc bổ sung trên thành phần alkyl, nhóm thế thay thế sẽ được mô tả là "alkoxyalkyl được thế bằng halogen" mà không phải là "haloalkoxyalkyl". Và cuối cùng, nếu việc thế halogen có thể chỉ xảy ra trên thành phần alkyl, nhóm thế được thế mô tả là "alkoxyhaloalkyl".

Nếu nhóm thế được mô tả là "độc lập được chọn" từ một nhóm, mỗi nhóm thế sẽ được chọn một cách độc lập với các nhóm khác. Do đó, mỗi nhóm thế có thể là giống hoặc khác với các nhóm thế khác.

Nếu từ ngữ được sử dụng để mô tả nhóm thế, thành phần được mô tả phía phải của nhóm thế là thành phần mà có hóa trị tự do.

Nếu công thức hóa học được sử dụng để mô tả nhóm thế, đường đứt nét trên phía trái của công thức chỉ ra rằng, phần của nhóm thế có hóa trị tự do.

Nếu công thức hóa học được sử dụng để mô tả phân tử liên kết giữa hai phân tử khác của cấu trúc hóa học được mô tả, đường đứt nét phía trái của nhóm thế thể hiện rằng phần nhóm thế mà được liên kết với phân tử bên trái trong công thức được mô tả. Mặt khác, đường đứt nét ở phía phải thể hiện phần nhóm thế mà liên kết với phân tử phía phải trong công thức được mô tả. Cụ thể hơn, nếu cấu trúc hóa học được mô tả là X-L-Y được mô tả là -C(O)-N(H)-, thì công thức hóa học có thể là X-C(O)-N(H)-Y.

Liên quan đến việc sử dụng thuật ngữ "bao gồm" trong bản mô tả này (kể cả yêu cầu bảo hộ), cần lưu ý rằng, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ này được sử dụng dựa trên hiểu biết cơ bản và rõ ràng là thuật ngữ này nên được hiểu mang nghĩa bao hàm, mà không phải là nghĩa loại trừ, và cần lưu ý rằng, thuật ngữ này sẽ được giải thích trên cơ sở phân tích nội dụng bản mô tả này, kể cả yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Phần mềm ChemDraw được sử dụng để tạo ra hợp chất được gọi tên trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "vô định hình" như được áp dụng cho hợp chất dùng để chỉ trạng thái rắn mà trong đó, các phân tử của hợp chất có mặt với sự sắp xếp hỗn loạn và không tạo thành mạng tinh thể hoặc tế bào đơn vị có thể phân biệt được. Nếu được tiến hành phân tích nhiễu xạ bột tia X, hợp chất vô định hình sẽ không tạo ra đỉnh kết tinh đặc trưng bất kỳ.

Thuật ngữ "dạng tinh thể" như được áp dụng cho hợp chất dùng để chỉ trạng thái rắn mà trong đó, các phân tử của hợp chất được sắp xếp để tạo ra một mạng lưới tinh thể có thể phân biệt được (i) chứa các tế bào đơn vị có thể phân biệt được, và (ii) tạo ra các đỉnh của mô hình nhiễu xạ khi được tiến hành phân tích phóng xạ tia X.

Thuật ngữ "độ tinh khiết", trừ khi có quy định khác, nghĩa là độ tinh khiết hóa học của hợp chất theo phương pháp thử nghiệm HPLC (High Press Liquid Chromatography: Sắc ký lỏng cao áp) thông thường.

Thuật ngữ "độ tinh khiết pha" nghĩa là độ tinh khiết ở trạng thái rắn của hợp chất với dạng tinh thể hoặc vô định hình đặc biệt của hợp chất như được xác định bằng phương pháp phân tích nhiễu xạ bột tia X.

Thuật ngữ "tinh khiết pha" dùng để chỉ độ tinh khiết tương ứng với các dạng ở trạng thái rắn khác của hợp chất, và không cần thiết ngụ ý mức độ độ tinh khiết hóa học cao tương ứng với các hợp chất khác.

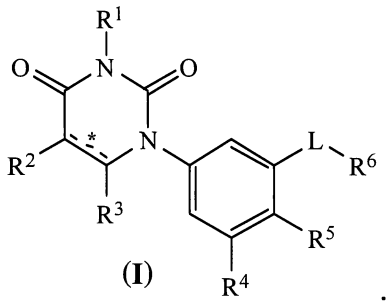
Thuật ngữ "PXRD" (X-ray powder diffraction) nghĩa là nhiễu xạ bột tia X.

Thuật ngữ "TGA" (thermogravimetric analysis) nghĩa là phân tích nhiệt trọng.

Thuật ngữ "DSC" (differential scanning calorimetry) nghĩa là phép đo nhiệt lượng quét vi phân.

B. Hợp chất

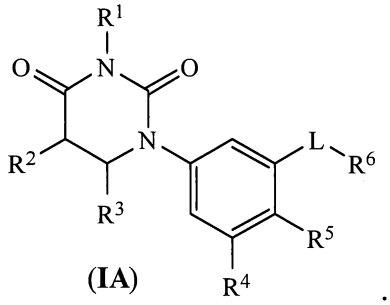
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất là dẫn xuất phenyl-uraxil, hợp chất này tương ứng với cấu trúc có công thức I:



(I)

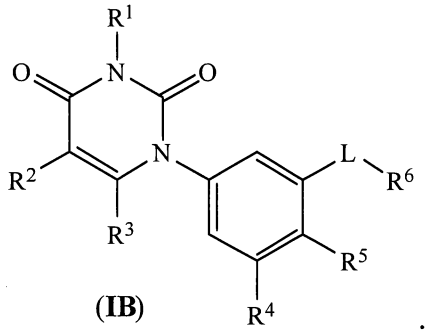
Trong các hợp chất này, -*- được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn cacbon-cacbon và liên kết đôi cacbon-cacbon.

Theo một số phương án, -*- là liên kết đơn cacbon-cacbon. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức sau đây (nghĩa là, công thức IA):



(IA)

Theo phương án khác, -*- là liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức sau đây (nghĩa là, công thức IB):



(IB)

B1. Nhóm thế R^1

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và nhóm bảo vệ nitơ.

Theo một số phương án, R^1 là hydro.

Theo một số phương án, R^1 là metyl.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl.

Theo một số phương án, R^1 là nhóm bảo vệ nitơ. Theo phương án này, hợp chất là hữu ích dùng làm chất trung gian để điều chế hợp chất có công thức I. Nhóm bảo vệ nitơ thích hợp để điều chế hợp chất có công thức I là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

B2. Nhóm thế R^2

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halo, hydroxy, metyl, xyclopropyl, và xyclobutyl.

Theo một số phương án, R^2 là hydro.

Theo một số phương án, R^2 là halo. Theo một số phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm flo và clo. Theo các phương án khác này, R^2 là flo. Theo các phương án khác nữa, R^2 là clo. Theo các phương án khác nữa, R^2 là bromo. Theo phương án khác nữa, R^2 là iodo.

Theo một số phương án, R^2 là hydroxy.

Theo một số phương án, R^2 là metyl.

Theo một số phương án, R^2 là xyclopropyl.

Theo một số phương án, R^2 là xyclobutyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, hydroxy, và halo. Theo một số phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, hydroxy, flo, và clo. Theo các phương án khác này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, hydroxy, và flo. Theo các phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, hydroxy, và clo. Theo các phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, hydroxy, và bromo. Theo phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, hydroxy, và iodo.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và halo. Theo một số phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, flo,

và clo. Theo các phương án khác này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và flo. Theo các phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và clo. Theo các phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và bromo. Theo phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và iodo.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo. Theo một số phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, và clo. Theo các phương án khác này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và flo. Theo các phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và clo. Theo các phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và bromo. Theo phương án khác nữa, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và iodo.

B3. Nhóm thế R^3

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halo, oxo, và metyl. Theo một số phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, oxo, và metyl. Theo các phương án khác này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, oxo, và metyl. Theo các phương án khác nữa, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, bromo, oxo, và metyl. Theo các phương án khác nữa, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, iodo, oxo, và metyl.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halo, và oxo. Theo một số phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, và oxo. Theo các phương án khác này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, và oxo. Theo các phương án khác nữa, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, bromo, và oxo. Theo các phương án khác nữa, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, iodo, và oxo.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl.

Theo một số phương án, R^3 là hydro.

Theo một số phương án, R^3 là metyl.

Theo một số phương án, R^3 là oxo.

Theo một số phương án, R^3 là halo. Theo một số phương án này, R^3 là flo. Theo các phương án khác này, R^3 là clo. Theo các phương án khác nữa, R^3 là bromo. Theo phương án khác nữa, R^3 là iodo.

B4. Nhóm thế R^4

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

(a) amino, aminocacbonyl, và aminosulfonyl tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkylsulfonyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn,

(b) alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, và alkylsulfonyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, nitro, xyano, azido, hydroxy, amino, alkyloxy, trimetylsilyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, carboxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn, và

(c) carboxyclyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, oxo, nitro, xyano, azido, hydroxy, amino, alkyloxy, trimetylsilyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, carboxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

amino, aminocacbonyl, và aminosulfonyl tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkylsulfonyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, và alkylsulfonyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, nitro, xyano, azido, hydroxy, amino, alkyloxy, trimetylsilyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, carboxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

carboxyclyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, oxo, nitro, xyano, azido, hydroxy, amino, alkyloxy, trimetylsilyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, carboxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl, hoặc

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

(a) amino, aminocacbonyl, và aminosulfonyl tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl, hoặc,

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn; và

(b) alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, nitro, xyano, azido, hydroxy, amino, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó amino tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, carboxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl, hoặc,

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

amino, aminocacbonyl, và aminosulfonyl tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl, hoặc,

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó:

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, nitro, xyano, azido, hydroxy, amino, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl, trong đó amino tùy ý được thế bằng:

(1) một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, carboxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl, hoặc,

(2) hai nhóm thế mà, cùng với nitơ của amino, tạo thành heteroxyclyl vòng đơn.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_2-C_4-alkynyl, amino, C_1-C_4-alkylsulfonyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkylsulfonyl,

(b) C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, và C_2-C_4-alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(c) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, và amino, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_2-C_4-alkynyl, amino, C_1-C_4-alkylsulfonyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkylsulfonyl,

(b) C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, và C_2-C_4-alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(c) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, và amino, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(b) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(b) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(b) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, tert-butyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm tert-butyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, carboxyalkyl, hydroxyalkyl, alkyloxyalkyl, trimetylsilylalkynyl, alkylcarboxyclyl, carboxyclyl, alkylheteroxyclyl, heteroxyclyl, halocarboxyclyl, alkylsulfonylamino, và alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, xyano, azido, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminocacbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_2-C_4-alkynyl, amino, C_1-C_4-alkylsulfonyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_2-C_4-alkynyl, amino, C_1-C_4-alkylsulfonyl, C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo phương án khác này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_2-C_4-alkynyl, amino, C_1-C_4-alkylsulfonyl, phenyl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_2-C_4-alkynyl, amino, C_1-C_4-alkylsulfonyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_2-C_4-alkynyl, amino, C_1-C_4-alkylsulfonyl, C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo phương án khác này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_2-C_4-alkynyl, amino, C_1-C_4-alkylsulfonyl, phenyl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo các phương án khác này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4-alkyl, phenyl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo các phương án khác này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, phenyl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, tert-butyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, tert-butyl, C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo các phương án khác này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, tert-butyl, phenyl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm tert-butyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm tert-butyl, C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo các phương án khác này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm tert-butyl, phenyl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo các phương án khác này, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Carboxyclyl thích hợp đối với các phương án trên bao gồm, ví dụ, xyclopropyl và phenyl.

Heteroxyclyl thích hợp đối với các phương án trên bao gồm, ví dụ, furanyl, thienyl, và pyridinyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, và alkyloxy.

Theo một số phương án, R^4 là alkyl.

Theo một số phương án, R^4 là tert-butyl.

B5. Nhóm thế R^5

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylsulfonyloxy, carboxyclylsulfonyloxy, haloalkylsulfonyloxy, và halo.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và halo. Theo một số phương án này, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và flo. Theo các phương án khác này, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và flo. Theo các phương án khác nữa, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và clo. Theo các phương án khác nữa, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và bromo. Theo phương án khác nữa, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và iodo.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, metoxy, và halo. Theo một số phương án này, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, metoxy, và flo. Theo các phương án khác này, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, metoxy, và clo. Theo các phương án khác nữa, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, metoxy, và bromo. Theo phương án khác nữa, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, metoxy, và iodo.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, và alkyloxy. Theo một số phương án này, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, metoxy, và etoxy.

Theo một số phương án, R^5 là hydro.

Theo một số phương án, R^5 là hydroxy.

Theo một số phương án, R^5 là alkyloxy.

Theo một số phương án, R^5 is metoxy.

Theo một số phương án, R^5 là etoxy.

B6. Nhóm thế L

L được chọn từ nhóm bao gồm liên kết, $C(R^A)=C(R^B)$, $C\equiv C$, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, C_1-C_2-alkylen, $C(H)_2O$, $OC(H)_2$, xyclopropyl-1,2-en, $C(H)_2N(R^L)$, $N(R^M)C(H)_2$, $C(O)CH_2$, và $CH_2C(O)$, trong đó R^A, R^B, R^C, R^D, R^L, và R^M là như được mô tả dưới đây.

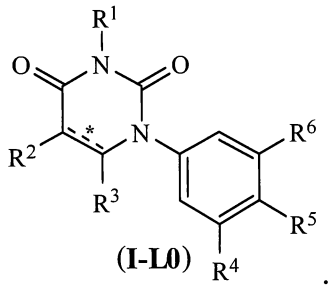
Theo một số phương án, L được chọn từ nhóm bao gồm liên kết, $C(R^A)=C(R^B)$, $C\equiv C$, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, C_1-C_2-alkylen, $C(H)_2O$, $OC(H)_2$, xyclopropyl-1,2-en, $C(H)_2N(R^L)$, và $N(R^M)C(H)_2$.

Theo một số phương án, L được chọn từ nhóm bao gồm $C(R^A)=C(R^B)$, etylen, và xyclopropyl-1,2-en.

Theo một số phương án, L được chọn từ nhóm bao gồm $C(R^A)=C(R^B)$, $C\equiv C$, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, C_1-C_2-alkylen, $C(H)_2O$, $OC(H)_2$, xyclopropyl-1,2-en, $C(H)_2N(R^L)$, $N(R^M)C(H)_2$, $C(O)CH_2$, và $CH_2C(O)$.

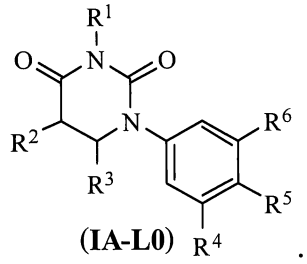
Theo một số phương án, L được chọn từ nhóm bao gồm C≡C, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, $C(H)_2O$, $OC(H)_2$, $C(H)_2N(R^L)$, và $N(R^M)C(H)_2$.

Theo một số phương án, L là một liên kết. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L0:



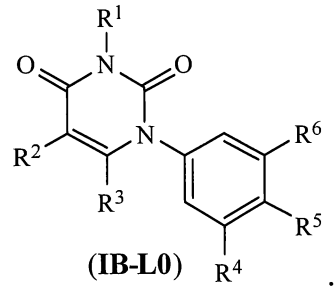
(I-L0)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức sau đây (nghĩa là, công thức IA-L0):



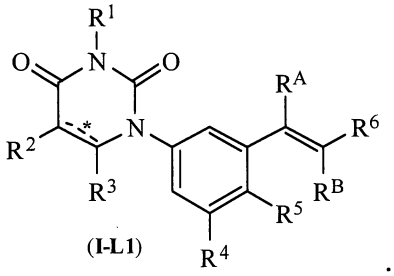
(IA-L0)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức sau đây (nghĩa là, công thức IB-L0):



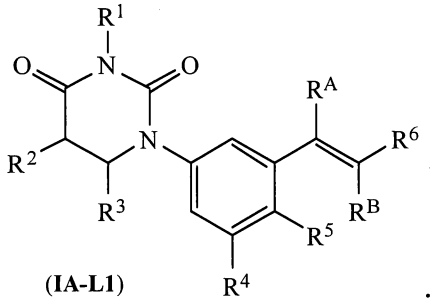
(IB-L0)

Theo một số phương án, L là $C(R^A)=C(R^B)$, trong đó R^A và R^B là như được mô tả dưới đây. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L1:



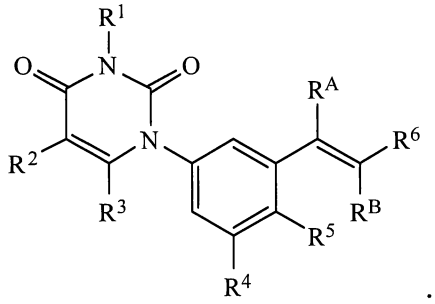
(I-L1)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L1:



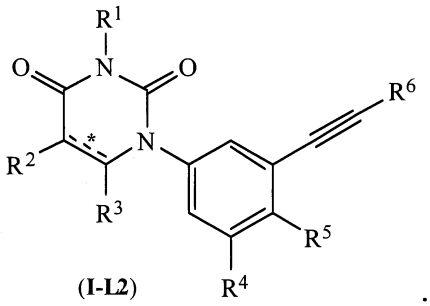
(IA-L1)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L1:



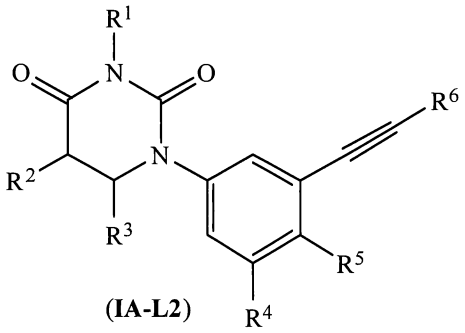
Thông thường, hợp chất có công thức I-L1 là hữu hiệu nhất nếu R^6 và phenyl-uraxil là nằm trên hai phía đối diện của liên kết đôi (nghĩa là, ở cấu hình trans liên quan đến liên kết đôi).

Theo một số phương án, L là C≡C. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L2:



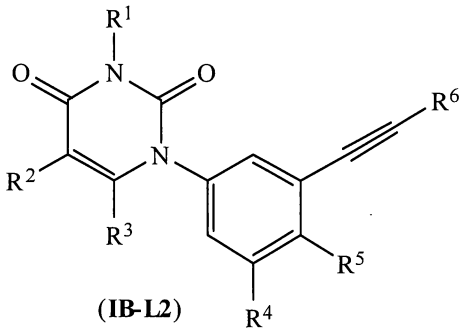
(I-L2)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo IA-L2:



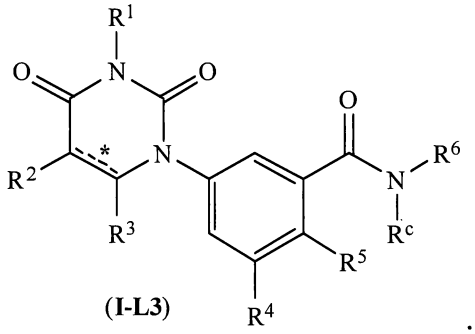
(IA-L2)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L2:



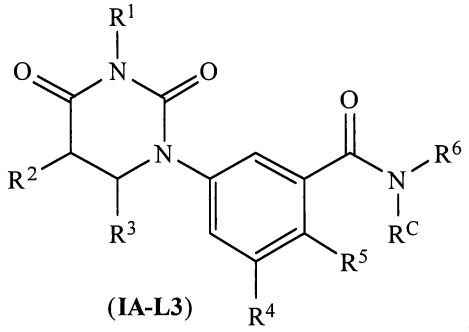
(IB-L2)

Theo một số phương án, L là C(O)N(R^C), trong đó R^C là như được mô tả dưới đây. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L3:



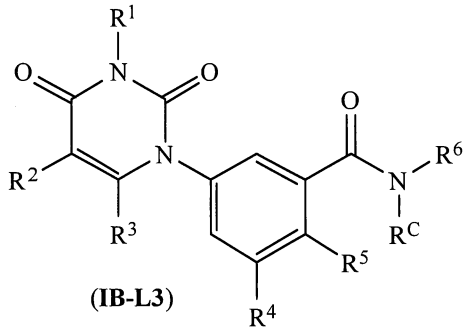
(I-L3)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L3:



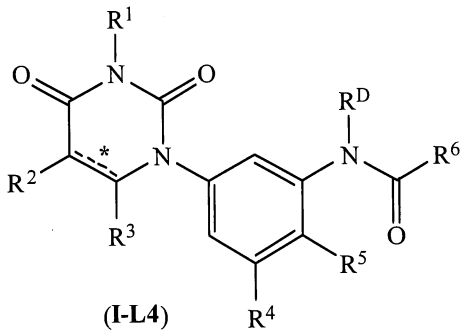
(IA-L3)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L3:



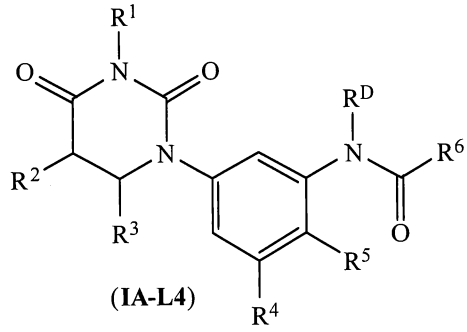
(IB-L3)

Theo một số phương án, L là $N(R^D)C(O)$, trong đó R^D là như được mô tả dưới đây. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L4:



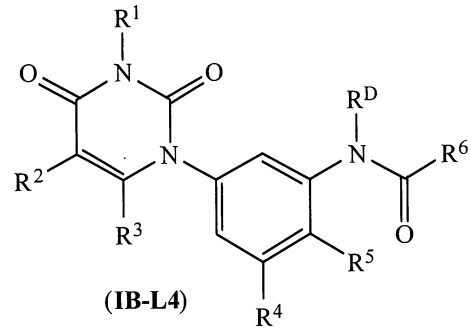
(I-L4)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L4:



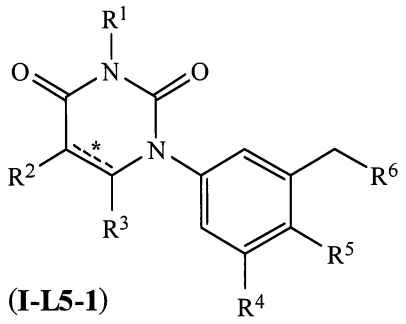
(IA-L4)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L4:

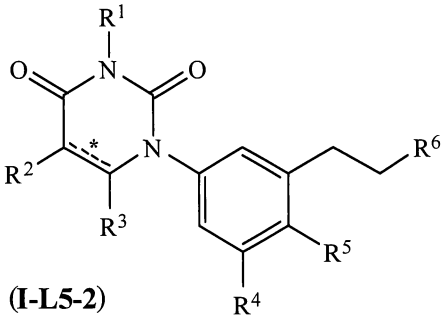


(IB-L4)

Theo một số phương án, L là C_1-C_2-alkylen. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L5-1 (nếu L là metylen) hoặc I-L5-2 (nếu L là etylen):

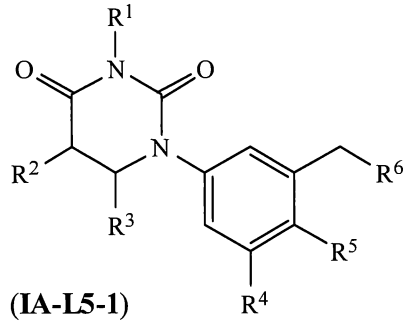


(I-L5-1)

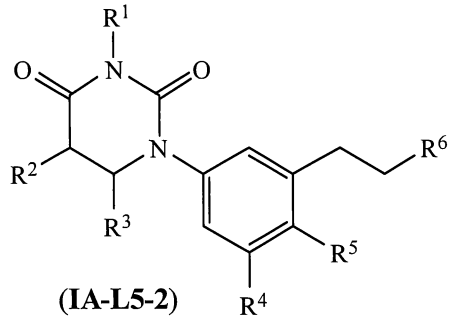


(I-L5-2)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L5-1 (nếu L là metylen) hoặc IA-L5-2 (nếu L là etylen):

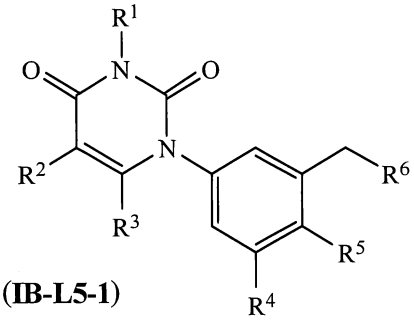


(IA-L5-1)

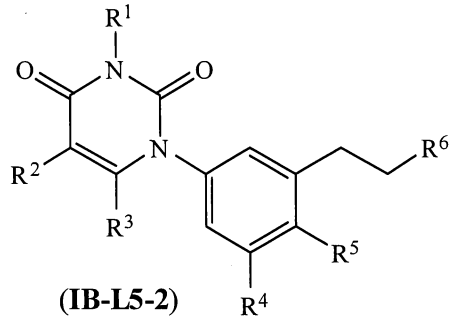


(IA-L5-2)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L5-1 (nếu L là metylen) hoặc IB-L5-2 (nếu L là etylen):

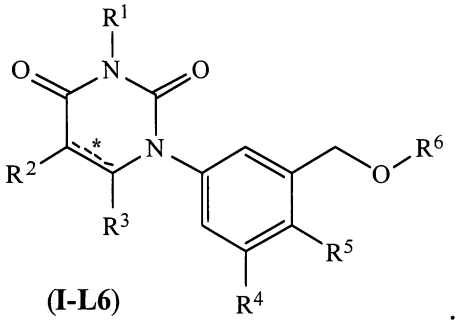


(IB-L5-1)



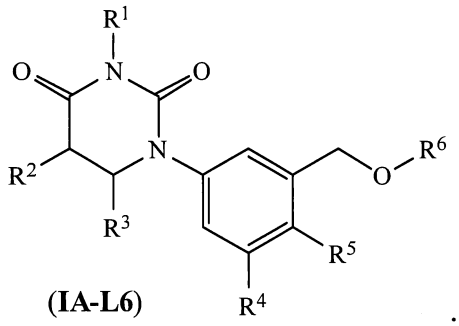
(IB-L5-2)

Theo một số phương án, L là $C(H)_2O$. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L6:



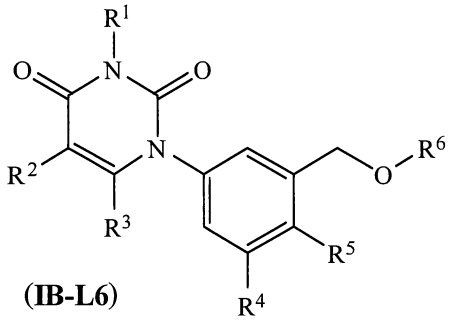
(I-L6)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L6:



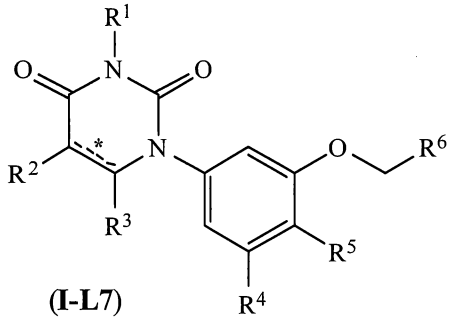
(IA-L6)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L6:



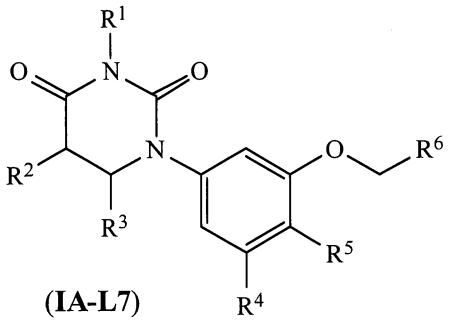
(IB-L6)

Theo một số phương án, L là $OC(H)_2$. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L7:



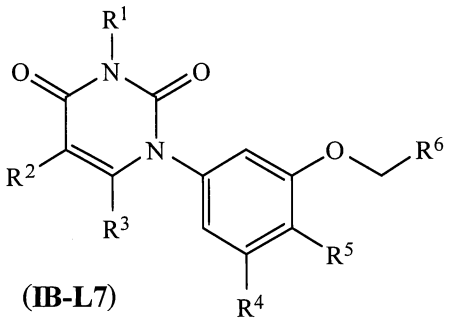
(I-L7)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L7:



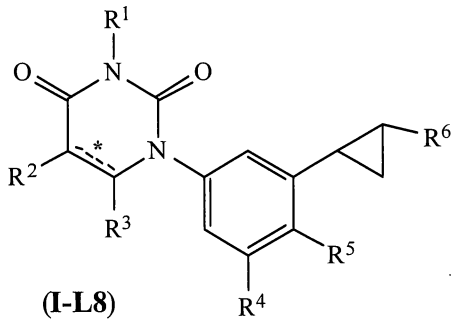
(IA-L7)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L7:



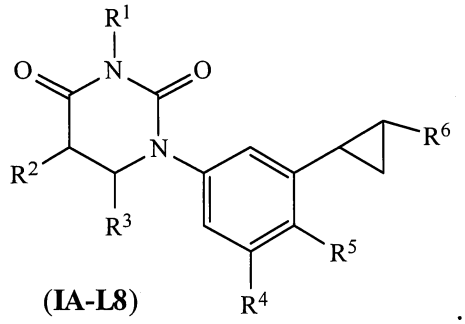
(IB-L7)

Theo một số phương án, L là xyclopropyl-1,2-en. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L8:



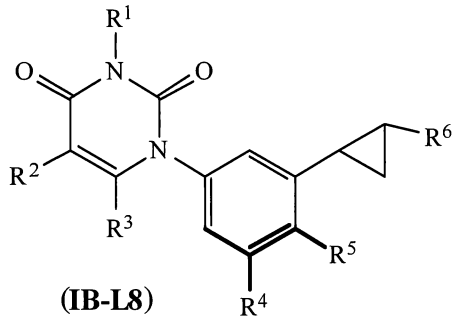
(I-L8)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L8:



(**IA-L8**)

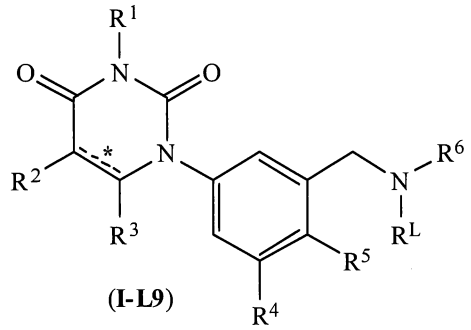
Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L8:



(**IB-L8**)

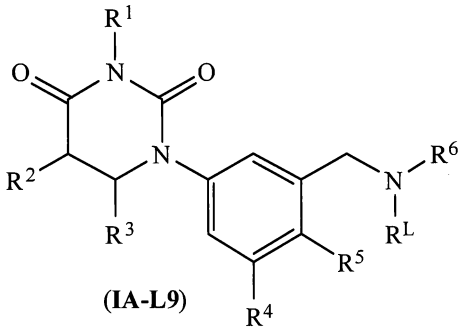
Theo một số phương án, L được chọn từ nhóm bao gồm C=C, etylen, và xyclopropyl-1,2-en.

Theo một số phương án, L là $C(H)_2N(R^L)$. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L9:



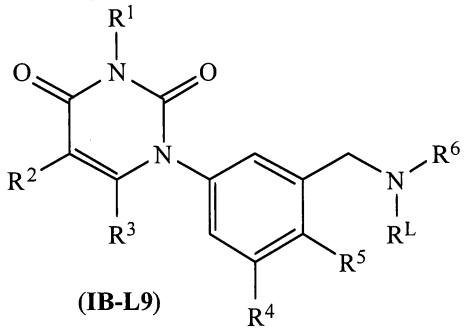
(**I-L9**)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L9:



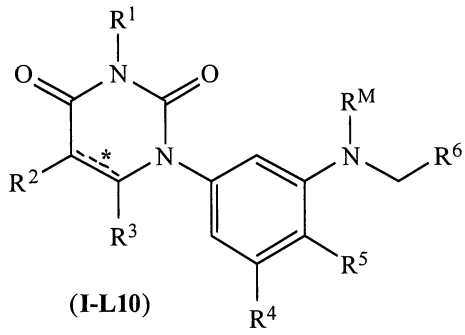
(IA-L9)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L9:



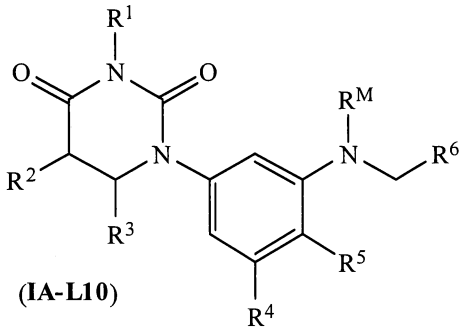
(IB-L9)

Theo một số phương án, L là $N(R^M)C(H)_2$. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L10:



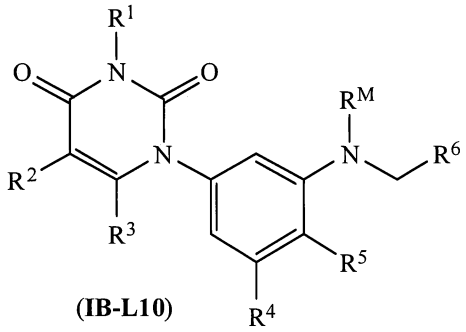
(I-L10)

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L10:



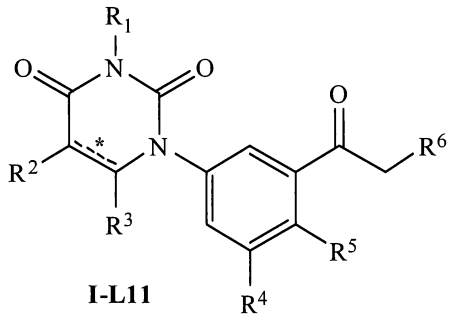
(IA-L10)

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L10:



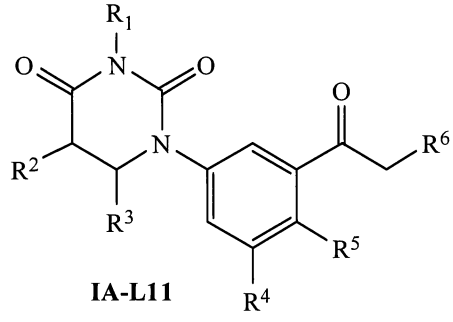
(IB-L10)

Theo một số phương án, L là $C(O)C(H)_2$. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L11:



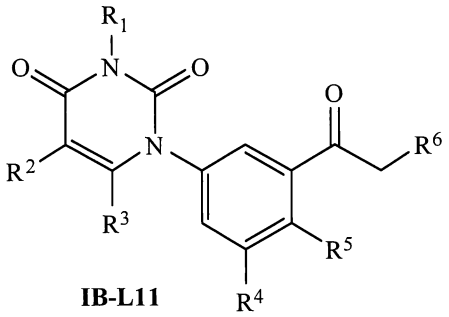
I-L11

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L11:



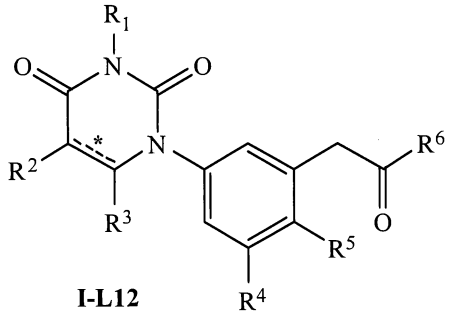
IA-L11

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L11:



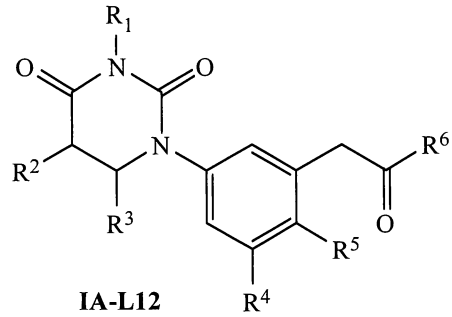
IB-L11

Theo một số phương án, L là $C(H)_2C(O)$. Theo phương án này, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L12:



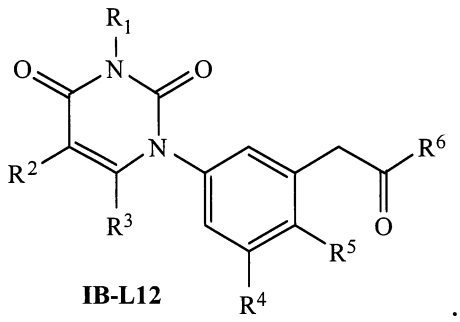
I-L12

Theo một số phương án này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IA-L12:



IA-L12

Theo các phương án khác này, hợp chất có cấu trúc theo công thức IB-L12:



IB-L12

B7. Nhóm thế R^A và R^B

R^A và R^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, C_3-C_8-xycloalkyl, và halo, trong đó:

C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, amino, xyano, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl.

Theo một số phương án, một trong số R^A và R^B là hydro, và nhóm còn lại được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, C_3-C_8-xycloalkyl, và halo, trong đó:

C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, amino, xyano, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl.

Theo một số phương án, R^A và R^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, C_3-C_8-xycloalkyl, và halo.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^A là hydro. Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, R^B là hydro.

Theo một số phương án, một trong số R^A và R^B là hydro, và nhóm còn lại được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, metoxy, và halo.

Theo một số phương án, R^A là hydro, và R^B được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và halo. Theo một số phương án này, R^B được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và flo. Theo các phương án khác này, R^B được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và clo. Theo các phương án khác nữa, R^B được chọn từ nhóm bao gồm

metyl, metoxy, và bromo. Theo phương án khác nữa, R^B được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và iodo. Theo phương án khác nữa, R^B được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, clo, và flo.

Theo một số phương án, R^B là hydro, và R^A được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và halo. Theo một số phương án này, R^A được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và flo. Theo các phương án khác này, R^A được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và clo. Theo các phương án khác nữa, R^A được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và bromo. Theo phương án khác nữa, R^A được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, và iodo. Theo phương án khác nữa, R^A được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxy, clo, và flo.

Theo một số phương án, R^A là hydro, và R^B là hydro.

B8. Nhóm thế R^C

R^C được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl. Theo một số phương án này, R^C được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl.

Theo một số phương án, R^C là hydro.

Theo một số phương án, R^C là alkyl. Theo một số phương án này, R^C là metyl.

B9. Nhóm thế R^D

R^D được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl. Theo một số phương án này, R^D được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl.

Theo một số phương án, R^D là hydro.

Theo một số phương án, R^D là alkyl. Theo một số phương án này, R^D là metyl.

B10. Nhóm thế R^L

R^L được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, C_3-C_8-xycloalkyl, và halo, trong đó:

C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, amino, xyano, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl.

Theo một số phương án, R^L được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, C_3-C_8-xycloalkyl, và halo.

Theo một số phương án, R^L được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, và halo, trong đó:

C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, amino, xyano, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl.

Theo một số phương án, R^L được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, và halo.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^L là halo. Theo một số phương án này, halo là flo. Theo các phương án khác này, halo là clo. Theo các phương án khác nữa, halo là bromo. Theo phương án khác nữa, halo là iodo.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^L là hydro.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^L là C_1-C_6-alkyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^L là C_1-C_6-alkyloxy.

B11. Nhóm thế R^M

R^M được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, C_3-C_8-xycloalkyl, và halo, trong đó:

C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, amino, xyano, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl.

Theo một số phương án, R^M được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, C_3-C_8-xycloalkyl, và halo.

Theo một số phương án, R^M được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, và halo, trong đó:

C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, amino, xyano, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, và heteroxyclyl.

Theo một số phương án, R^M được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyloxy, và halo.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^M là halo. Theo một số phương án này, halo là flo. Theo các phương án khác này, halo là clo. Theo các phương án khác nữa, halo là bromo. Theo phương án khác nữa, halo là iodo.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^M là hydro.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^M là C_1-C_6-alkyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^M là C_1-C_6-alkyloxy.

B12. Nhóm thế R^6

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, trong đó mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K, trong đó R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K là như được mô tả dưới đây. Theo một số phương án này, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là không được thế. Theo các phương án khác này, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác này, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác này, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, và R^J. Theo các phương án khác này, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2

vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^F và R^J. Theo các phương án khác này, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng R^J. Theo các phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, và R^J. Theo các phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^F và R^J. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, và R^J. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^F và R^J. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và

heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, và R^J. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^F và R^J.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_5-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo một số phương án này, C_5-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh là không được thế. Theo các phương án khác này, C_5-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh là được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh là được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh là được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K.

Theo một số phương án, R^6 là C_5-C_6-carboxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo một số phương án này, C_5-C_6-carboxyclyl là không được thế. Theo các phương án khác này, C_5-C_6-carboxyclyl được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, C_5-C_6-carboxyclyl được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K.

Theo một số phương án, R^6 là heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo một số phương án này, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh là không được thế. Theo các phương án khác này, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác nữa, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, trong đó mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo một số phương án này, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là không được thế. Theo các phương án khác này, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác nữa, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ và heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K.

Theo một số phương án, R^6 là carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo một số phương án này, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là không được thế. Theo các phương án khác này, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K.

Theo các phương án khác nữa, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K.

Theo một số phương án, R^6 là heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo một số phương án này, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ là không được thế. Theo các phương án khác này, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo các phương án khác nữa, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được thế bằng ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K. Theo phương án khác nữa, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, C_5-C_6-carboxyclyl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và phenyl. Theo một số phương án này, C_5-C_6-carboxyclyl tùy ý được thế là phenyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, C_5-C_6-carboxyclyl tùy ý được thế là C_5-carboxyclyl. Ví dụ về C_5-carboxyclyl bao gồm xyclopentyl, xyclopentenyl, và xyclopentadienyl.

Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, C_5-C_6-carboxyclyl tùy ý được thế là C_6-carboxyclyl. Ví dụ về C_6-carboxyclyl bao gồm xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và phenyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophenyl (thiofuranyl), dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl,

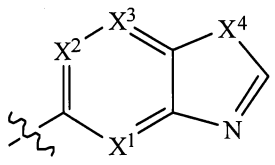
pyrolyl, pyrolinyl, pyrolidinyl, oxazolyl, dihydrooxazolyl, isoxazolyl, dihydroisoxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxathiolyl, oxathiolanyl, triazolyl, oxadiazolyl, furazanyl, tetrazolyl, oxatriazolyl, dioxazolyl, oxathiazolyl, oxathiazolidinyl, dihydrooxadiazolyl, dioxazolidinyl, pyranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, pyridinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, piperidinyl, diazinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, dihydropyrazinyl, tetrahydropyrazinyl, piperazinyl, triazinyl, dihydrotriazinyl, tetrahydrotriazinyl, triazinanyl, oxazinyl, dihydrooxazinyl, morpholinyl, oxathiazinyl, dihydrooxathiazinyl, oxathiazinanyl, oxadiazinyl, dihydrooxadiazinyl, oxadiazinanyl, thiopyranyl, dihydrothiopyranyl, và tetrahydrothiopyranyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế là heteroxyclyl có 5 cạnh. Ví dụ về heteroxyclyl có 5 cạnh này bao gồm furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophenyl (thiofuranyl), dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrolyl, pyrolinyl, pyrolidinyl, oxazolyl, dihydrooxazolyl, isoxazolyl, dihydroisoxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxathiolyl, oxathiolanyl, triazolyl, oxadiazolyl, furazanyl, tetrazolyl, oxatriazolyl, dioxazolyl, oxathiazolyl, oxathiazolidinyl, dihydrooxadiazolyl, và dioxazolidinyl.

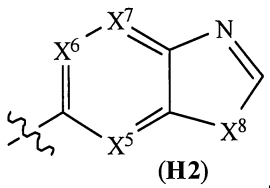
Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế là heteroxyclyl có 6 cạnh. Ví dụ về heteroxyclyl có 6 cạnh bao gồm pyranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, pyridinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, piperidinyl, diazinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, dihydropyrazinyl, tetrahydropyrazinyl, piperazinyl, triazinyl, dihydrotriazinyl, tetrahydrotriazinyl, triazinanyl, oxazinyl, dihydrooxazinyl, morpholinyl, oxathiazinyl, dihydrooxathiazinyl, oxathiazinanyl, oxadiazinyl, dihydrooxadiazinyl, oxadiazinanyl, thiopyranyl, dihydrothiopyranyl, và tetrahydrothiopyranyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm naphtalenyl, dihydronaphtalenyl, tetrahydronaphtalenyl, hexahydronaphtalenyl, octahydronaphtalenyl, decahydronaphtalenyl, indenyl, dihydroindenyl, hexahydroindenyl, octahydroindenyl, pentalenyl, octahydropentalenyl, và hexahydropentalenyl. Theo một số phương án này, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm naphtalenyl và dihydroindenyl. Theo một số phương án này, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế là naphtalenyl. Theo các phương án khác này, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế là dihydroindenyl. Theo phương án khác nữa, carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế là indenyl.

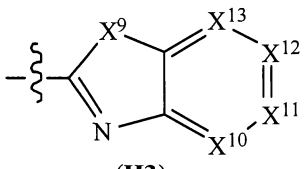
Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm:



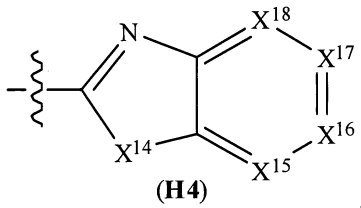
(H1) ,



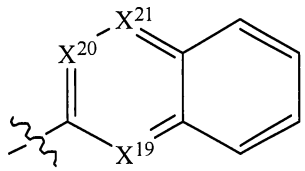
(H2) ,



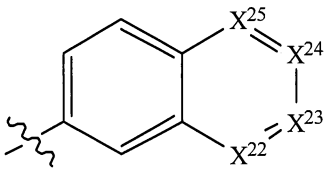
(H3) ,



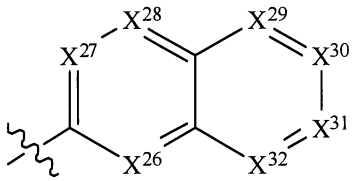
(H4) ,



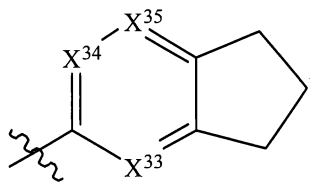
(H5) ,



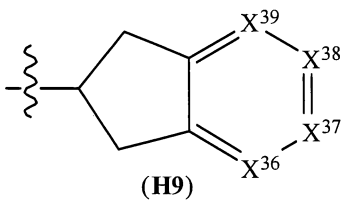
(H6) ,



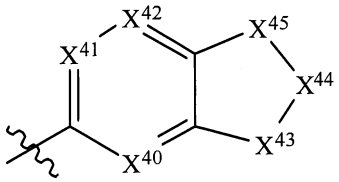
(H7) ,



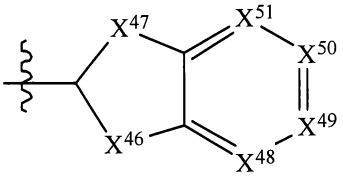
(H8) ,



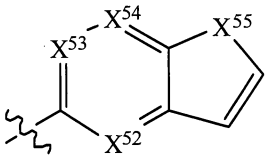
(H9) ,



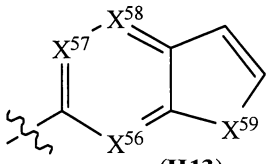
(**H10**) ,



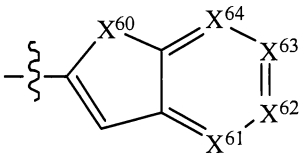
(**H11**) ,



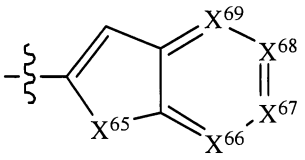
(**H12**) ,



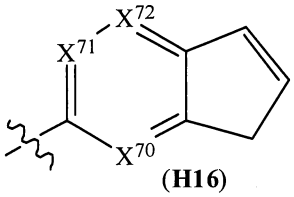
(**H13**) ,



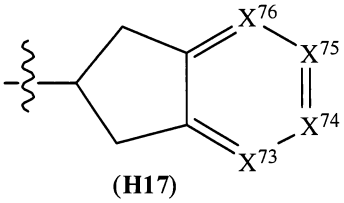
(**H14**) ,



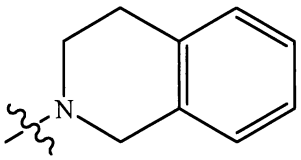
(**H15**) ,



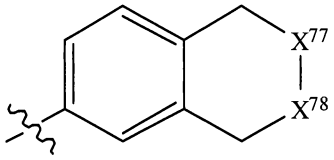
(**H16**) ,



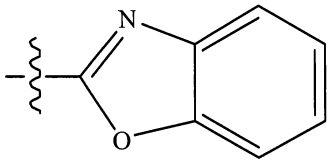
(**H17**) ,



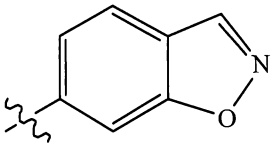
(**H18**) ,



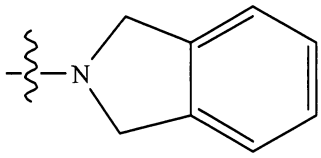
(**H19**) ,



(**H20**) ,



(**H21**) , và



(**H22**) ;

X^1, X^2, và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

X^4 được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S;

X^5, X^6, và X^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

X^8 được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S;

X^9 được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S;

X^{10}, X^{11}, X^{12}, và X^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

X^{14} được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S;

X^{15}, X^{16}, X^{17}, và X^{18} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

một hoặc nhiều nhóm trong số X^{19}, X^{20}, và X^{21} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H);

một hoặc nhiều nhóm trong số X^{22}, X^{23}, X^{24}, và X^{25} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H);

một hoặc nhiều nhóm trong số X^{26}, X^{27}, và X^{28} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H);

một hoặc nhiều nhóm trong số X^{29}, X^{30}, X^{31}, và X^{32} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H);

một hoặc nhiều nhóm trong số X^{33}, X^{34}, và X^{35} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H);

một hoặc nhiều nhóm trong số X^{36}, X^{37}, X^{38}, và X^{39} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H);

X^{40}, X^{41}, và X^{42} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

một trong số X^{43}, X^{44}, và X^{45} được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S, và hai nhóm còn lại là $C(H)_2$;

một trong số X^{46} và X^{47} được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S, và nhóm còn lại là $C(H)_2$;

X^{48}, X^{49}, X^{50}, và X^{51} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

X^{52}, X^{53}, và X^{54} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

X^{55} được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S;

X^{56}, X^{57}, và X^{58} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

X^{59} được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S;

X^{60} được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S;

X^{61}, X^{62}, X^{63}, và X^{64} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

X^{65} được chọn từ nhóm bao gồm N(H), O, và S;

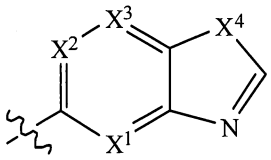
X^{66}, X^{67}, X^{68}, và X^{69} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C(H);

một hoặc nhiều nhóm trong số X^{70}, X^{71}, và X^{72} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H);

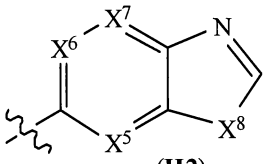
một hoặc nhiều nhóm trong số X^{73}, X^{74}, X^{75}, và X^{76} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H); và

một trong số X^{77} và X^{78} là N(H), và nhóm còn lại là $C(H)_2$.

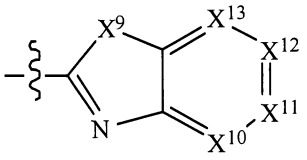
Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm:



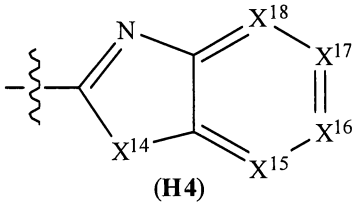
(H1) ,



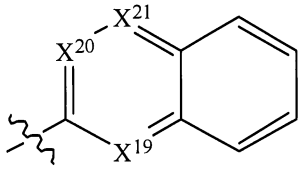
(H2) ,



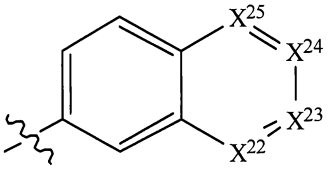
(H3) ,



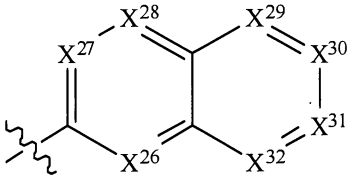
(H4) ,



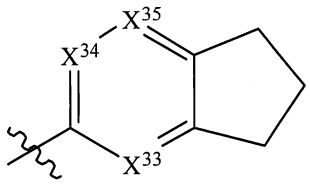
(H5) ,



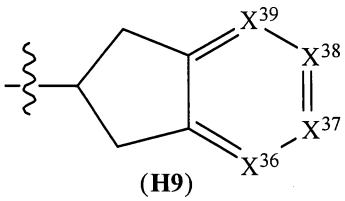
(H6) ,



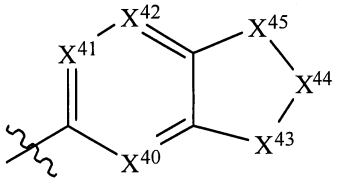
(H7) ,



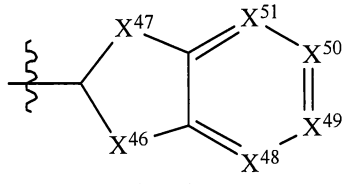
(H8) ,



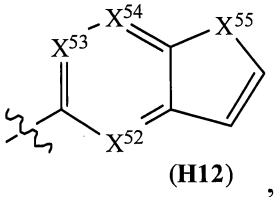
(H9) ,



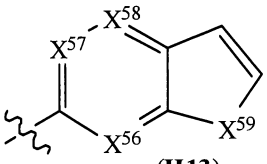
(H10) ,



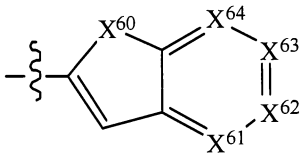
(H11) ,



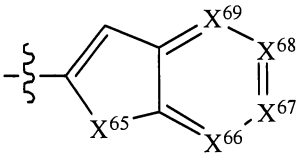
(H12) ,



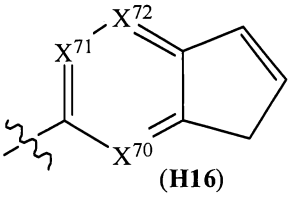
(H13) ,



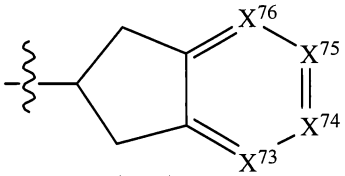
(H14) ,



(H15) ,

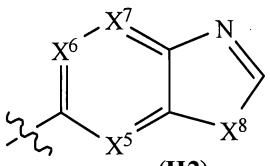


(H16) , và

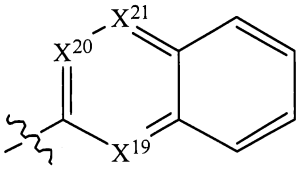


(H17) .

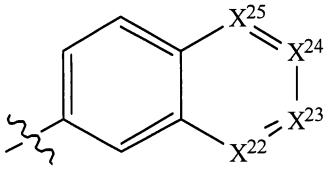
Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, heteroxyclyl 2 vòng tùy ý được thế được ngưng tụ được chọn từ nhóm bao gồm:



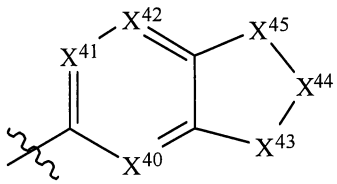
(H2) ,



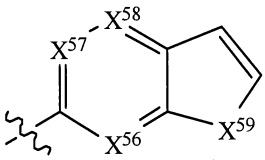
(H5) ,



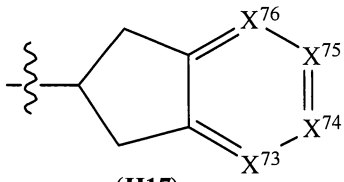
(H6) ,



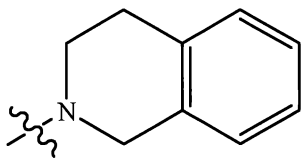
(H10) ,



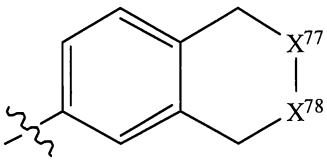
(H13) ,



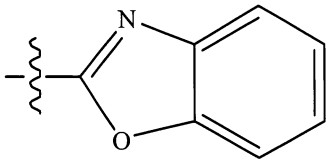
(H17) ,



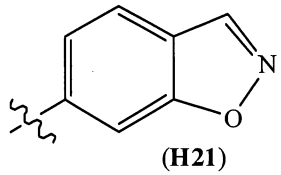
(H18) ,



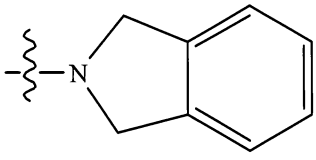
(H19) ,



(H20) ,



(H21) , và



(H22) .

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^1, X^2, và X^3 là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^5, X^6, và X^7 là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^{10}, X^{11}, X^{12}, và X^{13} là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^{15}, X^{16}, X^{17}, và X^{18} là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, một trong số X^{19}, X^{20}, và X^{21} là N.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, một trong số X^{22}, X^{23}, X^{24}, và X^{25} là N.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, một trong số X^{26}, X^{27}, và X^{28} là N, và một trong số X^{29}, X^{30}, X^{31}, và X^{32} là N.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^{40}, X^{41}, và X^{42} là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^{48}, X^{49}, X^{50}, và X^{51} là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^{52}, X^{53}, và X^{54} là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^{56}, X^{57}, và X^{58} là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^{61}, X^{62}, X^{63}, và X^{64} là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, X^{66}, X^{67}, X^{68}, và X^{69} là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, một hoặc nhiều nhóm trong số X^{70}, X^{71}, và X^{72} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H).

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, một hoặc nhiều nhóm trong số X^{73}, X^{74}, X^{75}, và X^{76} là N, và (các)nhóm còn lại là C(H).

B13. Nhóm thế R^E

Mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, xyano, amino, imino, azido, và aldehydo, trong đó amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Theo một số phương án, mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, amino, imino, và aldehydo, trong đó amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl được chọn độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, amino, imino, aldehydo, và alkylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, flo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, amino, imino, aldehydo, và alkylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, xyano, amino, imino, và azido. Theo một số phương án này, mỗi R^E là halo. Theo các phương án khác này, mỗi R^E là nitro. Theo các phương án khác nữa, mỗi R^E là hydroxy. Theo các phương án khác nữa, mỗi R^E là oxo. Theo các phương án khác nữa, mỗi R^E là carboxy. Theo các phương án khác nữa, mỗi R^E là xyano. Theo các phương án khác nữa, mỗi R^E là amino. Theo phương án khác nữa, mỗi R^E là imino. Theo phương án khác nữa, mỗi R^E là azido.

Theo một số phương án, mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, xyano, amino, và imino.

B14. Nhóm thế R^F

Mỗi R^F độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, imino, aminosulfonyl, aminocacbonyl, carboxyclyl, và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxy, và alkyloxy,

trong đó:

phần amino của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Theo một số phương án, mỗi R^F độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, imino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, và alkylsulfonylamino,

trong đó:

phần amino của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, mỗi R^F độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkynyl, và alkynyl, trong đó nhóm thế này là không được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^F độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, imino, nitro, oxo,

aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, imino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino,

trong đó:

phần amino của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^F là nhóm alkyl được chọn độc lập tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, imino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino, trong đó:

phần amino của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^F là nhóm alkyl được chọn độc lập tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, amino, imino, và aminosulfonyl, trong đó:

amino, imino, và aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^F là nhóm alkyl được chọn độc lập tùy ý được thế bằng amino, trong đó amino tùy ý được thế bằng alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^F là nhóm alkyl được chọn độc lập được thế bằng amino, trong đó amino được thế bằng alkylsulfonyl. Theo một số phương án này, mỗi R^F là metylsulfonylaminometyl.

Theo một số phương án, mỗi R^F độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^F là nhóm alkyl được chọn độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl.

B15. Nhóm thế R^G

Mỗi R^G độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclyl và heteroxyclyl, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, mỗi R^G độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclyl và heteroxyclyl, trong đó nhóm thế này là không được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^G độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclyl và heteroxyclyl, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkylsulfonyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, carboxyclyl là C_3-C_6-carboxyclyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, heteroxyclyl là heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh.

B16. Nhóm thế R^H

Mỗi R^H độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylsulfonyloxy, alkenylsulfonyloxy, và alkynylsulfonyloxy, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, mỗi R^H độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylsulfonyloxy, alkenylsulfonyloxy, và alkynylsulfonyloxy, trong đó nhóm thế này là không được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^H độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyloxy và alkylsulfonyloxy, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonyl,

alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^H độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyloxy và alkylsulfonyloxy, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^H độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyloxy và alkylsulfonyloxy, trong đó:

mỗi nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, xyano, và aminocacbonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^H là nhóm alkyl được chọn độc lậpoxy.

Theo một số phương án, mỗi R^H là nhóm alkyl được chọn độc lậpsulfonyloxy.

B17. Nhóm thế R^I

Mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkynylcacbonyl, aminocacbonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclylcacbonyl, và heteroxyclylcacbonyl, trong đó:

(a) alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, và alkynylcacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, và

(b) aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxyalkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino, trong đó:

carboxyclyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, và oxo.

Theo một số phương án, mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkynylcacbonyl, aminocacbonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclylcacbonyl, và heteroxyclylcacbonyl, trong đó nhóm thế này là không được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl, aminocacbonyl, alkyloxycacbonyl, carboxyclylcacbonyl, và heteroxyclylcacbonyl, trong đó:

(a) alkylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, và aminocacbonyl, và

(b) aminocacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkyloxyalkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl và aminocacbonyl, trong đó:

aminocacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkyloxyalkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkynylcacbonyl, và aminocacbonyl, trong đó:

(a) alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, và alkynylcacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, và

(b) aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkynylcacbonyl, và aminocacbonyl, trong đó nhóm thế này là không được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl và aminocacbonyl, trong đó:

(a) alkylcacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, và

(b) aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl và aminocacbonyl, trong đó:

(a) alkylcacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, xyano, và aminocacbonyl, và

(b) aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkylsulfonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl và aminocacbonyl, trong đó:

alkylcacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^I là nhóm alkylcacbonyl được chọn độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^I là aminocacbonyl được chọn độc lập.

B18. Nhóm thế R^J

Mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylcacbonylamino, alkenylcacbonylamino, alkynylcacbonylamino, alkyloxycacbonylamino, alkenyloxycacbonylamino, alkynyloxycacbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, aminocacbonylamino, alkyloxycacbonylaminoimino, alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino, và alkynylsulfonylaminoimino, trong đó:

(a) phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkynylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, halo, nitro, xyano, azido, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl, alkenyl, và alkynyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, và alkynyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy;

(c) phần carboxyclyl và heteroxyclyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl,

carboxy, hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, halo, nitro, xyano, azido, và amino, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylcacbonylamino, alkenylcacbonylamino, alkynylcacbonylamino, alkyloxycacbonylamino, alkenyloxycacbonylamino, alkynyloxycacbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, aminocacbonylamino, alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino, và alkynylsulfonylaminoimino, trong đó:

(a) phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkynylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, halo, nitro, xyano, azido, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl, alkenyl, và alkynyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, và alkynyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy;

(c) phần carboxyclyl và heteroxyclyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, halo, nitro, xyano, azido, và amino, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl; và

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylcacbonylamino, alkenylcacbonylamino, alkynylcacbonylamino, alkyloxycacbonylamino, alkenyloxycacbonylamino, alkynyloxycacbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, aminocacbonylamino, alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino, và alkynylsulfonylaminoimino, trong đó nhóm thế này là không được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylcacbonylamino, alkyloxycacbonylamino, alkylsulfonylamino, aminocacbonylamino, và alkylsulfonylaminoimino, trong đó:

(a) phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy;

(c) phần carboxyclyl và heteroxyclyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, và amino, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế nhóm alkyl được chọn độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylsulfonylamino, và alkylsulfonylaminoimino, trong đó:

(a) phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy;

(c) phần carboxyclyl và heteroxyclyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, và amino, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế nhóm alkyl được chọn độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylsulfonylamino, và alkylsulfonylaminoimino, trong đó:

phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylsulfonylamino, và alkylsulfonylaminoimino, trong đó:

phần alkyl của alkylsulfonylamino và alkylsulfonylaminoimino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino, heteroxyclylsulfonylamino, alkylsulfonylamino, và alkylsulfonylaminoimino, trong đó:

phần carboxyclyl và heteroxyclyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, và amino.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylsulfonylamino và heteroxyclylsulfonylamino, trong đó:

phần carboxyclyl và heteroxyclyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, và amino.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, và alkylsulfonylaminoimino, trong đó:

(a) phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl, alkenyl, và alkynyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylamino được chọn độc lập, trong đó:

(a) phần amino của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylamino được chọn độc lập, trong đó:

phần amino của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylamino được chọn độc lập, trong đó:

phần amino của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylamino được chọn độc lập, trong đó:

phần alkyl của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylamino được chọn độc lập, trong đó:

phần alkyl của alkylsulfonylamino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylamino được chọn độc lập. Theo một số phương án này, mỗi R^J là metylsulfonylamino.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylaminoimino được chọn độc lập, trong đó:

(a) phần amino của alkylsulfonylaminoimino tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl của alkylsulfonylaminoimino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylaminoimino được chọn độc lập, trong đó:

phần amino của alkylsulfonylaminoimino tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl,

alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylaminoimino được chọn độc lập, trong đó:

phần amino của alkylsulfonylaminoimino tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylaminoimino được chọn độc lập, trong đó:

phần alkyl của alkylsulfonylaminoimino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylaminoimino được chọn độc lập, trong đó:

phần alkyl của alkylsulfonylaminoimino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino,

alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano.

Theo một số phương án, mỗi R^J là nhóm alkylsulfonylaminoimino được chọn độc lập. Theo một số phương án này, mỗi R^J là metylsulfonylaminoimino.

Theo một số phương án, mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonylamino và alkyloxycacbonylamino, trong đó:

phần alkyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano.

B19. Nhóm thế R^K

Mỗi R^K độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl, trong đó:

(a) alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkenyloxycacbonyl, alkynyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkenylcacbonyloxy, alkynylcacbonyloxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl, trong đó:

amino, aminosulfonyl, và aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl; và

(b) aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, mỗi R^K độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, và alkynylsulfonyl, trong đó nhóm thế này là không được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^K độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aminosulfonyl và alkylsulfonyl, trong đó:

(a) alkylsulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl; và

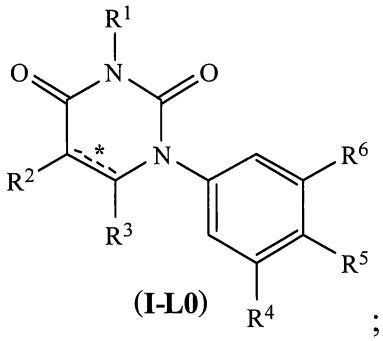
(b) aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế nhóm alkyl được chọn độc lập.

Theo một số phương án, mỗi R^K độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aminosulfonyl và alkylsulfonyl.

C. Các phương án về hợp chất có công thức I

Các phương án khác nhau về các nhóm thế R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L, R^A, R^B, R^C, R^D, R^6, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K đã được mô tả trên đây. Các phương án về các nhóm thế này có thể được kết hợp lại để tạo ra các phương án khác nhau về hợp chất có công thức I. Tất cả các phương án về hợp chất có công thức I được tạo thành bằng cách kết hợp các phương án của nhóm thế được mô tả trên đây cũng thuộc phạm vi của sáng chế, và một số phương án minh họa cho hợp chất có công thức I sẽ được đưa ra dưới đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L0:



(I-L0) ;

$-\overset{*}{-}-$ được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn cacbon-cacbon và liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(b) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và halo;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_5-C_6-carboxyclyl, heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, và carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ, trong đó mỗi nhóm thế này được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^I, R^J, và R^K;

mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, flo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, amino, imino, aldehydo, và alkylamino;

mỗi R^F là nhóm alkyl được chọn độc lập tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, amino, imino, và aminosulfonyl, trong đó:

amino, imino, và aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino;

mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl và aminocacbonyl, trong đó:

aminocacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkyloxyalkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino;

mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, và alkylsulfonylaminoimino, trong đó:

(a) phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy,

aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl, alkenyl, và alkynyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó:

alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy; và

mỗi R^K độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aminosulfonyl và alkylsulfonyl, trong đó:

(a) alkylsulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, hydroxy, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonyl, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, xyano, và aminocacbonyl; và

(b) aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế nhóm alkyl được chọn độc lập.

Theo một số phương án, trong hợp chất có công thức I:

 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn cacbon-cacbon và liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(b) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và halo;

L được chọn từ nhóm bao gồm $C(R^A)=C(R^B)$, etylen, và xyclopropyl-1,2-en;

một trong số R^A và R^B là hydro, và nhóm còn lại được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, metoxy, và halo;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_5-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm thế này được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^E, R^F, và R^J;

mỗi R^E độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, flo, nitro, hydroxy, oxo, carboxy, amino, imino, aldehydo, và alkylamino;

mỗi R^F là nhóm alkyl được chọn độc lập tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, amino, imino, và aminosulfonyl, trong đó:

amino, imino, và aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino;

mỗi R^I độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylcacbonyl và aminocacbonyl, trong đó:

aminocacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkyloxyalkyl, alkylsulfonyl, và alkylsulfonylamino; và

mỗi R^J độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, và alkylsulfonylaminoimino, trong đó:

(a) phần amino của nhóm thế này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl, alkylcacbonyloxy, aminocacbonylalkyl, alkyl, alkylcacbonyl, alkyloxycacbonyl, alkyloxyalkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxyalkyl, và alkylsulfonyl, trong đó:

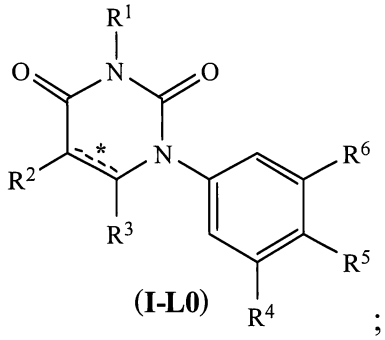
(1) phần carboxyclyl của carboxyclylalkyl và phần heteroxyclyl của heteroxyclylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, carboxy, hydroxy, alkyloxy, halo, nitro, xyano, oxo, và amino, và

(2) phần amino của aminocacbonylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, và alkynyl,

(b) phần alkyl, alkenyl, và alkynyl của nhóm thế này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, halo, oxo, amino, alkyloxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl, heteroxyclyl, và xyano, trong đó:

amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và alkyloxy, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc theo công thức I-L0:



(I-L0) ;

$\overset{*}{---}$ được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn cacbon-cacbon và liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 là hydro;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo;

R^3 là hydro;

R^4 là tert-butyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, metoxy, và halo;

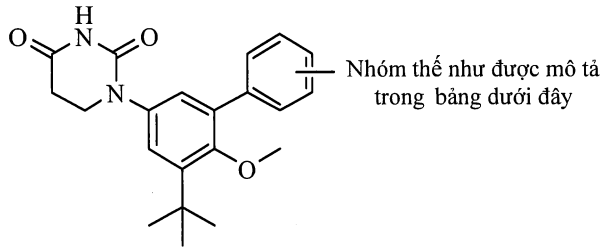
R^6 là carboxyclyl 2 vòng được ngưng tụ được chọn từ nhóm bao gồm naphtalenyl, dihydronaphtalenyl, tetrahydronaphtalenyl, hexahydronaphtalenyl, octahydronaphtalenyl, decahydronaphtalenyl, indenyl, dihydroindenyl, hexahydroindenyl, octahydroindenyl, pentalenyl, octahydropentalenyl, và hexahydropentalenyl, trong đó mỗi nhóm thế này được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm R^F và R^J;

R^F là alkylsulfonylaminoalkyl; và

R^J là alkylsulfonylamino.

Ví dụ về hợp chất có công thức I (và muối của nó) được thể hiện trong các Bảng từ 1 đến 38 dưới đây. Các ví dụ tổng hợp dưới đây mô tả hướng dẫn để thực hiện phương pháp điều chế từng bước một cho một số các hợp chất này. Các hợp chất còn lại được điều chế bằng cách sử dụng phần mô tả phương pháp điều chế chung, các ví dụ tổng hợp cụ thể dưới đây, và/hoặc phần mô tả trong toàn bộ bản mô tả này.

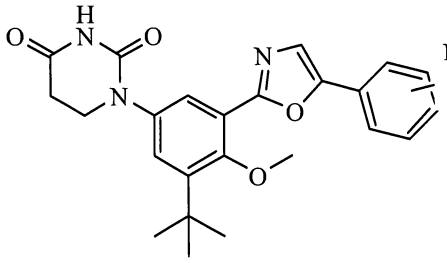
Bảng 1



Hợp chất	Nhóm thế
IA-L0-1.1	-4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-1.2	-4-C(CH$_3$)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-1.3	-3-F và -4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$ và -5-F

Hợp chất	Nhóm thế
IA-L0-1.4	-3-F và -4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-1.5	-3-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$ và -4-OCH$_3$
IA-L0-1.6	-2-F và -3-F và -4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-1.7	-3-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-1.8	-3-C(CH$_3$)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$

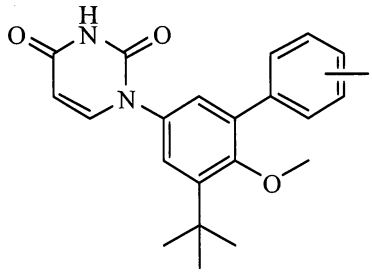
Bảng 2



Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

Hợp chất	Nhóm thế
IA-L0-1.9	-3-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-1.10	-3-NO$_2$
IA-L0-1.11	-4-NO$_2$

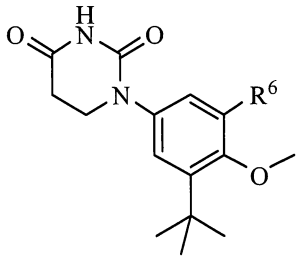
Bảng 3



Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

Hợp chất	Nhóm thế
IB-L0-1.1	-4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-1.2	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-1.3	-3-F và -4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-1.4	-4-C(H)$_2$C(H)$_2$N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-1.5	-4-C(CH$_3$)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-1.6	-3-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$ và -4-OCH$_3$
IB-L0-1.7	-4-N(H)C(O)N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-1.8	-4-C(O)N(H)N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-1.9	-3-C(CH$_3$)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-1.10	-3-C(H)=NN(H)S(O)$_2$CH$_3$

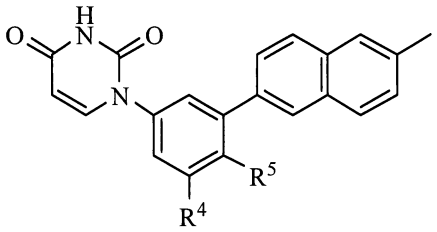
Bảng 4



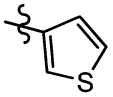
Hợp chất	R^6	
	Cấu trúc vòng/vòng	Nhóm thế
IA-L0-2.1	benzimidazol-2-yl	-5-N(H)S(O)$_2$CH$_3$

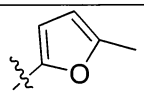
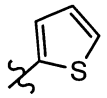
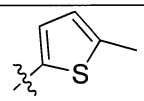
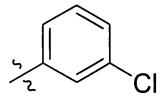
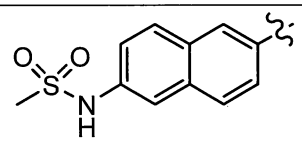
Hợp chất	R^6	
	Cấu trúc vòng/vòng	Nhóm thế
IA-L0-2.2	benzthiazol-2-yl	-6-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-2.3	benzthiazol-2yl	---
IA-L0-2.4	benzthiazol-2-yl	-5-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-2.5	benzoxazol-2-yl	-6-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-2.6	benzoxazol-2-yl	-6-NO$_2$
IA-L0-2.7	benzoxazol-2-yl	-5-NO$_2$
IA-L0-2.8	benzoxazol-2-yl	-5-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-2.9	naphtalen-2-yl	-6-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L0-2.10	benzimidazol-2-yl	-5-N[S(O)$_2$CH$_3$]$_2$

Bảng 5

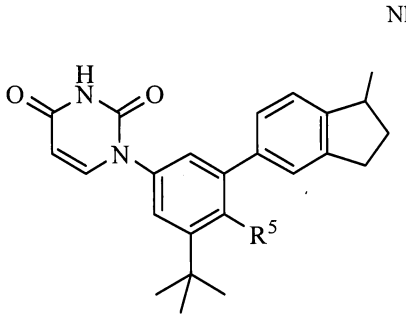


Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

Hợp chất	R^4	R^5	Nhóm thế
IB-L0-2.1	-C(CH$_3$)$_3$	-OCH$_3$	-H
IB-L0-2.2	-C(CH$_3$)$_3$	-OCH$_3$	-OCH$_3$
IB-L0-2.3	-C(CH$_3$)$_3$	-OCH$_3$	-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-2.8	-C(CH$_3$)$_3$	-H	-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-2.14	-C(CH$_3$)$_3$	-Cl	-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-2.23	-C(CH$_3$)$_3$	-OC(H)$_2$CH$_3$	-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-2.52	-C(CH$_3$)$_2$C(H)$_2$C(H)$_3$	-OCH$_3$	-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IB-L0-2.53		-OCH$_3$	-N(H)S(O)$_2$CH$_3$

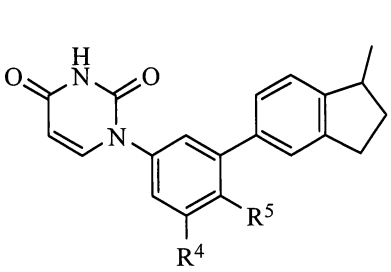
Hợp chất	R^4	R^5	Nhóm thế
IB-L0-2.54	$-C(CH_3)_2C(H)_2OH$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.56	$-CF_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.57	-I	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.58		$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.59	furan-2-yl	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.60	$-C(F)_2CF_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.61		$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.64	furan-3-yl	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.66	$-C(CH_3)_2C(H)_2OCH_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.68	$-S(O)_2CH_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.69	-Br	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.70	$-C(CH_3)_2C(O)OCH_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.71	phenyl	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.72	$-C(O)OCH_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.73		$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.74		$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.75	$-N(H)S(O)_2CH_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.76		$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.77	$-C(CH_3)_2C(O)OH$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.78	$-C\equiv CSi(CH_3)_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$

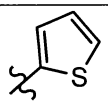
Bảng 6



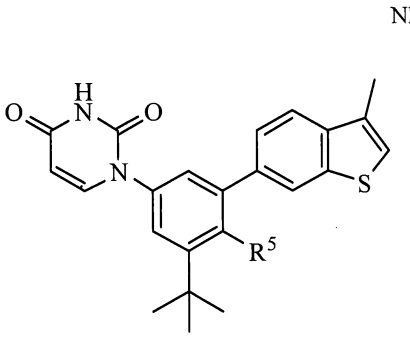
Hợp chất	R^5	Nhóm thế
IB-L0-2.4	$-OCH_3$	$=NN(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.7	-H	$=NN(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.9	$-OCH_3$	(S) $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.10	$-OCH_3$	(R) -F và $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.12	$-OCH_3$	-F và $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.15	$-OCH_3$	(R) $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.17	$-OCH_3$	$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.20	$-OCH_3$	(S) –F và $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.22	$-OCH_3$	(S) $-C(CH_3)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.24	$-OCH_3$	$=NN(H)C(O)OCH_3$
IB-L0-2.25	$-OCH_3$	$-CH_3$ và $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.29	$-OCH_3$	$-C(CH_3)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.31	$-OCH_3$	$-N(H)N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.34	$-OCH_3$	$-C(O)N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.36	$-OCH_3$	-OH
IB-L0-2.37	$-OCH_3$	(R) $-C(CH_3)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.44	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.50	$-OCH_3$	=O

Bảng 7



Hợp chất	R^4	R^5	Nhóm thế
IB-L0-2.51		$-OCH_3$	$=NN(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.55	furan-2-yl	$-OCH_3$	$=NN(H)S(O)_2CH_3$

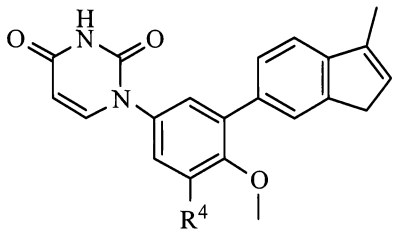
Bảng 8

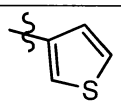
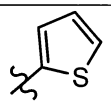


Hợp chất	R^5	Nhóm thế
IB-L0-2.11	$-OCH_3$	$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.21	$-OCH_3$	$-C(H)_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.35	-Cl	$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$

Bảng 9

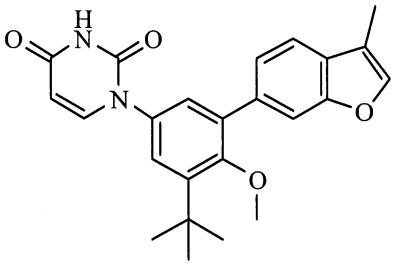
Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây



Hợp chất	R^4	Nhóm thế
IB-L0-2.13	$-C(CH_3)_3$	$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.16	$-C(CH_3)_3$	$-C(H)_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.41	$-C(CH_3)_3$	$-C(CH_3)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.62		$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.63		$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.65	furan-2-yl	$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.67	furan-3-yl	$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$

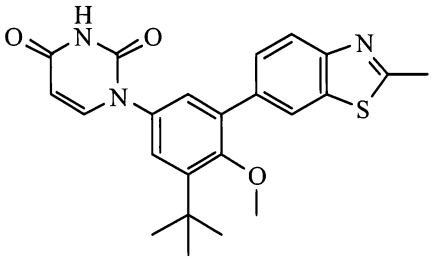
Bảng 10

Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

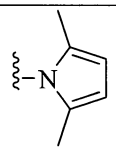


Hợp chất	Nhóm thế
IB-L0-2.18	$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.42	$-CH_3$

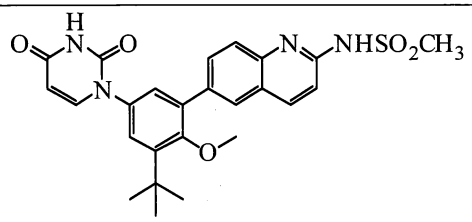
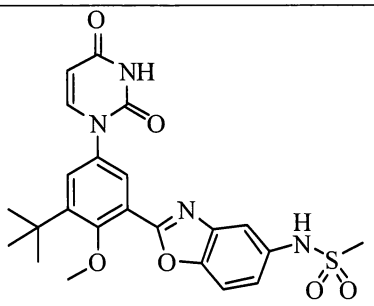
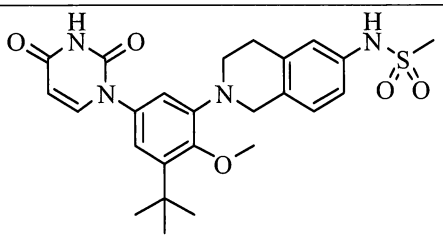
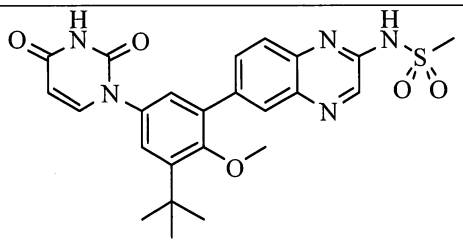
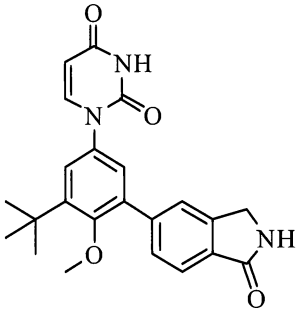
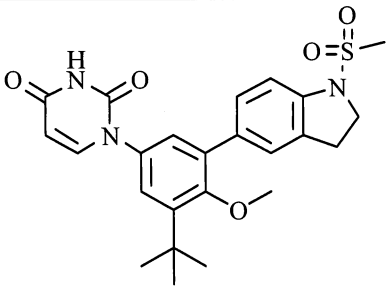
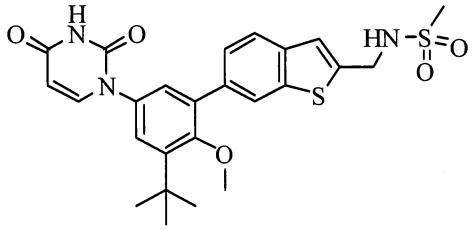
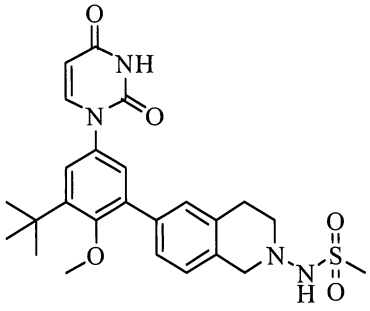
Bảng 11

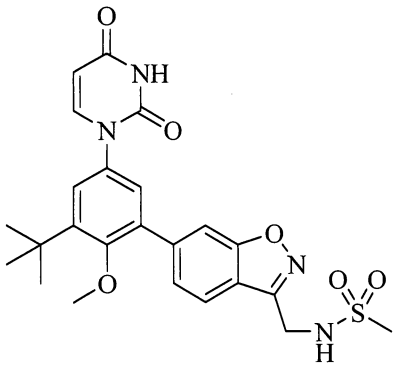
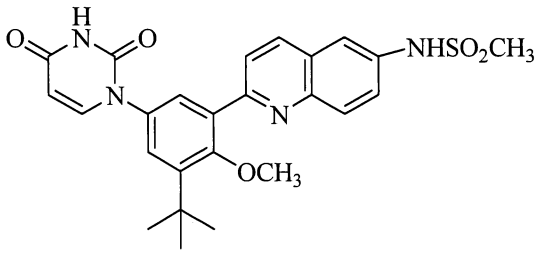
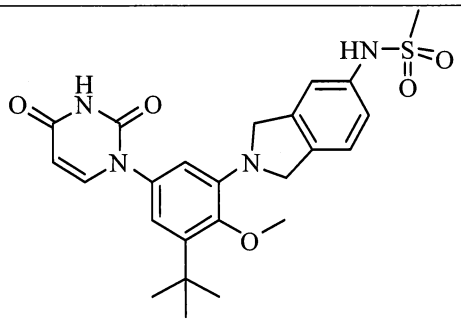


Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

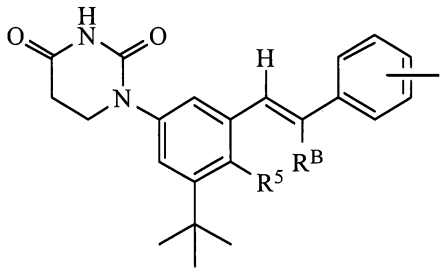
Hợp chất	Nhóm thế
IB-L0-2.27	$-NH_2$
IB-L0-2.28	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.33	-H
IB-L0-2.38	-Cl
IB-L0-2.39	$-NH_2$
IB-L0-2.46	$-N(H)C(H)_2$ $C(H)_2CH_3$
IB-L0-2.47	
IB-L0-2.49	$-N(H)C(O)CH_3$

Bảng 12

 IB-L0-2.5	 IB-L0-2.6
 IB-L0-2.19	 IB-L0-2.26
 IB-L0-2.30	 IB-L0-2.32
 IB-L0-2.40	 IB-L0-2.43

 IB-L0-2.45	 IB-L0-2.48
 IB-L0-2.79	

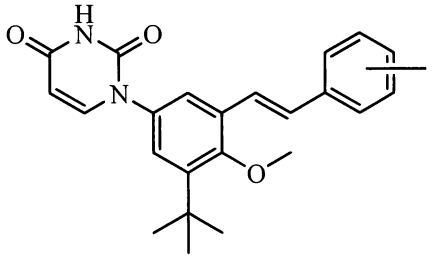
Bảng 13



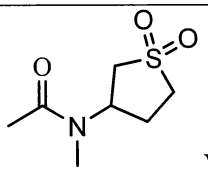
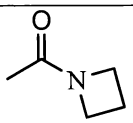
Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

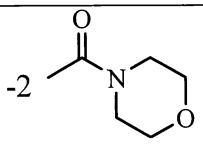
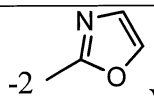
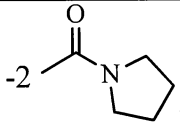
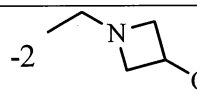
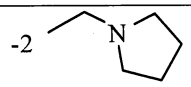
Hợp chất	R^5	R^B	Nhóm thế
IA-L1-1.3	$-OCH_3$	-Cl	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [Z]
IA-L1-1.4	$-OCH_3$	-F	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [Z]
IA-L1-1.5	$-OCH_3$	-F	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IA-L1-1.6	$-OCH_3$	$-CH_3$	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IA-L1-1.9	$-OCH_3$	-H	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IA-L1-1.10	$-OCH_3$	-H	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [Z]
IA-L1-1.11	$-OCH_3$	-H	-4-N[C(O)CH$_3$]S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IA-L1-1.12	$-OCH_3$	-H	-4-F [E]
IA-L1-1.13	$-OCH_3$	-H	-4-NH_2 [E]
IA-L1-1.14	$-OCH_3$	-H	-4-OCH_3 [E]
	-H	-H	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IA-L1-1.17	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [Z]
IA-L1-1.18	$-OCH_3$	-H	--- [E]
IA-L1-1.20	$-OCH_3$	-H	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [Z]
IA-L1-1.21	$-OCH_3$	-F	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [Z]:[E] (1:1)
IA-L1-1.22	$-OCH_3$	-H	-4-NO_2 [E]
IA-L1-1.23	$-OCH_3$	-Cl	-4-NO_2 [Z]
IA-L1-1.24	$-OCH_3$	$-CH_3$	-4-NO_2 [E]
IA-L1-1.25	-H	-H	-4-NO_2 [E]
IA-L1-1.26	$-OCH_3$	-H	-3-F và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IA-L1-1.27	$-OCH_3$	-H	-2-OCH_3 và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]

Bảng 14

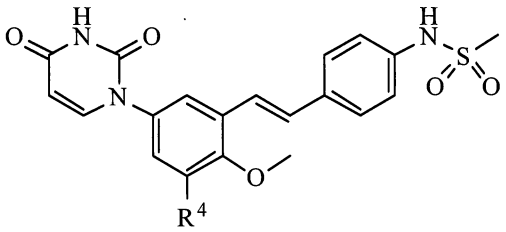


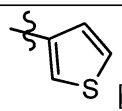
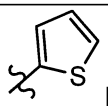
Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

Hợp chất	Nhóm thế
IB-L1-1.1	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.4	-2-C(O)OH và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.5	-3-F và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.6	-2-C(O)H và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.7	-2-$C(O)OCH_3$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.8	-2-C(H)=N(OH) và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.9	-2-$C(O)N(H)CH_2CH_2OCH_3$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.10	-2-CH_2OH và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.11	-2-$C(O)OC(H)_2CH_3$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.13	-2-$C(H)_2OCH_3$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.14	-2-$C(O)N(CH_3)_2$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.15	-2-CH_3 và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ và -5-F [E]
IB-L1-1.16	imidazol-2-yl và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.17	-2-$C(O)N(H)CH_3$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.18	-2  và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.19	-2-$C(H)=NOCH_3$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.21	-2-$C(O)NH_2$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.22	-2  và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ [E]

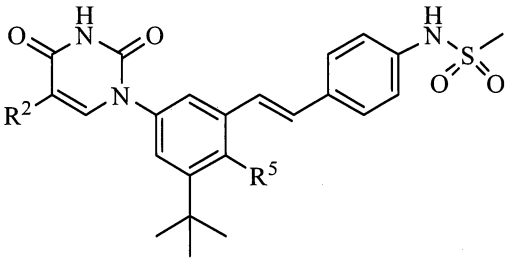
Hợp chất	Nhóm thế
IB-L1-1.23	 và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.24	-2-C(O)N(CH$_3$)C(H)$_2$C(H)$_2$OCH$_3$ và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.25	-2-C(H)$_2$OC(H)(CH$_3$)$_2$ và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.26	 và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.27	 và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.28	-2-NH$_2$ và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.29	 và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.31	-2-C(H)$_2$N(H)C(H)$_2$C(H)$_2$C(H)(CH$_3$)$_2$ và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.32	-2-N(H)C(O)OC(CH$_3$)$_3$ và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.33	 và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [E]
IB-L1-1.34	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$ [Z]

Bảng 15



Hợp chất	R^4
IB-L1-1.45	-$C(CH_3)_2C(H)_2OH$ [E]
IB-L1-1.46	furan-2-yl [E]
IB-L1-1.47	 [E]
IB-L1-1.48	 [E]
IB-L1-1.49	-$S(O)_2CH_3$ [E]
IB-L1-1.50	furan-3-yl [E]
IB-L1-1.51	-I [E]
IB-L1-1.52	-Br [E]
IB-L1-1.53	pyridin-3-yl [E]
IB-L1-1.55	pyridin-4-yl [E]

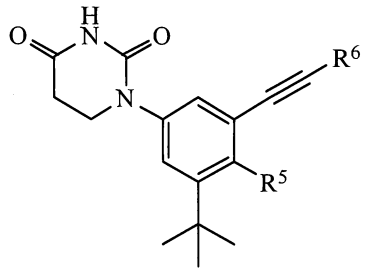
Bảng 16



Hợp chất	R^2	R^5
IB-L1-1.2	-F	-OCH_3 [E]
IB-L1-1.12	-H	-Cl [E]
IB-L1-1.20	-Cl	-OCH_3 [E]

IB-L1-1.30	-H	-OCH_2CH_3 [E]

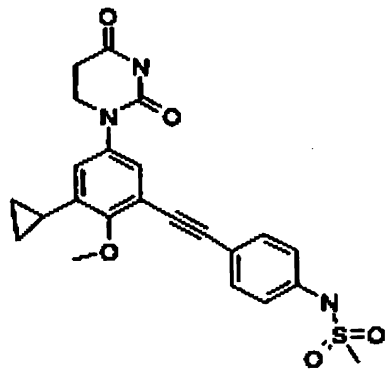
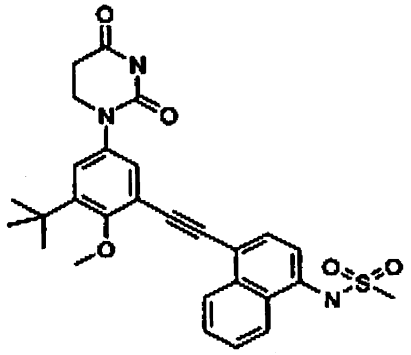
Bảng 17



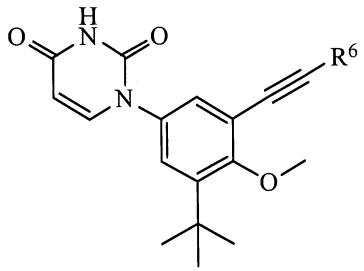
Hợp chất	R^5	R^6	
		cấu trúc vòng/vòng	Nhóm thế
IA-L2-1.1	-H	phenyl	-4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.2	-H	phenyl	-2-CH_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.3	-H	phenyl	-2-Cl và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.4	-OCH_3	phenyl	---
IA-L2-1.26	-OCH_3	pyridin-3-yl	-6-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.7	-OCH_3	phenyl	-3-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.8	-OCH_3	phenyl	-4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.9	-OCH_3	phenyl	-2-CH_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.10	-OCH_3	phenyl	-3-CH_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.11	-OCH_3	phenyl	2-C(H)$_2$C(H)$_3$ và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.12	-OCH_3	phenyl	-2-F và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.13	-OCH_3	phenyl	-3-F và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.14	-OCH_3	phenyl	-2-Cl và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.15	-OCH_3	phenyl	-3-Cl và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.16	-OCH_3	phenyl	-2-OCH_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.17	-OCH_3	phenyl	-3-OCF_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.18	-OCH_3	phenyl	-2-CF_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.19	-OCH_3	phenyl	-3-CF_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IA-L2-1.20	-OCH_3	phenyl	-2-CH_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$ và -5-F

IA-L2-1.21	$-OCH_3$	phenyl	-2-Cl và -3-F và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L2-1.22	$-OCH_3$	phenyl	-2-CF_3 và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ và -5-F
IA-L2-1.24	$-OCH_3$	pyridin-2-yl	-3-CH_3 và -5-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L2-1.25	$-OCH_3$	pyridin-2-yl	-5-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L2-1.26	$-OCH_3$	pyridin-3-yl	-6-$N(H)S(O)_2CH_3$ [$C(F)_3C(O)OH$ salt]

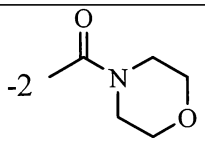
Bảng 18

 IA-L2-1.23	 IA-L2-2.1

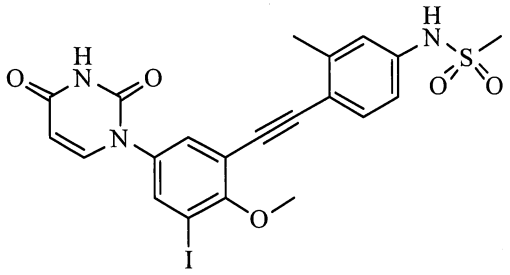
Bảng 19



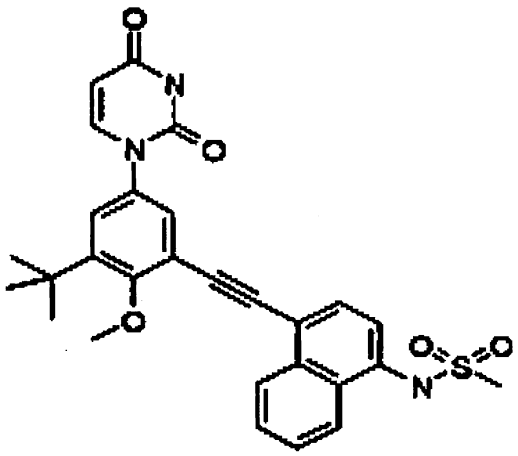
Hợp chất	R^6	
	cấu trúc vòng/vòng	Nhóm thế
IB-L2-1.1	phenyl	-2-CH_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IB-L2-1.2	phenyl	-2-Cl và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IB-L2-1.3	phenyl	-2-CH_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$ và -5-F
IB-L2-1.4	phenyl	-3-F và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$ và -5-F
IB-L2-1.5	phenyl	-2-CF_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$ và -5-F
IB-L2-1.6	phenyl	-2-OH và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IB-L2-1.7	phenyl	-2-C(O)OCH_3 và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$
IB-L2-1.8	pyridin-2-yl	-5-N(H)S(O)$_2CH_3$
IB-L2-1.9	pyrazin-2-yl	-5-N(H)S(O)$_2CH_3$
IB-L2-1.10	phenyl	-2-C(CH_3)$_3$ và -4-N(H)S(O)$_2CH_3$

Hợp chất	R^6	
	cấu trúc vòng/vòng	Nhóm thế
IB-L2-1.11	phenyl	-2  và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L2-1.12	phenyl	-2-$N(H)C(O)CH_3$ và -4-$N(H)S(O)_2CH_3$

Bảng 20

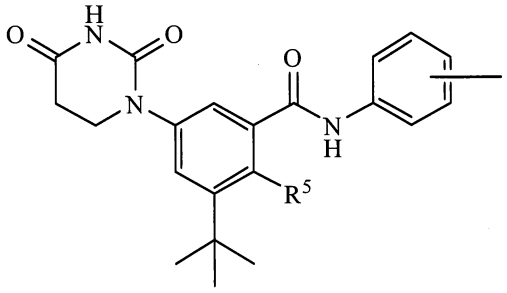


IB-L2-1.15

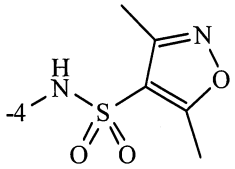
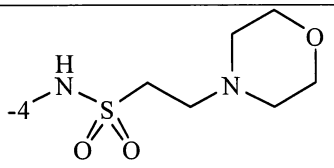


IB-L2-2.1

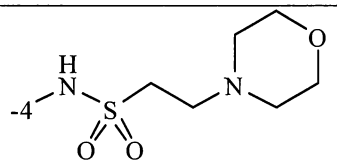
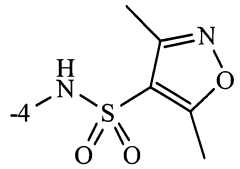
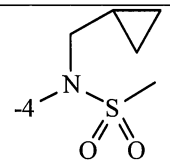
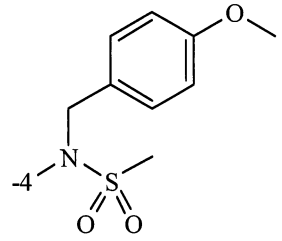
Bảng 21

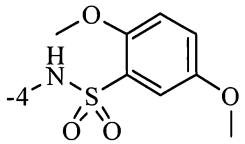


Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

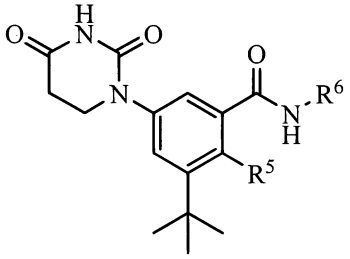
Hợp chất	R^5	Nhóm thế
IA-L3-1.3	-OH	---
IA-L3-1.4	-OH	-4-$N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.5	-OH	-3-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.6	-OH	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.7	-OH	-4-$N(H)S(O)_2CH_2CH(CH_3)_2$
IA-L3-1.8	-OH	-4-$N(H)S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$
IA-L3-1.9	-OH	-4-$N(H)S(O)_2CH_2CF_3$
IA-L3-1.10	-OH	-4-$N(H)S(O)_2$phenyl
IA-L3-1.11	-OH	-3-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.12	-OH	-4-$N(H)S(O)_2CH_2$phenyl
IA-L3-1.13	-OH	
IA-L3-1.14	-OH	
IA-L3-1.15	-OH	-4-$C(H)_2C(O)OH$
IA-L3-1.16	-OH	-4-$C(H)_2S(O)_2N(H)CH_3$
IA-L3-1.17	-OH	-4-$OC(H)_2C\equiv N$
IA-L3-1.18	-OH	-4-$OC(H)_2C(O)NH_2$
IA-L3-1.19	-OH	-4-$OS(O)_2CH_3$
IA-L3-1.20	-OH	-2-$S(O)_2CH_3$

Hợp chất	R^5	Nhóm thế
IA-L3-1.21	-OH	-4-$S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.22	-OH	-2-$S(O)_2NH_2$
IA-L3-1.24	-OCH_3	---
IA-L3-1.28	-OCH_3	-2-$C(H)_2CH_3$
IA-L3-1.30	-OCH_3	-4-$C(H)_2C(O)OH$
IA-L3-1.31	-OCH_3	-4-$C(H)_2S(O)_2N(H)CH_3$
IA-L3-1.32	-OCH_3	-4-CF_3
IA-L3-1.33	-OCH_3	-4-OH
IA-L3-1.34	-OCH_3	-2-OCH_3
IA-L3-1.35	-OCH_3	-3-OCH_3
IA-L3-1.36	-OCH_3	-4-OCH_3
IA-L3-1.37	-OCH_3	-2-$OC(H)_2CH_3$
IA-L3-1.38	-OCH_3	-4-$OC(H)_2C{\equiv}N$
IA-L3-1.39	-OCH_3	-4-$OC(H)_2C(O)NH_2$
IA-L3-1.40	-OCH_3	-4-OCF_3
IA-L3-1.41	-OCH_3	-4-$OS(O)_2CH_3$
IA-L3-1.42	-OCH_3	-4-$C(O)CH_3$
IA-L3-1.43	-OCH_3	-4-$C(O)C(H)_2C(O)OC(H)_2CH_3$
IA-L3-1.44	-OCH_3	-3-$C(O)NH_2$
IA-L3-1.45	-OCH_3	-4-F
IA-L3-1.46	-OCH_3	-4-Cl
IA-L3-1.47	-OCH_3	-4-$N(H)C(O)CH_3$
IA-L3-1.48	-OCH_3	-4-$N(H)C(O)C(H)_2OC(O)CH_3$
IA-L3-1.49	-OCH_3	-4-$N(H)C(O)OCH_3$
IA-L3-1.50	-OCH_3	-4-$N(H)C(O)OC(CH_3)_3$
IA-L3-1.51	-OCH_3	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.52	-OCH_3	-4-$N(H)S(O)_2C(H)_2CH(CH_3)_2$
IA-L3-1.53	-OCH_3	-4-$N(H)S(O)_2C(H)_2C(H)_2OH$
IA-L3-1.54	-OCH_3	-4-$N(H)S(O)_2C(H)_2C(H)_2OCH_3$

Hợp chất	R^5	Nhóm thế
IA-L3-1.55	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2C(H)_2CF_3$
IA-L3-1.56	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2C(H)_2C(H)_2N[C(H)_2C(H)_2OH]_2$
IA-L3-1.57	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2C(H)_2$phenyl
IA-L3-1.58	$-OCH_3$	
IA-L3-1.59	$-OCH_3$	
IA-L3-1.60	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2$phenyl
IA-L3-1.62	$-OCH_3$	-4-$N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.63	$-OCH_3$	-4-$N[C(H)_2CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.64	$-OCH_3$	-4-$N[C(H)_2OC(O)CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.65	$-OCH_3$	-4-$N[C(H)_2OC(O)C(CH_3)_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.66	$-OCH_3$	
IA-L3-1.67	$-OCH_3$	
IA-L3-1.69	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.70	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)C(H)_2CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.71	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)C(H)_2C(H)_2CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.72	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)C(H)(CH_3)_2]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.73	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)OCH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.74	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)OC(H)_2CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.76	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)OC(H)_2C(H)(CH_3)_2]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.77	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)OC(H)_2C(H)_2OCH_3]S(O)_2CH_3$

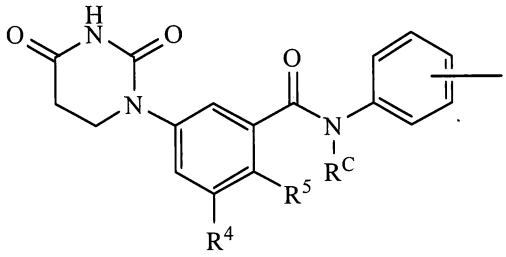
Hợp chất	R^5	Nhóm thế
IA-L3-1.78	$-OCH_3$	$-4-S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.79	$-OCH_3$	$-2-S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.80	$-OCH_3$	$-2-S(O)_2NH_2$
IA-L3-1.81	$-OCH_3$	$-2-CH_3$ và 3-OH
IA-L3-1.82	$-OCH_3$	$-2-CH_3$ và -4-F
IA-L3-1.83	$-OCH_3$	$-2-CH_3$ và $-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.84	$-OCH_3$	$-2-CF_3$ và $-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.85	$-OCH_3$	$-2-OCH_3$ và $-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.86	$-OCH_3$	$-2-OCH_3$ và $-5-N(H)C(O)CH_3$
IA-L3-1.87	$-OCH_3$	$-3-NO_2$ và $-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.105	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.107	$-OCH_3$	$-4-N(H)_2$ [Cl-]
IA-L3-1.108	$-OCH_3$	$-4-N[C(H)_2C(H)=C(H)_2]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.119	-OH	$-2-OCH_3$ và $-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.120	$-OCH_3$	$-3-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.121	$-OCH_3$	
IA-L3-1.122	$-OCH_3$	$-4-N(H)S(O)_2C(H)_2C(H)_2OH$
IA-L3-1.123	$-OCH_3$	$-4-N[C(H)_2OC(O)C(H)_2C(H)_2CH_3]S(O)_2CH_3$

Bảng 22



Hợp chất	R^5	R^6	
		cấu trúc vòng/vòng	Nhóm thế
IA-L3-1.89	-OH	thiophen-2-yl	-3-$S(O)_2NH_2$ và -4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.90	-OCH_3	thiophen-2-yl	-3-$S(O)_2NH_2$ và -4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.91	-OH	thiophen-2-yl	-4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.94	-OCH_3	thiophen-2-yl	-4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.95	-OH	thiophen-2-yl	-4-$C(H)_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.96	-OCH_3	thiophen-2-yl	-4-$C(H)_2N[C(O)OC(CH_3)_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.97	-OCH_3	thiophen-2-yl	4-$C(H)_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.98	-OH	thiophen-2-yl	-4-$C(H)_2N[C(O)OC(CH_3)_3]$ $S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.99	-OCH_3	pyridin-3-yl	-6-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.100	-OCH_3	pyridin-3-yl	-6-$N(H)_2$ [Cl^-]
IA-L3-1.101	-OCH_3	pyridin-2-yl	-5-$N[S(O)_2CH_3]_2$
IA-L3-1.102	-OCH_3	pyridin-2-yl	-5-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.103	-OCH_3	xyclohexyl	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.104	-OH	thiazol-2-yl	

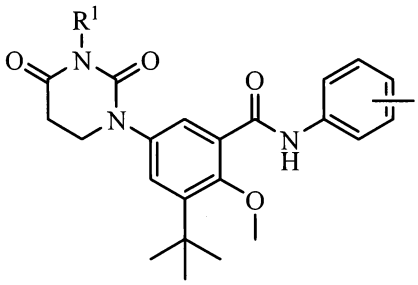
Bảng 23



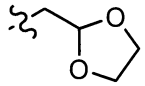
Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

Hợp chất	R^4	R^5	R^C	Nhóm thế
IA-L3-1.1	$-C(CH_3)_3$	-OH	$-CH_3$	----
IA-L3-1.2	$-C(CH_3)_3$	-OH	$-CH_3$	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.27	$-C(CH_3)_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.111	$-C(H)(CH_3)_2$	$-OCH_3$	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.112	$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.113	$-CH_2CH_3$	-OH	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.114	-H	-OH	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$

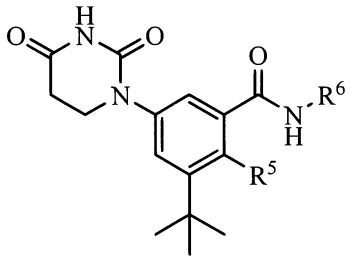
Bảng 24

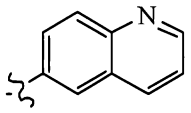
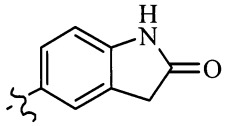
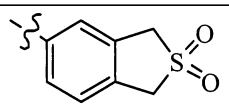
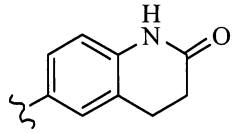
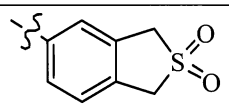


Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

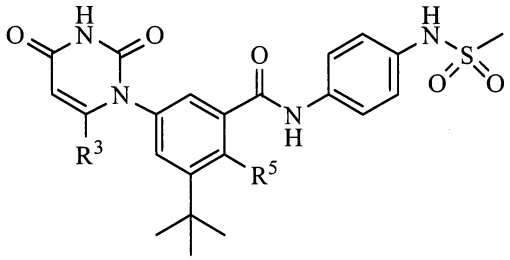
Hợp chất	R^1	Nhóm thế
IA-L3-1.88	$-C(H)_2OC(O)C(H)_2C(H)_2CH_3$	$-4-N[C(H)_2OC(O)CH_2CH_2CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.25	$-CH_3$	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.26	$-CH_3$	$-4-N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.115	$-C(H)_2C(O)N(H)CH_2CH_3$	$-4-N[C(H)_2C(O)N(H)CH_2CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.116	$-C(H)_2OC(O)C(CH_3)_3$	$-4-N[C(H)_2OC(O)C(CH_3)_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.117		$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.118	$-CH_2C=CH_2$	$-4-N[C(H)_2C=CH_2]S(O)_2CH_3$

Bảng 25



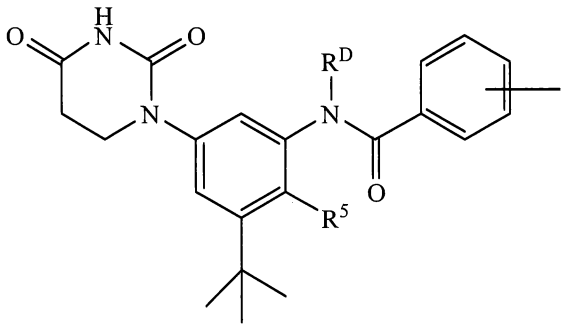
Hợp chất	R^5	R^6
IA-L3-2.1	-OH	
IA-L3-2.2	$-OCH_3$	
IA-L3-2.3	$-OCH_3$	
IA-L3-2.4	$-OCH_3$	
IA-L3-2.5	-OH	

Bảng 26



Hợp chất	R^3	R^5
IB-L3-1.1	-H	$-OCH_3$
IB-L3-1.2	-H	-OH
IB-L3-1.3	$-CH_3$	$-OCH_3$
IB-L3-1.4	$-CH_3$	-OH

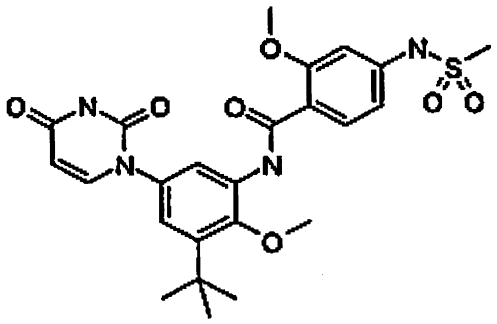
Bảng 27



Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

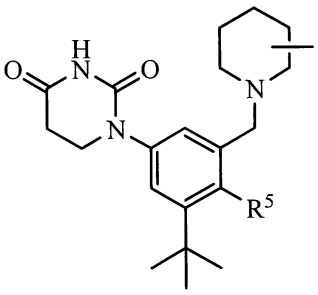
Hợp chất	R^5	R^D	Nhóm thế
IA-L4-1.1	-H	-H	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L4-1.2	-OH	-H	---
IA-L4-1.3	-OH	-H	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L4-1.4	-OH	-H	-4-CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$
IA-L4-1.5	-OH	-H	-4-NO$_2$
IA-L4-1.6	-OH	-H	-4-NH$_2$
IA-L4-1.7	-OCH$_3$	-CH$_3$	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L4-1.8	-OCH$_3$	-H	---
IA-L4-1.9	-OCH$_3$	-H	-4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L4-1.10	-OCH$_3$	-H	-4-CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$
IA-L4-1.11	-OCH$_3$	-H	-2-OCH$_3$ và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L4-1.12	-OCH$_3$	-H	-2-Cl và -4-N(H)S(O)$_2$CH$_3$

Bảng 28



IB-L4-1.1

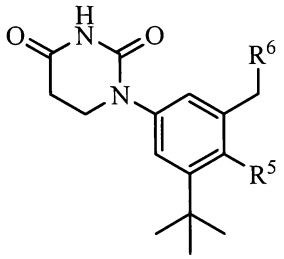
Bảng 29



Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

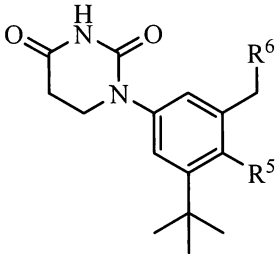
Hợp chất	R^5	Nhóm thế
IA-L5-1-1.1	-OH	-4-N(H)C(O)OC(CH$_3$)$_3$
IA-L5-1-1.2	-OH	-3-C(H)$_2$N(H)S(O)$_2$CH$_3$
IA-L5-1-1.3	-OH	-3-C(O)OC(H)$_2$CH$_3$
IA-L5-1-1.4	-OH	-3-CH$_3$ [C(F)$_3$C(O)O$^-$]
IA-L5-1-1.5	-OH	-4-C(O)OCH$_3$
IA-L5-1-1.6	-OH	-3-OH [C(F)$_3$C(O)O$^-$]
IA-L5-1-1.7	-OH	-3-C(O)N[C(H)$_2$CH$_3$]$_2$ [C(F)$_3$C(O)O$^-$]
IA-L5-1-1.8	-OH	-3-C(O)NH$_2$ [C(F)$_3$C(O)O$^-$]

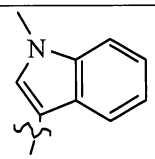
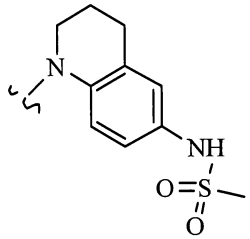
Bảng 30



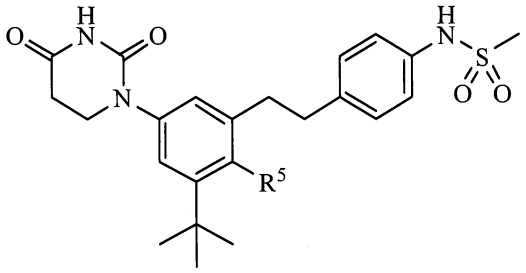
Hợp chất	R^5	R^6	
		cấu trúc vòng/vòng	Nhóm thế
IA-L5-1-1.10	-OH	piperazin-1-yl	-4-$C(O)OC(CH_3)_3$
IA-L5-1-1.11	-OH	pyrolidin-1-yl	-3-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L5-1-1.12	-OH	pyrolidin-1-yl	-3-$N(H)C(O)OC(CH_3)_3$
IA-L5-1-1.13	-OH	morpholin-4-yl	-2-$C(H)_3$ và -6-$C(H)_3$ [$C(F)_3C(O)O^-$]
IA-L5-1-1.14	-OH	morpholin-4-yl	---- [$C(F)_3C(O)O^-$]

Bảng 31



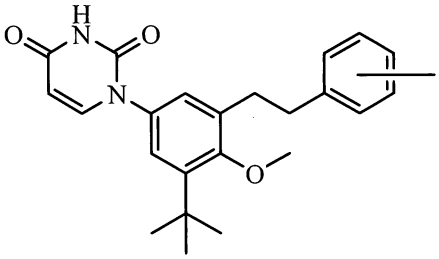
Hợp chất	R^5	R^6
IA-L5-1-2.1	$-OCH_3$	
IA-L5-1-2.2	-OH	

Bảng 32



Hợp chất	R^5
IA-L5-2-1.1	$-OCH_3$
IA-L5-2-1.2	-H

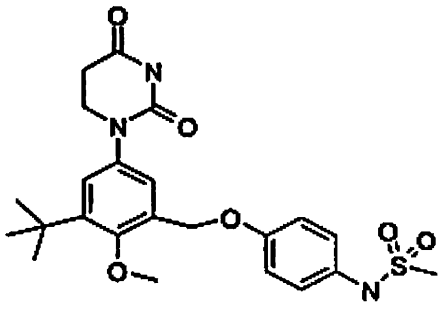
Bảng 33



Nhóm thế như được mô tả trong bảng dưới đây

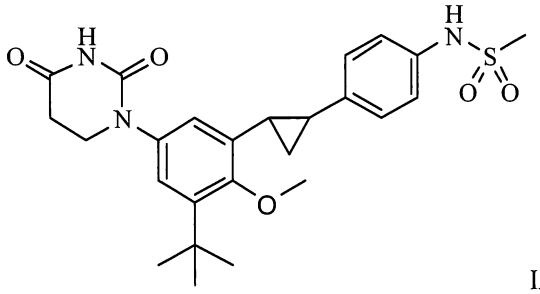
Hợp chất	Nhóm thế
IB-L5-2-1.1	$-2-C(O)OCH_3$ và $-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L5-2-1.2	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$

Bảng 34



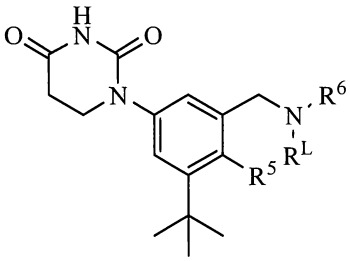
IA-L6-1.1

Bảng 35



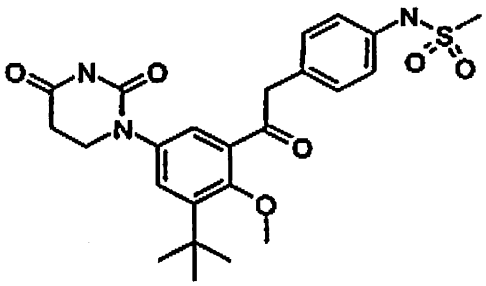
IA-L8-1.1

Bảng 36



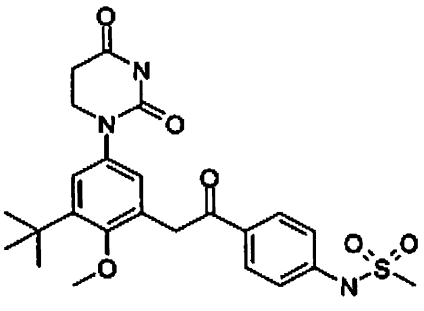
Hợp chất	R^L	R^5	R^6	
			cấu trúc vòng/vòng	Nhóm thế
IA-L9-1.1	$-CH_2CH_3$	-OH	xyclohexyl [$C(F)_3C(O)O^-$]	----
IA-L9-1.2	$-CH_3$	-OH	xyclohexyl [$C(F)_3C(O)O^-$]	----
IA-L9-1.3	-H	-OH	phenyl	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L9-1.4	-H	$-OCH_3$	phenyl	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$

Bảng 37



IA-L11-1.1

Bảng 38



IA-L12-1.1

D. Chất đồng phân

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến tất cả các chất đồng phân của hợp chất có công thức I (và muối của nó) (nghĩa là, chất đồng phân cấu trúc và chất đồng phân lập thể). Chất đồng phân cấu trúc bao gồm chất đồng phân mạch và chất đồng phân vị trí. Chất đồng phân lập thể bao gồm các chất đồng phân E/Z (nghĩa là, chất đồng phân với một hoặc nhiều liên kết đôi), chất đồng phân đối ảnh (nghĩa là, chất đồng phân lập thể mà có cấu hình đối ngược ở tất cả các tâm lập thể), và chất đồng phân không đối quang (nghĩa là, chất đồng phân lập thể mà có cấu hình giống nhau ở một hoặc nhiều tâm lập thể, nhưng khác nhau ở các tâm lập thể khác).

E. Muối

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến tất cả muối của hợp chất có công thức I. Muối của hợp chất này có thể có ích do một hoặc nhiều các đặc tính của muối, như ví dụ, độ ổn định dược tính được cải thiện trong các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm khác nhau, hoặc độ tan mong muốn trong nước hoặc các dung môi khác. Nếu muối được dự định để dùng cho bệnh nhân (trái với việc, ví dụ, được sử dụng in vitro), muối tốt hơn là ở dạng dược dụng và/hoặc tương hợp được về mặt dược lý. Thuật ngữ "muối dược dụng" được dùng ở dạng tính từ trong bản mô tả này nghĩa là danh từ của nó được xác định là thích hợp để sử dụng làm sản phẩm dược tính hoặc là một phần của sản phẩm dược tính. Muối dược dụng bao gồm các muối thường được sử dụng để tạo thành muối kim loại kiềm và để tạo thành muối cộng của axit tự do hoặc bazơ tự do. Nói chung, các muối này thường có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường bằng cách, ví dụ, cho axit hoặc bazơ thích hợp phản ứng với hợp chất theo sáng chế.

Muối cộng axit dược dụng của hợp chất có công thức I có thể được điều chế từ axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Ví dụ về các axit vô cơ thích hợp bao gồm axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, nitric, cacbonic, sulfuric, và phosphoric. Axit hữu cơ thích hợp thường bao gồm, ví dụ, axit béo, axit vòng béo, axit thơm, axit thơm béo, heteroxyclic, carboxylic, và các nhóm sulfonic của axit hữu cơ. Ví dụ cụ thể về axit hữu cơ thích hợp bao gồm axetat, trifloaxetat, format, propionat, sucxinat, glycolat, gluconat, digluconat, lactat, malat, axit tartric, xitrat, ascorbat, glucuronat, maleat, fumarat, pyruvat, aspartat, glutamat, benzoat, axit antranilic, mesylat, stearat, salixylat, p-hydroxybenzoat, phenylaxetat, mandelat, embonat (pamoat), etansulfonat, benzensulfonat, pantothenat, 2-hydroxyetansulfonat, sulfanilat, xyclohexylamino-sulfonat, axit algenic, axit beta-hydroxybutyric, galactarat, galacturonat, adipat, alginat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xyclopentanpropionat, dodexylsulfat, glycoheptanoat, glyxerophosphat, heptanoat, hexanoat, nicotinat, oxalat, palmoat, pectinat, 2-naphtalsulfonat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, thioxyanat, tosylat, và undecanoat.

Muối cộng bazơ dược dụng của hợp chất có công thức I bao gồm, ví dụ, muối kim loại và muối hữu cơ. Muối kim loại được ưu tiên bao gồm muối kim loại kiềm (nhóm Ia), muối kim loại kiềm thổ (nhóm IIa), và các muối kim loại chấp nhận được về mặt sinh lý khác. Các muối này có thể được tạo thành từ nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, và kẽm. Muối hữu cơ được ưu tiên có thể được tạo thành từ các amin, như trometamin, dietylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglucamin), và procain. Nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bậc bốn bằng các chất như alkyl (C_1-C_6) halogenua thấp (ví dụ, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua, và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, dibutyl, và diamyl sulfat), halogenua mạch dài (ví dụ, decyl, lauryl, myristyl, và stearyl clorua, bromua, và iodua), arylalkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Theo một số phương án, muối là muối natri của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối mononatri của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối dinatri của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối kali của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối monokali của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối cholin của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối monocholin của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối natri của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối dinatri của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối kali của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, muối là muối monokali của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

F. Độ tinh khiết

Hợp chất có công thức I (và muối của nó) với mức độ tinh khiết bất kỳ (bao gồm cả tinh khiết và hầu như tinh khiết) đều thuộc phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "hầu như tinh khiết" liên quan đến hợp chất/muối/chất đồng phân, nghĩa là hỗn hợp thành phần chứa hợp chất/muối/chất đồng phân nhiều hơn 85% trọng lượng của hợp chất/muối/chất đồng phân. Tốt hơn là nhiều hơn 90% trọng lượng của hợp chất/muối/chất đồng phân, tốt hơn nữa là nhiều hơn 95% trọng lượng của hợp chất/muối/chất đồng phân, tốt hơn nữa là là nhiều hơn 97% trọng lượng của hợp chất/muối/chất đồng phân, và tốt hơn nữa là nhiều hơn 99% trọng lượng của hợp chất/muối/chất đồng phân.

G. Các dạng tinh thể của một số hợp chất và muối cụ thể theo sáng chế

G1. Các dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.3)

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến các dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.3), mà là các dạng solvat, hydrat và tinh thể không có dung môi được mô tả dưới đây.

G1A. IB-L0-2.3 Solvat

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến solvat etanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Theo một số phương án, solvat etanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 19,2±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2, và 29,4±0,2 độ hai theta (2θ). Theo một số phương án này, solvat etanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 19,2±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2, và 29,4±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat etanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 19,2±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2, và 29,4±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat etanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,0±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 19,2±0,2, 19,4±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2, và 29,4±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat etanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,0±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 19,2±0,2, 19,4±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2, và 29,4±0,2 độ 2θ. Theo phương án khác, solvat etanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,0±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 19,2±0,2, 19,4±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2, và 29,4±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat etanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 1. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 1 (và cường độ của chúng) là như sau: 8,25 (54), 9,67 (74), 9,92 (63), 10,59 (21), 13,64 (49), 17,25 (40), 17,51 (20), 19,19 (66), 19,43 (100), 22,75 (19), 26,92 (25), và 29,39 (18).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến solvat axetonitril của hợp chất IB-L0-2.3.

Theo một số phương án, solvat axetonitril có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 19,1±0,2, và 19,5±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat axetonitril có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 19,1±0,2, và 19,5±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat axetonitril có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 19,1±0,2, và 19,5±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat axetonitril có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 17,7±0,2, 19,1±0,2, 19,5±0,2, 22,0±0,2, 22,8±0,2, và 27,2±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat axetonitril có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 17,7±0,2, 19,1±0,2, 19,5±0,2, 22,0±0,2, 22,8±0,2, và 27,2±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat axetonitril có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 17,7±0,2, 19,1±0,2, 19,5±0,2, 22,0±0,2, 22,8±0,2, và 27,2±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat axetonitril có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 3. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 3 (và cường độ của chúng) là như sau: 5,27 (14), 8,29 (33), 9,72 (100), 10,53 (20), 13,77 (67), 17,25 (38), 17,69 (17), 19,05 (63), 19,47 (58), 22,05 (19), 22,75 (16), và 27,17 (21).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến solvat etyl axetat của hợp chất IB-L0-2.3.

Theo một số phương án, solvat etyl axetat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,9±0,2, 9,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 18,7±0,2, 38,5±0,2, và 44,7±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat etyl axetat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,9±0,2, 9,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 18,7±0,2, 38,5±0,2, và 44,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat etyl axetat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,9±0,2, 9,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 18,7±0,2, 38,5±0,2, và 44,7±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat etyl axetat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,9±0,2, 9,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,7±0,2, 17,4±0,2, 18,7±0,2, 21,7±0,2, 22,0±0,2, 28,2±0,2, 38,5±0,2, và 44,7±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat etyl axetat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,9±0,2, 9,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,7±0,2, 17,4±0,2, 18,7±0,2, 21,7±0,2, 22,0±0,2, 28,2±0,2, 38,5±0,2, và 44,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat etyl axetat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,9±0,2, 9,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,7±0,2, 17,4±0,2, 18,7±0,2, 21,7±0,2, 22,0±0,2, 28,2±0,2, 38,5±0,2, và 44,7±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, etyl axetat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 4. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 4 (và cường độ của chúng) là như sau: 7,94 (24), 9,33 (26), 9,72 (13), 10,58 (23), 13,71 (19), 17,40 (28), 18,72 (44), 21,69 (8), 22,04 (10), 28,23 (8), 38,45 (100), và 44,66 (95).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến solvat 2-propanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Theo một số phương án, solvat 2-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 16,3±0,2, 18,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, và 22,5±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat 2-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba

hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 16,3±0,2, 18,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, và 22,5±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat 2-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 16,3±0,2, 18,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, và 22,5±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat 2-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 16,3±0,2, 18,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, 22,5±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat 2-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 16,3±0,2, 18,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, 22,5±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat 2-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 16,3±0,2, 18,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, 22,5±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat 2-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 5. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 5 (và cường độ của chúng) là như sau: 8,18 (32), 9,26 (100), 10,12 (81), 16,28 (93), 18,11 (30), 18,59 (63), 19,40 (67), 21,57 (60), 22,51 (31), 23,82 (29), 25,94 (24), và 28,05 (29).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến solvat metanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Theo một số phương án, solvat metanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2, và 19,6±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat metanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2, và 19,6±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat metanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2, và 19,6±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat metanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,5±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2, 19,6±0,2, và 27,1±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat metanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,5±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2, 19,6±0,2, và 27,1±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat metanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,5±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2, 19,6±0,2, và 27,1±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat metanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 6. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 6 (và cường độ của chúng) là như sau: 8,36 (48), 9,74 (65), 10,05 (74), 13,55 (24), 13,79 (69), 17,40 (32), 19,30 (80), 19,58 (100), và 27,08 (24).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến solvat 1-propanol của hợp chất IB-L0-2.3.

Theo một số phương án, solvat 1-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 15,7±0,2, 16,2 ±0,2, 18,4±0,2, 19,3±0,2, 21,6±0,2, và 22,8±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat 1-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 15,7±0,2, 16,2 ±0,2, 18,4±0,2, 19,3±0,2, 21,6±0,2, và 22,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat 1-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 15,7±0,2, 16,2 ±0,2, 18,4±0,2, 19,3±0,2, 21,6±0,2, và 22,8±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat 1-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 10,5±0,2, 15,7±0,2, 16,2 ±0,2, 18,4±0,2, 18,6±0,2, 19,3±0,2, 21,0±0,2, 21,6±0,2, và 22,8±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, solvat 1-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 10,5±0,2, 15,7±0,2, 16,2 ±0,2, 18,4±0,2, 18,6±0,2,

19,3±0,2, 21,0±0,2, 21,6±0,2, và 22,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, solvat 1-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 10,5±0,2, 15,7±0,2, 16,2 ±0,2, 18,4±0,2, 18,6±0,2, 19,3±0,2, 21,0±0,2, 21,6±0,2, và 22,8±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, solvat 1-propanol có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 7. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 7 (và cường độ của chúng) là như sau: 8,15 (27), 9,26 (87), 10,08 (84), 10,47 (62), 15,73 (40), 16,24 (100), 18,37 (41), 18,59 (49), 19,33 (50), 20,97 (28), 21,65 (71), và 22,81 (44).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các solvat ở trên bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L0-2.3 trong dung môi tương ứng.

G1B. Hợp chất IB-L0-2.3 không có dung môi

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến dạng tinh thể không có dung môi của hợp chất IB-L0-2.3.

Theo một số phương án, hợp chất IB-L0-2.3 không có dung môi có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 16,2±0,2, và 18,3±0,2 độ hai theta (2θ). Theo một số phương án này, hợp chất IB-L0-2.3 không có dung môi có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 16,2±0,2, và 18,3±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hợp chất IB-L0-2.3 không có dung môi có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 16,2±0,2, và 18,3±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hợp chất IB-L0-2.3 không có dung môi có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 10,1±0,2, 14,9±0,2, 16,2±0,2, 18,3±0,2, 19,8±0,2, và 26,5±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hợp chất IB-L0-2.3 không có dung môi có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 10,1±0,2, 14,9±0,2, 16,2±0,2, 18,3±0,2, 19,8±0,2, và 26,5±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hợp chất IB-L0-2.3 không có dung

môi có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 10,1±0,2, 14,9±0,2, 16,2±0,2, 18,3±0,2, 19,8±0,2, và 26,5±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, hợp chất IB-L0-2.3 không có dung môi có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm tám hoặc nhiều hơn tám đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 10,1±0,2, 14,9±0,2, 16,2±0,2, 18,3±0,2, 19,8±0,2, và 26,5±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hợp chất IB-L0-2.3 không có dung môi có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 8. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 8 (và cường độ của chúng) là như sau: 6,20 (36), 7,85 (66), 9,89 (61), 10,12 (75), 14,87 (27), 16,19 (89), 18,32 (100), 19,82 (77), và 26,53 (34).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế dạng tinh thể không có dung môi của hợp chất IB-L0-2.3 bằng cách khử solvat hóa một trong số các hợp chất dung môi IB-L0-2.3 được mô tả trên đây. Solvat có thể được khử solvat hóa bằng cách đun nóng chất rắn solvat trong khoảng 10 phút ở nhiệt độ ~125^{0}C.

G1C. IB-L0-2.3 Hydrat

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến hydrat của hợp chất IB-L0-2.3.

Theo một số phương án, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,9±0,2, và 18,9±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,9±0,2, và 18,9±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, và 24,4±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, và 24,4±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm

đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, và 24,4±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,4±0,2, 12,7±0,2, 12,9±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 21,2±0,2, 24,4±0,2, và 25,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,4±0,2, 12,7±0,2, 12,9±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 21,2±0,2, 24,4±0,2, và 25,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,4±0,2, 12,7±0,2, 12,9±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 21,2±0,2, 24,4±0,2, và 25,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 9. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 9 (và cường độ của chúng) là như sau: 6,42 (60), 12,71 (33), 12,89 (58), 14,05 (17), 15,68 (18), 17,22 (44), 17,53 (100), 17,86 (51), 18,87 (77), 21,25 (17), 24,35 (28), và 24,95 (20).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hydrat bằng cách tạo huyền phù tinh thể hợp chất không có dung môi được mô tả trên đây trong nước. Hydrat được điều chế bằng cách tạo huyền phù 300mg tinh thể hợp chất không có dung môi trong 2ml nước ở 45°C trong bốn ngày.

G2. Các dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối mononatri

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến các dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối mononatri, mà là các tinh thể dạng A, dạng B và dạng C được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến muối mononatri tinh thể dạng A.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, và 23,9±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, và 23,9±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, và 23,9±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, và 23,9±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, và 23,9±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, và 23,9±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2, và 28,3±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2, và 28,3±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2, và 28,3±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm tám hoặc nhiều hơn tám đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2, và 28,3±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 10. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 10 (và cường độ của chúng) là như sau: 4,64 (62), 10,41 (38), 12,04 (38), 15,62 (44), 15,99 (44), 18,63 (49), 22,77 (60), 23,29 (40), 23,93 (100), và 28,31 (56).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối mononatri dạng A. Muối mononatri dạng A được điều chế bằng cách thêm dung dịch nước NaOH 1M (0,548ml) vào hợp chất IB-L0-2.3 (225,72mg), tạo mầm kết tinh huyền phù tạo thành bằng tinh thể N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối dinatri (được điều chế như được mô tả dưới đây), và làm cân bằng huyền phù tạo thành ở các điều kiện môi trường. Muối mononatri dạng A được tạo thành vào ngày sau đó nhờ quá trình do dung dịch gây ra. Hóa học tỷ lượng của muối được ước lượng là 1:1 dựa trên quy trình kết tinh. Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến muối mononatri tinh thể dạng B.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2, và

31,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm tám hoặc nhiều hơn tám đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai hoặc nhiều hơn hai đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 29,1±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai hoặc nhiều hơn hai đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 19,2±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo

các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,4±0,2, 10,8±0,2, 16,3±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, và 16,3±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 16,3±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 16,3±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 19,2±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, và 23,7±0,2 độ 2θ. Theo phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 29,1±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ. Theo phương án khác nữa, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở

5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2, và 31,8±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 12. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 12 (và cường độ của chúng) là như sau: 5,36 (100), 10,75 (42), 14,43 (20), 16,34 (60), 17,00 (25), 18,83 (18), 19,24 (18), 19,66 (12), 21,64 (29), 22,12 (41), 23,73 (32), 28,83 (9), 29,10 (9), và 31,78 (10).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối mononatri dạng B. Muối mononatri dạng B có thể được điều chế bằng cách tạo huyền phù muối mononatri dạng A (ví dụ, khoảng 30mg) trong các dung môi hữu cơ khác nhau (ví dụ, khoảng 125ul axetonitril, etanol, 1-propanol, hoặc 2-propanol) ở nhiệt độ trong phòng. Muối mononatri dạng B còn được điều chế bằng cách tạo mầm kết tinh dung dịch bằng muối mononatri dạng B. Hợp chất IB-L0-2.3 (12,5g) được hòa tan trong DMSO (37,5ml) ở khoảng 68°C. 1,04g NaOH được hòa tan trong 6,3ml nước, 6,3ml 2-propanol, và 12,5ml của 2-propanol/nước với tỷ lệ 35,2:1 theo thể tích được thêm vào. Dung dịch được tạo mầm kết tinh bằng 125mg hạt dạng B được tạo huyền phù đặc trong 12,5ml của 2-propanol/nước với tỷ lệ 35,2:1 theo thể tích, và huyền phù đặc kết tinh được ủ ở khoảng 68°C trong khoảng 1,5 giờ. 175ml của 2-propanol/nước với tỷ lệ 35,2:1 theo thể tích ở khoảng 68°C được thêm vào trong khoảng 7 giờ, và huyền phù đặc để kết tinh được làm lạnh đến khoảng 0°C trong thời gian không ít hơn 7 giờ. Các tinh thể được tách ra bằng cách lọc và được phân tích bằng PXRD. Các tinh thể tiếp đó được làm khô ở khoảng 50°C trong chân không (khoảng 3 insơ (7,5mm) thủy ngân). Các tinh thể đã được làm khô được phân tích bằng PXRD, cho thấy rằng, không có sự thay đổi so với mẫu trước khi làm khô. Hóa học tỷ lượng của muối mononatri dạng B được khẳng định bằng phép sắc ký ion.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến muối mononatri tinh thể dạng C.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, và 22,7±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri

dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, và 22,7±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, và 22,7±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, và 22,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối mononatri dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, và 22,7±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối mononatri dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 14. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 14 (và cường độ của chúng) là như sau: 4,97 (100), 12,03 (24), 17,55 (32), 17,80 (77), 18,79 (23), và 22,74 (33).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối mononatri dạng C. Muối mononatri dạng C được điều chế như sau. Muối mononatri dạng B (100mg) được hòa tan trong 400ul DMSO và 2ml của 2-propanol/H_2O với tỷ lệ 12:1 theo thể tích ở 70°C. Các tinh thể tạo mầm kết tinh muối mononatri dạng B được thêm vào dung dịch, và tiếp theo dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ môi trường trong 20 phút. Lọc sẽ thu được các tinh thể của muối mononatri dạng C.

G3. Dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối dinatri

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối dinatri.

Theo một số phương án, muối dinatri có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dinatri có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh

được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dinatri có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dinatri có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, 22,7±0,2, 23,0±0,2, và 23,3±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dinatri có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, 22,7±0,2, 23,0±0,2, và 23,3±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dinatri có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, 22,7±0,2, 23,0±0,2, và 23,3±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dinatri có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 15. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 15 (và cường độ của chúng) là như sau: 4,80 (100), 9,59 (10), 10,51 (13), 12,98 (11), 14,56 (8), 15,38 (12), 16,84 (6), 22,68 (10), 23,04 (6), và 23,33 (4).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối dinatri. Muối dinatri được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L0-2.3 (52,83mg) trong dung dịch nước NaOH 1M (1,1ml) (tỷ lệ mol của hợp chất:NaOH là 1:10). Dung dịch được đun nóng đến 36°C, và chất rắn được hòa tan hoàn toàn để thu được dung dịch trong suốt. Dung dịch này được để tự nguội đến nhiệt độ môi trường, và muối được kết tinh trong 24 giờ. Theo cách khác, muối dinatri được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L0-2.3 (51mg) trong EtOH (1ml). NaOH trong 1,2ml của EtOH/H_2O với tỷ lệ 5:1 theo thể tích (2,1 đương lượng mol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và 2ml axetonitril được thêm vào để gây ra kết tinh. Hóa học tỷ lượng của chất rắn này được xác định bằng phép sắc ký ion.

G4. Dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối monokali

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối monokali.

Theo một số phương án, muối monokali có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2, và 25,7±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monokali có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2, và 25,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monokali có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2, và 25,7±0,2độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monokali có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 21,5±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2, và 25,7±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monokali có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 21,5±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2, và 25,7±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monokali có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 21,5±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2, và 25,7±0,2độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monokali có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 17. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 17 (và cường độ của chúng) là như sau: 4,97 (100), 9,94 (7), 11,33 (15), 13,28 (7), 16,91 (5), 18,13 (7), 19,14 (4), 20,00 (4), 21,13 (4), 21,45 (4), 23,54 (4), 24,84 (3), và 25,67 (6).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối monokali. Muối monokali được điều chế trong môi trường nước. 0,366ml dung dịch nước KOH 1M được thêm vào 150,56mg hợp chất IB-L0-2.3 (tỷ lệ mol 1:1,2). Huyền phù tạo thành được làm cân bằng ở các điều kiện môi trường. Muối monokali được tạo thành vào ngày sau đó nhờ quá trình do dung dịch gây ra. Theo cách khác, muối monokali được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L0-2.3 (300mg) trong 3ml axetonitril. KOH trong 1,3ml H_2O (2,1 đương lượng mol) được thêm vào. 1ml H_2O bổ sung được thêm vào để hòa tan tất cả các chất rắn. Sau đó, 12ml axetonitril được thêm vào để gây ra kết tinh. Hóa học tỷ lượng của muối được khẳng định bằng phép sắc ký ion.

G5. Các dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối monocholin

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến các dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối monocholin, mà là các dạng tinh thể dạng A và dạng B được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến tinh thể dạng A muối monocholin.

Theo một số phương án, muối monocholin dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,9±0,2, 12,1±0,2, 13,4±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2, và 21,9±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monocholin dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,9±0,2, 12,1±0,2, 13,4±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2, và 21,9±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monocholin dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,9±0,2, 12,1±0,2, 13,4±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2, và 21,9±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monocholin dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,9±0,2,

12,1±0,2, 13,0±0,2, 13,4±0,2, 13,6±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2, 19,7±0,2, và 21,9±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monocholin dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monocholin dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monocholin dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 19. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 19 (và cường độ của chúng) là như sau: 10,94 (42), 12,06 (20), 12,96 (26), 13,42 (64), 13,64 (27), 15,51 (18), 16,98 (78), 17,81 (26), 18,32 (100), 19,49 (48), 19,70 (33), và 21,91 (22).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối monocholin dạng A. Nó được điều chế trong hỗn hợp dung môi gồm tetrahydrofuran (THF) và metanol. Hợp chất IB-L0-2.3 (56,79mg) được hòa tan trong THF ở 60°C, 40,01mg dung dịch cholin hydroxit (45% trọng lượng trong metanol) được thêm vào sẽ tạo ra tỷ lệ mol là 1:1,2. Các tinh thể được tạo thành sau khi được để tự nguội đến nhiệt độ môi trường.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến muối monocholin tinh thể dạng B.

Theo một số phương án, muối monocholin dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monocholin dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monocholin dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monocholin dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,8±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monocholin dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,8±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monocholin dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,8±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monocholin dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 21. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 21 (và cường độ của chúng) là như sau: 7,96 (41), 9,38 (34), 10,96 (24), 12,98 (76), 13,34 (33), 13,72 (37), 15,90 (100), 17,03 (60), 17,42 (37), 18,30 (31), 18,85 (93), 19,82 (90), 21,76 (38), và 22,06 (46).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối monocholin dạng B. Nó được điều chế bằng cách tạo huyền phù muối cholin vô định hình trong etyl axetat trong bảy ngày.

G6. Dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối dicholin

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, muối dicholin.

Theo một số phương án, muối dicholin có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, và 21,9±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dicholin có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, và 21,9±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối

dicholin có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, và 21,9±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dicholin có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dicholin có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dicholin có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2, và 22,1±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dicholin có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 23. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 23 (và cường độ của chúng) là như sau: 8,62 (28), 10,98 (29), 12,93 (50), 15,88 (100), 17,03 (42), 17,47 (29), 18,88 (66), 19,82 (57), 21,89 (42), 2,07 (41).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối dicholin. Nó được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L0-2.3 (200mg) trong 0,75ml MeOH. Cholin hydroxit trong MeOH (210ml, 45% trọng lượng, 2,10 đương lượng mol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và 4ml axetonitril và 6ml isopropyl axetat được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được tạo mầm kết tinh bằng lượng vết tinh thể mầm kết tinh hợp chất IB-L0-2.3 muối monokali (được mô tả trên đây). Hỗn hợp phản ứng bắt đầu kết tinh ngay sau đó. Hóa học tỷ lượng của muối được xác định bằng ^{1}H NMR.

G7. Các dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, muối dinatri

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến các dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, muối dinatri, mà là các dạng tinh thể nonahydrat và tetrahydrat được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến muối dinatri tinh thể nonahydrat. Các thông số tế bào đơn vị tinh thể học của muối dinatri tinh thể nonahydrat được xác định là như sau: a là 8,9Å, b là 9,4Å, và c là 20,7Å (chính xác hơn, a là 8,926(2)Å, b là 9,415(2)Å, và c là 20,674(5)Å); các góc tế bào là: α - 94,8°, β - 93,3°, và γ - 107,0° (chính xác hơn, α là 94,796(4)°, β là 93,345(4)°, và γ là 107,013(4)°); và thể tích tế bào là 1649Å^3 (chính xác hơn, 1649,3(7)Å^3). Các tinh thể muối trong nhóm không gian P-1.

Theo một số phương án, muối dinatri nonahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,9±0,2, và 23,5±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dinatri nonahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,9±0,2, và 23,5±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dinatri nonahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,9±0,2, và 23,5±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dinatri nonahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 14,9±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,7±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 20,9±0,2, 21,9±0,2, 22,1±0,2, và 23,5±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dinatri nonahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 14,9±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,7±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 20,9±0,2, 21,9±0,2, 22,1±0,2, và 23,5±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dinatri nonahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 14,9±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,7±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 20,9±0,2, 21,9±0,2, 22,1±0,2, và 23,5±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dinatri nonahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 24. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 24 (và cường độ của chúng) là như sau: 4,31 (100), 10,36 (12), 10,91 (23), 11,61 (52), 12,93 (24), 14,73 (65), 14,89 (20), 16,44 (41), 17,80 (38), 19,44 (26), 19,67 (37), 19,83 (59), 20,75 (69), 20,89 (21), 21,92 (43), 22,13 (40), và 22,42 (24).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối dinatri nonahydrat. Nó được điều chế trong môi trường nước. Dung dịch nước NaOH (1M, 1,18ml) được thêm vào (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.1) (27,82mg) (tỷ lệ mol 1:20 axit:bazơ). Huyền phù tạo thành được làm cân bằng ở các điều kiện môi trường. Muối dinatri nonahydrat được tạo thành bảy ngày sau đó nhờ quá trình do dung dịch gây ra. Theo cách khác, muối dinatri nonahydrat được điều chế bằng cách tạo huyền phù 278,8mg hợp chất IB-L1-1.1 trong 1,25ml THF trong khi được đun nóng đến khoảng 50°C. Dung dịch nước NaOH (1N, 1,5ml, 2,2 đương lượng mol) được thêm vào. Chất rắn được hòa tan hoàn toàn để thu được dung dịch trong suốt, dung dịch này được để tự nguội đến nhiệt độ môi trường. Muối kết tinh một cách tự phát. Cấu trúc phân tử được xác định bằng phép đo nhiễu xạ tinh thể đơn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến muối dinatri tinh thể tetrahydrat.

Theo một số phương án, muối dinatri tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 12,1±0,2, 14,0±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 20,9±0,2, 21,6±0,2, 25,0±0,2, và 29,5±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dinatri tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 12,1±0,2, 14,0±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 20,9±0,2, 21,6±0,2, 25,0±0,2, và 29,5±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dinatri tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 12,1±0,2, 14,0±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 20,9±0,2, 21,6±0,2, 25,0±0,2, và 29,5±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dinatri tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 12,1±0,2,

14,0±0,2, 14,4±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 20,9±0,2, 21,6±0,2, 25,0±0,2, 29,5±0,2, và 34,2±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dinatri tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 12,1±0,2, 14,0±0,2, 14,4±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 20,9±0,2, 21,6±0,2, 25,0±0,2, 29,5±0,2, và 34,2±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dinatri tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 12,1±0,2, 14,0±0,2, 14,4±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 20,9±0,2, 21,6±0,2, 25,0±0,2, 29,5±0,2, và 34,2±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dinatri tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 25. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 25 (và cường độ của chúng) là như sau: 4,81 (100), 12,07 (7), 14,01 (27), 14,41 (8), 16,96 (18), 17,53 (11), 20,87 (18), 21,58 (22), 24,99 (11), 29,47 (9), và 34,20 (9).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối dinatri tetrahydrat bằng cách tạo huyền phù muối dinatri nonahydrat trong dung môi hữu cơ (ví dụ, etanol, 1-propanol, hoặc 2-propanol).

G8. Dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, muối dikali

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, muối dikali tetrahydrat.

Các thông số tế bào đơn vị tinh thể học của muối dikali tetrahydrat được xác định là như sau: a là 14,5Å, b là 10,8Å, và c là 35,8Å (chính xác hơn, a là 14,454(14)Å, b là 10,763(14)Å, và c là 35,75(4)Å); góc tế bào là: β - 98,8° (chính xác hơn, β là 98,82(3)°); và thể tích tế bào là 5499Å^3 (chính xác hơn, 5499(11)Å^3). Các tinh thể muối trong nhóm không gian C2/c.

Theo một số phương án, muối dikali tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 11,9±0,2, 12,4±0,2, 13,7±0,2, 15,0±0,2, 16,5±0,2, 17,1±0,2, 20,8±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,0±0,2, 26,4±0,2, và 29,3±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dikali

tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 11,9±0,2, 12,4±0,2, 13,7±0,2, 15,0±0,2, 16,5±0,2, 17,1±0,2, 20,8±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,0±0,2, 26,4±0,2, và 29,3±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dikali tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 11,9±0,2, 12,4±0,2, 13,7±0,2, 15,0±0,2, 16,5±0,2, 17,1±0,2, 20,8±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,0±0,2, 26,4±0,2, và 29,3±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dikali tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 11,9±0,2, 12,4±0,2, 12,6±0,2, 13,7±0,2, 15,0±0,2, 16,5±0,2, 16,7±0,2, 17,1±0,2, 20,7±0,2, 20,8±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 22,4±0,2, 24,0±0,2, 26,4±0,2, và 29,3±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối dikali tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 11,9±0,2, 12,4±0,2, 12,6±0,2, 13,7±0,2, 15,0±0,2, 16,5±0,2, 16,7±0,2, 17,1±0,2, 20,7±0,2, 20,8±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 22,4±0,2, 24,0±0,2, 26,4±0,2, và 29,3±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối dikali tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,0±0,2, 11,9±0,2, 12,4±0,2, 12,6±0,2, 13,7±0,2, 15,0±0,2, 16,5±0,2, 16,7±0,2, 17,1±0,2, 20,7±0,2, 20,8±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 22,4±0,2, 24,0±0,2, 26,4±0,2, và 29,3±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối dikali tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 27. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 27 (và cường độ của chúng) là như sau: 5,00 (100), 11,86 (34), 12,39 (32), 12,64 (19), 13,70 (23), 15,03 (21), 16,47 (24), 16,66 (24), 17,12 (28), 20,75 (29), 20,81 (33), 21,34 (22), 22,15 (46), 22,38 (31), 24,02 (24), 26,44 (24), và 29,32 (21).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối dikali tetrahydrat bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L1-1.1 (261,13mg) trong 1,25ml THF trong khi được đun nóng đến khoảng 50°C. Dung dịch nước KOH (1N, 1,3ml, 2,2 đương lượng mol) được thêm vào. Chất rắn được hòa tan hoàn toàn để thu được dung dịch trong suốt, dung dịch này được để tự nguội đến nhiệt độ môi trường. Sự kết tinh xảy ra trong quá trình làm bay hơi chậm.

G9. Các dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, muối monokali

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến các dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, muối monokali, mà là các dạng tinh thể trihydrat và dihydrat được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến muối monokali trihydrat. Các thông số tế bào đơn vị tinh thể học của muối monokali tinh thể trihydrat được xác định là như sau: a là 9,0Å, b là 8,3Å, và c là 18,6Å (chính xác hơn, a là 9,0393(16)Å, b là 8,3332(15)Å, và c là 18,582(3)Å); các góc tế bào là: α – 80,5°, β – 85,1°, và γ – 80,5° (chính xác hơn, α là 80,511(2)°, β là 85,134(3)°, và γ là 80,531(2)°); và thể tích tế bào là 1359Å^3 (chính xác hơn, 1359,3(4)Å^3). Các tinh thể muối trong nhóm không gian P-1.

Theo một số phương án, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 13,6±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, 22,6±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 13,6±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, 22,6±0,2, và

23,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 13,6±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, 22,6±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 13,6±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, 22,6±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 4,8±0,2, 10,8±0,2, 11,3±0,2, 13,4±0,2, 15,3±0,2, 16,9±0,2, 21,2±0,2, 21,7±0,2, 22,1±0,2, 22,5±0,2, và 23,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monokali trihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 28. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 28 (và cường độ của chúng) là như sau: 4,83 (60), 10,79 (100), 11,31 (22), 13,42 (41), 13,59 (18), 15,32 (21), 16,90 (38), 21,24 (22), 21,68 (20), 21,68 (21), 22,15 (22), 22,55 (29), 22,63 (23), và 23,02 (27).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối monokali trihydrat. Nó được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L1-1.1 (108,81mg) trong 0,4ml THF trong khi được đun nóng đến khoảng 50°C. Dung dịch nước KOH (1N, 0,278ml, 1,2 đương lượng mol) được thêm vào. Chất rắn được hòa tan hoàn toàn để thu được dung dịch trong suốt. 1,6ml THF bổ sung được thêm vào dung dịch, tiếp đó, dung dịch này được để tự nguội đến nhiệt độ môi trường và quan sát thấy sự kết tinh. Theo cách khác, muối monokali trihydrat được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L1-1.1 (343,89mg) trong 1,0ml THF trong khi được đun nóng đến 50°C. Dung dịch nước KOH (1N, 0,878ml, 1,2 đương lượng mol) được thêm vào. Chất rắn được hòa tan hoàn toàn để thu được dung dịch trong suốt. Etanol được

thêm vào dung dịch này từng giọt đến tổng thể tích là 4,0ml. Tiếp theo, dung dịch được để tự nguội đến nhiệt độ môi trường và quan sát thấy sự kết tinh.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến muối monokali dihydrat.

Theo một số phương án, muối monokali dihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,8±0,2, 16,1±0,2, và 19,7±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monokali dihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monokali dihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 14,0±0,2, 16,1±0,2, 17,7±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,1±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monokali dihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 14,0±0,2, 16,1±0,2, 17,7±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,1±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monokali dihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 14,0±0,2, 16,1±0,2, 17,7±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,1±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monokali dihydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 29. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 29 (và cường độ của chúng) là như sau: 7,68 (19), 8,83 (100), 12,40 (7), 13,97 (10), 16,12 (25), 17,75 (9), 19,22 (12), 19,73 (40), 23,05 (9), và 29,21 (7).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối monokali dihydrat. Nó được điều chế bằng cách tạo huyền phù muối monokali trihydrat trong môi trường có hoạt tính nước thấp, như hỗn hợp etanol/H_2O (tỷ lệ 50/1 theo thể tích). Theo cách khác, muối monokali dihydrat được điều chế bằng cách hòa tan chất rắn kali trihydrat (1,8g) trong 36ml IPA và 4ml nước ở 80°C. Dung dịch tạo thành được làm nguội đến 55°C trong 1 giờ. Tiếp theo dung dịch được tạo mầm kết tinh với 7,5mg tinh thể dihydrat ở 55°C và được giữ ở 55°C trong 1 giờ. Heptan (36ml) tiếp đó được thêm vào trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C,

và lọc sẽ thu được chất chứa cả hai tinh thể di- và trihydrat. Tiếp đó, chất rắn được tái tạo huyền phù trong 20ml EtOH/H_2O với tỷ lệ 10:1 theo thể tích ở 50°C trong 3 giờ và được làm nguội đến 25°C trong 5 giờ. Tiếp đó, huyền phù đặc được trộn ở 25°C trong 3 ngày nữa và được làm nguội đến 0°C trong 3 giờ và được giữ ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Tinh thể tạo thành được lọc và làm khô trong không khí trên phễu lọc trong 1 giờ để thu được dihydrat. Muối monokali dihydrat còn được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc hỗn hợp gồm các tinh thể dihydrat và trihydrat trong tỷ lệ 10:1 theo thể tích EtOH/H_2O ở 80°C trong 2 ngày. Hàm lượng kali được khẳng định bằng phép sắc ký ion.

G10. Dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, 1/7 muối kali

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, 1/7 muối kali.

Theo một số phương án, muối kali 1/7 có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, và 22,9±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối kali 1/7 có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, và 22,9±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối kali 1/7 có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, và 22,9±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối kali 1/7 có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2,

18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 20,8±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, 22,9±0,2, 24,3±0,2, 24,9±0,2, và 25,1±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối kali 1/7 có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 20,8±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, 22,9±0,2, 24,3±0,2, 24,9±0,2, và 25,1±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối kali 1/7 có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 20,8±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, 22,9±0,2, 24,3±0,2, 24,9±0,2, và 25,1±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối kali 1/7 có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 31. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 31 (và cường độ của chúng) là như sau: 7,71 (19), 8,33 (34), 10,10 (100), 10,66 (29), 11,39 (27), 12,04 (22), 13,39 (39), 15,56 (41), 16,27 (62), 16,69 (70), 17,22 (59), 18,31 (18), 18,78 (47), 19,44 (36), 19,89 (28), 20,19 (33), 20,54 (87), 20,80 (33), 21,15 (47), 22,05 (24), 22,82 (67), 24,32 (22), 24,87 (22), và 25,07 (33).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối kali 1/7. Nó được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L1-1.1 (2g) 6ml THF ở 50°C. Một đương lượng mol KOH được hòa tan trong 4,3ml nước được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 65°C để hòa tan tất cả các chất rắn. Tiếp theo, dung dịch được được làm nguội đến nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sự kết tinh tự xảy ra. Tiếp theo, huyền phù đặc được làm nguội đến 5°C và được giữ ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Tinh thể màu vàng nhạt được lọc và làm khô trong không khí trong 24 giờ ở các điều kiện môi trường. Hàm lượng kali được xác định bằng phép sắc ký ion.

G11. Dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, muối tetrahydrat monodietylamin

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit, muối tetrahydrat monodietylamin dạng tinh thể.

Theo một số phương án, muối monodietylamin tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, và 29,8±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monodietylamin tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, và 29,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monodietylamin tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, và 29,8±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monodietylamin tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 21,9±0,2, và 29,8±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, muối monodietylamin tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 21,9±0,2, và 29,8±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, muối monodietylamin tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 21,9±0,2, và 29,8±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, muối monodietylamin tetrahydrat có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 32. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong

Fig. 32 (và cường độ của chúng) là như sau: 9,45 (100), 9,97 (31), 11,85 (67), 12,09 (16), 14,38 (22), 16,80 (9), 17,59 (10), 19,39 (8), 19,83 (21), 20,85 (25), 21,37 (12), 21,75 (34), 21,87 (8), và 29,78 (7).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối monodietylamin tetrahydrat. Nó được điều chế trong môi trường nước. Hợp chất IB-L1-1.1 được thêm từ từ vào 500ul dietylamin 1M cho đến khi không còn chất rắn nào có thể được hòa tan vào dung dịch. Tiếp theo, dung dịch được làm bay hơi từ từ ở nhiệt độ môi trường và muối được kết tinh 2 ngày sau đó. Theo cách khác, muối monodietylamin tetrahydrat được điều chế bằng cách tạo huyền phù 64,15mg hợp chất IB-L1-1.1 trong 400ul dietylamin 1M trong khi được đun nóng đến 50°C. Khoảng 5 giọt THF (khoảng 20ul) được thêm vào. Chất rắn được hòa tan hoàn toàn sau khi thêm để thu được dung dịch trong suốt. Tiếp theo dung dịch được làm bay hơi ở nhiệt độ môi trường, và muối được kết tinh 4 ngày sau đó. Hóa học tỷ lượng của muối được khẳng định bằng dung dịch ^{1}H NMR.

G12. Các dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.1)

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến các dạng tinh thể của (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.1), mà là dạng đa hình thực (dạng A, dạng B, dạng C, và dạng D) và các dạng tinh thể hydrat (dạng AH, dạng BH, dạng CH, và dạng DH) được mô tả dưới đây.

G12A. IB-L1-1.1 Dạng đa hình thực

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến tinh thể dạng A (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 9,9±0,2, 11,8±0,2, 12,4±0,2, 14,5±0,2, 18,8±0,2, 22,7±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, dạng đa hình dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc

nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 9,9±0,2, 11,8±0,2, 12,4±0,2, 14,5±0,2, 18,8±0,2, 22,7±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, dạng đa hình dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 9,9±0,2, 11,8±0,2, 12,4±0,2, 14,5±0,2, 18,8±0,2, 22,7±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 9,9±0,2, 11,8±0,2, 12,4±0,2, 14,0±0,2, 14,5±0,2, 15,3±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 22,2±0,2, 22,7±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, dạng đa hình dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 9,9±0,2, 11,8±0,2, 12,4±0,2, 14,0±0,2, 14,5±0,2, 15,3±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 22,2±0,2, 22,7±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, dạng đa hình dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 9,9±0,2, 11,8±0,2, 12,4±0,2, 14,0±0,2, 14,5±0,2, 15,3±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 22,2±0,2, 22,7±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2, và 29,2±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 34. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 34 (và cường độ của chúng) là như sau: 5,85 (28), 9,88 (51), 11,79 (73), 12,38 (56), 14,03 (38), 14,45 (100), 15,27 (29), 18,52 (39), 18,80 (47), 22,24 (40), 22,72 (77), 23,76 (39), 25,98 (22), và 29,21 (64).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế dạng đa hình dạng A. Dạng đa hình dạng A được điều chế như được mô tả trong Ví dụ F dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến tinh thể dạng B (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 11,5±0,2, 13,3±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 17,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 20,4±0,2, 21,6±0,2,

22,4±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, dạng đa hình dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 11,5±0,2, 13,3±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 17,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 20,4±0,2, 21,6±0,2, 22,4±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, dạng đa hình dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 11,5±0,2, 13,3±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 17,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 20,4±0,2, 21,6±0,2, 22,4±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 36. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 36 (và cường độ của chúng) là như sau: 11,52 (71), 13,30 (87), 15,37 (100), 16,42 (60), 17,13 (69), 18,60 (97), 19,37 (56), 20,40 (62), 21,55 (55), 22,41 (39), 23,99 (33), 26,81 (31), và 28,98 (50).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến tinh thể dạng C (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 12,0 ±0,2, 13,4±0,2, 16,2±0,2, 19,4±0,2, 20,5±0,2, 21,4±0,2, 22,0±0,2, 22,6±0,2, 24,3±0,2, và 27,6±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, dạng đa hình dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 12,0 ±0,2, 13,4±0,2, 16,2±0,2, 19,4±0,2, 20,5±0,2, 21,4±0,2, 22,0±0,2, 22,6±0,2, 24,3±0,2, và 27,6±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, dạng đa hình dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 7,7±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 12,0 ±0,2, 13,4±0,2, 16,2±0,2, 19,4±0,2, 20,5±0,2, 21,4±0,2, 22,0±0,2, 22,6±0,2, 24,3±0,2, và 27,6±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 37. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 37 (và cường độ của chúng) là như sau: 7,69 (27), 10,13 (27), 10,64 (49), 12,01 (31), 13,39

(33), 16,25 (91), 19,44 (46), 20,49 (100), 21,40 (35), 22,03 (37), 22,60 (30), 24,32 (23), và 27,55 (27).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến tinh thể dạng D (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 10,7±0,2, 11,2±0,2, 15,2±0,2, 16,1±0,2, 16,9±0,2, 19,9±0,2, 22,1±0,2, 24,7±0,2, và 26,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, dạng đa hình dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 10,7±0,2, 11,2±0,2, 15,2±0,2, 16,1±0,2, 16,9±0,2, 19,9±0,2, 22,1±0,2, 24,7±0,2, và 26,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, dạng đa hình dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 10,7±0,2, 11,2±0,2, 15,2±0,2, 16,1±0,2, 16,9±0,2, 19,9±0,2, 22,1±0,2, 24,7±0,2, và 26,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 10,7±0,2, 11,2±0,2, 15,2±0,2, 16,1±0,2, 16,9±0,2, 17,1±0,2, 19,9±0,2, 20,1±0,2, 22,1±0,2, 24,7±0,2, và 26,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, dạng đa hình dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 10,7±0,2, 11,2±0,2, 15,2±0,2, 16,1±0,2, 16,9±0,2, 17,1±0,2, 19,9±0,2, 20,1±0,2, 22,1±0,2, 24,7±0,2, và 26,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, dạng đa hình dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,8±0,2, 10,7±0,2, 11,2±0,2, 15,2±0,2, 16,1±0,2, 16,9±0,2, 17,1±0,2, 19,9±0,2, 20,1±0,2, 22,1±0,2, 24,7±0,2, và 26,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, dạng đa hình dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 38. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 38 (và cường độ của chúng) là như sau: 5,81 (24), 10,70 (91), 11,23 (60), 15,17 (28), 16,10 (48), 16,89 (100), 17,10 (42), 19,88 (81), 20,12 (100), 22,12 (59), 24,72 (37), và 25,91 (24).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các dạng đa hình dạng B, C, và D bằng cách lần lượt đun nóng dạng đa hình dạng A đến khoảng 160, khoảng 225, và khoảng 268^{0}C, sử dụng phương pháp DSC.

G12B. IB-L1-1.1 Hydrat

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến hydrat của hợp chất IB-L1-1.1, mà là hydrat A, B, C, D, và E được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit hydrat dạng A.

Theo một số phương án, hydrat dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,1±0,2, 7,9±0,2, 9,5±0,2, 10,3±0,2, 13,7±0,2, 16,5±0,2, 17,1±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,7±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, 26,8±0,2, và 28,4±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,1±0,2, 7,9±0,2, 9,5±0,2, 10,3±0,2, 13,7±0,2, 16,5±0,2, 17,1±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,7±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, 26,8±0,2, và 28,4±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 5,1±0,2, 7,9±0,2, 9,5±0,2, 10,3±0,2, 13,7±0,2, 16,5±0,2, 17,1±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,7±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, 26,8±0,2, và 28,4±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 39. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 39 (và cường độ của chúng) là như sau: 5,13 (13), 7,87 (80), 9,45 (100), 10,29 (60), 13,7 (28), 16,54 (30), 17,07 (17), 17,51 (40), 18,80 (99), 19,18 (74), 20,69 (21), 21,25 (21), 21,63 (23), 25,85 (32), 26,81 (20), và 28,35 (27).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hydrat dạng A bằng cách tạo huyền phù dạng đa hình dạng A (được mô tả trên đây) trong etyl

axetat. Hydrat dạng A được thu hồi chứa khoảng 1 phân tử nước trên mỗi phân tử của hợp chất IB-L1-1.1.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit hydrat dạng B.

Theo một số phương án, hydrat dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 41. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 41(và cường độ của chúng) là như sau: 6,31 (7), 7,72 (14), 10,45 (24), 12,67 (26), 13,30 (88), 13,50 (44), 14,89 (70), 15,40 (100), 16,43 (43), 18,46 (47), 18,63 (86), 18,91 (26), 19,42 (33), 22,52 (47), 23,52 (44), 24,02 (20), 26,82 (40), và 28,97 (49).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hydrat dạng B bằng cách tạo huyền phù dạng đa hình dạng A (được mô tả trên đây) trong axetonitril/nước (tỷ lệ 9/1 theo thể tích). Hydrat dạng B thu hồi được chứa khoảng 0,7 phân tử nước trên mỗi phân tử của hợp chất IB-L1-1.1.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit hydrat dạng C.

Theo một số phương án, hydrat dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,5±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,5±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,5±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,5±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,5±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm

đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 10,5±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2, và 29,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 43. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 43 (và cường độ của chúng) là như sau: 10,47 (21), 13,31 (56), 13,49 (31), 14,91 (28), 15,40 (86), 16,43 (48), 18,61 (100), 18,96 (20), 19,44 (19), 22,55 (26), 23,54 (39), 26,84 (29), và 28,99 (54).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hydrat dạng C bằng cách tạo huyền phù dạng đa hình dạng A (được mô tả trên đây) trong nước. Hydrat dạng C thu hồi được chứa khoảng 1 phân tử nước trên mỗi phân tử của hợp chất IB-L1-1.1.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit hydrat dạng D.

Các thông số tế bào đơn vị tinh thể học của muối hydrat dạng D được xác định là như sau: a là 17,8Å, b là 9,6Å, và c là 27,0Å (chính xác hơn, a là 17,783(2)Å, b là 9,5651(12)Å, và c là 27,014(4)Å); góc tế bào là: β - 93,3° (chính xác hơn, β là 93,256(2)°); và thể tích tế bào là 4588Å^3 (chính xác hơn, 4587,5(10)Å^3). Các tinh thể muối trong nhóm không gian C2/c.

Theo một số phương án, hydrat dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,6±0,2, 10,0±0,2, 10,5±0,2, 11,1±0,2, 11,6±0,2, 12,2±0,2, 14,2±0,2, 16,6±0,2, 17,1±0,2, 17,7±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, 21,4±0,2, 22,7±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 24,6±0,2, 25,2±0,2, 27,2±0,2, 29,1±0,2, và 31,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,6±0,2, 10,0±0,2, 10,5±0,2, 11,1±0,2, 11,6±0,2, 12,2±0,2, 14,2±0,2, 16,6±0,2, 17,1±0,2, 17,7±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, 21,4±0,2, 22,7±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 24,6±0,2, 25,2±0,2, 27,2±0,2, 29,1±0,2, và 31,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm

hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,6±0,2, 10,0±0,2, 10,5±0,2, 11,1±0,2, 11,6±0,2, 12,2±0,2, 14,2±0,2, 16,6±0,2, 17,1±0,2, 17,7±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, 21,4±0,2, 22,7±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 24,6±0,2, 25,2±0,2, 27,2±0,2, 29,1±0,2, và 31,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,6±0,2, 10,0±0,2, 10,5±0,2, 11,1±0,2, 11,6±0,2, 12,2±0,2, 12,5±0,2, 14,2±0,2, 16,6±0,2, 17,1±0,2, 17,7±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, 21,4±0,2, 22,7±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 24,6±0,2, 24,9±0,2, 25,2±0,2, 27,2±0,2, 29,1±0,2, và 31,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,6±0,2, 10,0±0,2, 10,5±0,2, 11,1±0,2, 11,6±0,2, 12,2±0,2, 12,5±0,2, 14,2±0,2, 16,6±0,2, 17,1±0,2, 17,7±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, 21,4±0,2, 22,7±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 24,6±0,2, 24,9±0,2, 25,2±0,2, 27,2±0,2, 29,1±0,2, và 31,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,6±0,2, 10,0±0,2, 10,5±0,2, 11,1±0,2, 11,6±0,2, 12,2±0,2, 12,5±0,2, 14,2±0,2, 16,6±0,2, 17,1±0,2, 17,7±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, 21,4±0,2, 22,7±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 24,6±0,2, 24,9±0,2, 25,2±0,2, 27,2±0,2, 29,1±0,2, và 31,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 45. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 45 (và cường độ của chúng) là như sau: 6,55 (10), 9,96 (12), 10,51 (37), 11,09 (31), 11,62 (100), 12,24 (44), 12,54 (40), 14,22 (15), 16,62 (68), 17,07 (22), 17,77 (21), 18,52 (82), 18,84 (47), 19,30 (63), 21,45 (34), 22,67 (30), 22,80 (34), 23,08 (20), 23,57 (58), 24,63 (73), 24,88 (26), 25,24 (21), 27,23 (36), 29,06 (41), và 31,04 (21).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hydrat dạng D. Nó được điều chế bằng cách tạo huyền phù dạng đa hình dạng A (được mô tả trên đây) trong etanol. Theo cách khác, nó được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L1-1.1 (103,03mg) trong 400ul THF trong khi được đun nóng đến khoảng 55°C. Dung dịch nước NaOH (1M, 264ul, 1,2 đương lượng mol) được thêm vào. Chất

rắn được hòa tan hoàn toàn để thu được dung dịch trong suốt. Etanol (1,6ml) được thêm vào dung dịch. Dung dịch này được để tự nguội đến nhiệt độ môi trường. Các tinh thể được tạo thành trong suốt quá trình làm bay hơi chậm. Mặc dù dường như là mạng lưới có thể tạo ra nhiều nhất là 0,5 phân tử nước trên mỗi phân tử của hợp chất IB-L1-1.1, tuy nhiên hydrat dạng D thu hồi được chứa khoảng 0,2 phân tử nước trên mỗi phân tử của hợp chất IB-L1-1.1.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit hydrat dạng E.

Các thông số tế bào đơn vị tinh thể học của muối dinatri tinh thể hydrat dạng E được xác định là như sau: a là 9,5Å, b là 14,5Å, và c là 17,3Å (chính xác hơn, a là 9,462(2)Å, b là 14,462(3)Å, và c là 17,281(4)Å); các góc tế bào là: α - 84,9°, β - 80,8°, và γ - 81,8° (chính xác hơn, α là 84,863(4)°, β là 80,760(4)°, và γ là 81,751(4)°); và thể tích tế bào là 2304Å^3 (chính xác hơn, 2304,4(9)Å^3). Các tinh thể muối trong nhóm không gian P-1.

Theo một số phương án, hydrat dạng E có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng E có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng E có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng E có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều hơn một đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,4±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ. Theo một số phương án này, hydrat dạng E có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,8±0,2,

10,2±0,2, 10,4±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ. Theo các phương án khác này, hydrat dạng E có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,4±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2, và 28,0±0,2 độ 2θ.

Theo một số phương án, hydrat dạng E có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 46. Giá trị 2θ đối với các đỉnh trong Fig. 46 (và cường độ của chúng) là như sau: 6,19 (6), 7,81 (18), 10,17 (13), 10,40 (14), 10,68 (39), 12,06 (20), 16,29 (78), 19,72 (32), 20,88 (100), 21,77 (27), 24,52 (25), và 28,01 (27).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hydrat mẫu E. Nó được điều chế bằng cách tạo huyền phù hợp chất IB-L1-1.1 (56,76mg) trong 200ul THF trong khi vẫn được đun nóng. Dung dịch nước NaOH (1M, 146uk, 1,2 đương lượng mol) được thêm vào, nhờ đó tạo ra dung dịch trong suốt. Etanol (800ul) được thêm vào dung dịch. Dung dịch này được để tự nguội đến nhiệt độ môi trường. Các tinh thể được tạo thành trong suốt quá trình làm bay hơi chậm. Mặc dù dường như là mạng lưới có thể tạo ra nhiều nhất là 1 phân tử nước trên mỗi phân tử của hợp chất IB-L1-1.1, tuy nhiên hydrat dạng D thu hồi được chứa khoảng 0,25 phân tử nước trên mỗi phân tử của hợp chất IB-L1-1.1.

H. Chế phẩm

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế (bao gồm cả tinh thể hợp chất và muối như được mô tả trong phần G trên đây). Theo một số phương án, chế phẩm chứa một hoặc nhiều dạng tinh thể hầu như tinh khiết pha (hợp chất/muối/solvat/hydrat) như được mô tả trong phần G trên đây. Chế phẩm này có thể là dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung khác. Các chất này có thể, nhưng không nhất thiết phải, là chất ức chế HCV bổ sung.

Dược phẩm được ưu tiên tùy thuộc vào phương pháp dùng thuốc, và thường chứa một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc chất dẫn dược dụng thông thường

(cùng được gọi là "tá dược"). Dược phẩm thuốc thường được mô tả trong tài liệu, ví dụ Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) và Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Dược phẩm dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, viên nang, viên nén, viên tròn, bột và viên cốm. Trong dược phẩm dạng liều rắn này, hợp chất hoặc muối thường được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược. Nếu được dùng qua đường miệng, hợp chất hoặc muối có thể được trộn với, ví dụ, lactoza, sucroza, bột tinh bột, este xenluloza hoặc axit alkanoic, este xenluloza alkyl, bột đá talc, axit stearic, magie stearat, magie oxit, muối natri và canxi của axit phosphoric và axit sulfuric, gelatin, gôm acaxia, natri alginat, polyvinylpyrolidon, và/hoặc rượu polyvinyl, và tiếp đó được nén viên hoặc được tạo viên nang để sử dụng thông thường. Các viên nang hoặc viên nén này có thể chứa dược phẩm giải phóng có kiểm soát, như có thể được đưa ra trong, ví dụ, thể phân tán của hợp chất hoặc muối trong hydroxypropylmetyl xenluloza. Trong trường hợp của viên nang, viên nén và viên tròn, các dạng liều còn có thể chứa chất đệm, như natri xitrat, hoặc magie hoặc canxi cacbonat hoặc bicacbonat. Viên nén và viên tròn còn có thể được điều chế bổ sung bằng lớp bao tan trong ruột.

Dược phẩm dạng liều rắn để sử dụng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, nhũ tương (bao gồm cả nhũ tương dầu trong nước lẫn nhũ tương nước trong dầu), dung dịch (bao gồm cả dung dịch nước lẫn dung dịch không phải nước), hỗn dịch (bao gồm cả hỗn dịch trong nước lẫn hỗn dịch không trong nước), xirô và cồn ngọt dược dụng chứa hợp chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, nước). Các dược phẩm này còn có thể bao gồm, ví dụ, chất tạo ẩm, tạo nhũ hóa, tạo hỗn dịch, chất điều vị (ví dụ, chất tạo ngọt) và/hoặc chất tạo hương.

Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ, tiêm trong xương ức, và truyền. Các dược phẩm tiêm được (ví dụ hỗn dịch trong nước hoặc trong dầu tiêm được vô trùng) có thể được bào chế theo giải pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng chất phân tán, tạo ẩm thích hợp và/hoặc chất tạo hỗn dịch. Chất dẫn và dung môi chấp nhận được bao gồm, ví dụ,

nước, 1,3-butanediol, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương, dầu không bay hơi nhẹ (ví dụ, mono- hoặc diglyxerit tổng hợp), axit béo (ví dụ, axit oleic), dimetyl axetamit, chất hoạt động bề mặt (ví dụ, chất tẩy ion và không ion), và/hoặc polyetylen glycol.

Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể, ví dụ, được bào chế từ bột hoặc viên cốm vô trùng có một hoặc nhiều tá dược đã được đề cập ở trên để sử dụng trong dược phẩm để sử dụng qua đường miệng. Hợp chất hoặc muối theo sáng chế có thể được hòa tan trong nước, polyetylen glycol, propylen glycol, etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, rượu benzylic, natri clorua, và/hoặc các chất đệm khác nhau. Độ pH có thể được điều chỉnh, nếu cần, bằng axit, bazơ hoặc chất tạo đệm thích hợp.

Thuốc dạng viên đạn để sử dụng qua trực tràng có thể được bào chế bằng cách, ví dụ trộn hợp chất hoặc muối theo sáng chế với tá dược không kích ứng thích hợp, tá dược này là chất rắn ở nhiệt độ bình thương, nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ của trực tràng, và do đó nó sẽ nóng chảy trong trực tràng để giải phóng dược chất. Các tá dược thích hợp bao gồm, ví dụ, bơ cacao, mono-, di-, hoặc triglyxerit tổng hợp, axit béo, và/hoặc polyetylen glycol.

Việc sử dụng khu trú bao gồm sử dụng qua biểu bì, như miếng dán qua da hoặc cơ cấu dùng liệu pháp ion.

Các tác dược và cách thức dùng thuốc khác đã biết trong lĩnh vực dược học cũng có thể được sử dụng.

Tác giả đã phát hiện ra rằng, một số hợp chất I-L1 trong đó, R^6 và phenyluraxin là ở vị trí trans tương ứng với liên kết đôi, khi ở trong dung dịch, có xu hướng chuyển hóa thành chất đồng phân cis tương ứng sau khi tiếp xúc với ánh sáng; do đó, có thể mong muốn bảo quản các dung dịch này trong các điều kiện giảm sự tiếp xúc với ánh sáng (ví dụ, trong chai hổ phách hoặc trong nơi tối).

Tổng mức liều hằng ngày được ưu tiên của hợp chất hoặc muối (được dùng ở dạng liều duy nhất hoặc liều được chia) thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 30mg/kg, và thậm chí tốt

hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/kg (nghĩa là, số mg hợp chất hoặc muối trên mỗi kg thể trọng). Dược phẩm liều đơn vị có thể chứa một lượng này hoặc phân lượng nhỏ hơn của nó để tạo ra mức liều hằng ngày. Trong nhiều trường hợp, việc dùng hợp chất hoặc muối sẽ được lặp lại nhiều lần. Mức liều nhiều lần mỗi ngày thường có thể được sử dụng để làm tăng tổng mức liều hằng ngày, nếu cần.

Các yếu tố ảnh hưởng đến chế độ liều được ưu tiên bao gồm loại bệnh, tuổi, thể trọng, chế độ ăn và tình trạng của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý; đường dùng thuôc; những quyết định dược lý, như hoạt tính, độ hiệu quả, dược động học, và profin độc tố của hợp chất hoặc muối cụ thể được dùng; nếu hệ giải phóng dược chất được sử dụng; và nếu hợp chất hoặc muối được dùng là một phần của hỗn hợp dược chất. Do đó, chế độ liều thực tế được sử dụng có thể thay đổi trong một khoảng rộng, và do đó, có thể dẫn đến chế độ liều được ưu tiên như nêu trên đây.

I. Bộ kit

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến bộ kit chứa một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế. Bộ kit này có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung và/hoặc hướng dẫn, ví dụ để sử dụng bộ kit này.

J. Phương pháp sử dụng

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế sự sao chép của virut ARN. Phương pháp này bao gồm việc cho virut tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế. Theo một số phương án, việc sao chép virut ARN bị ức chế in vitro. Theo phương án khác, việc sao chép virut ARN bị ức chế in vivo. Theo một số phương án, virut ARN mà việc sao chép nó bị ức chế là virut ARN nhạy dương, sợi đơn. Theo một số phương án này, virut ARN mà sự sao chép của nó bị ức chế là virut họ Flaviviridae. Theo một số phương án này, virut ARN mà sự sao chép của nó bị ức chế là HCV.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế ARN polymeraza của HCV. Phương pháp này bao gồm cho polymeraza tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế. Theo một số phương án, hoạt tính

của ARN polymeraza của HCV sẽ được ức chế in vitro. Theo phương án khác, hoạt tính của ARN polymeraza của HCV được ức chế in vivo.

Thuật ngữ "ức chế" nghĩa là làm giảm mức sao chép virut ARN/hoạt tính của HCV polymeraza in vitro hoặc in vivo. Ví dụ, nếu hợp chất/muối theo sáng chế làm giảm mức sao chép virut ARN ít nhất 10% so với mức sao chép virut ARN trước khi virut được tiếp xúc với hợp chất/muối, thì hợp chất/muối ức chế sự sao chép virut ARN. Theo một số phương án, hợp chất/muối có thể ức chế sự sao chép virut ARN ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc ít nhất khoảng 95%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế ARN polymeraza của HCV. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị bệnh viêm gan C ở động vật cần sự điều trị này. Phương pháp này bao gồm việc dùng cho động vật một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế, và tùy ý, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất và/hoặc muối được dùng cho động vật. Thuật ngữ "điều trị" nghĩa là làm thuyên giảm, ức chế, triệt tiêu, ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc làm chậm lại điểm khởi phát của bệnh đang được điều trị. Cần lưu ý rằng, thuật ngữ "điều trị" bao hàm cả việc dùng hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế cho bệnh nhân âm tính với HCV, bệnh nhân này là ứng viên cho việc cấy ghép cơ quan. Phương pháp điều trị là đặc biệt thích hợp để sử dụng cho người, nhưng có thể được sử dụng cho động vật khác, đặc biệt là động vật có vú. "Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu" là lượng mà đạt được mục đích điều trị tình trạng mục tiêu.

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm liệu pháp điều trị kết hợp, trong đó hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế được dùng đồng thời với một hợp chất thứ hai (thậm chí hợp chất thứ ba, thứ tư, v.v..), như, ví dụ, chất điều trị khác được sử dụng để điều trị bệnh viêm gan C (ví dụ, interferon hoặc hỗn hợp interferon/ribavirin, hoặc chất ức chế HCV như, ví dụ, chất ức chế HCV polymeraza hoặc chất ức chế HCV proteaza). Hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế còn có thể được đồng sử dụng

với các chất điều trị khác không phải là các chất điều trị được sử dụng để điều trị bệnh viêm gan C (ví dụ, chất chống HIV). Trong các phương án đồng sử dụng này, hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế và hợp chất thứ hai, ví dụ các chất điều trị, có thể được sử dụng theo cách gần như đồng thời (ví dụ, hoặc trong vòng khoảng 5 phút cho mỗi chất khác), theo cách liên tục, hoặc cả hai cách. Cũng được bao hàm, liệu pháp hỗn hợp này có thể bao gồm việc dùng một chất điều trị nhiều lần giữa các lần sử dụng các chất khác. Khoảng thời gian giữa việc dùng chất điều trị này có thể nằm trong khoảng từ vài giây (hoặc ít hơn) đến nhiều giờ hoặc nhiều ngày, và tùy thuộc vào, ví dụ, đặc tính của mỗi dược phẩm và hoạt chất (ví dụ, độ hiệu nghiệm, độ tan, độ sinh khả dụng, chu kỳ bán rã và profin động học), cũng như tình trạng bệnh của bệnh nhân. Hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế và hợp chất thứ hai, ví dụ chất điều trị cũng có thể được sử dụng trong một dược phẩm duy nhất.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế, và, tùy ý một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung để bào chế thuốc. Theo một số phương án, thuốc là để đồng sử dụng với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

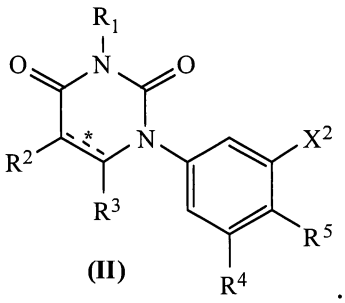
Theo một số phương án, thuốc là để ức chế việc sao chép virut ARN.

Theo một số phương án, thuốc là để điều trị bệnh viêm gan C.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế, và, tùy ý một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, để sử dụng làm thuốc. Theo một số phương án, thuốc là để ức chế việc sao chép virut ARN. Theo phương án khác, thuốc là để điều trị bệnh viêm gan C.

K. Hợp chất trung gian

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến chất trung gian, hợp chất này tương ứng với cấu trúc có công thức II, chất này có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức I (và muối của nó)(mặc dù một số chất trung gian cũng có thể được sử dụng, giống như hợp chất có công thức I, làm chất ức chế HCV, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định khả năng của hợp chất có công thức II bằng cách sử dụng, ví dụ, các phương pháp được mô tả dưới đây):



(II)

Trong công thức II:

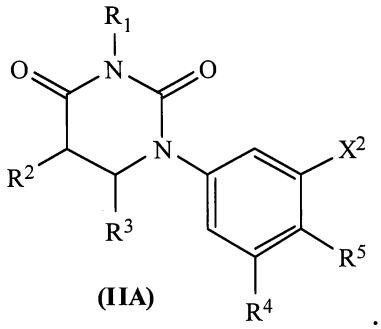
-*-, R^1, R^2, R^3, R^4, và R^5 là như được mô tả trên đây đối với hợp chất có công thức I; và

X^2 là halo.

Các phương án khác nhau của -*-, R^1, R^2, R^3, R^4, và R^5 (cũng như hỗn hợp của chúng) được mô tả trên đây áp dụng cho hợp chất có công thức II. Như đối với X^2, theo một số phương án, X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo. Theo phương án khác, X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo và bromo. Theo phương án khác nữa, X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo và iodo. Theo phương án khác nữa, X^2 được chọn từ nhóm bao gồm iodo và bromo. Theo phương án khác nữa, X^2 là flo. Theo phương án khác nữa, X^2 là clo. Theo phương án khác nữa, X^2 là bromo. Và theo phương án khác nữa, X^2 là iodo.

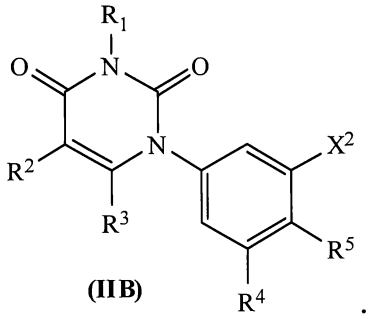
Các phương án khác nhau của -*-, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, và X^2 được mô tả trên đây có thể được kết hợp để tạo thành các phương án khác nhau của hợp chất có công thức II, và tất cả các phương án của hợp chất có công thức II vừa được tạo thành cũng thuộc phạm vi của đơn sáng chế. Một số phương án làm ví dụ của hợp chất (và muối của nó) có công thức II là được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức II có cấu trúc theo công thức IIA:



(IIA)

Theo phương án khác, hợp chất có công thức II có cấu trúc theo công thức IIB:



(IIB)

Theo một số phương án của hợp chất có công thức II:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và nhóm bảo vệ nitơ;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(b) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyloxy, và halo; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức II:

 là liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 là hydro;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo;

R^3 là hydro;

R^4 là tert-butyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, và metoxy; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm bromo và iodo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức II:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^4 là tert-butyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức II:

 là liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 là hydro;

R^2 là hydro;

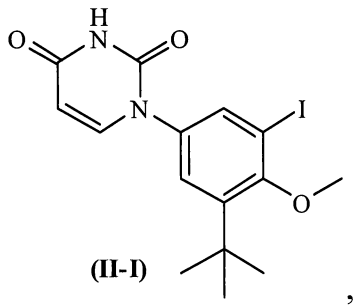
R^3 là hydro;

R^4 là tert-butyl;

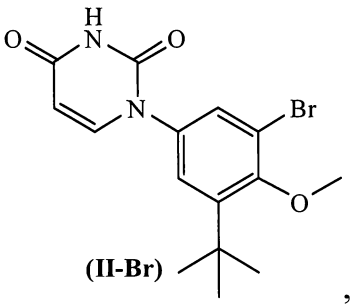
R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

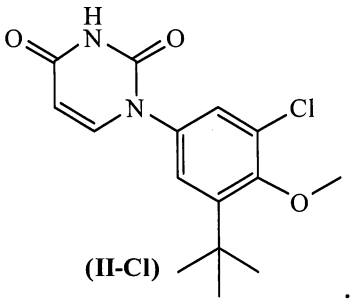
Theo một số phương án, hợp chất có công thức II được chọn từ nhóm bao gồm



(II-I),



(II-Br), và

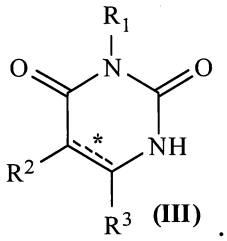


(II-Cl).

Phần mô tả dưới đây mô tả phương pháp điều chế hợp chất trung gian có công thức II (và muối của nó).

L. Hợp chất ban đầu

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất ban đầu có cấu trúc tương ứng với công thức III, chất này có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức II và I (và muối của nó):



(III).

Trong công thức III, -*-, R^1, R^2, và R^3 là như được mô tả trên đây đối với hợp chất có công thức I và II. Các phương án khác nhau của -*-, R^1, R^2, và R^3 (cũng như hỗn hợp của chúng) được mô tả trên đây áp dụng cho hợp chất có công thức III. Các phương án khác nhau của -*-, R^1, R^2, và R^3 được mô tả trên đây có thể được kết hợp để tạo thành các phương án khác nhau của hợp chất có công thức III, và tất cả các phương án của hợp chất có công thức III vừa được tạo thành cũng thuộc phạm vi của đơn sáng chế. Một số phương án làm ví dụ của hợp chất (và muối của nó) có công thức III là được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức III:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và nhóm bảo vệ nitơ;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức III:

$\overset{*}{=}$ là liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halo; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức III:

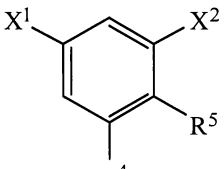
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức III là uraxil.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất ban đầu có cấu trúc tương ứng với công thức IV, chất này có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức II và I (và muối của nó):



(IV)

Trong công thức IV:

R^4, R^5, và X^2 là như được mô tả trên đây đối với hợp chất có công thức I và II; và

X^1 là halo.

Các phương án khác nhau của R^4, R^5, và X^2 (cũng như hỗn hợp của chúng) được mô tả trên đây áp dụng cho hợp chất có công thức IV. Đối với X^1, theo một số phương án, X^1 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo. Theo phương án khác, X^1 được chọn từ nhóm bao gồm clo và bromo. Theo phương án khác nữa, X^1

được chọn từ nhóm bao gồm clo và iodo. Theo phương án khác nữa, X^1 được chọn từ nhóm bao gồm iodo và bromo. Theo phương án khác nữa, X^1 là flo. Theo phương án khác nữa, X^1 là clo. Theo phương án khác nữa, X^1 là bromo. Và theo phương án khác nữa, X^1 là iodo. Đối với X^1 và X^2, theo một số phương án, X^1 và X^2 là giống nhau.

Các phương án khác nhau của R^4, R^5, X^1, và X^2 được mô tả trên đây có thể được kết hợp để tạo thành các phương án khác nhau của hợp chất có công thức IV, và tất cả các phương án của hợp chất có công thức III vừa được tạo thành cũng thuộc phạm vi của đơn sáng chế. Một số phương án làm ví dụ của hợp chất (và muối của nó) có công thức IV là được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức IV:

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(a) C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(b) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, và alkylsulfonylamino;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, và alkyloxy;

X^1 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức IV:

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm tert-butyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, và metoxy;

X^1 được chọn từ nhóm bao gồm bromo và iodo; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm bromo và iodo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức IV:

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm tert-butyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy;

X^1 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức IV:

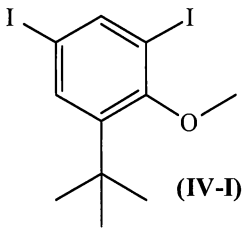
R^4 là tert-butyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy;

X^1 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo; và

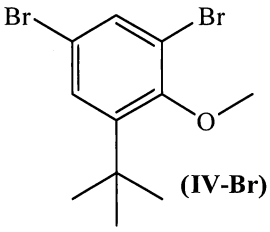
X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IV được chọn từ nhóm bao gồm:



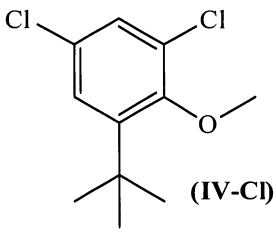
(IV-I)

,



(IV-Br)

,



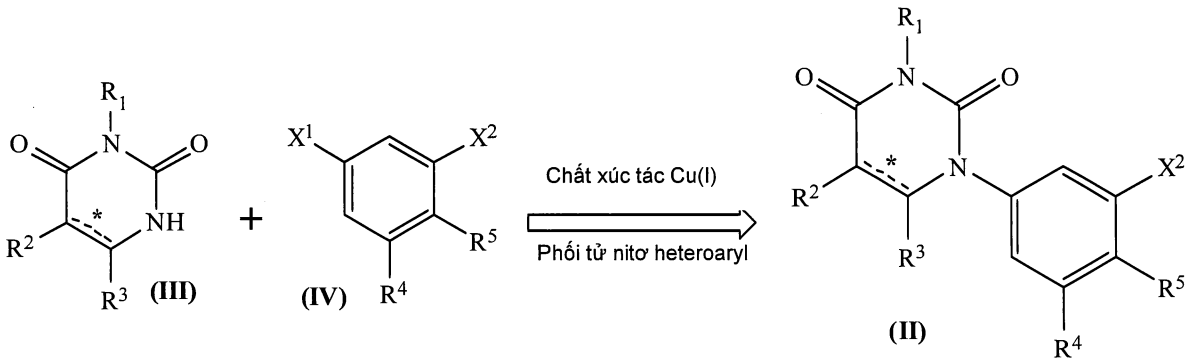
(IV-Cl)

, và .

Phần mô tả dưới đây đưa ra hướng dẫn để điều chế hợp chất ban đầu có công thức IV (và muối của nó).

L. Phương pháp điều chế

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức II. Quy trình này bao gồm bước cho ợp chất có công thức III phản ứng với hợp chất có công thức IV với sự có mặt của (i) chất xúc tác muối đồng (I) và (ii) phối tử nitơ heteroaryl:



Trong quy trình trên, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, và X^2 là như được mô tả trên đây.

Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng, quy trình này thường dẫn đến việc thế hydro N1 của hợp chất dẫn xuất uraxil có công thức III sẽ tạo ra hợp chất trung gian II. Nếu X^2 trong hợp chất trung gian II là clo, bromo, hoặc iodo, thì hợp chất có công thức II là thích hợp cho phản ứng tiếp theo (ví dụ, phản ứng kết hợp Suzuki với axit boronic hoặc este boronat thích hợp) để tạo ra hợp chất có công thức I. Nói cách khác, nếu X^2 trong hợp chất trung gian II là clo, bromo, hoặc iodo, thì quy trình trên là thích hợp để điều chế hợp chất có công thức I.

Theo một số phương án, hợp chất III là uraxil, và hợp chất IV tương ứng về mặt cấu trúc với hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất IV-I, IV-Br, và IV-Cl, với hợp chất IV-I và IV-Br thường dẫn đến hiệu suất tốt nhất so với hợp chất IV-Cl.

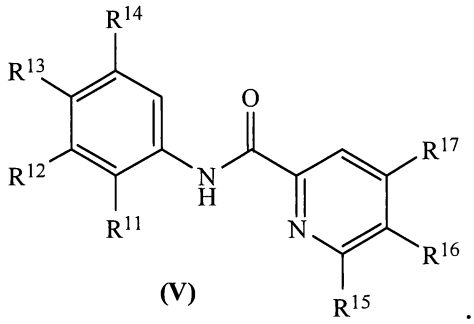
Chất xúc tác Cu(I) thích hợp bao gồm, ví dụ, CuI, CuBr, CuCl, Cu_2O, và $CH_3C(O)OCu$. Theo một số phương án, chất xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm CuI và CuBr. Theo một số phương án này, chất xúc tác là CuI. Theo các phương án khác này, chất xúc tác là CuBr.

Theo một số phương án, quy trình được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Theo một số phương án này, bazơ là bazơ vô cơ. Bazơ vô cơ thích hợp bao gồm, ví dụ, muối kali, natri, và xesi (ví dụ, K_2CO_3, K_3PO_4, Cs_2CO_3, Na_2CO_3). Theo một số phương án, bazơ được chọn từ nhóm bao gồm muối kali và xesi. Theo một số phương án này, muối được chọn từ nhóm bao gồm K_3PO_4 và Cs_2CO_3. Theo một số phương án, bazơ bao gồm muối kali. Theo một số phương án này, muối kali là K_2CO_3. Theo các phương án khác này, muối kali là K_3PO_4. Theo một số phương án, bazơ bao gồm muối xesi. Theo một số phương án này, muối kali là Cs_2CO_3.

Thông thường, quy trình được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Dung môi thích hợp bao gồm, ví dụ, dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), và axetonitril (MeCN). Theo một số phương án, dung môi là DMSO.

Thông thường, quy trình được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 130°C.

Theo một số phương án, phối tử nitơ heteroaryl bao gồm 8-hydroxyquinolin. Theo phương án khác, phối tử bao gồm 2-(2-pyridyl)-benzimidazol. Theo phương án khác nữa, phối tử bao gồm hợp chất picolinamit có cấu trúc tương ứng với công thức V:



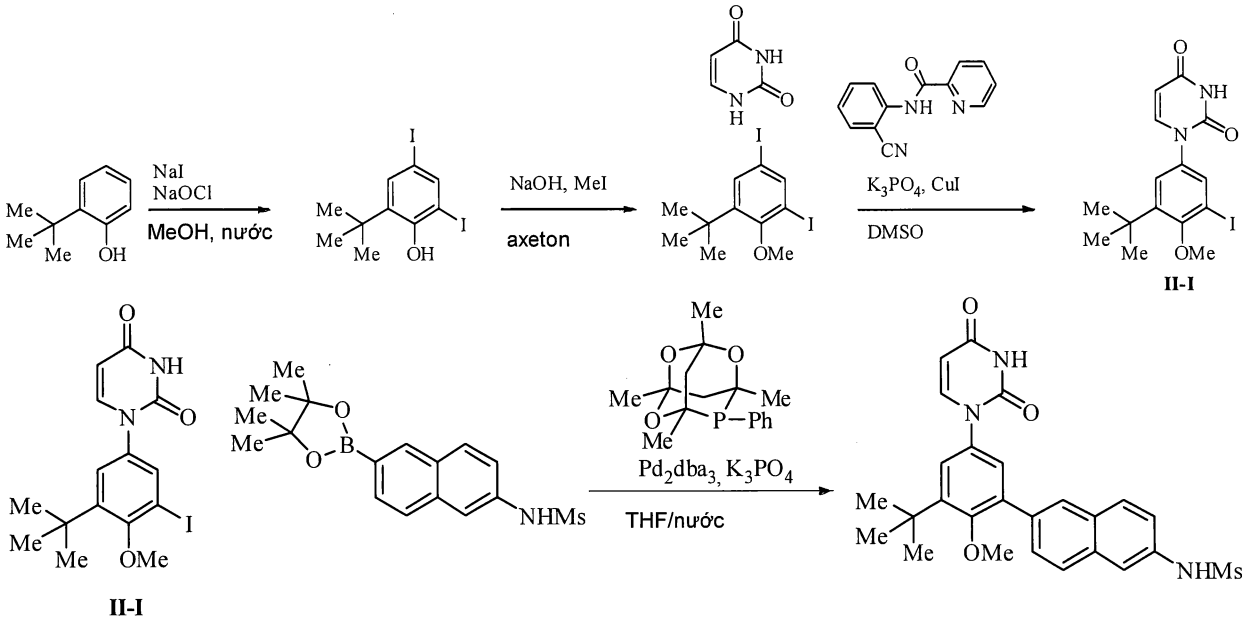
(V)

Trong công thức V, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4}-perfloalkyl, C_{1-4}-alkyloxy, C_{1-4}-haloalkyl, clo, hoặc xyano. Theo một số phương án, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, metoxy, triflometyl, clo, và xyano. Theo một số phương án, phối tử có công thức V bao gồm N-(4-xyanophenyl)picolinamit. Theo phương án khác, phối tử có công thức V bao gồm N-(2-xyanophenyl)picolinamit.

Theo một số phương án, quy trình này bao gồm bước (a) điều chế hợp chất có công thức IV; và (b) cho hợp chất có công thức III phản ứng với hợp chất có công thức IV với sự có mặt của (i) chất xúc tác muối đồng (I) và (ii) phối tử nitơ heteroaryl, tùy ý với sự có mặt của bazơ vô cơ.

Hợp chất có công thức IV-I có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, chuyển hóa 2-tert-butylphenol thành 2-tert-butyl-4,6-diiodophenol (ví dụ, bằng cách cho nó phản ứng với NaI và NaOCl), và tiếp theo chuyển hóa 2-tert-butyl-4,6-diiodophenol thành

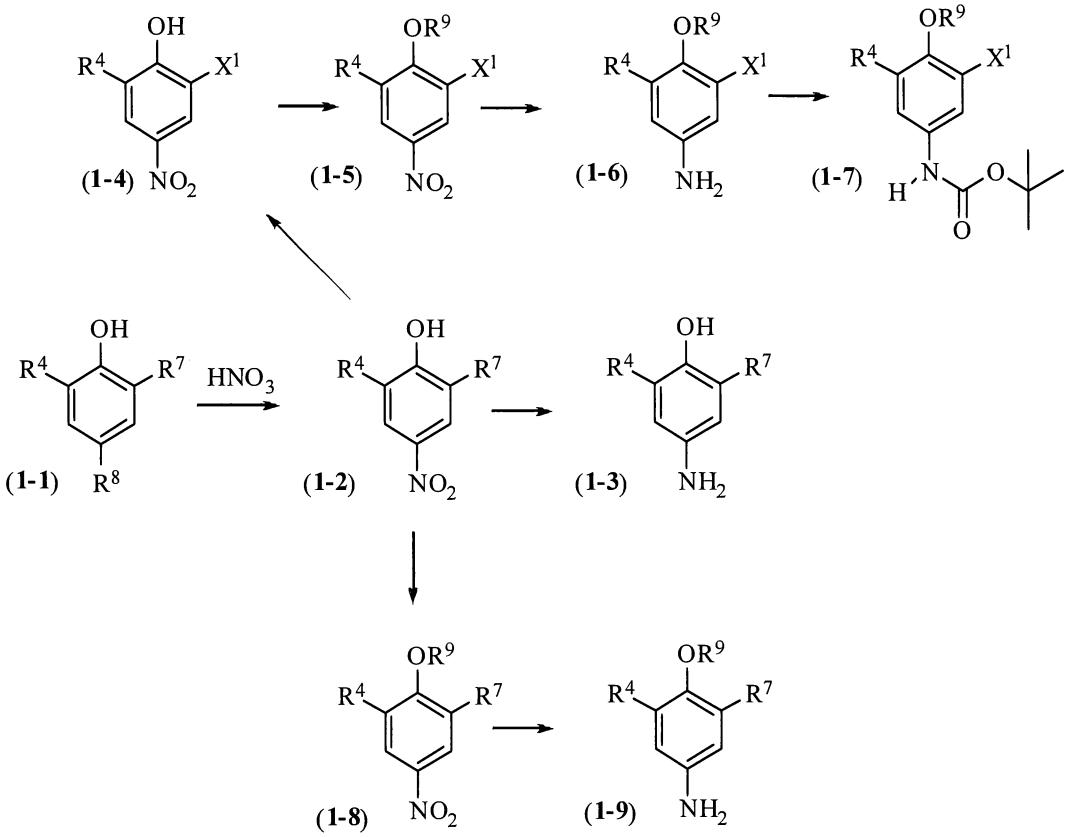
1-tert-butyl-3,5-diiodo-2-metoxybenzen (ví dụ, bằng cách xử lý nó bằng CH_3I với sự có mặt của bazơ, như, ví dụ, NaOH).



Hợp chất có công thức IV-Br có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, chuyển hóa 2-tert-butylphenol thành 2,4-dibromo-6-tert-butylphenol (ví dụ, bằng cách cho nó phản ứng với 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazo-lidin-2,4-dion), và tiếp đó chuyển hóa hợp chất 2,4-dibromo-6-tert-butylphenol thành 1,5-dibromo-3-tert-butyl-2-metoxybenzen (ví dụ, bằng cách xử lý nó bằng CH_3I với sự có mặt của KOtBu).

Phần mô tả chi tiết hơn về phương pháp điều chế hợp chất có công thức I và II (và muối của nó) được mô tả trong phần thảo luận chung và/hoặc các ví dụ tổng hợp cụ thể dưới đây. Trong phần mô tả dưới đây, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L, R^A, R^B, R^C, R^D, R^6, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, R^K, X^1, và X^2 có nghĩa như được mô tả trên đây, trừ khi có quy định khác.

Sơ đồ 1



Hợp chất (1-1), trong đó R^7 là, ví dụ, hydro hoặc -CO_2Me, và R^8 là, ví dụ, hydro hoặc t-butyl, có thể được xử lý bằng axit nitric trong dung môi như, ví dụ, axit axetic hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 35°C trong khoảng 1 đến khoảng 5 giờ để tạo ra hợp chất (1-2). Hợp chất (1-2) tiếp đó có thể được khử bằng cách sử dụng các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết để tạo ra anilin tương ứng (1-3). Các điều kiện thông thường cho bước khử này bao gồm sử dụng hydro ở áp suất nằm trong khoảng từ 1 đến 5 atmosphe (10^5Pa-5.10^5Pa) với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, paladi hoặc platin trên than trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran, etyl axetat, etanol, hoặc hexan ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 12 giờ. Tùy thuộc vào các nhóm chức có mặt, quy trình khử khác có thể là thích hợp hơn như, ví dụ, bằng cách sử dụng bột sắt với sự có mặt của một axit yếu như, ví dụ, amoni clorua hoặc axit clohydric loãng ở nhiệt độ hồi lưu trong hỗn hợp gồm dung môi chứa, ví dụ, metanol, nước, và/hoặc tetrahydrofuran trong khoảng từ 1 đến 12 giờ. Các điều kiện khử khác bao gồm sử dụng natri bohydrua trong hỗn hợp dung môi như, ví dụ, nước và

tetrahydrofuran. Các điều kiện khử khác nữa bao gồm sử dụng thiếc (II) clorua với sự có mặt của axit clohydric trong các dung môi này như, ví dụ, nước và metanol hoặc hỗn hợp của chúng.

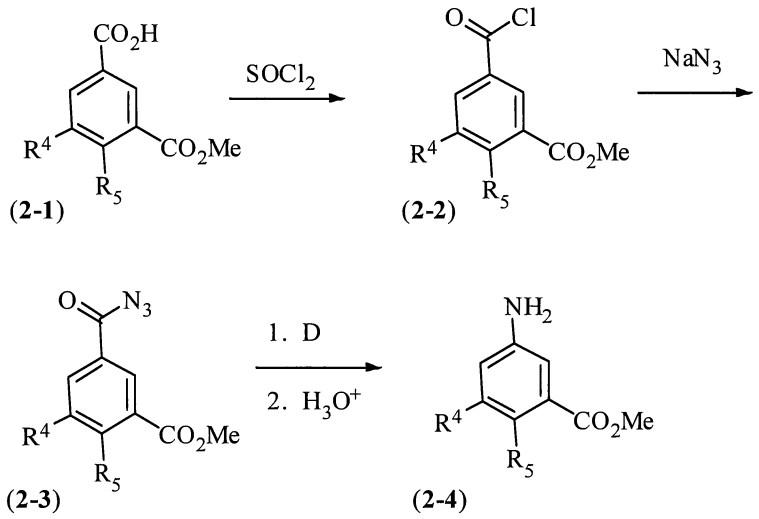
Hợp chất (1-2) có thể được biến đổi trước khi khử. Ví dụ, việc xử lý hợp chất (1-2), trong đó R^7 là hydro, bằng iot monoclorua trong hỗn hợp gồm metanol và nước ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 24 giờ sẽ tạo ra hợp chất (1-4), trong đó X^1 là iot. Theo cách khác, hợp chất (1-2) có thể được xử lý bằng pyridin hydrobromua perbromua trong dung môi như, ví dụ, axit axetic ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 đến 16 giờ để tạo ra hợp chất (1-4), trong đó X^1 là brom. Việc biến đổi có thể được thực hiện ở nhóm phenol trong hợp chất (1-4). Ví dụ, nhóm phenol có thể được alkyl hóa bằng alkyl halogenua (ví dụ, metyl iodua), alkyl sulfat (ví dụ, metyl sulfat), alkenyl halogenua (ví dụ, allyl bromua), alkynyl halogenua (ví dụ, propargyl bromua) với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, kali cacbonat trong axeton, natri hydrua trong dimetylformamit, hoặc kali t-butoxit trong tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 35°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ để tạo ra hợp chất (1-5), trong đó R^9 là, ví dụ, alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl. Theo cách khác, bước alkyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng như (trimetylsilyl) diazometan trong dung môi như, ví dụ, metanol hoặc t-butyl metyl ete, hoặc hỗn hợp của chúng trong ống đậy kín ở hoặc gần nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 8 đến 24 giờ. Hợp chất (1-5) có thể được khử tiếp thành hợp chất (1-6) bằng cách sử dụng các điều kiện bột sắt hoặc thiếc (II) clorua như được mô tả trên đây. Quy trình khử khác sử dụng bước hydro hóa ở áp suất khoảng 1 atmosphe (10^5Pa) bằng chất xúc tác như 5% platin trên cacbon được sulfua hóa trong dung môi như metanol. Việc bảo vệ anilin tạo thành của hợp chất (1-6) bằng, ví dụ, t-butyl carbamat có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran hoặc dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 65°C trong khoảng từ 1 đến 8 giờ sẽ tạo ra hợp chất (1-7).

Việc biến đổi còn có thể xảy ra ở nhóm phenol trong hợp chất (1-2). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể alkyl hóa nhóm phenol của hợp chất (1-2) bằng cách sử dụng, ví dụ, các điều kiện như được mô tả trên đây để thu

được hợp chất (1-8). Hợp chất (1-8) được chuyển hóa thành hợp chất (1-9) bằng cách sử dụng, ví dụ, một hoặc nhiều điều kiện khử thích hợp như được mô tả trên đây.

Cách biến đổi khác nhóm phenol trong hợp chất (1-2) là sulfonylation để tạo ra hợp chất (1-8), trong đó R^9 là alkylsulfonyl, carboxyclylsulfonyl, hoặc haloalkylsulfonyl. Hợp chất này có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (1-2) tiếp xúc với sulfonyl clorua như, ví dụ, metansulfonyl clorua, xyclohexanulfonyl clorua, benzensulfonyl clorua, hoặc 3-clopropan sulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, trietylamin, diisopropyletylamin, hoặc pyridin trong dung môi như, ví dụ, diclometan ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này tiếp đó có thể chuyển hóa hợp chất (1-8) thành hợp chất (1-9) bằng cách các điều kiện khử thích hợp.

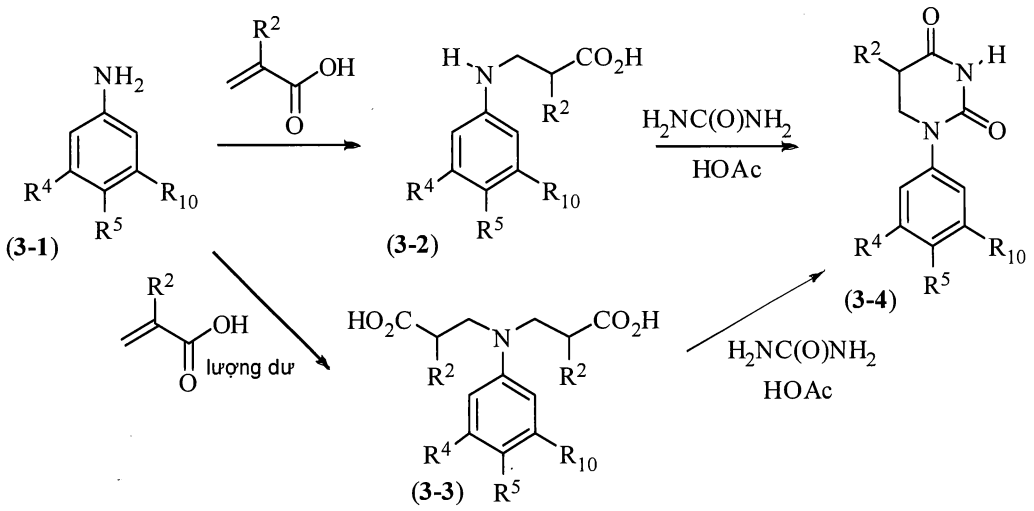
Sơ đồ 2



Anilin (2-4) có thể được điều chế bằng cách sử dụng phản ứng chuyển vị Curtius. Cho đến cuối quá trình này, hợp chất (2-1), trong đó R^4 không phải là amino, có thể được xử lý trong thionyl clorua đang hồi lưu bằng một lượng xúc tác dimetylformamit trong khoảng từ 1 đến 4 giờ để thu được clorua axit (2-2). Xử lý bằng thionyl clorua ở nhiệt độ hồi lưu trong dung môi như, ví dụ, cloroform hoặc toluen cũng sẽ thu được hợp chất (2-2). Hợp chất (2-2) có thể được cho phản ứng với dung dịch nước chứa natri azit trong dung môi như, ví dụ, axeton trong khoảng từ 1 đến 8 giờ để tạo ra axyl azit (2-3). Tiếp đó, hợp chất (2-3) có thể cho tham gia phản ứng chuyển vị Curtius trong dung môi đang hồi lưu như dioxan hoặc toluen. Isoxyanat

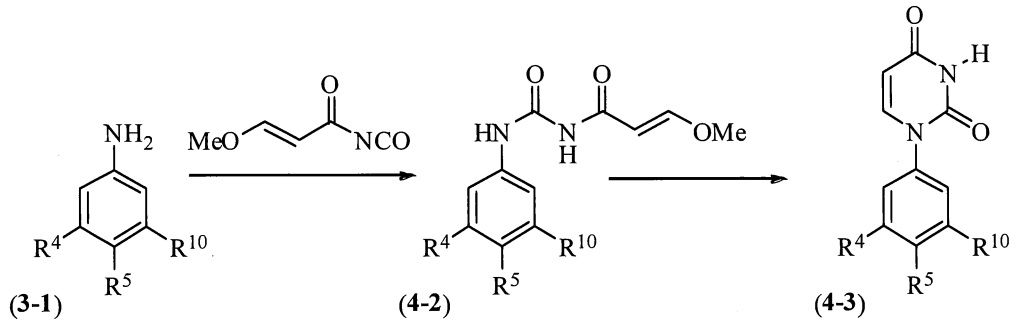
trung gian được thủy phân bằng axit trong nước như axit clohydric loãng trong dung môi như dimetoxyetan để tạo ra hợp chất (2-4).

Sơ đồ 3



Hợp chất (3-1), trong đó R^{10} là, ví dụ, hydro, brom, iot, hoặc -CO_2Me, có thể được xử lý bằng axit acrylic nguyên chất ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong dung môi như, ví dụ, toluen và được đun nóng hồi lưu trong thời gian nằm trong khoảng từ 15 đến khoảng 48 giờ để thu được hợp chất (3-2). Nếu một lượng dư axit acrylic được sử dụng, hợp chất (3-3) được tạo ra. Hợp chất (3-2) hoặc (3-3) có thể được xử lý bằng ure trong dung môi như, ví dụ, axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến khoảng 120°C trong khoảng 2 đến khoảng 48 giờ để thu được hợp chất (3-4).

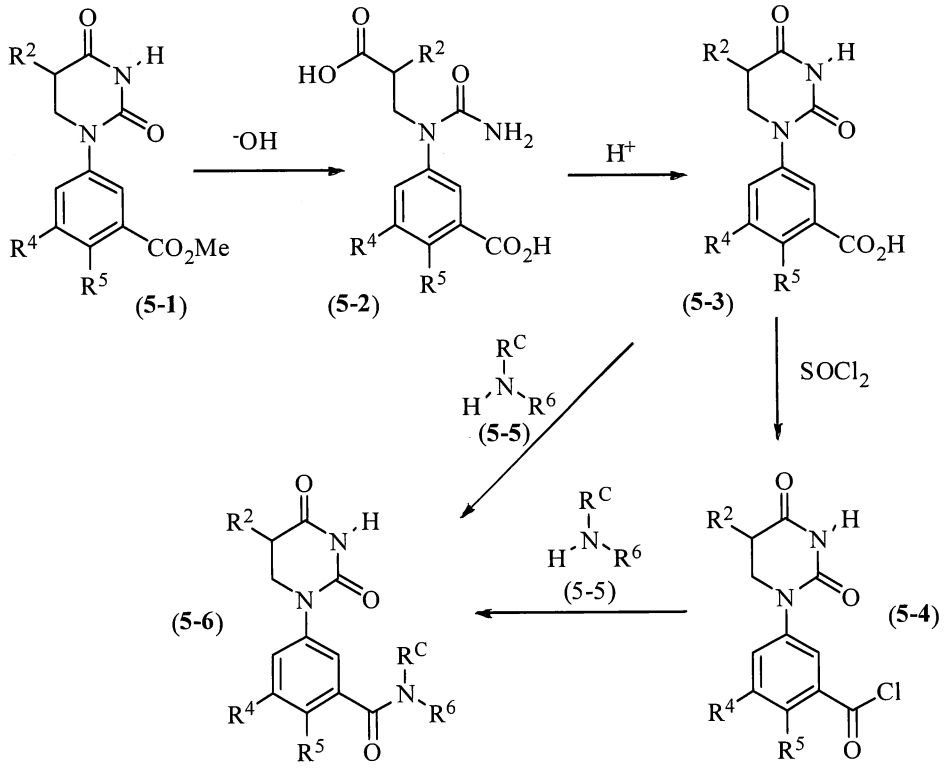
Sơ đồ 4



Hợp chất (4-2) có thể được điều chế từ hợp chất (3-1) được hòa tan trong dung môi như, ví dụ, dimetylformamit hoặc dimetylaxetamit bằng cách thêm dung dịch benzen chứa (E)-3-metoxyacryloyl isoxyanat (được điều chế như được mô tả trong tài liệu Santana, L.; et al. J. Heteroxyclic Chem. 1999, 36, 293-295,) ở nhiệt độ nằm trong

khoảng từ -40 đến -15°C trong môi trường trơ và tiếp đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 30 phút đến 4 giờ. Hợp chất (4-2) có thể được xử lý bằng axit như, ví dụ, axit sulfuric trong hỗn hợp gồm nước và etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 110°C trong khoảng từ 1 đến 8 giờ để thu được hợp chất (4-3). Theo cách khác, hợp chất (4-2) có thể được đóng vòng thành uraxil (4-3) trong các điều kiện bazơ như được mô tả trong tài liệu Ueno, Y.; et al. J. Org. Chem. 70:7925-7935 (2005).

Sơ đồ 5



Hợp chất (5-1) có thể được thủy phân bằng bazơ như, ví dụ, natri hydroxit, lithi hydroxit, hoặc kali hydroxit trong dung môi như, ví dụ, metanol, etanol, hoặc tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành có thể được khuấy trong thời gian nằm trong khoảng từ 6 đến 48 giờ ở nhiệt độ môi trường. Axit hóa bằng dung dịch axit trong nước loãng sẽ tạo ra hợp chất (5-2), trong đó este đã được thủy phân và vòng tetrahyrdopyrimidin được mở ra.

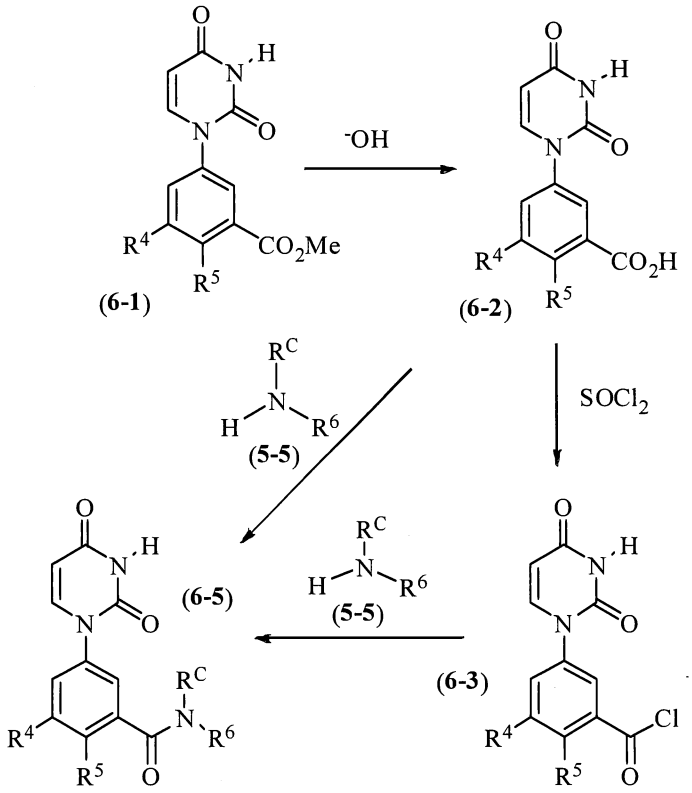
Bước đóng vòng hợp chất (5-2) thành hợp chất (5-3) có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng axit mạnh như, ví dụ, axit clohydric đặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 120°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 3 giờ. Hợp chất (5-

3) có thể được xử lý trong thionyl clorua đang hồi lưu, có hoặc không có một lượng xúc tác dimetylformamit, trong khoảng từ 1 đến 4 giờ để thu được clorua axit (5-4). Xử lý bằng thionyl clorua ở nhiệt độ hồi lưu trong dung môi như, ví dụ, cloroform hoặc toluen cũng sẽ thu được hợp chất (5-4).

Hợp chất (5-4) có thể được xử lý bằng amin hoặc muối tương ứng (5-5) trong dung môi như, ví dụ, dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, hoặc diclometan tùy ý với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, pyridin, trietylamin, hoặc diisopropyletylamin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ hoặc gần nhiệt độ môi trường đến 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ để tạo ra hợp chất (5-6).

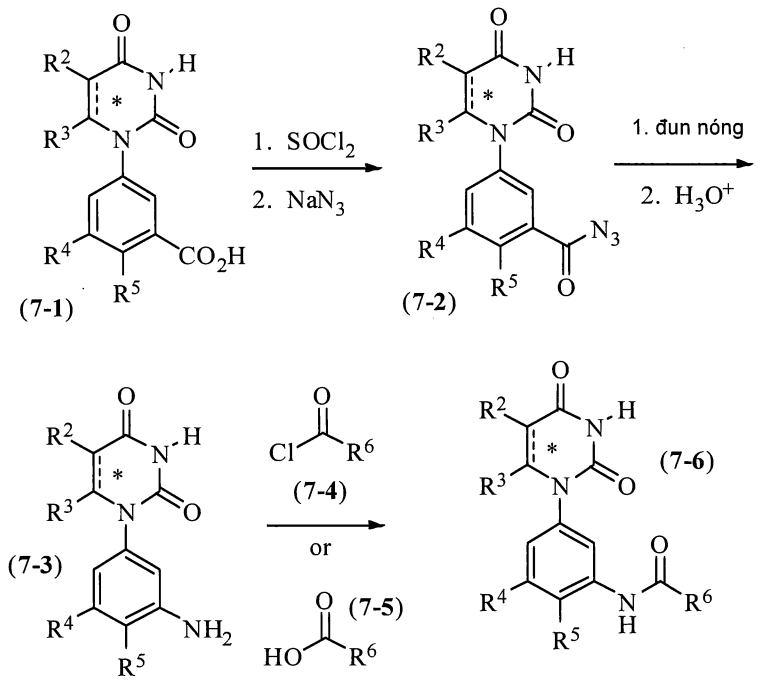
Theo cách khác, hợp chất (5-3) có thể được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất (5-6) bằng cách cho một lượng đương lượng mol amin (5-5) phản ứng với chất phản ứng kết hợp như, ví dụ, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua (BOPCl), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), hoặc O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU) cùng với chất phụ trợ phản ứng kết hợp như, ví dụ, 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT) hoặc 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBT) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như, ví dụ, N-metyl morpholin, diisopropyletylamin trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran, N,N-dimetylaxetamit, N,N-dimetylformamit, pyridin, và cloform. Phản ứng thông thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 65°C hoặc có thể được thực hiện trong thiết bị phản ứng là lò vi sóng để làm thuận lợi cho các điều kiện kết hợp.

Sơ đồ 6



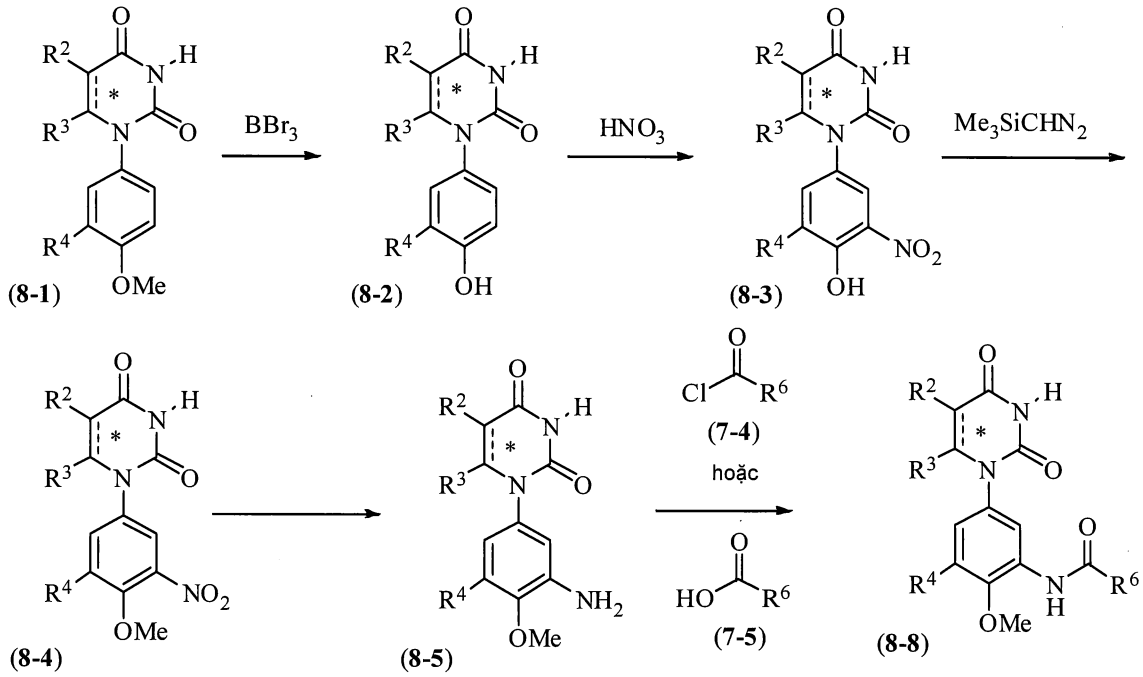
Hợp chất (6-1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (6-5) bằng cách sử dụng các điều kiện chuyển hóa như được mô tả trong Sơ đồ 5 trên đây.

Sơ đồ 7



Hợp chất (7-1) có thể được chuyển hóa thành axyl azit (7-2) theo quy trình hai bước. Trước hết, hợp chất (7-1) có thể được xử lý trong thionyl clorua đang hồi lưu có hoặc không có một lượng xúc tác dimetyl-formamit trong khoảng từ 1 đến khoảng 4 giờ để thu được clorua axit tương ứng. Xử lý bằng thionyl clorua ở nhiệt độ hồi lưu trong dung môi như, ví dụ, cloroform hoặc toluen cũng sẽ thu được clorua axit mong muốn. Clorua axit có thể được cho phản ứng với dung dịch nước chứa natri azit trong dung môi như, ví dụ, axeton trong khoảng từ 1 đến khoảng 8 giờ để tạo ra axyl azit (7-2). Hợp chất (7-2) tiếp đó có thể cho tham gia phản ứng chuyển vị Curtius trong dung môi đang hồi lưu như, ví dụ, dioxan hoặc toluen. Isoxyanat trung gian được thủy phân bằng dung dịch nước axit như, ví dụ, axit clohydric loãng trong dung môi như, ví dụ, dimetoxyetan để tạo ra hợp chất (7-3). Hợp chất (7-3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (7-6) bằng cách sử dụng clorua axit (7-4) hoặc axit carboxylic (7-5) và các điều kiện hình thành liên kết amit được mô tả trong Sơ đồ 5 và 6.

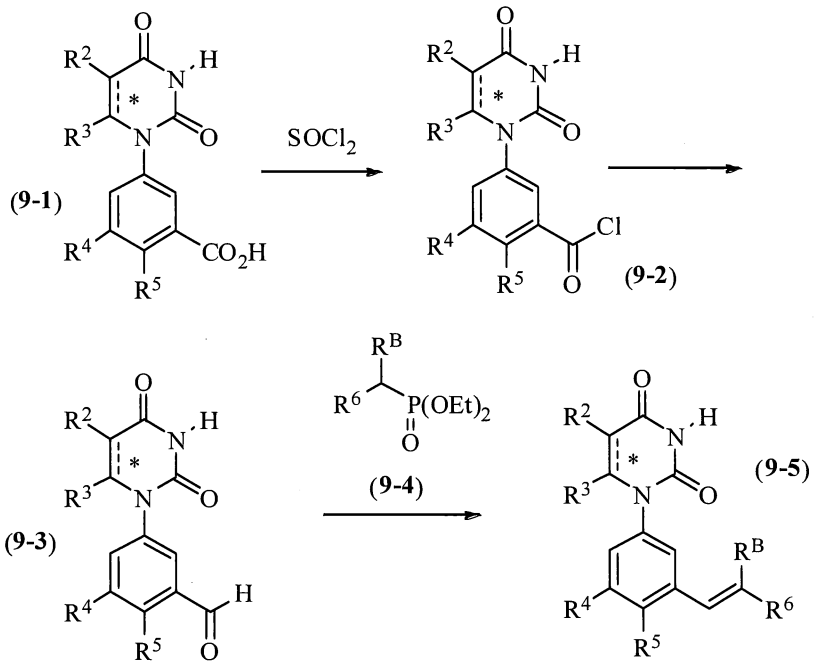
Sơ đồ 8



Hợp chất (8-1) có thể được hoạt hóa cho bước nitrat hóa bằng cách loại bỏ nhóm metyl bằng BBr_3 được thêm vào lúc ban đầu ở khoảng 0°C và tiếp đó được hồi lưu trong khoảng từ 10 đến khoảng 24 giờ trong dung môi như, ví dụ, diclometan để tạo ra hợp chất (8-2). Nhóm phenol (8-2) có thể được xử lý bằng axit nitric trong axit axetic trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ ở hoặc gần nhiệt độ môi

trường để thu được hợp chất (8-3). Hợp chất (8-3) tiếp đó được chuyển hóa thành metyl ete tương ứng (8-4) bằng cách xử lý bằng dung dịch chứa (trimetylsilyl)diazometan trong tetrahydrofuran trong dung môi như, ví dụ, metanol hoặc hỗn hợp gồm metanol và tetrahydrofuran ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 8 đến 24 giờ. Hợp chất (8-4) có thể được khử thành hợp chất (8-5) bằng cách sử dụng các điều kiện khử được mô tả trong Sơ đồ 1 và thích hợp với các nhóm chức có mặt. Hợp chất (8-5) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (8-8) bằng cách kết hợp với clorua axit (7-4) hoặc axit carboxylic (7-5) bằng cách sử dụng các điều kiện của sự hình thành liên kết amit được mô tả trong Sơ đồ 5 và 6.

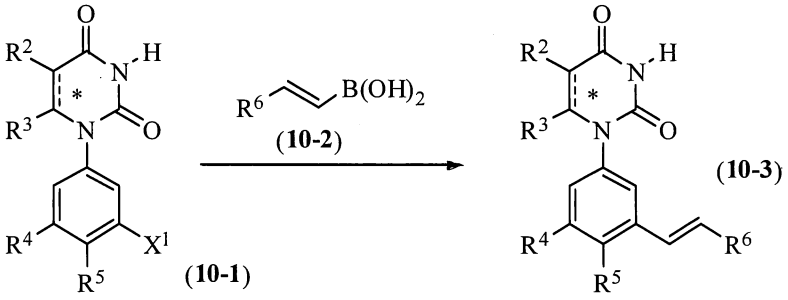
Sơ đồ 9



Hợp chất (9-1) có thể được xử lý trong thionyl clorua đang hồi lưu trong khoảng từ 1 đến 4 giờ để thu được clorua axit (9-2). Xử lý bằng thionyl clorua ở nhiệt độ hồi lưu trong dung môi như, ví dụ, cloroform hoặc toluen cũng sẽ thu được hợp chất (9-2). Hợp chất (2) được chuyển hóa thành aldehyt tương ứng (9-3) bằng cách khử bằng lithi tri-t-butoxy nhôm hydrua trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran ở khoảng -78°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ. Bước khử còn có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng indi clorua và tributyl thiếc hydrua với sự có mặt của triphenylphosphin trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40 đến khoảng 0°C. Hợp chất (9-3) có thể được xử lý bằng hợp chất

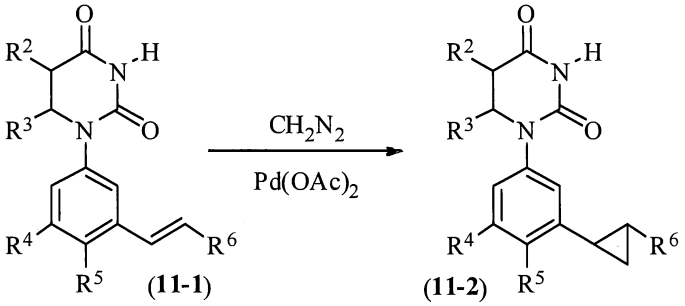
(9-4) với sự có mặt của bazơ như kali t-butoxit trong dung môi như diclometan ở hoặc gần nhiệt độ trong phòng trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ để tạo ra hợp chất (9-5).

Sơ đồ 10



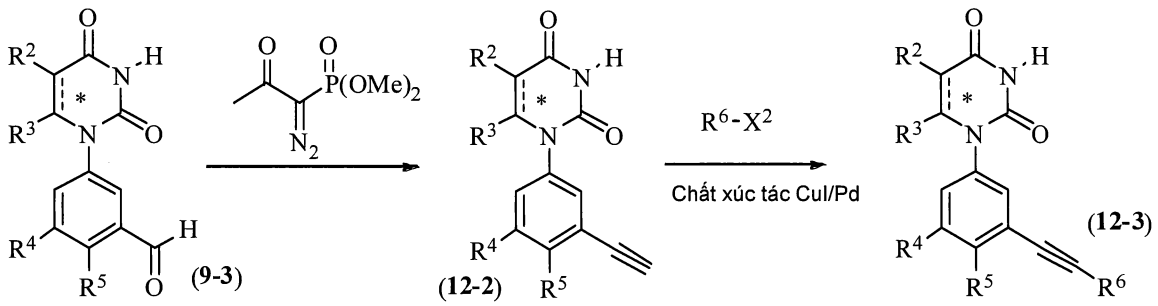
Hợp chất (10-1), trong đó X^1 là halo (ví dụ, brom, iot) có thể cho tham gia phản ứng Suzuki bằng axit vinyl boronic (10-2) để tạo ra hợp chất (10-3). Phản ứng này thường cần phải sử dụng bazơ và chất xúc tác. Ví dụ về các bazơ bao gồm, ví dụ, kali cacbonat, kali phosphat, kali t-butoxit, natri cacbonat, xesi cacbonat, và xesi florua. Ví dụ về chất xúc tác bao gồm, ví dụ, tris(dibenzylidinaxeton)dipaladi (0), paladi axetat, bis(triphenyl phosphin)paladi (II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclo[1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]paladi (II), hoặc sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi như, ví dụ, nước, dioxan, dimetoxyetan, dimetylformamit, toluen, etanol, tetrahydrofuran và chất tương tự khác hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ gia tăng.

Sơ đồ 11



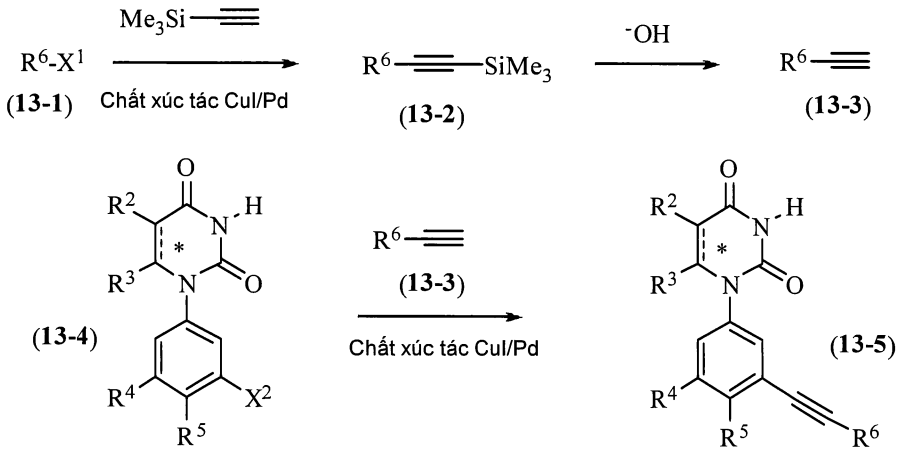
Hợp chất (11-1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (11-2) bằng cách xử lý bằng diazometan trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran với sự có mặt của paladi axetat ở hoặc gần nhiệt độ trong phòng trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 phút đến 4 giờ.

Sơ đồ 12



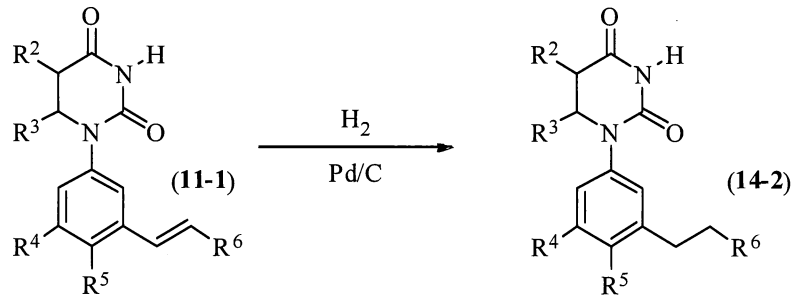
Hợp chất (9-3) có thể được xử lý bằng dimetyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonat (được điều chế như được mô tả trong tài liệu Ohira, S., Syn. Comm. 19:561-564 (1989)) với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat trong dung môi như, ví dụ, metanol trong khoảng từ 8 đến 24 giờ ở hoặc gần nhiệt độ trong phòng để thu được alkyn (12-2). Hợp chất (12-2) tiếp đó được xử lý bằng R^6-X^2, trong đó X^2 là iot, brom, hoặc -O-triflat, với sự có mặt của chất ức chế đồng (I) iodua, paladi, bazơ, và triphenylphosphin bổ sung tùy ý trong môi trường trơ để tạo ra hợp chất (12-3). Chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm, ví dụ, tris(dibenzylidinaxeton)paladi (0), paladi axetat, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua, hoặc tetrakis(triphenylphosphin)-paladi. Các bazơ, mà có thể được sử dụng, bao gồm, ví dụ, trietylamin, dietylamin, diisopropyletylamin, kali cacbonat tùy ý với sự có mặt của tetrabutylamoni bromua, và natri bicacbonat. Dung môi mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, axetonitril, dimetylformamit, nước, dioxan, và tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong khoảng từ 1 đến 48 giờ. Đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến khoảng 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong thời gian từ 5 đến 15 phút sẽ tạo ra hợp chất (12-3).

Sơ đồ 13



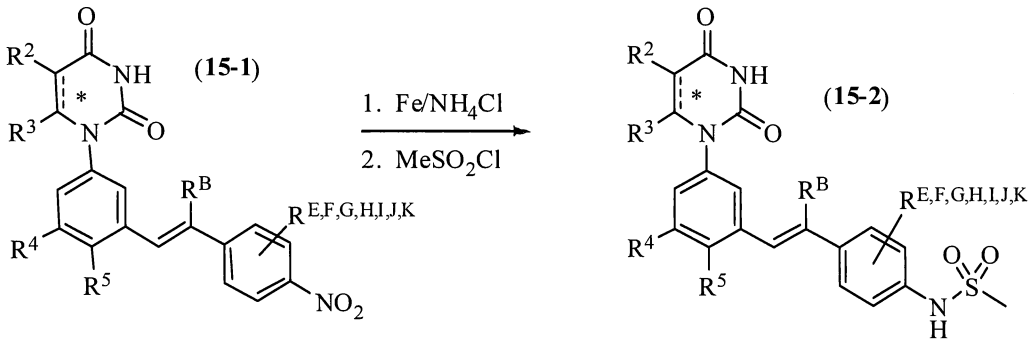
Hợp chất (13-1), trong đó X^1 là brom hoặc iot, có thể được phản ứng trong môi trường trơ với (trimetylsilyl)axetylen với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, paladi axetat/triphenylphosphin hoặc đồng iodua/bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua và bazơ như, ví dụ, trietylamin trong dung môi như, ví dụ, toluen hoặc axetonitril để tạo ra hợp chất (13-2). Hỗn hợp phản ứng có thể được đun nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 100°C tùy ý trong ống đậy kín trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 phút đến 48 giờ. Hợp chất (13-2) được chuyển hóa thành hợp chất (13-3) bằng cách xử lý bằng bazơ như, ví dụ, kali cacbonat hoặc natri hydroxit trong dung môi như, ví dụ, metanol ở nhiệt độ môi trường. Hợp chất (13-3) được cho phản ứng với hợp chất (13-4), trong đó X2 là brom hoặc iot, với sự có mặt của chất xúc tác đồng (I) iodua, paladi, bazơ, và tùy ý triphenylphosphin bổ sung trong môi trường trơ để tạo ra hợp chất (13-5). Chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm, ví dụ, tris(dibenzylidinaxeton)dipaladi (0), paladi axetat, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua, hoặc tetrakis(triphenylphosphin)paladi. Các bazơ, mà có thể được sử dụng, bao gồm, ví dụ trietylamin, dietylamin, diisopropyletylamin, kali cacbonat tùy ý với sự có mặt của tetrabutylamoni bromua, và natri bicacbonat. Dung môi mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, axetonitril, dimetylformamit, nước, dioxan, và tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong khoảng từ 15 phút đến 48 giờ. Đun nóng trong lò vi sóng ở khoảng 50°C đến khoảng 120°C trong thời gian từ 5 đến 15 phút là quy trình nhiệt độ khác để tạo ra hợp chất (13-5).

Sơ đồ 14



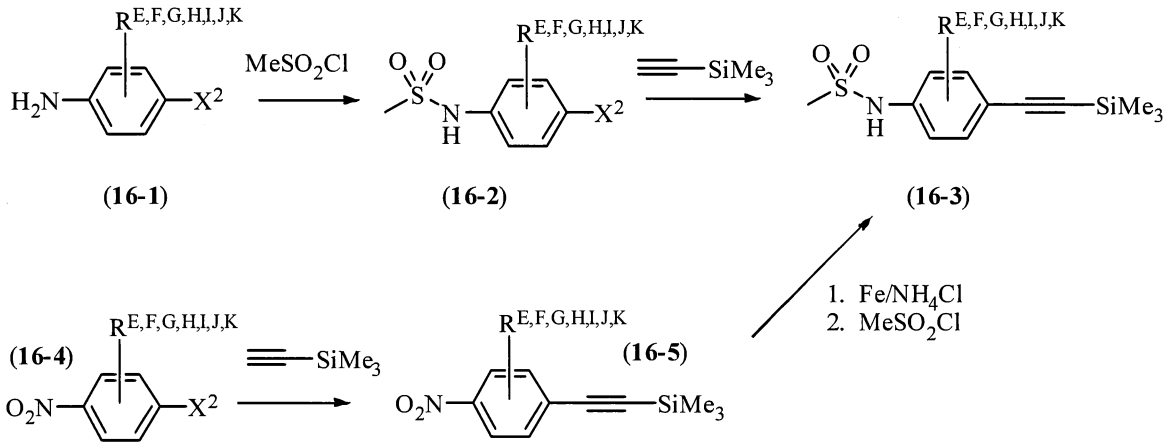
Hợp chất (11-1) được khử để thu được hợp chất (14-2). Các điều kiện thông thường cho bước khử này bao gồm sử dụng hydro ở áp suất nằm trong khoảng từ 1 đến 5 atmosphe (10^5Pa-5.10^5Pa) với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, paladi hoặc platin trên than trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran, etyl axetat, etanol, hoặc hexan ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 12 giờ.

Sơ đồ 15



Hợp chất (15-1) có thể được chuyển hóa trong quy trình hai bước thành hợp chất (15-2). Bước đầu tiên liên quan đến việc khử nhóm nitro thơm bằng bột sắt với sự có mặt của một axit yếu như, ví dụ, amoni clorua hoặc axit clohydric loãng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong hỗn hợp gồm dung môi chứa, ví dụ, metanol, nước, và tetrahydrofuran trong khoảng từ 1 đến khoảng 12 giờ. Bước thứ hai bao gồm việc cho anilin, được điều chế trong bước đầu tiên, tiếp xúc với metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như pyridin trong dung môi như diclometan ở hoặc gần nhiệt độ môi trường.

Sơ đồ 16

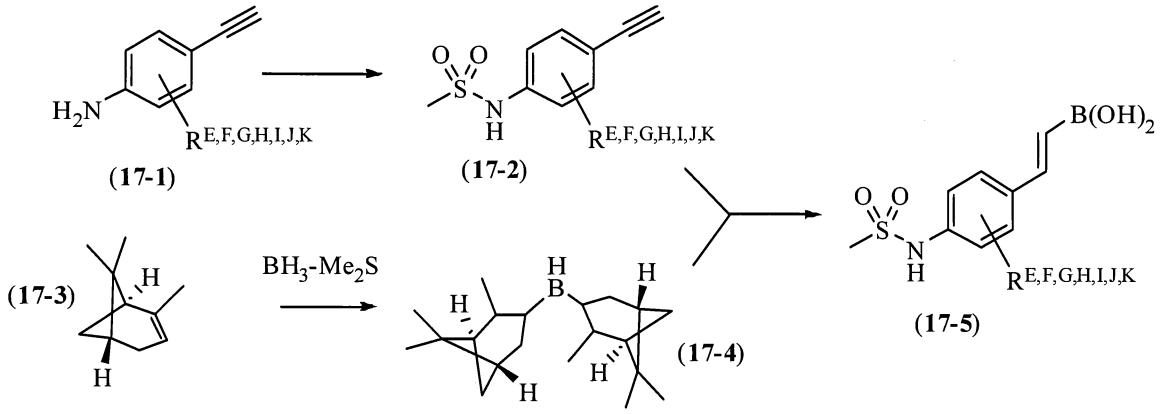


Anilin (16-1) và hợp chất nitro thơm (16-4), trong đó X^2 là, ví dụ, brom, iot, hoặc triflat, có thể được chuyển hóa thành hợp chất (16-3). Hợp chất (16-1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (16-2) bằng cách xử lý bằng metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như pyridin trong dung môi như diclometan. Tiếp đó, hợp chất (16-2) được chuyển hóa thành hợp chất (16-3) bằng cách xử lý trong môi trường trơ bằng (trimetylsilyl)axetylen với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, paladi axetat, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua trong hỗn hợp với đồng(I) iodua và, nếu X^2 là brom, triphenylphosphin, và bazơ như, ví dụ, trietylamin trong dung môi như toluen hoặc axetonitril ở khoảng 80°C.

Hợp chất có công thức (16-4) có thể được phản ứng trong môi trường trơ với (trimetylsilyl)axetylen với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua/đồng(I) iodua và bazơ như, ví dụ, trietylamin trong dung môi như, ví dụ, axetonitril ở khoảng 80°C để thu được hợp chất (16-5). Hợp chất (16-5) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (16-3) trong quy trình hai bước. Bước đầu tiên liên quan đến việc khử nhóm nitro thơm bằng bột sắt với sự có mặt của một axit yếu như, ví dụ, amoni clorua hoặc axit clohydric loãng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong hỗn hợp gồm dung môi chứa, ví dụ, metanol, nước, và tetrahydrofuran trong khoảng từ 1 đến khoảng 12 giờ. Bước thứ hai bao gồm việc cho anilin, được điều chế trong bước đầu tiên, tiếp xúc với metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như pyridin trong dung môi như diclometan ở hoặc gần nhiệt độ môi trường.

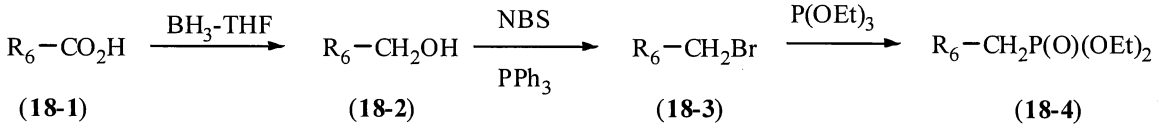
Việc loại bỏ nhóm trimetylsilyl của hợp chất (16-3) được thực hiện như được mô tả đối với việc tạo ra hợp chất (13-3) trong Sơ đồ 13 trên đây.

Sơ đồ 17



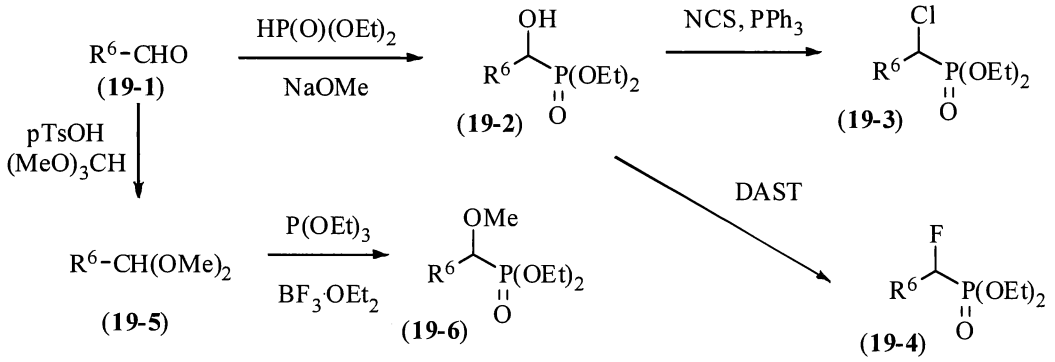
Hợp chất (17-1) có thể được mesylat hóa để tạo ra hợp chất (17-2) bằng cách xử lý bằng metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, pyridin trong dung môi như, ví dụ, diclometan. Hợp chất (17-3) có thể được cho tiếp xúc với phức boran dimetyl sulfua trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C để thu được hợp chất (17-4). Hợp chất (17-2) và (17-4) có thể được kết hợp với axetaldehyt trong tetrahydrofuran đang hồi lưu. Xử lý tiếp bằng nước ở nhiệt độ trong phòng sẽ thu được hợp chất (17-5).

Sơ đồ 18



Axit carboxylic (18-1) có thể được khử bằng phức bo tetrahydrofuran kết hợp đun nóng để tạo ra rượu (18-2). Hợp chất (18-2) được chuyển hóa thành bromua tương ứng (18-3) bằng N-bromosucxinimit và triphenylphosphin trong dung môi như, ví dụ, diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong nhiều giờ. Việc xử lý hợp chất (18-3) bằng trietyl phosphit ở khoảng 120°C trong khoảng 1 đến khoảng 3 giờ sẽ tạo ra hợp chất (18-4). Hợp chất (18-4) có thể được sử dụng ví dụ để tạo ra hợp chất (9-5) như được mô tả trong Sơ đồ 9.

Sơ đồ 19

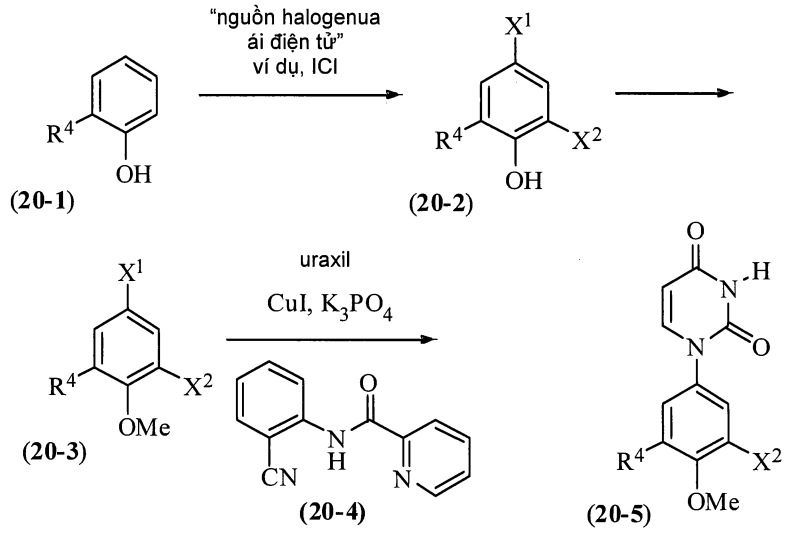


Benzaldehyt (19-1) có thể được xử lý bằng dietyl phosphonat với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, natri metoxit trong dung môi như, ví dụ, metanol ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất (19-2). Hợp chất (19-2) có thể được xử lý bằng N-closucxinimit và triphenylphosphin trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất (19-3). Hợp chất (19-2) còn có thể được cho phản ứng với (dietylamino)sulfur triflorua (DAST) để thu được hợp chất (19-4).

Hợp chất (19-1) còn có thể được xử lý bằng axit p-toluensulfonic và trimetyl orthoformat trong metanol ở khoảng 50°C để tạo ra axetal (19-5). Hợp chất (19-5) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (19-6) bằng cách cho tiếp xúc với trietyl phosphit và bo triflorua dietyl etherat ở khoảng -20°C đến khoảng nhiệt độ môi trường.

Hợp chất (19-3), (19-4), và (19-6) có thể được sử dụng ví dụ để tạo ra hợp chất (9-5) như được mô tả trong Sơ đồ 9.

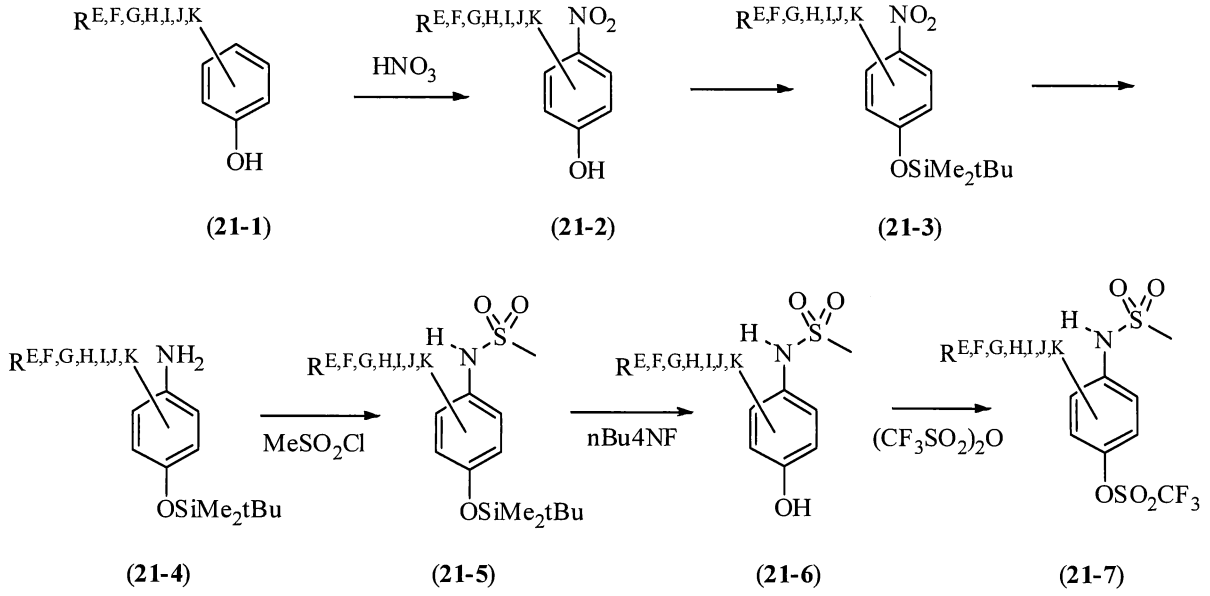
Sơ đồ 20



Phenol (20-1), trong đó R^4 không phải là amino, được xử lý bằng nguồn halogenua ái điện tử, như, ví dụ, iot monoclorua để tạo ra hợp chất được halogen hóa hai lần (20-2), trong đó X^1 và X^2 độc lập là brom hoặc iot. Hợp chất (20-2) được chuyển hóa thành hợp chất (20-3) bằng cách cho chất alkyl hóa như, ví dụ, metyl sulfat phản ứng với bazơ như, ví dụ, kali cacbonat trong axeton đang hồi lưu. Theo cách khác, metyl iodua với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, kali t-butoxit trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran, hoặc dimetylformamit cũng tạo ra hợp chất (20-3). Theo cách khác nữa, hợp chất (20-2) có thể được metyl hóa bằng (trimetylsilyl)diazometan trong dung môi như, ví dụ, t-butyl metyl ete. Hợp chất (20-3) có thể được cho phản ứng với uraxil, phối tử (20-4), đồng (I) iodua, và kali phosphat trong dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 100°C để thu được hợp chất (20-5).

Ví dụ, nếu trong hợp chất (20-3), R^4 là tert-butyl, X^1 là iodo, và X^2 là iodo hoặc bromo, hợp chất (20-3) có thể được khuấy với uraxil và hợp chất (20-4) với sự có mặt của CuI và K_2PO_4 trong DMSO trong khoảng từ 15 đến 24 giờ ở khoảng 60°C để thu được hợp chất (20-5). Cách thay thế khác đối với phối tử (20-4) để tạo ra hợp chất (20-5) là 8-hydroxyquinolin và 2-(2-pyridyl)-benzimidazol.

Sơ đồ 21



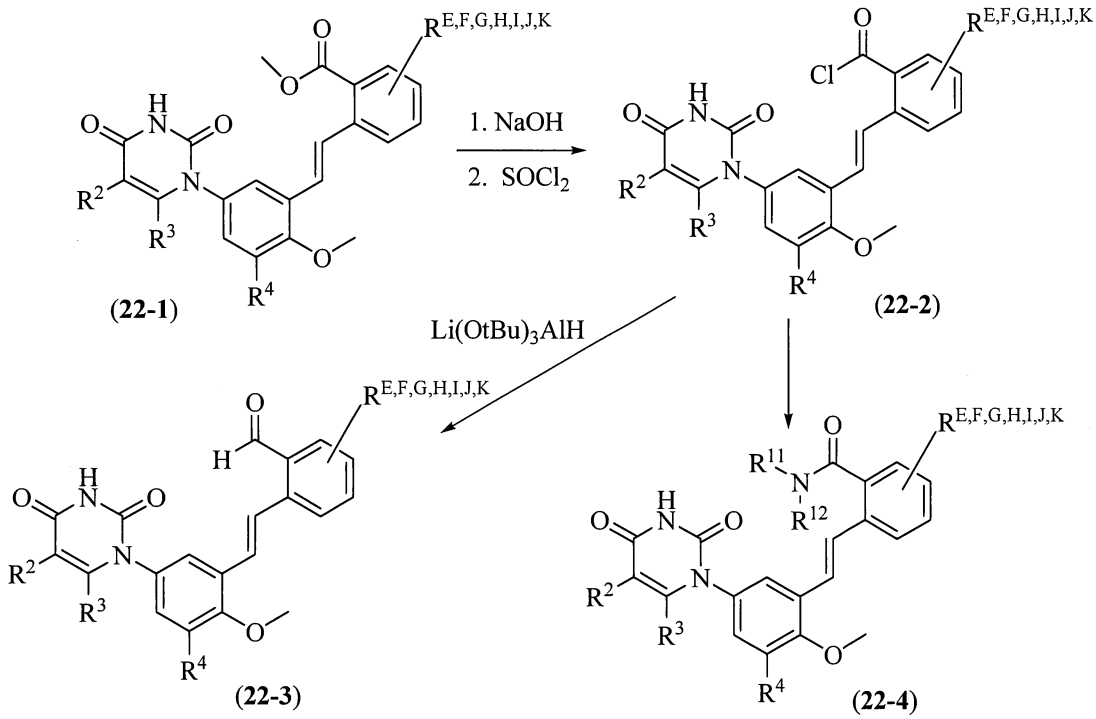
Hợp chất (21-1) có thể được nitrat hóa bằng axit nitric trong axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C để thu được hợp chất (21-2). Nhóm phenol của hợp chất (21-2) có thể được bảo vệ dưới dạng ilyl ete, ví dụ t-butyldimetylsilyl ete,

bằng cách xử lý bằng silyl clorua như, ví dụ, t-butyl dimetylsilyl clorua và imidazol trong dung môi như, ví dụ, dimetyl formamit ở nhiệt độ môi trường để tạo ra hợp chất (21-3). Hợp chất (21-3) tiếp đó có thể được khử bằng cách sử dụng các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết để tạo ra anilin tương ứng (21-4).

Các điều kiện thông thường cho bước khử này bao gồm sử dụng hydro ở áp suất nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 5 atmosphe (10^5Pa-5.10^5Pa) với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, paladi hoặc platin trên than trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran, etyl axetat, etanol, metanol, hoặc hexan ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 12 giờ. Tùy thuộc vào các nhóm chức có mặt, quy trình khử khác có thể là thích hợp hơn như, ví dụ, bằng cách sử dụng bột sắt với sự có mặt của một axit yếu như, ví dụ, amoni clorua hoặc axit clohydric loãng ở nhiệt độ hồi lưu trong hỗn hợp gồm dung môi chứa, ví dụ, metanol, nước, và tetrahydrofuran trong khoảng từ 1 đến khoảng 12 giờ.

Anilin (21-4) tiếp đó có thể được sulfonyl hóa bằng metansulfonyl clorua với sự có mặt của pyridin trong dung môi như, ví dụ, diclometan. Nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng được kết hợp với nhau ở khoảng 0°C và tiếp đó để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường trong thời gian phản ứng để thu được hợp chất (21-5). Nhóm bảo vệ silyl ete được loại bỏ trong các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng sẽ chuyển hóa hợp chất (21-5) thành hợp chất (21-6). Nhóm phenol của hợp chất (21-6) có thể được sulfonyl hóa bằng triflometansulfonic anhydrua với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, pyridin trong dung môi như, ví dụ, diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất (21-7). Hợp chất (21-7) có thể được sử dụng như được mô tả trong Sơ đồ 12 để tạo ra hợp chất (12-3).

Sơ đồ 22



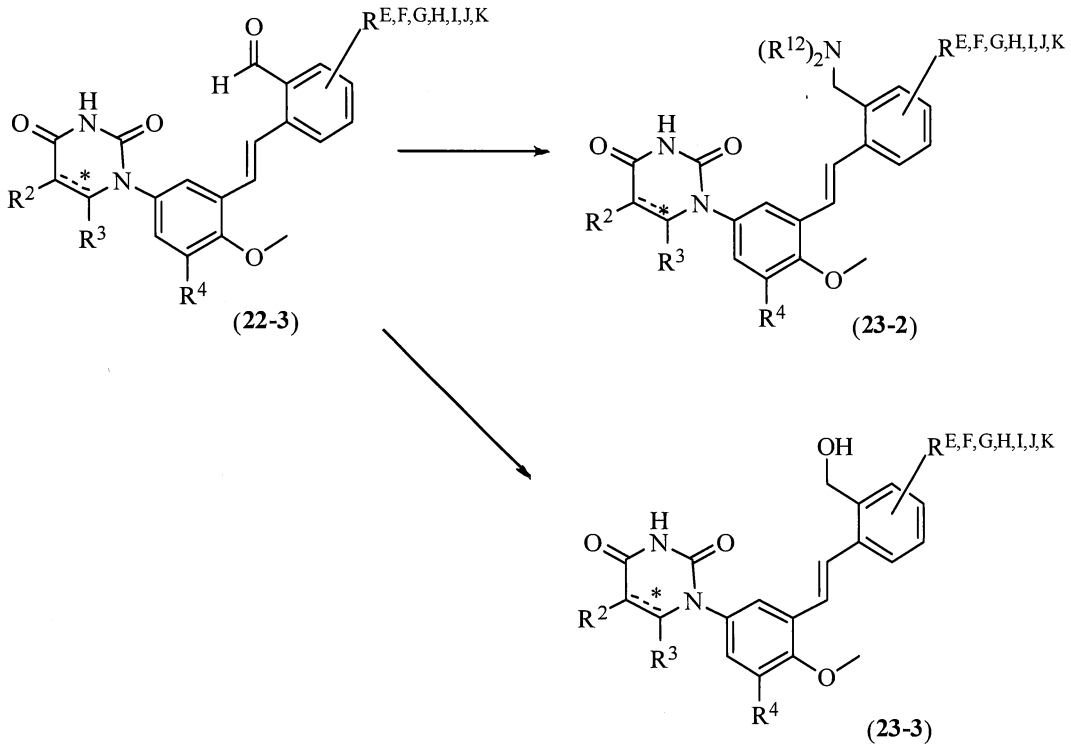
Hợp chất (22-1) được chuyển hóa thành hợp chất (22-2) trong quy trình hai bước. Trước hết, hợp chất (22-1) có thể được thủy phân bằng bazơ như, ví dụ, natri hydroxit, lithi hydroxit, hoặc kali hydroxit trong dung môi như, ví dụ, metanol, etanol, hoặc tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành có thể được khuấy trong thời gian nằm trong khoảng từ 6 đến 48 giờ ở nhiệt độ môi trường. Thứ hai, axit carboxylic trung gian được xử lý trong thionyl clorua đang hồi lưu có hoặc không có một lượng xúc tác dimetylformamit trong khoảng từ 1 đến 4 giờ để thu được clorua axit (22-2). Xử lý bằng thionyl clorua ở nhiệt độ hồi lưu trong dung môi như, ví dụ, cloroform hoặc toluen cũng sẽ thu được hợp chất (22-2). Xử lý axit carboxylic bằng oxalyl clorua trong diclometan bằng một lượng xúc tác dimetylformamit cũng sẽ thu được hợp chất (22-2).

Hợp chất (22-2) có thể được xử lý bằng amin hoặc muối tương ứng trong dung môi như, ví dụ, dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, hoặc diclometan tùy ý với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, pyridin, trietylamin hoặc diisopropyletylamin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ ở hoặc gần nhiệt độ môi trường đến 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ để tạo ra hợp chất (22-4) trong đó R^{11} và R^{12} độc lập

là hydro hoặc R^F, hoặc cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ.

Hợp chất (22-2) được chuyển hóa thành aldehyt tương ứng (22-3) bằng cách khử bằng lithi tri-t-butoxy nhôm hydrua trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60°C đến -78°C.

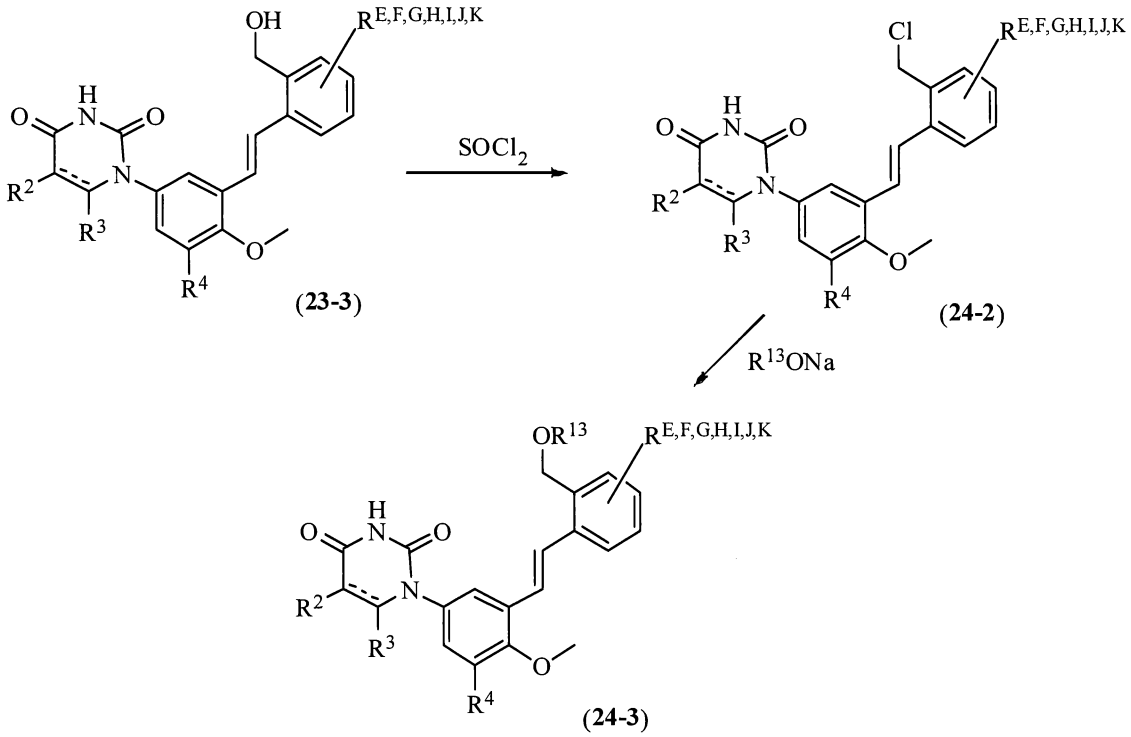
Sơ đồ 23



Hợp chất (22-3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (23-2) trong đó R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc R^F, hoặc cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxyclyl 2 vòng được ngưng tụ bằng cách xử lý bằng amin, $N(R^{11})(R^{12})$, với sự có mặt của chất khử như, ví dụ, natri triaxetoxybohydrua hoặc natri xyanobohydrua trong dung môi như, ví dụ, metanol, etanol, diclometan, dimetylaxetamit, hoặc dimetylformamit trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ. Phản ứng thường diễn ra tốt nhất ở độ pH axit mà có thể được duy trì bằng cách thêm axit axetic hoặc axit clohydric.

Hợp chất (22-3) còn có thể được chuyển hóa thành hợp chất (23-3) bằng cách khử bằng lithi tri-t-butoxynhôm hydrua trong dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng.

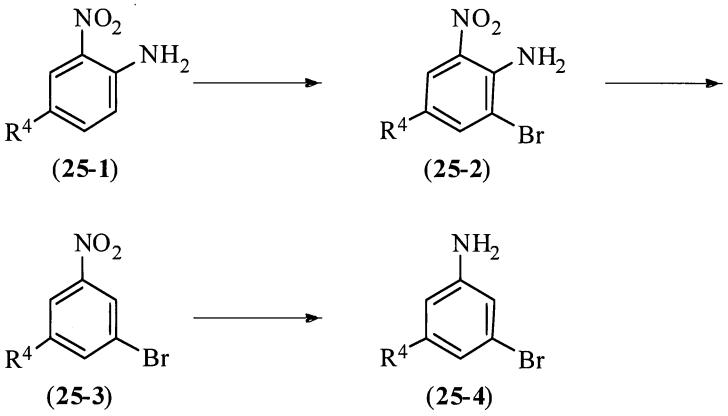
Sơ đồ 24



(23-3) (24-2) (24-3)

Hợp chất (23-3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (24-2) bằng cách xử lý bằng thionyl clorua trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất (24-2) có thể được xử lý bằng natri alkoxit, $R^{13}ONa$, trong dung dịch đun nóng chứa rượu tương ứng để tạo ra hợp chất (24-3), trong đó R^{13} là hydro hoặc R^F.

Sơ đồ 25

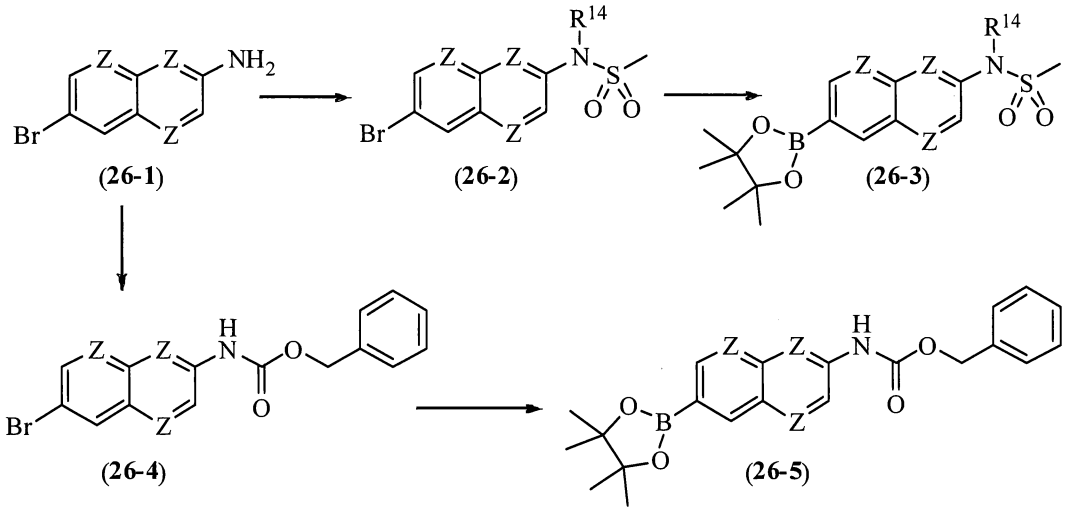


(25-1) (25-2) (25-3) (25-4)

Hợp chất (25-1) có thể được brom hóa bằng cách xử lý bằng, ví dụ, pyridin hydrobromua perbromua trong dung môi như, ví dụ, axit axetic ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 8 giờ để thu được hợp chất (25-2). Nhóm amino của hợp chất (25-2) có thể được loại bỏ bằng cách cho tiếp

xúc với t-butyl nitrit trong dung môi như, ví dụ, dimetylformamit ở nhiệt độ ban đầu ở nhiệt độ môi trường và tiếp đó được tăng lên đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 65°C để thu được hợp chất (25-3). Các phần phân ước bổ sung của t-butyl nitrit có thể được thêm vào ở nhiệt độ môi trường, tiếp theo đun nóng cho đến khi sự chuyển hóa hoàn thành. Hợp chất (25-3) có thể được khử thành hợp chất (25-4) bằng, ví dụ, xử lý bằng sắt và amoni clorua.

Sơ đồ 26



Hợp chất (26-1), trong đó mỗi Z độc lập là N hoặc CH có thể được chuyển hóa thành este của axit boronic để sử dụng trong phản ứng Suzuki. Ví dụ, hợp chất có công thức (26-1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (26-2), trong đó R^{14} là hydro hoặc metansulfonyl (nếu lượng dư metansulfonyl clorua được sử dụng) bằng cách xử lý bằng metansulfonyl clorua trong pyridin ở khoảng nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 1 đến 8 giờ.

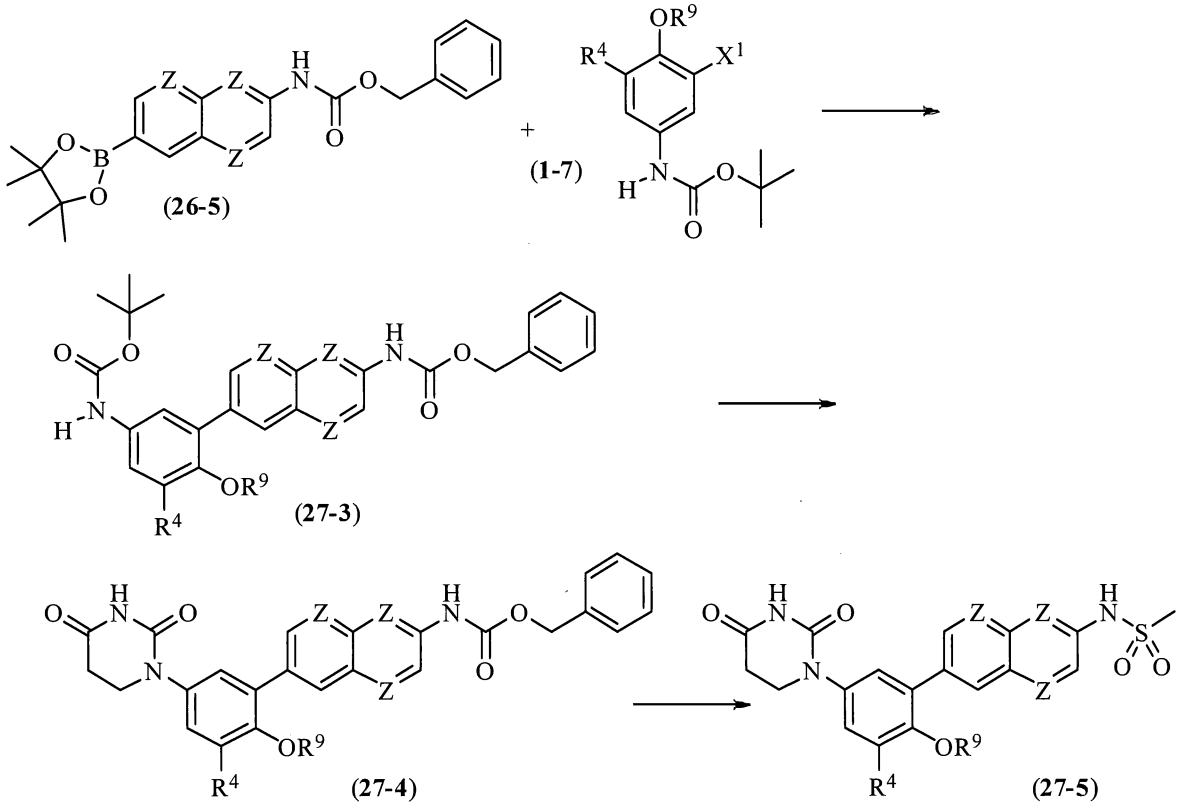
Hợp chất (26-2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (26-3) bằng cách xử lý bằng pinacol-boran với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, tris(dibenzylidinaxeton)dipaladi (0), phối tử như, ví dụ, tri-t-butylphosphin, và bazơ như trietylamin trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, hoặc toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến 130°C.

Theo cách khác, hợp chất (26-2) có thể được cho phản ứng với bis(pinacolato)dibo với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, Combiphos® Pd6, sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan, hoặc

paladi axetat với sự có mặt của phối tử như, ví dụ, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos), và bazơ như, ví dụ, kali axetat trong dung môi như, ví dụ, toluen, dioxan, tetrahydrofuran, dimetylformamit hoặc dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 130°C để thu được hợp chất (26-3).

Hợp chất (26-3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất được bảo vệ (26-4) bằng cách xử lý bằng benzyl cloformat bắt đầu ở khoảng 0°C với sự có mặt của dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat trong hỗn hợp gồm axeton và nước. Hỗn hợp này có thể được làm ấm nhiệt độ môi trường và được giữ ở nhiệt độ này trong khoảng từ 12 đến 24 giờ. Tiếp theo, hợp chất (26-4) có thể được chuyển hóa thành pinacol este của axit boronic (26-5) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng như được mô tả trên đây.

Sơ đồ 27



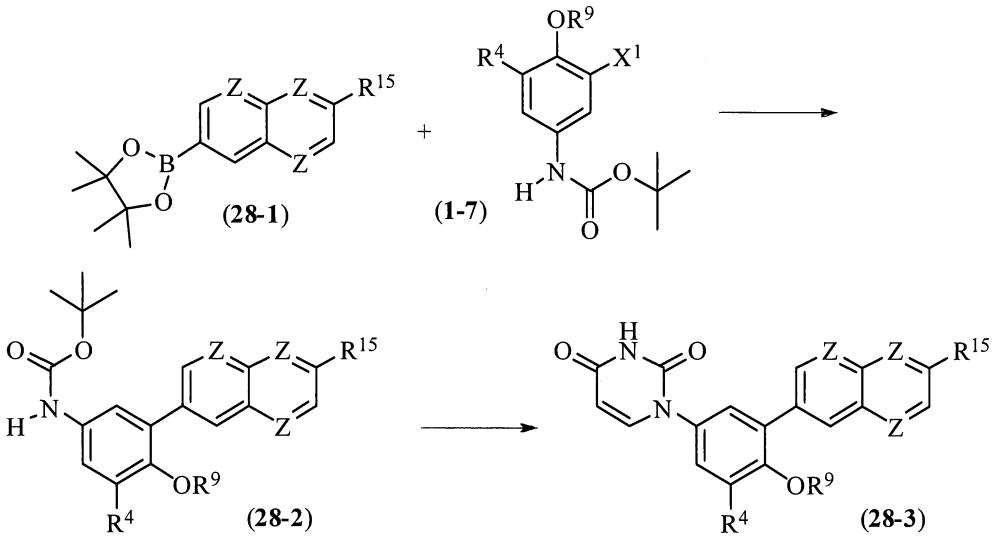
Hợp chất (26-5), trong đó mỗi Z độc lập là N hoặc CH, có thể được kết hợp với hợp chất (1-7) trong các điều kiện phản ứng Suzuki để tạo ra hợp chất (27-3). Các điều kiện này bao gồm, ví dụ, sử dụng chất xúc tác paladi như, ví dụ, tris(dibenzylidinaxeton)paladi (0), paladi axetat, bis(triphenylphosphin)paladi (II)

clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, hoặc sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan; bazơ như, ví dụ, kali cacbonat, kali phosphat, kali t-butoxit, natri cacbonat, xesi cacbonat, hoặc xesi florua; và dung môi như, ví dụ, toluen, etanol, nước, hoặc tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 130°C.

Hợp chất (27-3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (27-4) theo quy trình ba bước. Bước đầu tiên liên quan đến việc loại bỏ nhóm bảo vệ t-butoxycacbonyl bằng axit như, ví dụ, axit trifloaxetic trong dung môi như, ví dụ, diclometan hoặc axit clohydric trong dioxan ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 1 đến 24 giờ. Tiếp theo, dihydropyrimidindion có thể được bổ sung như được mô tả trong Sơ đồ 3.

Hợp chất (27-5) có thể thu được từ hợp chất (27-4) trong quy trình hai bước. Trước hết, nhóm bảo vệ được loại bỏ ra khỏi naphtyl amin trong các điều kiện khử. Thông thường, việc hydro hóa (ở áp suất khoảng 1 atmosphe (10^5Pa)) với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, 10% paladi trên than hoạt tính trong dung môi như, ví dụ, etyl axetat ở hoặc gần nhiệt độ môi trường trong thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 24 giờ. Thứ hai, naphtyl amin có thể được sulfonyl hóa ngay bằng cách xử lý bằng metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi (ví dụ, diclometan) ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 20 phút đến 4 giờ.

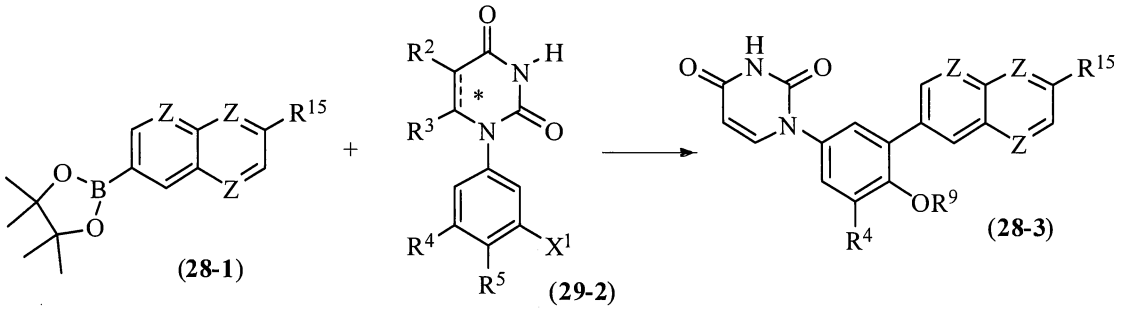
Sơ đồ 28



Hợp chất (28-1), trong đó mỗi Z độc lập là N hoặc CH, và R^{15} là, ví dụ, hydro, -$NHSO_2Me$, -$N(SO_2Me)_2$, hoặc metoxy có thể được kết hợp với hợp chất (1-7) trong các điều kiện phản ứng Suzuki để tạo ra hợp chất (28-2). Các điều kiện này bao gồm, ví dụ, sử dụng chất xúc tác paladi như, ví dụ, tris(dibenzylidinaxeton)paladi (0), paladi axetat, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, hoặc sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan; bazơ như kali cacbonat, kali phosphat, kali t-butoxit, natri cacbonat, xesi cacbonat, hoặc xesi florua; và dung môi như, ví dụ, toluen, etanol, nước hoặc tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 130°C. Hỗn hợp phản ứng này thường được khử oxy hóa bằng khí trơ như nitơ trước khi đun nóng. Việc đun nóng có thể được thực hiện trong dụng cụ thủy tinh thông thường, ống đậy kín, hoặc trong thiết bị phản ứng vi sóng trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Hợp chất (28-2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (28-3) theo quy trình ba bước. Bước đầu tiên liên quan đến việc loại bỏ nhóm bảo vệ t-butoxycacbonyl bằng axit như, ví dụ, axit trifloaxetic trong dung môi như, ví dụ, diclometan hoặc axit clohydric trong dioxan ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 1 đến khoảng 24 giờ. Tiếp theo, uraxil có thể được bổ sung như được mô tả trong Sơ đồ 4.

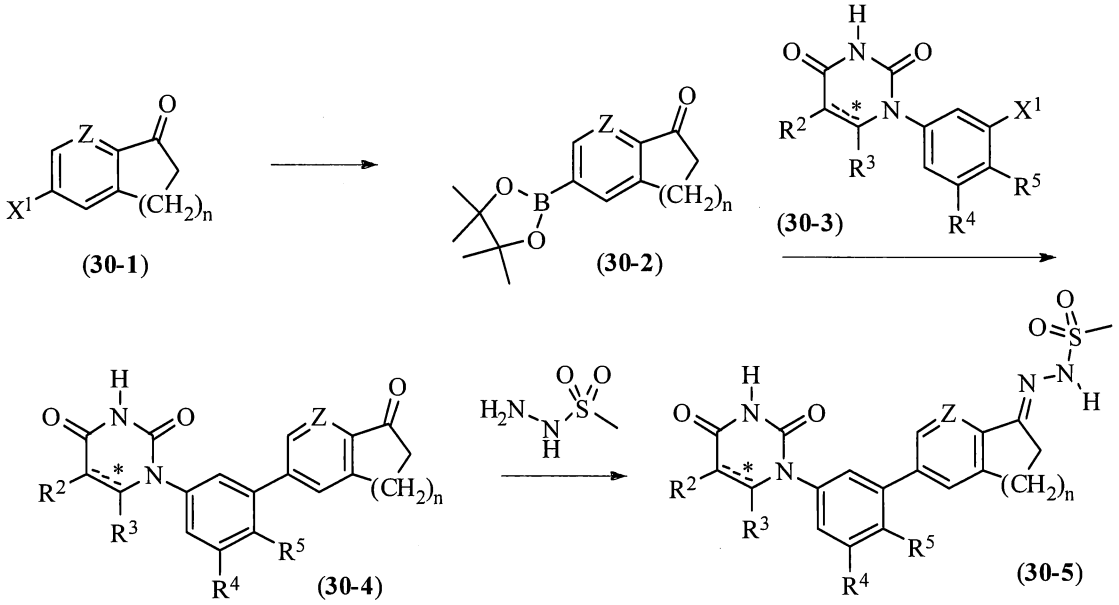
Sơ đồ 29



Hợp chất (28-1), trong đó mỗi Z độc lập là N hoặc CH, và R^{15} là, ví dụ, hydro, -$NHSO_2Me$, -$N(SO_2Me)_2$, hoặc metoxy có thể được kết hợp với hợp chất có công thức (29-2), trong đó X^1 là, ví dụ, brom hoặc iot, trong các điều kiện phản ứng Suzuki để tạo ra hợp chất có công thức (28-3). Các điều kiện này bao gồm, ví dụ, sử dụng chất xúc tác paladi như, ví dụ, tris(dibenzylidinaxeton)paladi (0), paladi axetat, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, sản phẩm

cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan, hoặc bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan; bazơ như, ví dụ, kali cacbonat, kali phosphat, kali t-butoxit, natri cacbonat, xesi cacbonat, hoặc xesi florua; và dung môi như, ví dụ, toluen, etanol, nước, hoặc tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 130°C. Hỗn hợp phản ứng này thường được khử oxy hóa bằng khí trơ như nitơ trước khi đun nóng. Việc đun nóng có thể xảy ra trong dụng cụ thủy tinh thông thường, ống đậy kín, hoặc trong thiết bị phản ứng vi sóng trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Sơ đồ 30

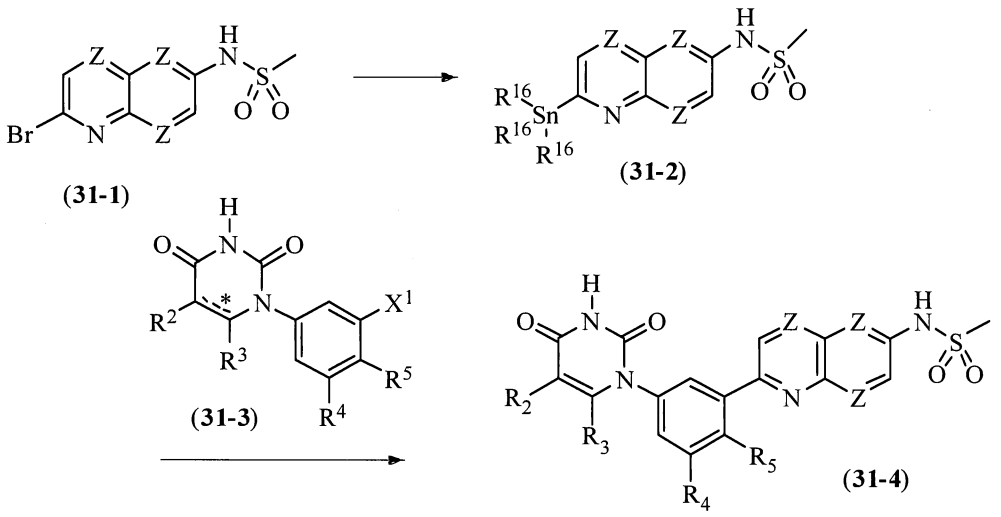


Hợp chất (30-1), trong đó X^1 là brom hoặc iot, n là 1 hoặc 2, và Z là CH hoặc N, có thể được cho phản ứng với bis(pinacolato)dibo với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, Combiphos® Pd6, sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]paladi (II) diclometan, hoặc paladi axetat với sự có mặt của phối tử như 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos), và bazơ như kali axetat trong dung môi như, ví dụ, toluen, dioxan, tetrahydrofuran, dimetylformamit hoặc dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 130°C để thu được hợp chất (30-2). Hỗn hợp phản ứng này thường được khử oxy hóa bằng khí trơ như nitơ trước khi đun nóng. Việc đun nóng có thể được thực hiện trong dụng cụ thủy tinh thông thường, ống đậy kín, hoặc trong thiết bị phản ứng vi sóng trong từ 1 đến 24 giờ. Hợp

chất (30-3) có thể được cho phản ứng với hợp chất (30-2) để thu được hợp chất (30-4) sử dụng các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 29.

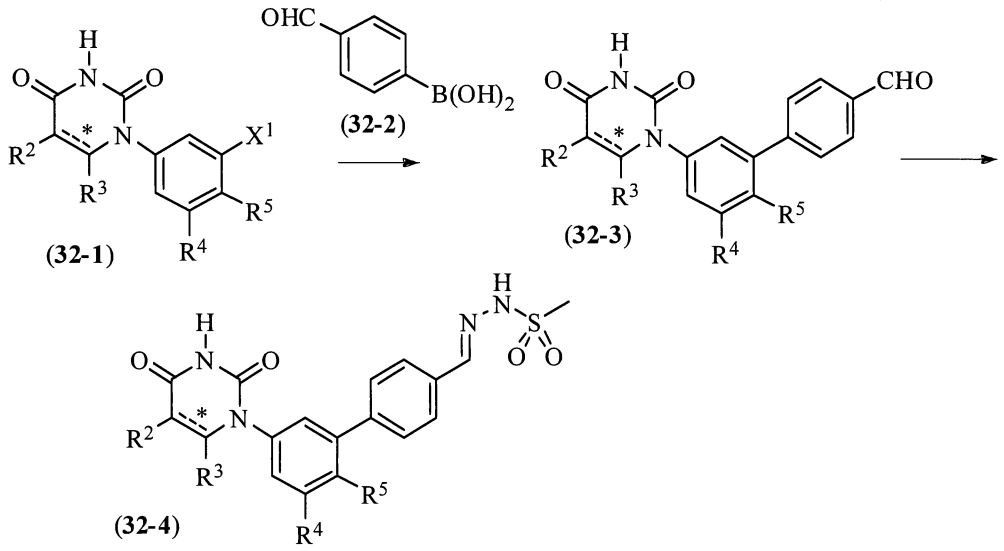
Việc xử lý hợp chất (30-4) bằng metansulfonylhydrazit trong dung môi như, ví dụ, tetrahydrofuran, metanol, hoặc etanol, hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ môi trường đến khoảng 100°C trong thời gian từ 8 đến 48 giờ sẽ tạo ra hợp chất (30-5).

Sơ đồ 31



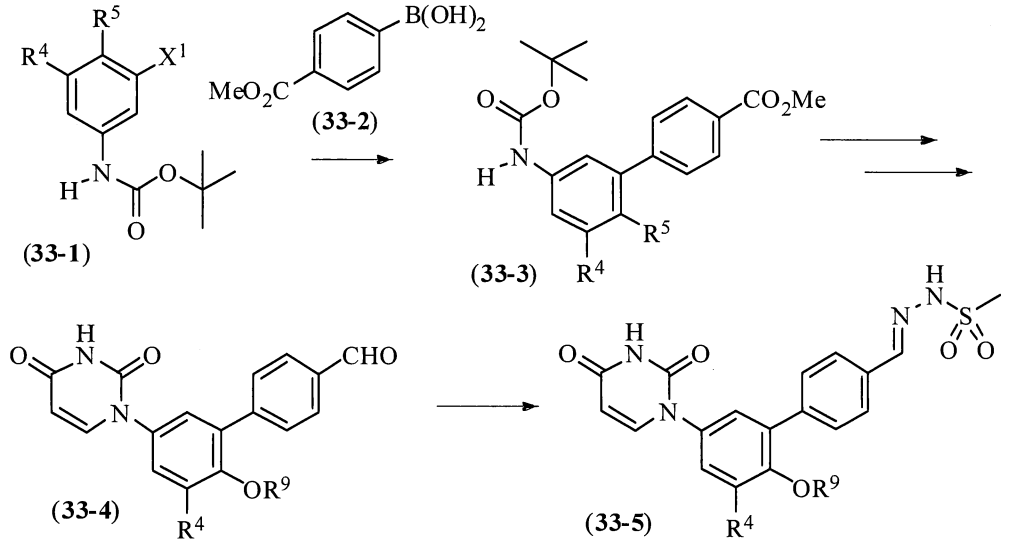
Hợp chất (31-1) có thể được xử lý bằng hexametylditin hoặc hexabutylditin với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua trong dung môi như, ví dụ, toluen hoặc dioxan được đun nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 130°C để thu được hợp chất (31-2). Hợp chất (31-2) có thể được xử lý bằng hợp chất (31-3) với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, tris(dibenzy-lidin axeton)paladi (0) và phối tử như tri(2-furyl)phosphin trong dung môi như, ví dụ, toluen, dioxan, hoặc tetrahydrofuran được đun nóng đến khoảng 40 đến khoảng 130°C để thu được hợp chất (31-4).

Sơ đồ 32



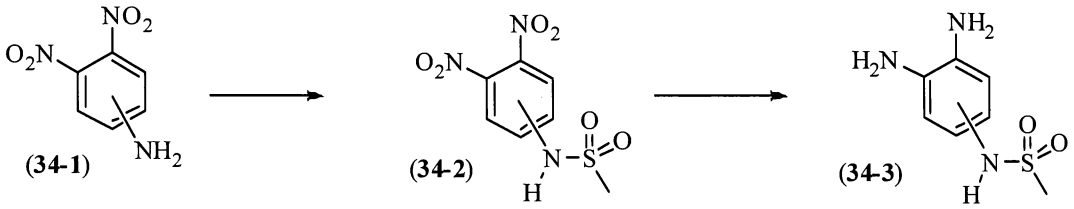
Hợp chất (32-1) có thể được cho phản ứng với hợp chất (32-2) trong các điều kiện phản ứng Suzuki để thu được hợp chất (32-3). Xử lý bằng metansulfonylhydrazit như được mô tả trong Sơ đồ 30 sẽ tạo ra hợp chất (32-4).

Sơ đồ 33



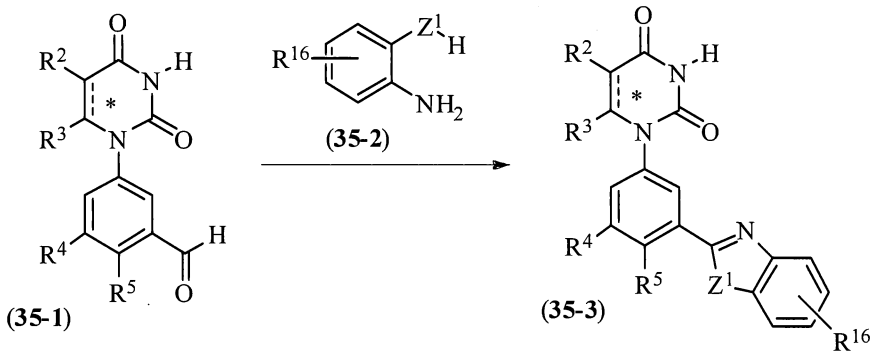
Hợp chất (33-1) có thể được cho phản ứng với hợp chất (33-2) trong các điều kiện phản ứng Suzuki để thu được hợp chất (33-3). Hợp chất (33-3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (33-4) bằng cách trước hết tạo vòng uraxil. Tiếp đó, metyl carboxylat có thể được chuyển hóa thành aldehyt tương ứng. Hợp chất (33-4) có thể được xử lý bằng metansulfonylhydrazit để tạo ra hợp chất (33-5).

Sơ đồ 34



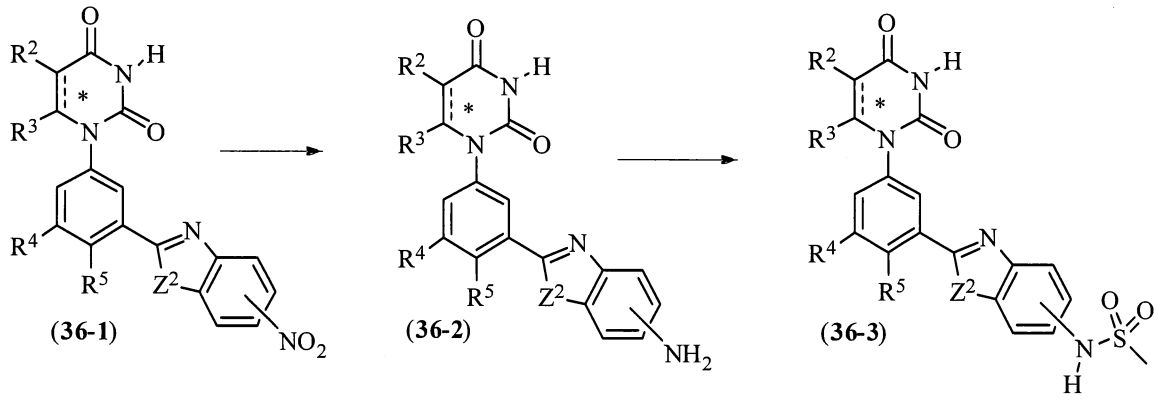
Dinitroanilin (34-1) có thể được sulfonyl hóa bằng metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, pyridin trong dung môi như, ví dụ, diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến khoảng 36 giờ để thu được hợp chất (34-2). Hợp chất (34-2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (34-3) bằng cách sử dụng bột sắt với sự có mặt của một axit yếu như, ví dụ, amoni clorua hoặc axit clohydric loãng ở nhiệt độ hồi lưu trong hỗn hợp gồm dung môi, như, ví dụ, metanol, nước, và tetrahydrofuran trong khoảng từ 1 đến 12 giờ.

Sơ đồ 35



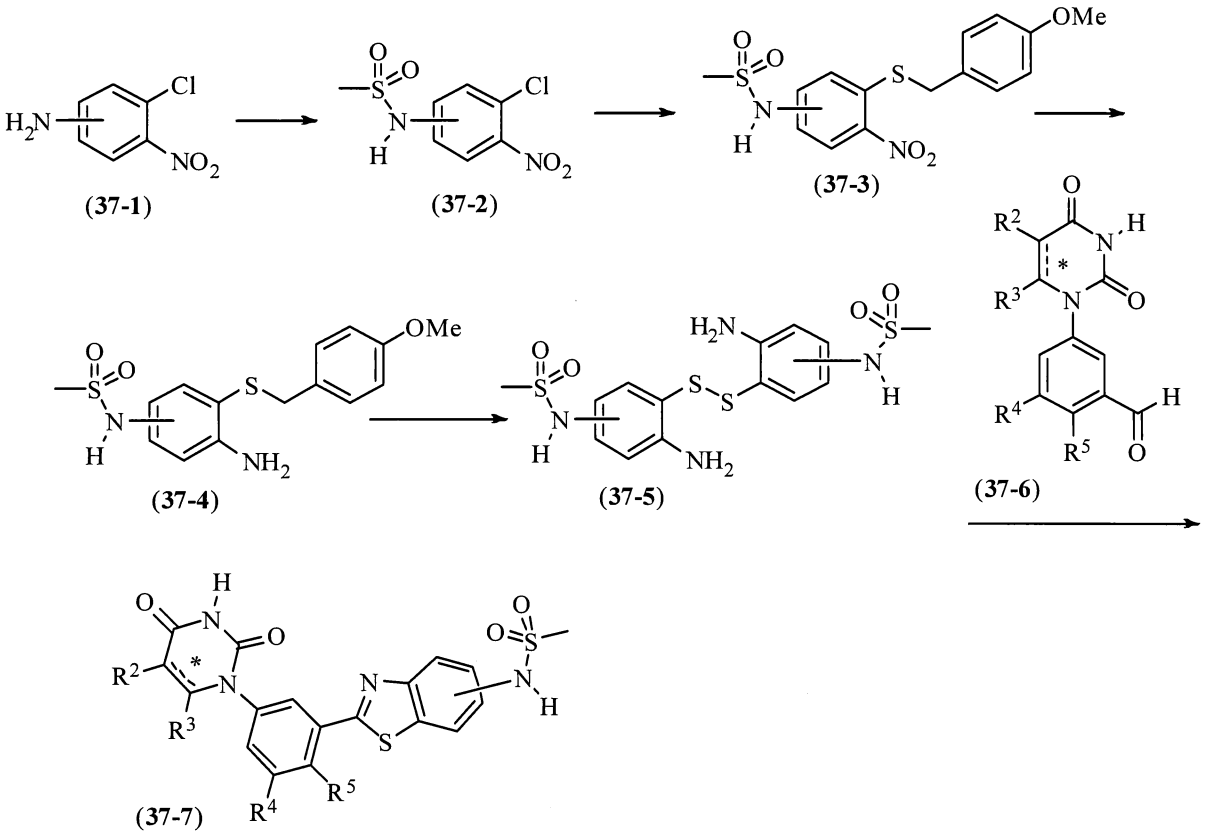
Hợp chất (35-1) có thể được cho phản ứng với hợp chất (35-2), trong đó Z^1 là O, S, hoặc NH và R^{16} là hydro, $-NHSO_2Me$, hoặc NO_2, với sự có mặt của than được tiếp xúc với không khí trong dung môi như, ví dụ, toluen được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 110°C trong thời gian từ 24 đến 72 giờ để thu được hợp chất (35-3).

Sơ đồ 36



Hợp chất (36-1), trong đó Z^2 là O hoặc S, có thể được khử thành hợp chất (36-2) bằng cách sử dụng bột sắt với sự có mặt của một axit yếu như, ví dụ, amoni clorua hoặc axit clohydric loãng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 90°C trong dung môi như, ví dụ, metanol, etanol, nước, và tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng trong khoảng từ 30 phút đến khoảng 12 giờ. Hợp chất (39-2) có thể được sulfonyl hóa bằng metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, pyridin trong dung môi như, ví dụ, diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 36 giờ.

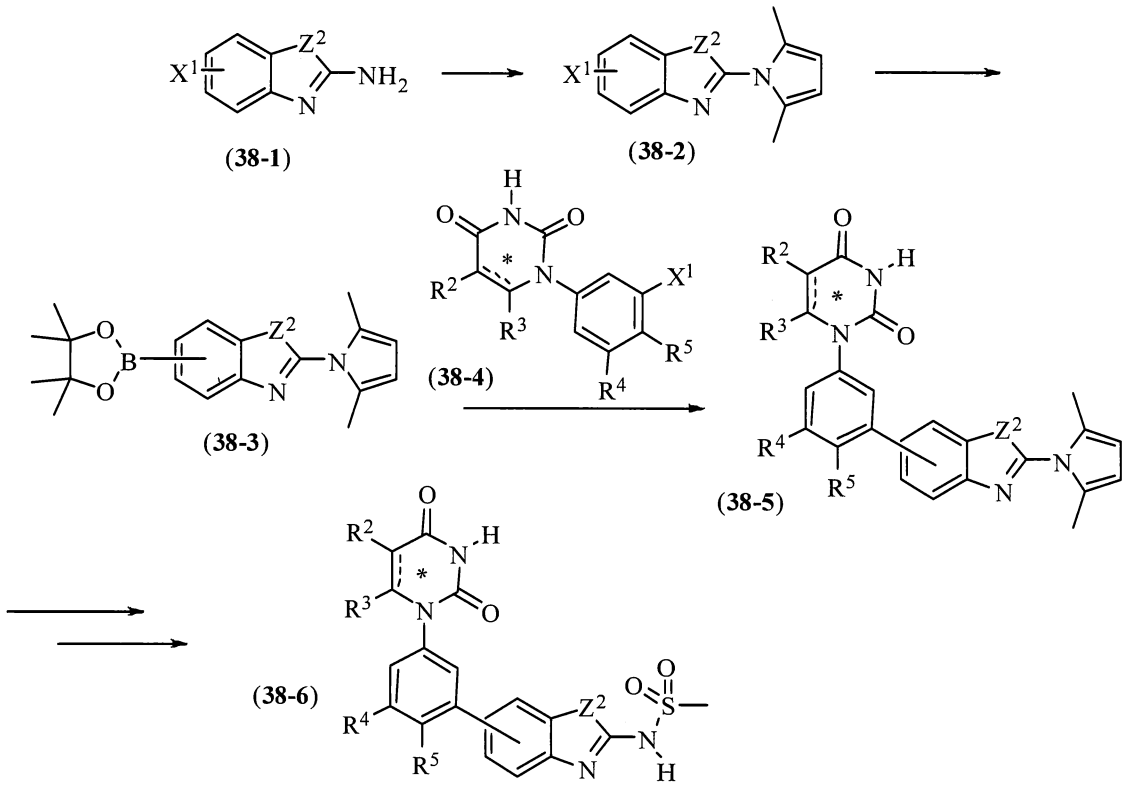
Sơ đồ 37



Hợp chất (37-1) có thể được sulfonyl hóa bằng metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, pyridin trong dung môi như, ví dụ, diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến khoảng 36 giờ để thu được hợp chất (37-2). Hợp chất (37-2) có thể được cho phản ứng với (4-metoxyphenyl)metanthiol với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, kali cacbonat trong dung môi như, ví dụ, dimetylformamit được đun nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 110°C trong khoảng từ 8 đến 24 giờ để thu được hợp chất (37-3). Hợp chất (37-3) có thể được khử thành hợp chất (37-4) bằng cách sử dụng bột sắt với sự có mặt của một axit yếu như, ví dụ, amoni clorua hoặc axit clohydric loãng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 90°C trong dung môi như, ví dụ, metanol, etanol, nước, và tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng trong khoảng từ 30 phút đến 12 giờ. Hợp chất (37-4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (37-5) với sự có mặt của thủy ngân(II) axetat, anisol, và axit trifloaxetic ở khoảng 0°C trong khoảng từ 30 đến 90 phút và tiếp đó thổi hydro sulfua qua hỗn hợp. Hợp chất (37-5) có thể được xử lý bằng hợp chất (37-6) với sự có mặt của axit p-toluensulfonic và triphenylphosphin trong

dung môi như, ví dụ, toluen được đun nóng hồi lưu trong khoảng từ 2 đến 16 giờ để thu được hợp chất (37-7).

Sơ đồ 38



Hợp chất (38-1), trong đó X^1 là brom hoặc iot và Z^2 là O hoặc S, có thể được cho phản ứng với 2,5-hexandion với sự có mặt của a axit p-toluensulfonic và pyridin được đun nóng trong benzen để thu được hợp chất có công thức (38-2). Hợp chất (38-2) có thể được cho phản ứng với bis(pinacolato)dibo với sự có mặt của chất xúc tác như, ví dụ, Combiphos® Pd6, sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]paladi (II) diclometan, hoặc paladi axetat với sự có mặt của phối tử như, ví dụ, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos), và bazơ như, ví dụ, kali axetat trong dung môi như, ví dụ, toluen, dioxan, tetrahydrofuran, dimetylform-amit hoặc dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến khoảng 130°C để thu được hợp chất (38-3). Hợp chất (38-3) có thể được cho phản ứng với hợp chất (38-4) để thu được hợp chất (38-5) trong các điều kiện phản ứng Suzuki. Các điều kiện này bao gồm, ví dụ, sử dụng chất xúc tác paladi như, ví dụ, dihydro diclobis(di-t-butylphosphinito-KP)paladat(2-), tris(dibenzylidinaxeton)paladi (0), paladi axetat, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua, tetrakis (triphenylphosphin)paladi, hoặc sản

phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan; bazơ như, ví dụ, kali axetat, kali cacbonat, kali phosphat, kali t-butoxit, natri cacbonat, xesi cacbonat, hoặc xesi florua; và dung môi như, ví dụ, toluen, etanol, nước hoặc tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ từ khoảng 40 đến khoảng 130°C.

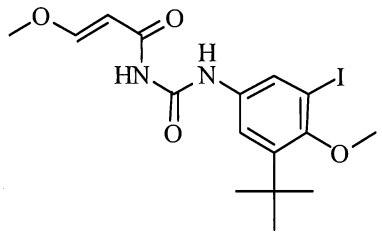
Hợp chất (38-5) có thể được xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua trong etanol được đun nóng để loại bỏ nhóm bảo vệ pyrol. Tiếp đó, xử lý bằng metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, pyridin trong dung môi như, ví dụ, diclometan ở hoặc gần nhiệt độ môi trường sẽ tạo ra hợp chất (38-6).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế và không làm giới hạn sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Ví dụ A:

Điều chế (E)-N-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenylcarbamoyl)-3-metoxy acrylamit.



Phần A:

Điều chế 2-tert-butyl-4-nitrophenol

Dung dịch chứa dung dịch axit nitric 70% (4,25ml, 66,6mmol) được pha loãng bằng nước (4,25ml) được thêm ở tốc độ nhỏ giọt nhanh vào dung dịch được khuấy mạnh chứa 2-tert-butylphenol (10g, 66,6mmol) trong heptan (67ml). Hỗn hợp màu đỏ/nâu sẫm tạo thành được khuấy mạnh trong 2 giờ. Chất rắn phân tán được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan (300ml), nước (200ml) và một lần nữa bằng hexan (200ml) để thu được bột màu cacao, chất này được làm khô đến khối lượng không đổi (4,65g, 35,6%).

Phần B:

Điều chế 2-tert-butyl-6-iodo-4-nitrophenol

Iot monoclorua (1,155ml, 23,05mmol) được thêm từng giọt vào sản phẩm từ Phần A (4,5g, 23,05mmol) được hòa tan trong MeOH (120ml) và nước (30ml) trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và được pha loãng trong 1 lít nước và để yên qua đêm. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa ba lần, mỗi lần 50ml (3x50ml) bằng nước và được làm khô trong chân không qua đêm để thu được chất rắn màu vàng nâu (7,14g, 96%).

Phần C:

Điều chế 1-tert-butyl-3-iodo-2-metoxy-5-nitrobenzen

TMS diazometan 2,0M (12,85ml, 25,7mmol) được thêm vào dung dịch đã được làm lạnh trong thùng nước đá chứa sản phẩm từ Phần B (5,5g, 17,13mmol) trong MTBE (15ml) trong bình cao áp dung tích 50ml, sau đó thêm tiếp từng giọt metanol (1,0ml) dẫn đến sủi bọt nhẹ. Bình được đậy kín và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, làm lạnh và áp suất được giải phóng ra. Dung dịch này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1,0M, dung dịch kali cacbonat bão hòa, và dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc để thu được dầu màu đỏ, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (5,4g, 84%).

Phần D:

Điều chế 3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyanilin

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần C (5,80g, 17,31mmol), amoni clorua (1,389g, 26,0mmol), và sắt (4,83g, 87mmol) trong THF/MeOH/nước (tổng cộng 200ml, 2/2/1) được hồi lưu trong 2 giờ, làm lạnh và được lọc qua Xelit. Dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được dầu màu nâu (5,28g, hiệu suất 100%).

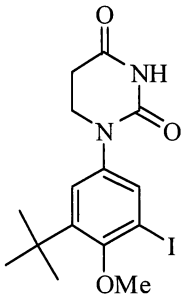
Phần E:

Điều chế (E)-N-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenylcarbamoyl)-3-metoxy acrylamit

Dung dịch 0,4M trong benzen của (E)-3-metoxyacryloyl isoxyanat (50,0ml, 20,00mmol, được điều chế theo phương pháp của Santana et al., J. Heteroxyclic Chem. 36:293 (1999) được thêm ở tốc độ nhỏ giọt nhanh vào dung dịch chứa sản phẩm từ Phần E (3,05g, 10mmol) trong DMF (50ml) ở -20°C trong môi trường N_2. Dung dịch này được khuấy trong 15 phút ở -20°C, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và được pha loãng trong EtOAc. Lớp EtOAc được rửa 4 x 300ml bằng nước, 2 x 100ml bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc đến chất rắn màu nâu. Phần cặn được nghiền mịn trong Et_2O/hexan để thu được bột mịn, chất này được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được bột màu vàng nâu (2,46g, 57%).

Ví dụ B:

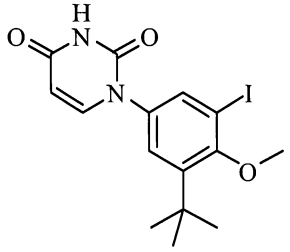
Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 5,5ml H_2SO_4 trong 50ml nước được thêm vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ A (2,46g, 5,69mmol) trong etanol (50ml) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 110°C trong 2,5 giờ để thu được dung dịch trong suốt. Dung dịch này được làm lạnh và được pha loãng bằng 50ml nước kết hợp khuấy để thu được chất rắn màu trắng nhờ, chất này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và được làm khô (2,06g, 90%).

Ví dụ C:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



Phần A:

Điều chế 2-tert-butyl-4,6-diiodophenol

Dung dịch chứa 2-tert-butylphenol (20,0g, 133mmol) trong metanol (266ml) được xử lý bằng các hạt natri hydroxit (6,39g, 160mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy cho đến khi tất cả natri hydroxit được hòa tan hết và tiếp đó được làm lạnh trong thùng nước đá-muối đến -2°C. Natri iodua (15,0g, 100mmol) được thêm vào và tiếp đó dung dịch natri hypoclorit 10% (45ml, 73,3mmol) được thêm vào từng giọt ở tốc độ sao cho nhiệt độ của dung dịch này tăng lên không quá 1,3°C. Trình tự các bước này được lặp lại (3x) cho đến khi tổng cộng 60g (400mmol) natri iodua được thêm vào và dung dịch natri hypoclorit được thêm vào cho đến khi màu của dung dịch này chuyển từ màu vàng xanh sáng sang màu cà phê đá nhạt. Quá trình này cần tất cả là 16ml trong số tổng cộng 180ml dung dịch natri hypoclorit được chia ra sử dụng. Tiếp tục làm lạnh ở khoảng 2°C, dung dịch chứa natri thiosulfat pentahydrat (20g) trong nước (100ml) được thêm vào từng giọt trong 20 phút. Sau khi thêm, dung dịch này được axit hóa đến độ pH = 3 bằng cách thêm từng giọt axit clohydric đặc (cần khoảng 35ml cho 40ml được đặt trong phễu nạp). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng >1 lít nước. Chất rắn màu cá hồi được hút cho đến càng khô càng tốt, và được làm khô trong lò chân không ở 50°C trong 18 giờ. Các quy trình này sẽ tạo ra sản phẩm (49,61g, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu.

Phần B:

Điều chế 1-tert-butyl-3,5-diiodo-2-metoxybenzen

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (20,0g, 49,7mmol) trong axeton (140ml) được xử lý bằng metyl iodua (3,9ml, 8,83g, 62,2mmol) và dung dịch natri hydroxit 50% (khối lượng) (3,02ml, 4,58g, 57,2mmol), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không đến thể tích khoảng 50-60ml, tiếp theo pha loãng bằng heptan (80ml) và nước (50ml). Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm (20,59g, 99%) dưới dạng dầu màu vàng sáng.

Phần C:

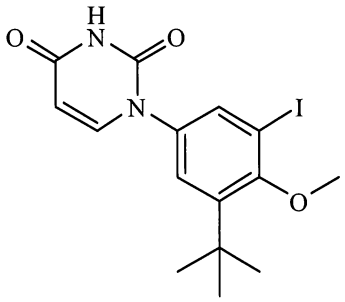
Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Huyền phù chứa sản phẩm từ Phần B (12,04g, 28,9mmol), uraxil (3,89g, 34,7mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (1,29g, 5,79mmol) và kali phosphat tribazơ (12,9g, 60,8mmol) trong DMSO (181ml) được khử khí bằng cách sục nitơ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng đồng (I) iodua (551mg, 2,89mmol) và việc khử khí được tiếp tục trong 10 phút nữa. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được rót vào nước (600ml) và được axit hóa đến độ pH = 3 bằng cách thêm dung dịch axit clohydric 4N. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được chiết bằng nước (3x), dung dịch amoni clorua bão hòa (1x) và dung dịch natri clorua bão hòa. Dung dịch này được làm khô và được xử lý bằng (3-mercaptopropyl) silicagel, tiếp theo khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền mịn với ete-etyl axetat (>10:1) và được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng ete. Sau khi làm khô trong lò chân không ở 50°C trong 2 giờ, các bước này sẽ tạo ra sản phẩm (2,75 g) chất rắn màu trắng. Nước cái được cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu hổ phách. Chất này được sắc ký trên ống silicagel Flash 65, rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan. Các bước này sẽ tạo ra chất rắn màu gần trắng, chất này được nghiền mịn với ete-hexan và được thu gom bằng cách lọc. Sau khi làm khô

trong lò chân không trong 3 giờ, các bước này sẽ tạo ra 4,31g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng khác. Tổng hiệu suất: 7,06g (61%).

Ví dụ D:

Điều chế 1-(3-tert-Butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



Phần A:

Điều chế 2-tert-butyl-4,6-diiodophenol

2-tert-Butylphenol (99,95g, 665,36mmol) được hòa tan trong 1250ml metanol và được chuyển hóa thành phenoxit tương ứng bằng 31,96g (799,0mmol, 1,2 đương lượng) natri hydroxit bằng cách khuấy các hạt natri hydroxit ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng trong thùng nước đá/muối. Natri iodua (299,34g, 1997,07mmol, 3,0 đương lượng) và 8,3% chất tẩy trắng (1265,83g, 1411,39mmol, 2,1 đương lượng) được thêm vào dung dịch phản ứng lạnh làm 4 phần bằng nhau, chất tẩy trắng được thêm vào trong khi vẫn giữ hỗn hợp phản ứng ở <0°C. 500ml dung dịch natri thiosulfat 20% (khối lượng) được thêm vào trong thời gian 18 phút, với nhiệt độ sẽ tăng lên từ -0,6°C đến 2,5°C. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khoảng 3 bằng cách thêm 197,5ml dung dịch HCl đặc trong thời gian 97 phút với nhiệt độ phản ứng tăng lên từ 1,2°C đến 4,1°C. Huyền phù đặc tạo thành được lọc, và bã lọc được rửa bằng khoảng 2lít nước. Bã lọc được để yên trên phễu Buchner trong chân không qua đêm (khoảng 15h) để thu được 289,33g (hiệu suất theo lượng là 254,61g) hợp chất nêu ở đề mục này.

Phần B:

Điều chế 1-tert-butyl-3,5-diiodo-2-metoxybenzen

Sản phẩm từ Phần A (93% theo phân tích, 21,6g, 50mmol) được hòa tan trong 140ml axeton. Metyl iodua (4,2ml, 67,5mmol, 1,35 đương lượng) được thêm vào, sau đó thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 50% (5,0g, 62,5mmol, 1,25 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, tiếp đó cô đặc đến khoảng 50-60ml. 80ml heptan được thêm vào sau đó thêm tiếp 50ml nước, và các lớp được lắc và được tách ra, và lớp nước được chiết lại bằng 20ml heptan. Các lớp hữu cơ được thu gom và được rửa hai lần mỗi lần 50ml dung dịch nước NaCl 10% để thu được 91,1g dung dịch heptan, sẽ thu được 19,1g hợp chất nêu ở đề mục này.

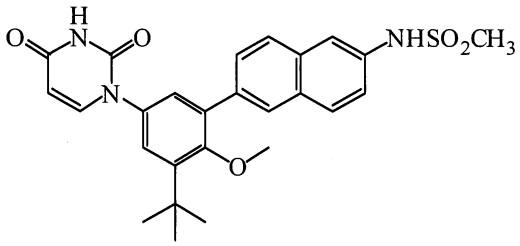
Phần C:

Điều chế 1-(3-tert-Butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Uraxil (33,3g, 297mmol, 1,2 đương lượng), K_3PO_4 (106g, 500mmol, 2,1 đương lượng), CuI (4,6g, 24,2mmol, 0,1 đương lượng), và N-(2-xyanophenyl)picolinamit (6,4g, 28,7mmol, 0,12 đương lượng) được nạp vào bình và được làm trơ bằng argon. 1-tert-butyl-3,5-diiodo-2-metoxybenzen là dung môi được chuyển vào MeCN, được hòa tan trong 1 lít DMSO và được sục bằng argon và được thêm vào chất rắn. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 2 lít EtOAc và rửa bằng 2,6 lít nước (chiết ngược bằng 3 x 1 lít EtOAc). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng 2 x 1 lít 0,25M $(CuOAc)_2$ tiếp đó là bằng 2 x 830ml NH_4Cl 15% rồi đến 800ml nước muối. Tiếp đó, lớp hữu cơ được cô đặc và loại bỏ bằng 1 lít heptan, tiếp đó được nghiền với heptan:iPrOAc với tỷ lệ 85:15 (tỷ lệ theo thể tích) đang hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, sản phẩm được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng 330ml heptan:EtOAc bổ sung với tỷ lệ 85:15 theo thể tích để thu được 66,9g (hiệu suất 70%) sản phẩm rắn màu trắng sau khi làm khô.

Ví dụ E:

Điều chế N-(6-(3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit



Dung dịch chứa 100ml nước và 300ml THF được sục nitơ và tiếp đó được chuyển thông qua ống thông và nén bằng nitơ vào bình chứa 19,9965g (49,96mmol) sản phẩm từ Ví dụ D, 20,8234g (59,97mmol, 1,20 đương lượng) N-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit, và 21,8711g (103,03mmol, 2,06 đương lượng) kali phosphat, chất này đã được lọc sạch bằng nitơ. Dung dịch tạo thành được sục lại bằng nitơ.

THF (100ml) được sục nitơ và tiếp đó được chuyển thông qua ống thông và nén bằng nitơ vào bình chứa 462,8mg (0,51mmol, 0,01 đương lượng) Pd_2dba_3 và 735,8mg (2,52mmol, 0,05 đương lượng) 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan, chất này đã được lọc sạch bằng nitơ. Dung dịch tạo thành được sục lại bằng nitơ.

Dung dịch THF/nước ban đầu được chuyển thông qua ống thông và nén bằng nitơ vào bình chứa chất xúc tác và phối tử trong THF. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50°C và được khuấy qua đêm trong điều kiện áp suất nitơ dương. Mẫu chứa hỗn hợp phản ứng được lấy vào sáng hôm sau. Thực hiện phương pháp HPLC mẫu cho thấy 0,28 PA% iodouraxil nguyên liệu đầu, 76,8 PA% sản phẩm, và 5,2 PA% boronat.

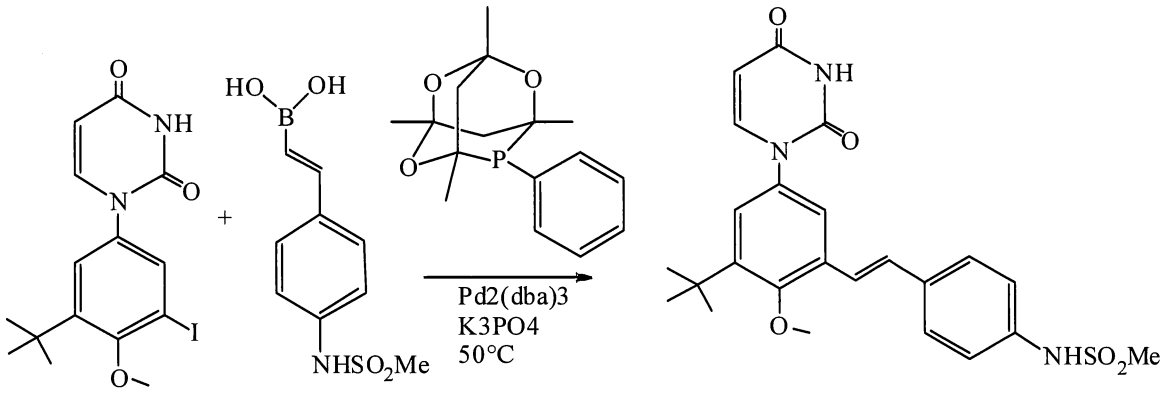
Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được rửa, làm ba phần, bằng dung dịch chứa 5,84g L-xystein và 81,4g natri clorua trong 550ml nước, dung dịch này đã được sục nitơ. Dung dịch THF được lọc qua đệm xelit. Đệm này được rửa bằng 100ml THF, nó được kết hợp với dung dịch THF hữu cơ. Dung dịch THF được cô đặc trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay đến 136g. 405ml etyl axetat được

thêm vào huyền phù trắng kết hợp khuấy mạnh. Huyền phù đặc được lọc sau khi khuấy qua đêm. Bã lọc được được rửa bằng 2X50ml etyl axetat. Chất rắn, solvat etyl axetat, làm khô trong lò chân không ở 50°C. Nó nặng 25,49g.

Chất rắn và 8,7g silicagel được tạo ra từ 3-mercaptopropyl được khuấy trong 500ml THF, tiếp đó được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được cô đặc trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để thu được 13,08g chất rắn màu trắng. Chất rắn mà đã được lọc hết trên đệm xelit được chiết bằng 500ml THF ở 60°C. Dung dịch THF được cô đặc đến 66g và được xử lý bằng 206ml etyl axetat. Chất rắn mà đã kết tủa được lọc và được làm khô, thu được 9,13g sản phẩm. Chất rắn này được kết hợp với chất rắn hữu cơ và được tạo huyền phù đặc trong 100ml etanol tuyệt đối loại 3A. Nó được lọc và được làm khô trong lò chân không ở 50°C để thu được 20,74g sản phẩm.

Ví dụ F:

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit

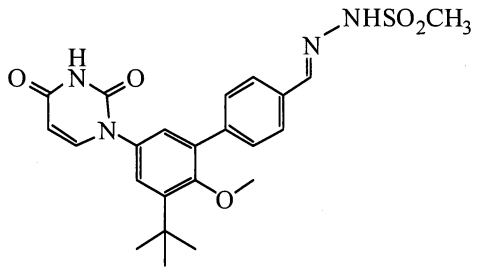


Axit boronic (nồng độ 96%) (3,75g, 15,6mmol, 1,2 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ D (5,0g, 12,5mmol), phối tử Cytec (175mg, 5%mol), Pd2(dba)3 (46mg, 0,4%mol) và kali phosphat (5,25g, 25,0mmol, 2 đương lượng) được nạp vào bình 3 cổ RB. Chất rắn được sục bằng nitơ trong 10 phút. 75ml THF:nước với tỷ lệ 4:1 được sục trong 10 phút và được nạp vào bình. Hỗn hợp phản ứng được khuấy để hòa tan chất rắn, tiếp theo đun nóng hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong bóng tối qua đêm. Phép HPLC cho thấy rằng phản ứng hoàn thành sau khi khuấy qua đêm (khoảng 2% iodouraxil còn lại). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 375ml DCM và 250ml dung dịch axit

xitric 10%. Hỗn hợp phản ứng được lắc trong phễu tách và các lớp được tách ra. Lớp DCM được rửa bằng dung dịch chứa 0,6g L-xystein trong 250ml dung dịch $NaHCO_3$ 5% trong 30 phút, bước này sẽ làm đổi màu lớp DCM từ màu cam sang màu vàng. Lặp lại bước xử lý 0,6g L-xystein trong 250ml dung dịch $NaHCO_3$ 5% trong 30 phút rồi rửa bằng 250ml dung dịch $NaHCO_3$ 5%, và rửa bằng 250ml dung dịch NaCl 10%. Lớp DCM được xử lý bằng 2g thioure silic oxit trong 30 phút. Thêm 1g cacbon để khử màu trong 5 phút và được lọc qua hy-flo. Bã lọc được được rửa bằng DCM. Dung dịch DCM tiếp đó được loại bỏ để thu được 6,74g chất rắn màu vàng sáng. Chất rắn này tinh khiết khoảng 92%. Chất rắn được đun nóng trong hỗn hợp gồm 192ml DCM và 9ml MeOH. Chúng không thể hòa tan hoàn toàn. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng kết hợp trộn. 80ml heptan được thêm vào và các sản phẩm bắt đầu kết tinh. Huyền phù đặc được khuấy qua tuần. Thêm 50ml heptan làm nhiều lần cho đến khi tổng cộng 230ml heptan được thêm vào. Sản phẩm được lọc. Dịch lọc được xác định ở 1,21mg/ml ở 210nm và 1,35 ở 220nm, lượng này bằng với 522-582mg tổn hao trong chất lỏng hoặc 9-10% tổn hao so với lý thuyết. Bã lọc được được rửa bằng 50ml bao gồm 27ml heptan:22ml DCM: 1ml MeOH hỗn hợp. Nước rửa chứa 0,5mg/ml sản phẩm hoặc 25mg (0,4% so với lý thuyết). Hiệu suất sản phẩm 5,22g (88,9%), độ tinh khiết 99,2%PA. Iodouraxil được loại bỏ trong khi kết tinh. Các mẫu được hóa rắn để phân tích và để xác định Pd. NMR không cho thấy còn bất cứ dung môi còn dư nào.

Ví dụ 1:

Điều chế (E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-1.1)



Phần A:

Điều chế 2-tert-butyl-4-nitrophenol

Dung dịch chứa axit nitric 70% (4,25ml, 66,6mmol) được pha loãng bằng nước (4,25ml) được thêm ở tốc độ nhỏ giọt nhanh vào dung dịch được khuấy mạnh chứa 2-tert-butylphenol (10g, 66,6mmol) trong heptan (67ml). Hỗn hợp màu đỏ/nâu sẫm tạo thành được khuấy mạnh trong 2 giờ. Chất rắn phân tán được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan (300ml), nước (200ml) và rửa lại bằng hexan (200ml) để thu được bột màu cacao, chất này được làm khô đến khối lượng không đổi (4,65g, 35,6%).

Phần B:

Điều chế 2-bromo-6-tert-butyl-4-nitrophenol

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (1,0g, 5,12mmol) trong axit axetic băng (10,25ml) được xử lý từng giọt bằng pyridin hydrobromua perbromua (1,80g, 5,63mmol), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pyridin hydrobromua perbromua bổ sung (3,80g) được thêm vào làm hai phần và sau khi khuấy 3 giờ nữa, phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, và hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng một lượng nhỏ natri sulfit. Chất rắn tạo thành được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (1,40g, 100%).

Phần C:

Điều chế 1-bromo-3-tert-butyl-2-metoxy-5-nitrobenzen

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (1,40g, 5,11mmol) trong t-butylmetylete-metanol với tỷ lệ 10:1 (25,5ml) được xử lý bằng dung dịch trimetylsilyldiazometan 2,0M trong ete (5,1ml, 10,21mmol), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để thu được dầu màu vàng, chất này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (1,36g, 92%).

Phần D:

Điều chế tert-butyl 3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxyphenylcarbamat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (960mg, 3,33mmol) trong metanol (17ml) được xử lý bằng 5% platin trên cacbon được sulfua hóa (100mg), tiếp theo hydro hóa dưới áp suất quả cầu trong 3 giờ, và tiếp đó được lọc qua xelit và cô đặc trong chân không để thu được 3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxyanilin dưới dạng dầu màu vàng (860mg, 3,33mmol, 100%). Dung dịch chứa chất này trong THF (17ml) được xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat (800mg, 3,66mmol), tiếp theo làm ấm ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu be, chất này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan. Chất rắn được nghiền mịn với hexan, được thu gom bằng cách lọc, và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu gần trắng (890mg, 75%).

Phần E:

Điều chế metyl 5'-(tert-butoxycacbonylamino)-3'-tert-butyl-2'-metoxy biphenyl-4-carboxylat

Toluen (2ml) và etanol (2ml) được thu gom với sản phẩm từ Phần E (281mg, 0,78mmol), metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (411mg, 1,57mmol) và dung dịch natri cacbonat 1M (0,78ml, 0,78mmol) và được khử khí trong 20 phút bằng N_2. Tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0) (18mg, 0,016mmol) được thêm vào và việc khử khí được tiếp tục trong 5-10 phút. Đun nóng ở 100°C trong ống đậy kín trong 18 giờ, làm lạnh và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (182mg, 56%).

Phần F:

Điều chế metyl 5'-amino-3'-tert-butyl-2'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (2ml) được thêm vào dung dịch chứa sản phẩm từ Phần E (180mg, 0,43mmol) trong CH_2Cl_2 (4ml). Khuấy trong 30 phút và cô đặc trong chân không. Hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10% và nước muối. Làm

khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (136mg, 100%).

Phần G:

Điều chế 3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxy biphenyl-4-carboxylat

(E)-3-metoxyacryloyl isoxyanat (1,34ml, 0,76mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa sản phẩm từ Phần F (120mg, 0,38mmol) trong DMF (2,5ml) ở –25°C trong khi vẫn giữ nhiệt độ dưới –10°C cho đến khi hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 4 giờ và rót vào ete. Rửa bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được (E)-metyl-3'-tert-butyl-2'-metoxy-5'-(3-(3-metoxyacryloyl)ureido)biphenyl-4-carboxylat (105mg, 62%). Thêm etanol (3ml), H_2O (3ml) và dung dịch H_2SO_4 đặc (0,3ml) và đun nóng ở 100°C trong 1 giờ. Làm nguội, rót vào H_2O và chiết bằng EtOAc. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 2% $CH_3OH/CHCl_3$ sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (73mg, 79%).

Phần H:

Điều chế 3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxy biphenyl-4-carbaldehyt

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần G (73mg, 0,18mmol) trong dioxan (1ml) được xử lý bằng dung dịch LiOH 0,5M (1ml, 0,36mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, rót vào dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được axit 3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-carboxylic (69mg, 98%). Hòa tan trong thionyl clorua (2ml) và hồi lưu trong 3 giờ, làm lạnh và cô đặc trong chân không. Chưng cất đẳng phí hai lần bằng toluen để thu được 3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-cacbonyl clorua (72mg, 100%) chất này được hòa tan trong THF (1,7ml) và được làm lạnh đến –78°C. Dung dịch lithi tri-tert-butoxy nhôm hydrua 1M (THF) (0,19ml, 0,19mmol) được thêm vào từng giọt và

việc khuấy được tiếp tục ở –78°C trong 2 giờ. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch HCl 1N (1ml) và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Thêm nước và chiết bằng EtOAc. Rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10%, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan với tỷ lệ 1:1 sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, 35%).

Phần I:

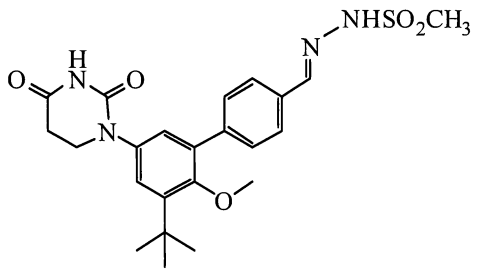
Điều chế (E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-yl)metylen)metansulfonohydrazit

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần H (23mg, 0,061mmol) trong CH_3OH (0,8ml) được xử lý bằng metansulfonohydrazit (7,7mg, 0,07mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được làm ấm đến 35°C trong 2 giờ, làm lạnh và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 5% $CH_3OH/CHCl_3$ sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,8mg, 52%).

^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) ppm 1,44 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 5,82 (d, J=8,09Hz, 1H), 7,14 – 7,24 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,09Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,46Hz, 2H), 7,75 (d, J=8,46Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H). MS (ESI+) m/z 471 (M+H)+.

Ví dụ 2:

Điều chế (E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IA-L0-1.1)



Phần A:

Điều chế 2-tert-butyl-6-iodo-4-nitrophenol

Iot monoclorua (1,155ml, 23,05mmol) được thêm từng giọt vào sản phẩm từ Ví dụ 1, Phần A (4,5g, 23,05mmol) được hòa tan trong MeOH (120ml) và nước (30ml) trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và được pha loãng trong 1 lít nước và để yên qua đêm. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa 3 x 50ml bằng nước và được làm khô trong chân không qua đêm để thu được chất rắn màu vàng nâu (7,14g, 96%).

Phần B:

Điều chế 1-tert-butyl-3-iodo-2-metoxy-5-nitrobenzen

TMS diazometan 2,0M (12,85ml, 25,7mmol) được thêm vào dung dịch đã được làm lạnh trong thùng nước đá chứa sản phẩm từ Phần A (5,5g, 17,13mmol) trong MTBE (15ml) trong bình cao áp dung tích 50ml, sau đó thêm tiếp từng giọt metanol (1,0ml) dẫn đến sủi bọt nhẹ. Bình được đậy kín và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, làm lạnh và áp suất được giải phóng ra. Dung dịch này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1,0M, dung dịch kali cacbonat bão hòa, và dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc để thu được dầu màu đỏ, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (5,4g, 84%).

Phần C:

Điều chế 3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyanilin

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần B (5,80g, 17,31mmol), amoni clorua (1,389g, 26,0mmol), và sắt (4,83g, 87mmol) trong THF/MeOH/nước (tổng cộng 200ml, 2/2/1) được hồi lưu trong 2 giờ, làm lạnh và được lọc qua Xelit. Dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được dầu màu nâu (5,28g, hiệu suất 100%).

Phần D:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Sản phẩm từ Phần C (8,2g, 26,9mmol) được xử lý bằng axit acrylic (5,53ml, 81mmol) và được khuấy qua đêm để thu được hỗn hợp cực kỳ nhớt. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng axit axetic (60ml) và ure (7,3g 120mmol), được đun nóng ở 120°C trong 24 giờ, làm lạnh và cô đặc. Phần cặn được chưng cất đẳng phí 3 x 100ml bằng toluen để thu được chất rắn màu nâu/vàng nâu. Chất rắn được tạo huyền phù trong hỗn hợp gồm 50ml EtOAc và 100ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được khuấy trong 30 phút để trung hòa axit axetic bất kỳ còn dư. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa nhiều lần bằng các phần 50ml nước và cuối cùng là bằng hexan/EtOAc với tỷ lệ 3:1 (50ml) để thu được chất rắn màu trắng nhờ, chất này được làm khô đến khối lượng không đổi (7,1g, 66%).

Phần E:

Điều chế 3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxy biphenyl-4-carbaldehyt

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần D (101mg, 0,25mmol), axit 4-formylphenylboronic (56,2mg, 0,38mmol), dung dịch natri cacbonat 1M (0,25ml, 0,25mmol) và phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (10,2mg, 0,013mmol) trong toluen/etanol (2ml, 1/1) được tẩy sạch bằng cách thổi N_2 trong 5 phút và đun trong lò vi sóng ở 100°C trong 15 phút. Chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng $MeOH/CH_2Cl_2$ (1% đến 5%) sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (92mg, 97%).

Phần F:

Điều chế (E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-yl)metylen)metansulfonohydrazit

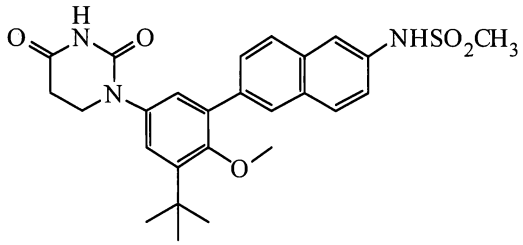
Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần E (90mg, 0,24mmol) và metansulfonohydrazit (29mg, 0,26mmol) trong metanol (4ml) được đun nóng ở 40°C trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng

MeOH/CH_2Cl_2 (1% to 4%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (80mg, 72%). m.p. (điểm nóng chảy) 209-211°C.

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D6) δ 1,39 (s, 9H), 2,70 (t, J=6,62Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,80 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,17 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,24 (d, J=2,94Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,46Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,46Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ví dụ 3:

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L0-2.9)



Phần A:

Điều chế axit 6-bromo-2-naphtoic

Dung dịch chứa metyl 6-bromo-2-naphtoat (7,70g, 29,0mmol) trong THF:nước với tỷ lệ 2:1 (150ml) được xử lý bằng lithi hydroxit hydrat (2,44g, 58,1mmol), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Cô đặc trong chân không, pha loãng bằng nước và làm nguội đến 0°C. Axit hóa đến độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 4N. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, hòa tan trong toluen-EtOAc (khoảng 2 lít) và rửa bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Chất rắn màu nâu được nghiền mịn với ete, được thu gom bằng cách lọc, và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu gần trắng (5,07g, 70%).

Phần B:

Điều chế 6-bromonaphtalen-2-amin

Dung dịch chứa sản phẩm Phần A (5,07g, 20,19mmol) và trietylamin (4,22ml, 3,07g, 30,3mmol) trong DMF khô (155ml) được xử lý bằng diphenylphosphoroyl azit (6,55ml, 8,34g, 30,3mmol), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiếp theo, dung dịch được xử lý bằng nước (20ml), tiếp theo làm ấm ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch này được làm lạnh và bình được làm khít với đầu chưng cất ngắn và DMF được loại bỏ bằng cách cất trong chân không cao. Phần cặn rắn được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lọc qua xelit và dịch lọc được rửa bằng nước (3x) và tiếp đó bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (4,48g, 100%).

Phần C:

Điều chế benzyl 6-bromonaphtalen-2-ylcarbamat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần B (1,79g, 8,06mmol) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (18ml) trong axeton (40ml) ở 0°C được xử lý từng giọt bằng benzyl cloformat. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và tiếp đó để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và nước và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được chiết bằng nước và rửa bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng (1,5g, 52%).

Phần D:

Điều chế benzyl 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl carbamat

Ống Schlenk có thể đậy kín lại được chứa dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (1,42g, 3,99mmol), bis(pinacolato)dibo (1,11g, 4,39mmol), và kali axetat (1,17g, 11,96mmol) trong DMF (28ml) được khử khí bằng 3 chu trình làm lạnh-rã đông. Dung dịch này được xử lý bằng phức 1,1'-bis(diphenyl phosphino)feroxen paladi (II) clorua

diclometan (98mg, 0,12mmol), rồi khử khí bằng hai chu trình làm lạnh-rã đông bổ sung. Tiếp đó, ống Schlenk được đậy kín và hỗn hợp phản ứng được làm ấm ở 80°C trong 18 giờ. Làm nguội và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng Darco G-60 và tiếp đó được lọc qua xelit. Dịch lọc được chiết bằng nước (4x) và dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu sáng. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu có màu (910mg, 57%).

Phần E:

Điều chế 2-tert-butyl-4-nitrophenol

Dung dịch chứa axit nitric 70% (4,25ml, 66,6mmol) được pha loãng bằng nước (4,25ml) được thêm ở tốc độ nhỏ giọt nhanh vào dung dịch được khuấy mạnh chứa 2-tert-butylphenol (10g, 66,6mmol) trong heptan (67ml). Hỗn hợp màu đỏ/nâu sẫm tạo thành được khuấy mạnh trong 2 giờ. Chất rắn phân tán được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan (300ml), nước (200ml) và một lần nữa bằng hexan (200ml) để thu được bột màu cacao, chất này được làm khô đến khối lượng không đổi (4,65g, 35,6%).

Phần F:

Điều chế 2-bromo-6-tert-butyl-4-nitrophenol

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần E (1,0g, 5,12mmol) trong axit axetic băng (10,25ml) được xử lý từng giọt bằng pyridin hydrobromua perbromua (1,80g, 5,63mmol), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pyridin hydrobromua perbromua bổ sung (3,6g) được thêm vào làm hai phần và sau khi khuấy 3 giờ nữa, phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, và hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng một lượng nhỏ natri sulfit. Chất rắn tạo thành được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (1,40g, 100%).

Phần G:

Điều chế 1-bromo-3-tert-butyl-2-metoxy-5-nitrobenzen

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần F (1,40g, 5,11mmol) trong t-butylmetylete-metanol với tỷ lệ 10:1 (25,5ml) được xử lý bằng dung dịch trimetylsilyldiazometan 2,0M trong ete (5,1ml, 10,21mmol), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để thu được dầu màu vàng, chất này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (1,36g, 92%).

Phần H:

Điều chế tert-butyl 3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxyphenylcarbamat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần G (960mg, 3,33mmol) trong metanol (17ml) được xử lý bằng 5% platin trên cacbon được sulfua hóa (100mg), tiếp theo hydro hóa dưới áp suất quả cầu trong 3 giờ, và tiếp đó được lọc qua xelit và cô đặc trong chân không để thu được 3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxyanilin dưới dạng dầu màu vàng (860mg, 3,33mmol, 100%). Dung dịch chứa chất này trong THF (17ml) được xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat (800mg, 3,66mmol), tiếp theo làm ấm ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu be, chất này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan. Chất rắn được nghiền mịn với hexan, thu gom bằng cách lọc, và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu gần trắng (890mg, 75%).

Phần I:

Điều chế benzyl 6-(3-tert-butyl-5-(tert-butylcarbamoyl)-2-metoxyphenyl) naphtalen-2-yl carbamat

Toluen (928ul) và EtOH (928ul) được thu gom cùng với sản phẩm từ Phần H (133mg, 0,37mmol), sản phẩm từ Phần D (299mg, 0,74mmol) và dung dịch natri cacbonat 1M (371ul, 0,37mmol) và được khử khí trong 20 phút bằng nitơ. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (8,6mg, 7,4umol) được thêm vào và việc khử khí được tiếp tục trong 5-10 phút. Đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 85 đến 90°C trong 18 giờ, làm lạnh và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên

silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (102mg, 49%).

Phần J:

Điều chế benzyl 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-ylcarbamat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần I (100mg, 0,18mmol) trong CH_2Cl_2 (1,0ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (0,5ml, 6,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc trong chân không. Hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng 10% $NaHCO_3$, nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Hòa tan trong toluen (1,0ml) và thêm Et_3N (25ul, 0,18mmol) và axit acrylic (13ul, 0,19mmol) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 16 giờ. Cô đặc trong chân không. Hòa tan trong axit axetic (1,0ml, 17,5mmol) và thêm ure (11,9mg, 0,20mmol) và hồi lưu trong 72 giờ. Làm nguội và rót vào nước đá, chiết ba lần bằng $CHCl_3$, thu gom dịch chiết, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (57,5mg, 58%).

Phần K:

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit

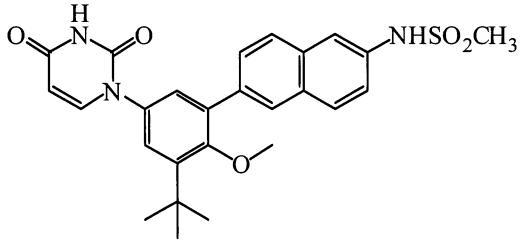
Thu gom sản phẩm từ Phần J (56mg, 0,10mmol) và EtOAc (1,0ml) và thêm 10% paladi trên cacbon (10mg). Khuấy trong quả cầu khí H_2 trong 16 giờ. Lọc qua Xelit và cô đặc trong chân không. Hòa tan trong CH_2Cl_2 (1,0ml), thêm Et_3N (16ul, 0,115mmol) và metansulfonyl clorua (8,7ul, 0,112mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, 20%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,34 – 1,48 (m, 9H), 2,71 (t, J=6,62Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,82 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,41 (dd, J=8,82,

1,84Hz, 1H), 7,59 – 7,76 (m, 2H), 7,89 – 8,04 (m, 3H), 10,03 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 496 $(M+H)^+$; (ESI-) m/z 494 $(M-H)^-$.

Ví dụ 4A:

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.3)



Phần A:

Điều chế N-(6-bromonaphtalen-2-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 3, Phần B (4,48g, 20,17mmol) trong pyridin (100ml) được xử lý từng giọt bằng metansulfonyl clorua (1,97ml, 2,89g, 25,2mmol), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng bằng toluen và cô đặc trong chân không hai lần. Phần cặn được chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước, dung dịch axit xitric 1M và nước muối. Xử lý bằng Darco G-60, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc qua xelit và cô đặc trong chân không. Chất rắn được nghiền mịn với ete-hexan, được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (3,32g, 55%).

Phần B:

Điều chế N-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl) metansulfonamit

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần A (1,00g, 3,33mmol), bis(pincolato)dibo (1,27g, 5,00mmol), kali axetat (0,98g, 9,99mmol) và Combiphos Pd6 (84mg, 0,17mmol) trong toluen (22ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Làm nguội và được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng Darco G-60 và được lọc qua xelit. Dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Dầu được hòa tan trong ete và được

kết tủa bằng cách thêm hexan. Sản phẩm được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng hexan. Làm bay hơi dịch lọc và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi kết tinh và sắc ký dưới dạng chất rắn màu trắng (927mg, 80%).

Phần C:

Điều chế tert-butyl 3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-(metylsulfonamido) naphtalen-2-yl)phenylcarbamat

Thu gom sản phẩm từ Ví dụ 3, Phần H (87mg, 0,243mmol), sản phẩm từ Phần B (169mg, 0,486mmol), toluen (1,0ml), etanol (1,0ml) và natri cacbonat (0,243ml, 0,243mmol) trong ống đậy kín và được khử khí bằng khí N_2 trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (5,61mg, 4,86µmol) được thêm vào và việc khử khí được tiếp tục trong 5 đến 10 phút nữa. Đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 95°C trong 16 giờ. Làm nguội và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (92,2mg, 76%).

Phần D:

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit

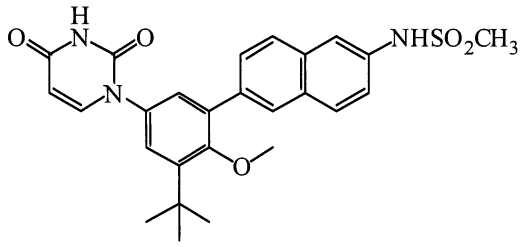
Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (90mg, 0,180mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (1,0ml, 12,98mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc trong chân không, hòa tan phần cặn trong EtOAc, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10% và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Hòa tan trong DMF (1,4ml) và được làm lạnh đến -25°C và thêm (E)-3-metoxy-acryloyl isoxyanat (0,633ml, 0,361mmol) từng giọt trong khi vẫn duy trì nhiệt độ dưới -10°C. Làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Rót vào ete, rửa bằng nước, và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Thêm hỗn hợp gồm H_2SO_4 (0,1ml, 1,876mmol), nước (1,0ml) và EtOH (1,0ml) và được khuấy ở 100°C 16 giờ. Làm nguội và cô đặc trong chân không. Rót vào nước, chiết bằng EtOAc, thu gom dịch chiết và rửa bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4,

lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng MeOH/$CHCl_3$ sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (53mg, 59%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,42 (s, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 5,65 (d, J=7,72Hz, 1H), 7,34 (dd, J=15,81, 2,57Hz, 2H), 7,42 (dd, J=8,82, 1,84Hz, 1H), 7,65 – 7,76 (m, 2H), 7,80 (d, J=8,09Hz, 1H), 7,96 (t, J= 8,27Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 11,41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 494 $(M+H)^+$; (ESI-) m/z 492 $(M-H)^-$.

Ví dụ 4B:

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.3)



Phần A:

Điều chế 2-tert-butyl-6-iodo-4-nitrophenol

Iot monoclorua (1,155ml, 23,05mmol) được thêm từng giọt vào sản phẩm từ Ví dụ 3, Phần E (4,5g, 23,05mmol) được hòa tan trong MeOH (120ml) và nước (30ml) trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và được pha loãng trong 1 lít nước và để yên qua đêm. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa 3 x 50ml bằng nước và được làm khô trong chân không qua đêm để thu được chất rắn màu vàng nâu (7,14g, 96%).

Phần B:

Điều chế 1-tert-butyl-3-iodo-2-metoxy-5-nitrobenzen

Trimetylsilyl diazometan 2,0M (12,85ml, 25,7mmol) được thêm vào dung dịch đã được làm lạnh trong thùng nước đá chứa sản phẩm từ Phần A (5,5g, 17,13mmol) trong MTBE (15ml) trong bình cao áp dung tích 50ml, sau đó thêm tiếp từng giọt metanol (1,0ml) dẫn đến sủi bọt nhẹ. Bình được đậy kín và được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, làm lạnh và áp suất được giải phóng ra. Dung dịch này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1,0M, dung dịch kali cacbonat bão hòa, và dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc để thu được dầu màu đỏ, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (5,4g, 84%).

Phần C:

Điều chế 3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyanilin

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần B (5,80g, 17,31mmol), amoni clorua (1,389g, 26,0mmol), và sắt (4,83g, 87mmol) trong THF/MeOH/nước (tổng cộng 200ml, 2/2/1) được hồi lưu trong 2 giờ, làm lạnh và được lọc qua Xelit. Dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được dầu màu nâu (5,28g, hiệu suất 100%).

Phần D:

Điều chế (E)-N-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenylcarbamoyl)-3-metoxy acrylamit

Dung dịch 0,4M trong benzen của (E)-3-metoxyacryloyl isoxyanat (50,0ml, 20,00mmol, được điều chế theo phương pháp của Santana et al., J. Heterocyclic. Chem. 36:293 (1999) được thêm ở tốc độ nhỏ giọt nhanh vào dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (3,05g, 10mmol) trong DMF (50ml) ở -20°C trong môi trường N_2. Dung dịch này được khuấy trong 15 phút ở -20°C, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và được pha loãng bằng EtOAc. Chất hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến chất rắn màu nâu. Phần cặn được nghiền mịn trong Et_2O/hexan để thu được bột mịn, chất này được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nâu (2,46g, 57%).

Phần E:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Dung dịch chứa 5,5ml H_2SO_4 trong 50ml nước được thêm vào huyền phù chứa sản phẩm từ Phần D (2,46g, 5,69mmol) trong etanol (50ml) và hỗn hợp phản ứng được

đun nóng ở 110°C trong 2,5 giờ để thu được dung dịch trong suốt. Làm nguội và pha loãng bằng 50ml nước kết hợp khuấy để thu được chất rắn màu trắng nhờ, chất này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,06g, 90%).

Phần F:

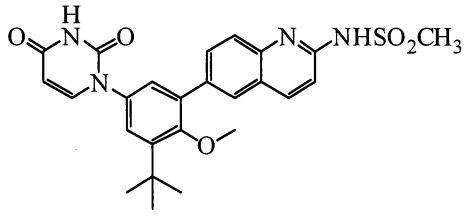
Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit

Trong ống vi sóng, sản phẩm từ Phần E (104mg, 0,26mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (108mg, 0,31mmol), và dung dịch natri cacbonat 1,0M (312µl, 0,31mmol) trong 1:1 etanol-toluen (1,7ml) được khử khí bằng cách sục nitơ trong 15 phút. Phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) clorua diclometan (9mg, 0,011mmol) được thêm vào, và việc khử khí được tiếp tục trong 5 phút nữa. Ống được đậy kín và được đun nóng trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch axit xitric 1M và nước muối. Tiếp đó, lớp hữu cơ được khuấy với (3-mercaptopropyl)silicagel trong 1 giờ. Lọc qua xelit và cô đặc trong chân không. Nghiền với ete, metanol, và rồi lại với ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu gần trắng (32mg, 25%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11,41 (d, J=1,84Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (t, J=8,09Hz, 2H), 7,80 (d, J=8,09Hz, 1H), 7,63 - 7,79 (m, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,57Hz, 1H), 5,65 (dd, J=8,09, 2,21Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). MS (+ESI) m/z (dư lượng tương đối): 494 (100, M+H), 511 (90, M+NH4), 987 (20, 2M+H), 1009 (8,2M+Na).

Ví dụ 5:

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.5)



Phần A:

Điều chế (E)-N-(4-bromophenyl)-3-metoxyacrylamit

Kết hợp 4-bromoanilin (285mg, 1,659mmol), CH_2Cl_2 (2,0ml) và pyridin (0,25ml, 3,09mmol) và thêm từ từ (E)-3-metoxyacryloyl clorua (200mg, 1,659mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn màu vàng tạo thành được lọc hết và rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (406mg, 96%).

Phần B:

Điều chế 6-bromoquinolin-2(1H)-on

Sản phẩm từ Phần A (395mg, 1,542mmol) được thêm làm nhiều phần vào H_2SO_4 (4,5ml). Khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, rót vào nước đá nghiền. Chất rắn được lọc, rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (203mg, 59%).

Phần C:

Điều chế 6-bromo-2-cloquinolin

Sản phẩm từ Phần B (200mg, 0,893mmol) được thêm làm nhiều lần vào phospho oxyclorua (2,5ml, 26,8mmol). Hồi lưu trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá nghiền. Chiết bằng $CHCl_3$, dịch chiết được thu gom, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (173mg, 80%).

Phần D:

Điều chế 6-bromo-2-aminoquinolin

Sản phẩm từ Phần C (173mg, 0,713mmol), axetamit (843mg, 14,27mmol) và kali cacbonat (493mg, 3,57mmol) được thu gom và được đun nóng ở 200°C trong 2 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, ngay sau đó nó được rắn hóa. Hòa tan trong hỗn hợp gồm $CHCl_3$ và nước. Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng $CHCl_3$, dịch chiết được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng MeOH/$CHCl_3$ sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (92mg, 58%).

Phần E:

Điều chế N-(6-bromoquinolin-2-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit

Kết hợp sản phẩm từ Phần D (90mg, 0,403mmol) và CH_2Cl_2 (2,0ml) và thêm trietylamin (0,062ml, 0,444mmol) và metansulfonyl clorua (0,035ml, 0,444mmol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng 16 giờ. Thêm trietylamin (0,062ml, 0,444mmol) và metansulfonyl clorua (0,035ml, 0,444mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch axit xitric 10%, $NaHCO_3$ 10% và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Hòa tan trong EtOAc và rót vào lượng hexan dư. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (94mg, 61%).

Phần F:

Điều chế N-(metylsulfonyl)-N-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) quinolin-2-yl)metansulfonamit

Kết hợp sản phẩm từ Phần E (94mg, 0,248mmol), bis(pinacolato)dibo (94mg, 0,372mmol), kali axetat (73,0mg, 0,744mmol), Combi-Phos®PD6 (6,22mg, 0,012mmol) và toluen (1,5ml) và hồi lưu trong 18 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc và nước, lọc qua Xelit, tách các pha, rửa pha hữu cơ bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế

bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (67mg, 63%).

Phần G:

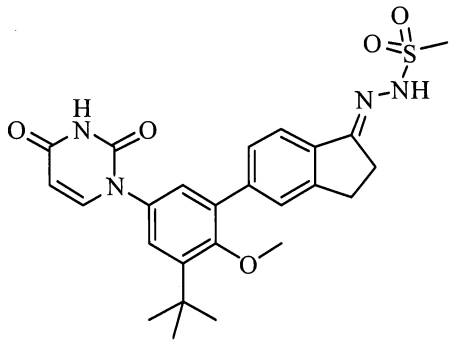
Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)metansulfonamit

Kết hợp sản phẩm từ Ví dụ 4B, Phần E (27mg, 0,067mmol), sản phẩm từ Phần F (37,4mg, 0,088mmol), etanol (1,0ml), toluen (1,0ml) và dung dịch natri cacbonat 1M (0,067ml, 0,067mmol) vào trong ống vi sóng và dung dịch này được khử khí bằng cách sử dụng khí N_2 trong 20 phút. Tetrakis-(triphenyl-phosphin)paladi(0) (1,559mg, 1,349µmol) được thêm vào và dung dịch này được khử khí trong 5 phút nữa. Ống được đậy kín và được đun nóng trong lò vi sóng ở 100^0C trong 45 phút. Dung dịch đã được làm nguội được pha loãng bằng EtOAc:nước với tỷ lệ 1:1 và được lọc qua Xelit. Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng EtOAc, kết hợp các dịch chiết hữu cơ và rửa bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng MeOH/$CHCl_3$ sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,7mg, 41%).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 5,83 (dd, J=7,91, 2,02Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,82Hz, 1H), 7,21 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,72Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,46Hz, 1H), 7,82 – 7,91 (m, 2H), 7,98 (d, J=9,19Hz, 1H), 8,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 495 $(M+H)^+$; (ESI-) m/z 493 $(M-H)^-$.

Ví dụ 6:

Điều chế (E)-N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-2.4)



Phần A:

Điều chế 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Hỗn hợp gồm 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (2,50g, 11,85mmol), bis(pinacolato) dibo (3,61g, 14,21mmol), kali axetat (3,49g, 35,5mmol) và Combiphos Pd6 (178mg, 0,36mmol) trong toluen (60ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 8 giờ. Làm nguội, pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước (2 x) và rửa bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4 và được khuấy trong 1 giờ với (3-mercaptopropyl) silicagel. Lọc và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được chất rắn màu vàng. Nghiền với hexan lạnh, lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng gần như mịn (1,99g, 65%). Mẻ tinh thể thứ hai (140mg) thu được từ nước cái, có hiệu suất đến 70%.

Phần B:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Trong ống vi sóng, huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 4B, Phần E (130mg, 0,33mmol), sản phẩm từ Phần A (101mg, 0,39mmol), và dung dịch natri cacbonat 1,0M (390µl, 0,39mmol) trong etanol-toluen với tỷ lệ 1:1 (1,20ml) được khử khí bằng

cách sục nitơ trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) clorua diclometan (13mg, 0,016mmol) và việc khử khí được tiếp tục trong 5 phút nữa và được đun nóng ở 100°C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Làm nguội, pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng dung dịch axit xitric 1M và nước muối. Tiếp đó, lớp hữu cơ được khuấy với (3-mercaptopropyl)silicagel trong 1 giờ. Lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này chất rắn màu trắng (80mg, 61%).

Phần C:

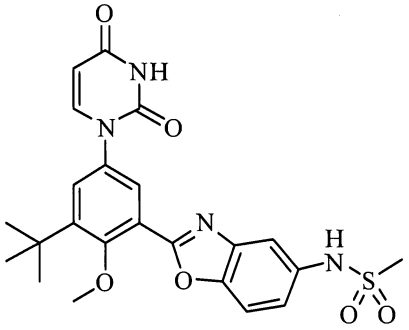
Điều chế (E)-N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonohydrazit

Huyền phù chứa sản phẩm từ Phần B (77mg, 0,19mmol) và metansulfonylhydrazit (22mg, 0,20mmol) trong THF:MeOH với tỷ lệ 3:1 (1,9ml) được làm ấm ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này chất rắn màu trắng (62mg, 66%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11,40 (d, J=1,84Hz, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,76 (dd, J=13,97, 8,09Hz, 2H), 7,52 – 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,46Hz, 1H), 7,11 – 7,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,96 – 3,19 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). MS (+ESI) m/z (dư lượng tương đối): 497 (100, M+H), 1015 (5,2M+Na).

Ví dụ 7:

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.6)



Phần A:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-nitrobenzoat

Metyl 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzoat (28,66g, 108,4mmol) được hòa tan kết hợp khuấy trong 430ml axit axetic băng và hỗn hợp tạo thành được xử lý từng giọt bằng axit nitric bốc khói (90%, 179,26ml). Khi quá trình bổ sung hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 2,0 lít nước đá nghiền và để yên trong 30 phút. Sau đó, 1,0 lít nước được thêm vào và hỗn hợp nước đá được để nóng chảy. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (24,57g, 89%).

Phần B:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-2-metoxy-5-nitrobenzoat

Metyl 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-nitrobenzoat (11,41g, 45,0mmol), kali cacbonat (9,34g, 67,6mmol), axeton (200ml), và dimetyl sulfat (6,46g, 67,6mmol) được thêm vào cùng với nhau. Tiếp đó, hỗn hợp tạo thành được đun nóng hồi lưu trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat. Tiếp đó, chất lỏng hữu cơ tạo thành được cô đặc trong chân không thành chất dầu và được hòa tan lại trong etyl axetat (600ml). Tiếp đó, dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô, lọc và cô đặc trong chân không thành chất dầu, chất này được đưa tiếp vào tinh chế bằng cách sắc ký cột (gradien từ 5% đến 40% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu (10,42, 87%).

Phần C:

Điều chế metyl 5-amino-3-tert-butyl-2-metoxybenzoat

Metyl 3-tert-butyl-2-metoxy-5-nitrobenzoat (10,42g, 39,0mmol), bột sắt (325 mesh, 10,89g, 195mmol), amoni clorua (3,13g, 58,5mmol), nước (30ml), và metanol (150ml) được thêm vào cùng với nhau. Tiếp đó, hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit, và xelit rửa bằng metanol. Tiếp đó, dịch lọc được cô đặc trong chân không và được hòa tan trong etyl axetat (600ml). Dung dịch tạo thành được rửa tiếp bằng nước và nước muối. Tiếp đó, dịch chiết hữu cơ được làm khô, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu (9,25g, 100%).

Phần D:

Điều chế (E)-metyl 3-tert-butyl-2-metoxy-5-(3-(3-metoxyacryloyl)ureido) benzoat

Sản phẩm thu được như được mô tả trong Phần C (2,0g, 8,43mmol) được hòa tan trong 30ml N,N-dimetylaxetamit và được làm lạnh đến -25°C. Dung dịch 0,5M của E-3-metoxyacryloyl isoxyanat trong benzen (21,9ml, 10,96mmol) được thêm vào từng giọt và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, và tiếp đó rót vào nước. Sản phẩm được chiết trong diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được hiệu suất 100%.

Phần E:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat

Sản phẩm từ Phần D (3,1g, 8,51mmol) được hòa tan trong etanol (60ml). Axit Sulfuric (6ml) được thêm vào nước (60ml), tiếp đó dung dịch này được thêm làm một lần vào etanol. Hỗn hợp không đồng nhất được đun nóng ở 100°C trong 3 giờ. Etanol được loại bỏ trong chân không, và tiếp đó dung dịch nước được chiết bằng diclometan và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng 1% metanol/diclometan để thu được 1,23g (44%).

Phần F:

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoic

Sản phẩm từ Phần E (1,23g, 3,7mmol) được hòa tan trong etanol (5ml) và dung dịch natri hydroxit 1M (10ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng dung dịch HCl 1M và chất rắn tạo thành được lọc và được làm khô để thu được 0,945 g (80%).

Phần G:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzaldehyt

Sản phẩm từ Phần F (0,945g, 2,97mmol) được hòa tan trong thionyl clorua (4,5ml) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80°C trong 40 phút. Sau khi làm bay hơi đến khô, clorua axit được hòa tan trong THF khô (8ml) và được làm lạnh đến -78°C. Dung dịch 1M của lithi tri-tert-butoxynhôm hydrua trong THF (3,0ml, 3,0mmol) được thêm vào từng giọt. Sau 45 phút, hỗn hợp phản ứng lạnh được làm dừng phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (5ml), chiết trong etyl axetat, và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng diclometan rồi đến 1% metanol/diclometan để thu được 0,635 g (71%).

Phần H:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(5-nitrobenzo[d]oxazol-2-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Sản phẩm từ Phần G (400mg, 1,323mmol), 2-amino-4-nitrophenol (204mg, 1,323mmol), than (Darco KB, 191mg, 15,88mmol) và toluen (50ml) được thêm vào bình và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 120°C, và được khuấy tiếp xúc với không khí trong 48 giờ. Lọc qua Xelit và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300mg, 52%).

Phần I:

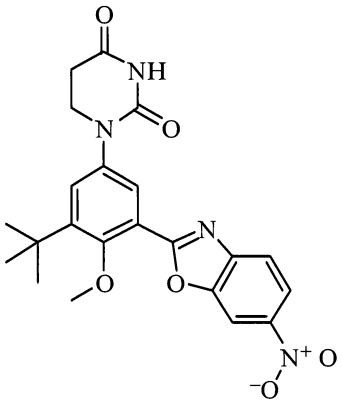
Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp gồm THF (15ml), EtOH (15ml) và nước (4,5ml) được thêm vào sản phẩm từ Phần H (300mg, 0,687mmol), sắt (192mg, 3,44mmol), và amoni clorua (55mg, 1,031mmol). Dung dịch tạo thành được đun nóng đến 90°C trong 45 phút, và được làm nguội. Lọc qua Xelit, rửa bằng etanol, và cô đặc trong chân không. Chất rắn được hòa tan trong etyl axetat, và rửa bằng nước. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH sẽ tạo ra anilin. Chất rắn (75mg, 0,185mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5ml), và pyridin (0,045ml, 0,554mmol) và metansulfonyl clorua (0,025ml, 0,323mmol) được thêm vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. CH_2Cl_2 được thêm vào tiếp theo rửa bằng dung dịch HCl 1N. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (9,8mg, 3%, hai bước).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6): δ 11,46 (s,1H), 9,85 (s,1H), 7,91 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,81 (dd, J=9,9,8,8Hz, 2H), 7,68 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,56 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,8,1,8Hz, 1H), 5,68 (d, J=7,7Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS: m/z 485 (M+H)+.

Ví dụ 8:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-yl)phenyl) dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L0-2.6)



Phần A:

Điều chế axit 3-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(metoxycacbonyl)phenylamino) propanoic

Sản phẩm từ Ví dụ 7, Phần C (16,44g, 69,3mmol) được hòa tan trong toluen (200ml). Hỗn hợp này được đun nóng hồi lưu và axit acrylic được thêm vào theo thời gian (1ml axit acrylic được thêm vào sau mỗi 3 giờ, 5,23ml total, 76,2mmol). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 24 giờ. Rồi hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô đặc trong chân không đến khô để thu được dầu dưới dạng hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Phần B:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat

Sản phẩm từ Phần A (21,43g, 69,3mmol), ure (10,4g, 173mmol) và axit axetic (băng, 200ml) được thêm vào cùng nhau. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 120°C trong 18,5 giờ rồi cô đặc trong chân không đến khô thành chất dầu. Metanol (13ml), và etyl axetat (350ml) được thêm vào dầu này. Hỗn hợp tạo thành được để yên trong thời gian từ 24 đến 48 giờ, nhờ đó chất kết tủa được tạo thành. Chất rắn tạo thành được lọc hết và rửa bằng một lượng nhỏ metanol (10ml) và tiếp đó được

làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (15,26g, 66%).

Phần C:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzoic

Sản phẩm từ Phần B (4,52g, 13,52mmol), metanol (70ml), và tetrahydrofuran (70ml) được thêm vào cùng nhau. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh cho đến khi dung dịch đồng nhất được tạo thành. Ngay sau khi đồng nhất, dung dịch nước natri hydroxit (1,0M, 68ml) được thêm vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ, tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để loại bỏ dung môi hữu cơ, rồi thêm dung dịch nước axit clohydric (1,0M, 80ml), dẫn đến hình thành chất rắn. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Axit clohydric (12M, 100ml) được thêm vào chất này và chất tạo thành được đun nóng đến 100°C trong 1,5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội và nước được thêm vào. Chất rắn tạo thành được lọc, rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (3,55g, 82%).

Phần D:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzaldehyt

Sản phẩm thu được trong Phần C (4,07g, 12,71mmol) và thionyl clorua (40,82ml, 559mmol) được thu gom và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ, tiếp theo cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm rắn màu vàng sáng. Chất rắn được hòa tan trong tetrahydrofuran (125ml), dung dịch này được làm lạnh đến -78°C và $LiAl(OtBu)_3$ (1M, 14ml) được thêm vào từ từ trong 10 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng phản ứng bằng axit clohydric (trong nước, 1M, 25ml) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và etyl axetat được thêm vào. Các lớp được tách ra và lớp nước được rửa bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được thu gom và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bán bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô,

lọc và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng hợp chất nêu ở đề mục này (3,73g, 96%).

Phần E:

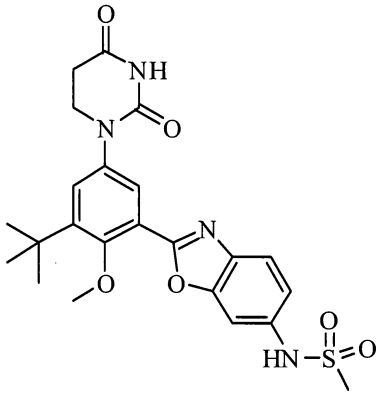
Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)dihydro pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần D (75mg, 0,246mmol), 2-amino-5-nitrophenol (38mg, 0,0246mmol) và than Darco KB charcoal (lượng dư) được hồi lưu trong toluen (10ml) trong 24 giờ trong điều kiện tiếp xúc với môi trường oxy. Làm nguội, lọc và tinh chế bằng cách sắc ký HPLC đảo pha rửa giải bằng gradien 40-100% axetonitril trong nước (0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (96mg, 64%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (s, 9H), 2,74 (t, J=6,80Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,82 - 3,88 (m, 2H), 7,56 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,57Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,82Hz, 1H), 8,37 (dd, J=8,82, 2,21Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,21Hz, 1H), 10,44 (s, 1H). MS ESI+ (439) (M+H)+.

Ví dụ 9:

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]oxazol-6-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L0-2.5)



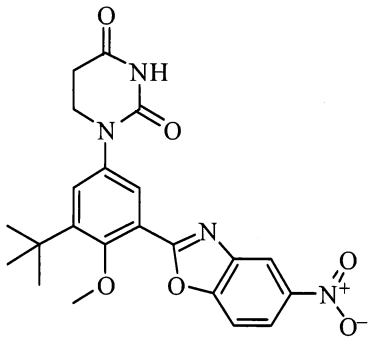
Sản phẩm từ Ví dụ 8 (96mg. 0,219mmol) được cho phản ứng với sắt (0,614g, 1,10mmol), và amoni clorua (0,176g, 0,329mmol) với sự có mặt của hỗn hợp gồm tetrahydrofuran (5ml), etanol (5ml) và nước (3ml). Huyền phù đặc được đun nóng đến

90°C trong 45 phút, được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Lọc qua đệm xelit (10g), rửa bằng etanol (20ml), và dịch lọc được cô đặc trong chân không thành chất rắn. Chất rắn tạo thành được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không thành chất rắn màu vàng, sẽ tạo ra anilin tương ứng. Chất rắn được hòa tan trong diclometan (10ml), pyridin (0,670ml, 0,657mmol) và metansulfonyl clorua (0,221ml, 0,329mmol) được thêm vào và dung dịch này khuấy ở nhiệt độ trong phòng 16 giờ. CH_2Cl_2 được thêm vào tiếp đó rửa bằng dung dịch HCl 1N trong nước. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng CH_2Cl_2:MeOH với tỷ lệ 98:2 sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (25mg, 21%, hai bước).

^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,41 (s, 9H), 2,73 (t, J=6,62Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,83 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,28 (dd, J=8,46, 1,84Hz, 1H), 7,48 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,65 (d, J=1,84Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,47Hz, 1H), 7,82 (d, J=4,04Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,41 (s, 1H). MS ESI+ (487) (M+H)+.

Ví dụ 10:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(5-nitrobenzo[d]oxazol-2-yl)phenyl) dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L0-2.7)



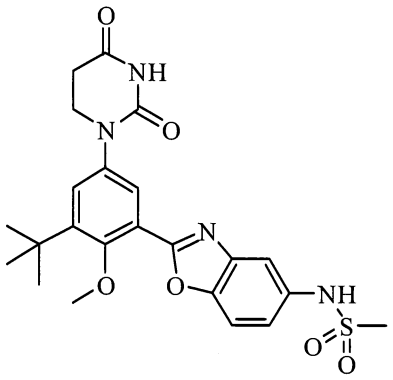
Sản phẩm từ Ví dụ 8, Phần D (150mg, 0,493mmol) được cho phản ứng với 2-amino-4-nitrophenol (76mg, 0,493mmol) theo quy trình từ Ví dụ 8, Phần E để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (70mg, 32%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (s, 9H), 2,74 (t, J=6,80Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,85 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,55 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,89 (d, J=2,94Hz, 1H), 8,12

(d, J=8,82Hz, 1H), 8,40 (dd, J=9,01, 2,39Hz, 1H), 8,76 (d, J=2,21Hz, 1H), 10,43 (s, 1H). MS ESI+ (439) (M+H)+.

Ví dụ 11:

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L0-2.8)

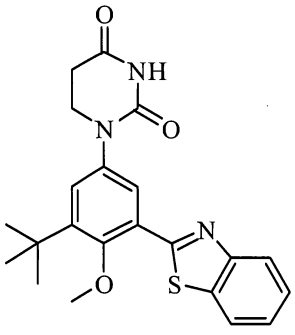


Sản phẩm từ Ví dụ 10 (65mg, 0,148mmol) được phản ứng theo quy trình từ Ví dụ 9 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (42mg, 44%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,41 (s, 9H), 2,73 (t, J=6,43Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (t, J=6,43Hz, 2H), 7,31 (dd, J=8,64, 2,02Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,94Hz, 1H), 7,56 (d, J=2,21Hz, 1H), 7,67 (d, J=2,21Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,41 (s, 1H). MS ESI+ (487) $(M+H)^+$.

Ví dụ 12:

Điều chế 1-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)-5-tert-butyl-4-metoxyphenyl)dihydro pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L0-2.3)

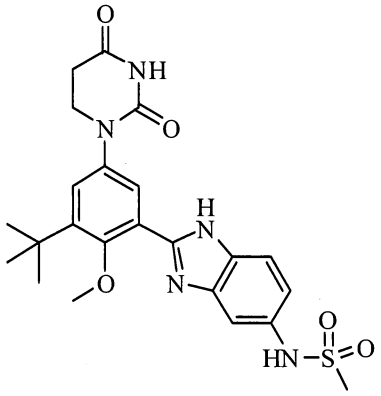


Sản phẩm từ Ví dụ 8, Phần D (75mg, 0,246mmol) được cho phản ứng với 2-aminobenzen thiol (0,026ml, 0,246mmol) theo quy trình từ Ví dụ 8, Phần E để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (25mg, 25%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (s, 9H), 2,73 (t, J=6,43Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 2H), 7,86 (d, J=2,57Hz, 1H), 8,13 (dd, J=17,28, 7,72Hz, 2H), 10,40 (s, 1H). MS ESI+ (410) (M+H)+.

Ví dụ 13:

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L0-2.1)



Phần A:

Điều chế N-(3,4-dinitrophenyl)metansulfonamit

Hỗn hợp gồm 3,4-dinitroanilin (5,27g, 28,8mmol), metansulfonyl clorua (3,36ml, 43,1mmol) và pyridin (5,82ml, 71,9mmol) trong CH_2Cl_2 (100ml) được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này được chất bán rắn thô, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Phần B:

Điều chế N-(3,4-diaminophenyl)metansulfonamit

Sản phẩm từ Phần A (7,51g, 28,8mmol) được cho phản ứng với sắt (16g, 288mmol) và NH_4Cl (3,84g, 71,9mmol) trong CH_3OH đang hồi lưu (100ml) và nước (20ml) trong 2 giờ. Lọc qua xelit và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc

ký cột trên silicagel rửa giải bằng MeOH/CH_2Cl_2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất bán rắn màu tối (0,5g, 8%).

Phần C:

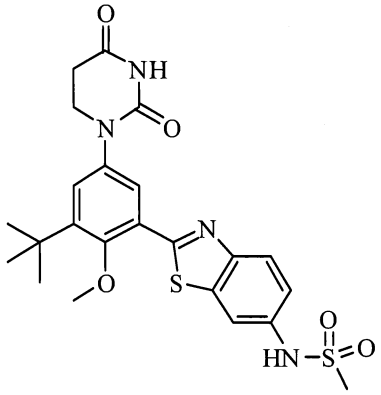
Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ 8, Phần D (200mg, 0,657mmol) được cho phản ứng với sản phẩm từ Phần B (132mg, 0,657mmol) theo quy trình từ Ví dụ 8, Phần E để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (112mg, 34%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 9H), 2,72 (t, J=6,62Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,82 (t, J=6,43Hz, 2H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,38 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,48 - 7,64 (m, 2H), 7,72 (d, J=2,57Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 12,55 (s, 1H). MS ESI+ (486) (M+H)+.

Ví dụ 14:

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L0-2.2)



Phần A:

Điều chế N-(3-clo-4-nitrophenyl)metansulfonamit

Hỗn hợp gồm 3-clo-4-nitroanilin (4,85g, 28,1mmol), metansulfonyl clorua (3,29ml, 42,2mmol) và pyridin (6,82ml, 84mmol) trong THF (100ml) được khuấy trong 24 giờ. Rót vào dung dịch HCl 1M (500ml). Chất kết tủa tạo thành được lọc và

làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (7,03g, 100%).

Phần B:

Điều chế N-(3-(4-metoxybenzylthio)-4-nitrophenyl)metansulfonamit

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần A (7,0g, 27,9mmol), (4-metoxyphenyl)metanthiol (3,89ml, 27,9mmol) và K_2CO_3 (11,58g, 84mmol) trong DMF được đun nóng ở 100°C trong 12 giờ. Làm nguội và rót vào dung dịch HCl 1M (800ml). Chất kết tủa tạo thành được lọc và làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (6,98g, 68%).

Phần C:

Điều chế N-(4-amino-3-(4-metoxybenzylthio)phenyl)metansulfonamit

Sản phẩm từ Phần B (6,98g, 19,0mmol) được phản ứng theo quy trình từ Ví dụ 13, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất bán rắn màu vàng (4,44g, 69%).

Phần D:

Điều chế N,N'-(3,3'-disulfanediylbis(4-amino-3,1-phenylene))dimetan-sulfonamit

Sản phẩm từ Phần C (708mg, 2,09mmol) được cho phản ứng với thủy ngân (II) axetat (667mg, 2,09mmol), anisol (0,457ml, 4,18mmol) và TFA (10ml) ở 0°C trong 45 phút. Cô đặc trong chân không và được hòa tan trong MeOH. Khí hydro sulfua được thổi vào dung dịch trong 1 giờ, rồi lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hơi vàng (340mg, 75%).

Phần E:

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit

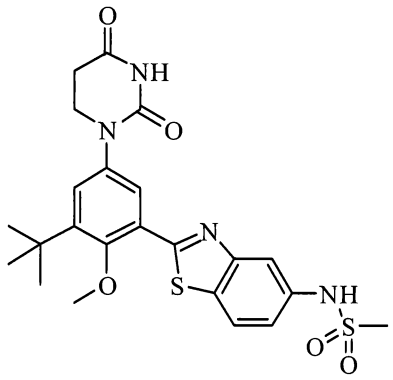
Sản phẩm từ Phần D (100mg, 0,23mmol) được cho phản ứng với sản phẩm từ Ví dụ 8, Phần D (140mg, 0,46mmol), triphenylphosphin (60,4mg, 0,23mmol) và axit 4-metylbenzen-sulfonic (0,0054ml, 0,046mmol) trong toluen đang hồi lưu trong 3 giờ.

Cô đặc trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký HPLC đảo pha rửa giải bằng gradien 40-100% axetonitril trong nước (0,1% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (99mg, 43%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 9H), 2,73 (t, J=6,62Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,83 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,39 (dd, J=8,82, 2,21Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,83 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,21Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,82Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,39 (s, 1H). MS ESI+ (503) (M+H)+.

Ví dụ 15:

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]thiazol-5-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L0-2.4)



Phần A:

Điều chế N-(4-clo-3-nitrophenyl)metansulfonamit

Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitroanilin (5,0g, 29mmol), metansulfonyl clorua (2,37ml, 30,4mmol) và pyridin (5,9ml, 72,4mmol) trong THF (100ml) được khuấy trong 24 giờ. Rót vào dung dịch HCl 1M (500ml). Chất kết tủa tạo thành được lọc và làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (6,7g, 92%).

Phần B:

Điều chế N-(4-(4-metoxybenzylthio)-3-nitrophenyl)metansulfonamit

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Phần A (3,0g, 12mmol), (4-metoxyphenyl)metanthiol (1,67ml, 12mmol) và K_2CO_3 (4,96g, 36mmol) trong DMF

được đun nóng ở 100°C trong 12 giờ. Làm nguội và rót vào dung dịch HCl 1M (800ml). Chất kết tủa tạo thành được lọc và làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,95g, 44,2%).

Phần C:

Điều chế N-(3-amino-4-(4-metoxybenzylthio)phenyl)metansulfonamit

Sản phẩm từ Phần B (1,43g, 3,88mmol) được phản ứng theo quy trình từ Ví dụ 13, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này chất rắn màu trắng (1,31g, 100%).

Phần D:

Điều chế N,N'-(4,4'-disulfanediylbis(3-amino-4,1-phenylene))dimetan- sulfonamit

Sản phẩm từ Phần C (75mg, 0,222mmol) được cho phản ứng với thủy ngân (II) axetat (70,6mg, 0,222mmol), anisol (0,048ml, 0,443mmol) và TFA (10ml) ở 0°C trong 45 phút. Cô đặc trong chân không và được hòa tan trong MeOH. Khí hydro sulfua được thổi vào dung dịch trong 1 giờ, rồi lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/Hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hơi vàng (34mg, 71%).

Phần E:

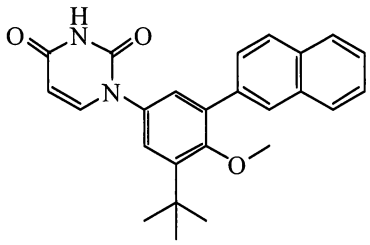
Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy phenyl)benzo[d]thiazol-5-yl)metansulfonamit

Sản phẩm từ Phần D (50mg, 0,115mmol) được cho phản ứng với sản phẩm từ Ví dụ 8, Phần D (70mg, 0,230mmol), triphenylphosphin (30,2mg, 0,115mmol) và axit 4-metylbenzensulfonic (0,00267ml, 0,023mmol) trong toluen đang hồi lưu trong 3 giờ. Cô đặc trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký HPLC đảo pha rửa giải bằng gradien 40-100% axetonitril trong nước (0,1% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (40mg, 33%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 9H), 2,73 (t, J=6,80Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,35 (dd, J=8,64, 2,02Hz, 1H), 7,46 (d, J=2,94Hz, 1H), 7,86 (d, J=2,94Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,84Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,46Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,40 (s, 1H). MS ESI+ (503) (M+H)+.

Ví dụ 16:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(naphtalen-2-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.1)



Phần A:

Điều chế tert-butyl 3-tert-butyl-4-metoxy-5-(naphtalen-2-yl)phenyl carbamat

Trong ống Schlenk có thể đóng kín được, dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 3, Phần H (200mg, 0,56mmol), axit naphtalen-2-boronic (144mg, 0,84mmol), và dung dịch natri cacbonat 1,0M (558µL, 0, 56mmol) trong toluen (2,8ml) được khử khí bằng cách sục nitơ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) clorua diclometan (14mg, 0,017mmol) và việc khử khí được tiếp tục trong 5 phút nữa. ống Schlenk được đậy lại và làm ấm ở 95°C trong 18 giờ. Làm nguội và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Xử lý bằng Darco G-60 và được lọc qua xelit. Dịch lọc được chiết bằng nước (2 x) và bằng nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 10-75% EtOAc trong hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu (210mg, 93%).

Phần B:

Điều chế 3-tert-butyl-4-metoxy-5-(naphtalen-2-yl)anilin

Sản phẩm từ Phần A (210mg, 0,52mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong dioxan (4,0ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc trong chân không để thu được chất rắn, chất này được tạo huyền phù trong etyl axetat và được khuấy với dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng dầu màu nâu (111mg, 70%).

Phần C:

Điều chế (E)-N-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(naphtalen-2-yl)phenylcarbamoyl)-3-metoxyacrylamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (111mg, 0,36mmol) trong DMF khô (2,9ml) ở -20°C được xử lý bằng dung dịch (E)-3-metoxyacryloyl isoxyanat (0,66ml, 0,55M trong benzen, 0,36mmol), tiếp theo làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến -20°C và dung dịch (E)-3-metoxyacryloyl isoxyanat khác nữa (1,0ml, 0,55mmol) được thêm vào. Sau khi làm ấm lại đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, phản ứng được hoàn thành. Pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 10-100% EtOAc trong hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng sáng (144mg, 92%).

Phần D:

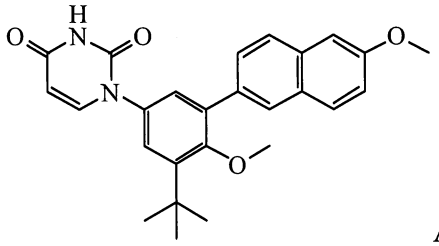
Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(naphtalen-2-yl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Huyền phù chứa sản phẩm từ Phần C (144mg, 0,33mmol) trong etanol-nước-THF với tỷ lệ 2:2:1 (15ml) được xử lý bằng dung dịch axit sulfuric 1N (3,0ml), tiếp theo làm ấm ở 100°C trong 24 giờ. Làm nguội và được pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 10-100% EtOAc trong hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này chất rắn màu trắng (62mg, 47%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 - 8,04 (m, 3H), 7,81 (d, J=7,72Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,46Hz, 1H), 7,56 (dd, J=6,25, 3,31Hz, 2H), 7,39 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,57Hz, 1H), 5,65 (d, J=7,72Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). MS +ESI m/z (dư lượng tương đối (rel. abundance)): 401 (100, M+H), 418 (30, M+NH_4).

Ví dụ 17:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-metoxynaphtalen-2-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.2)



A-998288,0

Phần A:

Điều chế tert-butyl 3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-metoxynaphtalen-2-yl)phenyl carbamat

Sản phẩm từ Ví dụ 3, Phần H (158mg, 0,44mmol) được cho phản ứng với axit 6-metoxy-naphtalen-2-ylboronic (107mg, 0,52mmol) theo quy trình từ Ví dụ 16, Phần A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (92mg, 47%).

Phần B:

Điều chế 3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-metoxynaphtalen-2-yl)anilin

Sản phẩm từ Phần A (92mg, 0,21mmol) được phản ứng theo quy trình từ Ví dụ 16, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng (71mg, 99%).

Phần C:

Điều chế (E)-N-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-metoxynaphtalen-2-yl)phenyl carbamoyl)-3-metoxyacrylamit

Sản phẩm từ Phần B (71mg, 0,21mmol) được phản ứng theo quy trình từ Ví dụ 16, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu da trâu (58mg, 59%).

Phần D:

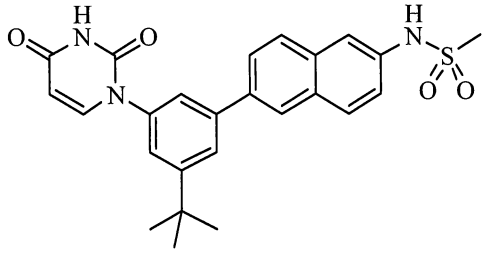
Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-metoxynaphtalen-2-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (58mg, 0,13mmol) trong 2:1:1 etanol-THF-nước (4,0ml) được xử lý bằng dung dịch axit sulfuric 1,0M (3,0ml), tiếp theo làm ấm ở 95°C trong 24 giờ. Làm nguội và pha loãng bằng EtOAc. Chiết bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 10-100% EtOAc trong hexan sẽ thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (28mg, 52%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (dd, J=8,64, 4,60Hz, 2H), 7,80 (d, J=7,72Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,82Hz, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 2H), 7,21 - 7,32 (m, 1H), 7,20 (dd, J=9,01, 2,39Hz, 1H), 5,65 (d, J=7,72Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS +ESI m/z (số dư tương đối): 431 (100, M+H), 448 (45, M+NH_4).

Ví dụ 18:

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl) phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.8)



Phần A:

Điều chế 2-bromo-4-tert-butyl-6-nitroanilin

Huyền phù chứa 4-tert-butyl-2-nitroanilin (1,033g, 5,32mmol) trong axit axetic băng (7,8ml) được làm ấm bằng súng nhiệt cho đến khi tất cả các chất rắn được hòa tan. Tiếp theo dung dịch được làm lạnh và được xử lý từng phần bằng pyridin hydrobromua perbromua (1,96g, 6,12mmol). Sau khi thêm, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào nước (50ml) và

được xử lý bằng một lượng nhỏ natri sulfit. Sau khi khuấy trong 30 phút, chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng nước và được hòa tan trong EtOAc. Rửa bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam vàng (1,36g, 94%).

Phần B:

Điều chế 1-bromo-3-tert-butyl-5-nitrobenzen

Dung dịch chứa tert-butyl nitrit (300µlít 90%, 261mg, 2,27mmol) trong DMF khô (4ml) được làm ấm ở 50°C và được xử lý bằng dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (414mg, 1,52mmol) trong DMF (3,5ml). Sau khi khuấy vài phút, dung dịch này bắt đầu sủi bọt mạnh. Sau khi làm ấm ở 50°C trong 1 giờ, tert-butyl nitrit bổ sung (300µl) được thêm vào, tiếp theo làm ấm ở 50°C trong 1 giờ. Sau 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tert-butyl nitrit (1,2ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm ở 50°C trong 2 giờ. Làm nguội và pha loãng bằng EtOAc. Rửa bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 5-40% etyl axetat trong hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng sáng (159mg, 41%).

Phần C:

Điều chế 3-bromo-5-tert-butylanilin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (770mg, 2,98mmol) trong metanol-nước-THF với tỷ lệ 3:3:1 (14,9ml) được xử lý bằng amoni clorua (239mg, 4,47mmol) và bột sắt (833mg, 14,92mmol), tiếp theo làm ấm ở nhiệt độ hồi lưu trong 8 giờ. Pha loãng bằng EtOAc và nước và được lọc qua xelit. Dịch lọc được chiết bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng.

Phần D:

Điều chế (E)-N-(3-bromo-5-tert-butylphenylcarbamoyl)-3-metoxy acrylamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (681mg, 2,99mmol) trong DMF khô (23ml) ở -30°C được xử lý từng giọt bằng dung dịch 0,4M của (E)-3-metoxyacryloyl

isoxyanat trong benzen (14,9ml, 5,96mmol). Dung dịch này được khuấy ở -30°C trong 30 phút, tiếp theo làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó khuấy trong 18 giờ. Pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu vàng, chất này được nghiền mịn với ete-hexan và được thu gom bằng cách lọc. Làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu sáng. (951mg, 90%).

Phần E:

Điều chế 1-(3-bromo-5-tert-butylphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Huyền phù chứa sản phẩm từ Phần D (951mg, 2,68mmol) trong etanol (25ml) được xử lý bằng dung dịch chứa axit sulfuric đặc (2,60ml, 4,78g, 18,22mmol) trong nước (13,4ml), tiếp theo làm ấm ở 100°C trong 1 giờ. Làm nguội và cô đặc để loại bỏ etanol. Làm lạnh đến 0°C và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước. Làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (619mg, 72%).

Phần F:

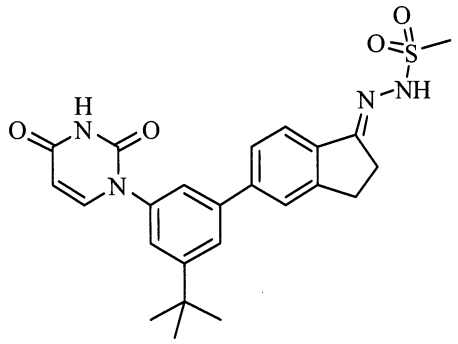
Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl) naphtalen-2-yl)metansulfonamit

Trong ống vi sóng, huyền phù chứa sản phẩm từ Phần E (104mg, 0,32mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (134mg, 0,39mmol), và dung dịch natri cacbonat 1,0M (386µl, 0,39mmol) trong etanol-toluen với tỷ lệ 1:1 (2,1ml) được khử khí bằng cách sục nitơ trong 10 phút. Dung dịch này được xử lý bằng 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua (20mg, 0,031mmol) và việc khử khí được tiếp tục trong 5 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4 và được xử lý bằng (3-mercapto propyl) silicagel trong 30 phút. Lọc và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu hổ phách, chất này được nghiền mịn với ete-hexan. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (81mg, 54%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11,46 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (dd, J=11,58, 9,01Hz, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 - 7,51 (m, 2H), 5,70 (dd, J=7,72, 2,21Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Ví dụ 19:

Điều chế (E)-N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-2.7)



Phần A:

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Trong ống vi sóng, huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 18, Phần E, sản phẩm từ Ví dụ 6, Phần A (144mg, 0,56mmol), dung dịch natri cacbonat 1,0M (557µl, 0,56mmol) trong etanol-toluen với tỷ lệ 1:1 (3,0ml) được khử khí bằng cách sục nitơ trong 15 phút. Phức 1,1'-bis(di-t-butylphosphino)feroxen paladi (II) clorua complex (15mg, 0,023mmol) được thêm vào và việc khử khí được tiếp tục trong 5 phút nữa. Ống được đậy kín và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Pha loãng bằng EtOAc và nước. Rửa bằng dung dịch axit xitric 1M , nước, và nước muối. Chất hữu cơ được khuấy với (3-mercaptopropyl) silicagel trong 1 giờ. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 10-100% EtOAc trong hexan sẽ thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (86mg, 50%).

Phần B:

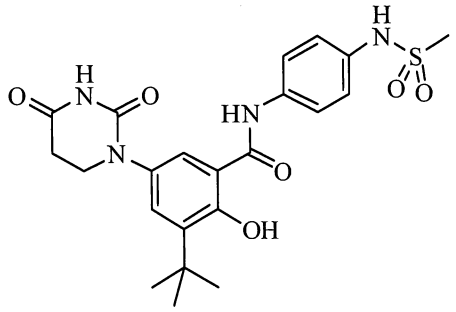
Điều chế (E)-N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl) phenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonohydrazit

Sản phẩm từ Phần A (80mg, 0,21mmol) được phản ứng theo quy trình từ Ví dụ 6, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này chất rắn màu trắng (73mg, 73%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 11,44 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,64 - 7,98 (m, 5H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,68 (d, J=7,72Hz, 1H), 3,00 - 3,20 (m, 5H), 2,85 (d, J=12,50Hz, 2H), 1,36 (s, 9H). MS +ESI m/z (số dư tương đối): 467 (100, M+H).

Ví dụ 20:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(metylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.6)



Phần A:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-nitrobenzoat

Metyl 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzoat (28,66g, 108,4mmol) được hòa tan kết hợp khuấy trong 430ml axit axetic băng và hỗn hợp tạo thành được xử lý từng giọt bằng axit nitric bốc khói (90%, 179,26ml). Khi quá trình bổ sung hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 2,0 lít nước đá nghiền và để yên trong 30 phút. Sau đó, 1,0 lít nước được thêm vào và hỗn hợp nước đá được để nóng chảy. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (24,57g, 89%).

Phần B:

Điều chế metyl 5-amino-3-tert-butyl-2-hydroxybenzoat

Sản phẩm của Phần A (0,43g, 1,70mmol) được xử lý bằng một lượng xúc tác Pd/C trong THF (10ml) trong quả cầu khí hydro trong 3 giờ. Bình được tẩy sạch bằng khí nitơ và hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc, và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 50% hexan/diclometan, rồi đến diclometan để thu được 0,37g (98%).

Phần C:

Điều chế metyl 5-(3-amino-3-oxopropylamino)-3-tert-butyl-2-hydroxy benzoat

Sản phẩm của Phần B (0,37g, 1,66mmol) và axit acrylic (0,12ul, 1,74mmol) được thu gom trong toluen (10ml) và được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 20 giờ. Dung dịch này được cô đặc đến khô.

Phần D:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzoat

Sản phẩm của Phần C được hòa tan trong axit axetic băng (5ml) và được xử lý bằng ure (0,24g, 4,0mmol) ở 120°C trong 3 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước lạnh, chiết trong etyl axetat, cô đặc, và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 1%, tiếp đó 2%, tiếp đó 4% metanol/diclo- metan để thu được cả hai sản phẩm (0,25g, 46%) và dihydrouraxil mở (0,112g, 20%).

Phần E:

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(1-(2-carboxyetyl)ureido)-2-hydroxybenzoic

Sản phẩm từ Phần D được hòa tan trong metanol (6ml) và dung dịch natri hydroxit 1M được thêm vào (15ml). Sau 20 giờ, dung dịch này được điều chỉnh đến độ pH=2 bằng axit clohydric đặc và chiết trong etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, và cô đặc để thu được 0,303g (89%).

Phần F:

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-benzoic

Sản phẩm từ Phần E (0,303g, 0,93mmol) được hòa tan trong 7ml axit clohydric đặc và được đun nóng trong một bình mở ở 120°C trong 1 giờ, trong suốt thời gian này, lượng dư axit được làm bay hơi hết để thu được 0,20g sản phẩm khô (70%).

Phần G:

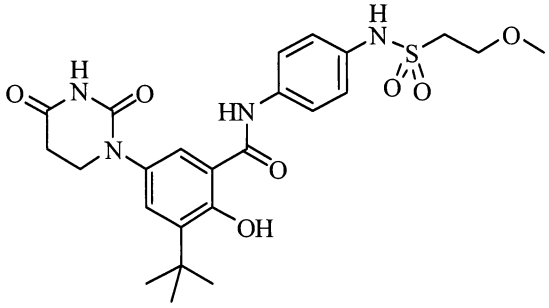
Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(metylsulfonamido)phenyl)benzamit

Sản phẩm từ Phần F (0,13g, 0,42mmol) được đun nóng với thionyl clorua (3ml) ở 90°C trong 1,5 giờ trong một bình mở để thu được clorua axit, chất này được hòa tan trong dioxan (4ml). N-(4-amino-phenyl)metansulfonamit.HCl (0,070mg, 0,31mmol) được thêm vào và dung dịch này được đun nóng ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và tiếp đó được nghiền với diclometan, lọc, và được làm khô để thu được 0,071mg (48%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,39 (s, 9H), 2,73 (t, J=6,62Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,78 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,82Hz, 2H), 7,40 (d, J=2,21Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,19Hz, 2H), 7,89 (d, J=2,21Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,44 (s, 1H),13,30 (s, 1H).

Ví dụ 21:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(2-metoxyetylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.8)



Phần A:

Điều chế tert-butyl 4-(vinylsulfonamido)phenylcarbamat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-aminophenylcarbamat (2,63g, 12,63mmol) và trietylamin (7,04ml, 50,51mmol) được thu gom trong diclometan (50ml) và làm lạnh trong thùng nước đá. Sau khi thêm từng giọt 2-cloetansulfonyl clorua (1,45ml, 13,9mmol), dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng dung dịch HCl 0,5M và chiết trong diclometan. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 1% metanol/diclometan để thu được 2,48g (66%).

Phần B:

Điều chế tert-butyl 4-(2-metoxyetylsulfonamido)phenylcarbamat

Sản phẩm từ Phần A (0,70g, 2,35mmol) được đun nóng ở 60°C trong ống đậy kín với 10ml metanol và 5ml dung dịch natri metoxit 25% khối lượng trong metanol trong 16 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng dung dịch HCl 1M, tiếp đó chiết trong diclometan và cô đặc để thu được 0,582g (75%).

Phần C:

Điều chế N-(4-aminophenyl)-2-metoxyetansulfonamit

Sản phẩm từ Phần B (0,582g, 1,76mmol) được hòa tan trong 15ml dung dịch HCl 4M trong dioxan và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng diclometan và chất rắn sản phẩm được lọc hết và được làm khô để thu được 0,395g (84%).

Phần D:

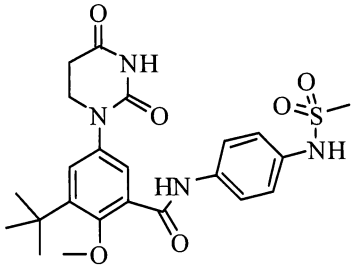
Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(2-metoxyetylsulfonamido)phenyl)benzamit

Sản phẩm từ Ví dụ 20, Phần F (0,05g, 0,163mmol) được xử lý bằng thionyl clorua (0,5ml) và sản phẩm từ Phần C (0,038g, 0,163mmol) như trong Ví dụ 20, Phần G để thu được 0,038g (45%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,39 (s, 9H), 2,73 (t, J=6,62Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,33 - 3,42 (m, 2H), 3,67 (t, J=6,25Hz, 2H), 3,78 (t, J=6,62Hz, 2H), 7,23 (d, J=9,19Hz, 2H), 7,40 (d, J=2,21Hz, 1H), 7,58 (d, J=9,19Hz, 2H), 7,89 (d, J=2,21Hz, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 13,30 (s, 1H).

Ví dụ 22:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-metylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.51)



Phần A:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-nitrobenzoat

Metyl 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzoat (28,66g, 108,4mmol) được hòa tan kết hợp khuấy trong 430ml axit axetic băng và hỗn hợp tạo thành được xử lý từng giọt bằng axit nitric bốc khói (90%, 179,26ml). Khi quá trình bổ sung hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 2,0 lít nước đá nghiền và để yên trong 30 phút. Sau đó, 1,0 lít nước được thêm vào và hỗn hợp nước đá được để tan chảy. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (24,57g, 89%).

Phần B:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-2-metoxy-5-nitrobenzoat

Sản phẩm từ Phần A (11,41g, 45,0mmol), kali cacbonat (9,34g, 67,6mmol), axeton (200ml), và dimetyl sulfat (6,46g, 67,6mmol) được thêm vào cùng nhau. Tiếp đó, hỗn hợp tạo thành được đun nóng hồi lưu trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat. Tiếp đó, chất lỏng hữu cơ tạo thành được cô đặc trong chân không thành chất dầu và được hòa tan lại trong etyl axetat (600ml). Tiếp đó, dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô, lọc và cô đặc trong chân không thành chất dầu, chất này được đưa tiếp vào tinh chế bằng cách sắc ký cột (gradien 5% đến 40% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu (10,42, 87%).

Phần C:

Điều chế metyl 5-amino-3-tert-butyl-2-metoxybenzoat

Sản phẩm từ Phần B (10,42g, 39,0mmol), bột sắt (325mesh, 10,89g, 195mmol), amoni clorua (3,13g, 58,5mmol), nước (30ml), và metanol (150ml) được thêm vào cùng nhau. Tiếp đó, hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, và xelit được rửa bằng metanol. Tiếp đó, dịch lọc được cô đặc trong chân không và được hòa tan trong etyl axetat (600ml). Dung dịch tạo thành được rửa tiếp bằng nước và nước

muối. Tiếp đó, dịch chiết hữu cơ được làm khô, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu (9,25g, 100%).

Phần D:

Điều chế axit 3-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(metoxycacbonyl)phenylamino) propanoic

Sản phẩm từ Phần C (16,44g, 69,3mmol) được hòa tan trong toluen (200ml). Hỗn hợp này được đun nóng hồi lưu và axit acrylic thêm vào theo thời gian (1ml axit acrylic sau mỗi 3 giờ, tổng cộng 5,23ml, 76,2mmol). Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và cô đặc đến khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu thô, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Phần E:

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat

Sản phẩm từ Phần D (21,43g, 69,3mmol), ure (10,4g, 173mmol) và axit axetic (băng, 200ml) được thêm vào cùng nhau. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 120°C trong 18,5 giờ rồi cô đặc trong chân không đến khô thành chất dầu. Metanol (13ml) và etyl axetat (350ml) được thêm vào dầu này. Hỗn hợp tạo thành được để yên trong trong thời gian từ 24 đến 48 giờ, nhờ đó chất kết tủa được tạo thành. Chất rắn tạo thành được lọc hết và rửa bằng một lượng nhỏ metanol (10ml) và tiếp đó được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (15,26g, 66%).

Phần F:

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzoic

Sản phẩm từ Phần E (4,52g, 13,52mmol), metanol (70ml), và tetrahydrofuran (70ml) được thêm vào cùng nhau. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh cho đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất. Ngay khi đồng nhất, dung dịch nước natri hydroxit (1,0M, 68ml) được thêm vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để loại bỏ dung môi

hữu cơ, rồi thêm dung dịch nước axit clohydric (1,0M, 80ml), điều này sẽ dẫn đến hình thành chất rắn. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Axit clohydric (12M, 100ml) được thêm vào chất này và chất tạo thành được đun nóng đến 100°C trong 1,5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và nước được thêm vào. Chất rắn tạo thành được lọc, rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (3,55g, 82%).

Phần G:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2metoxybenzoyl clorua

Sản phẩm từ Phần F axit (2H)-yl)-2-metoxybenzoic (4,07g, 12,71mmol) và thionyl clorua (40,82ml, 559mmol) được thêm vào cùng nhau. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ, rồi cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

Phần H:

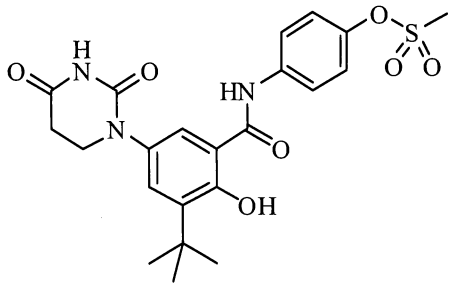
Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-metylsulfonamido)phenyl)benzamit

Sản phẩm được điều chế trong Phần G (0,55g, 1,71mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (35ml) và thêm từng giọt vào huyền phù trong CH_2Cl_2 (40ml) chứa muối N-(4-aminophenyl)metansulfonamit hydroclorua (0,38g, 1,71mmol) và pyridin (0,41ml, 5,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được pha loãng bằng 400ml CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_3PO_4 1N, dung dịch $NaHCO_3$ 10% và dung dịch NaCl 10% và được làm khô trên natri sulfat rắn khan. Chất làm khô được lọc và lớp hữu cơ được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu kem (474mg, 57%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,71 (t, J=6,62Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,80 (d, 2H), 7,20 (d, J=9,19Hz, 2H), 7,28 (d, J=2,57Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,94Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,19Hz, 2H), 9,59 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

Ví dụ 23:

Điều chế 4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzamido)phenyl metansulfonat (hợp chất IA-L3-1.19)



Phần A:

Điều chế 4-(tert-butoxycacbonylamino)phenyl metansulfonat

Tert-butyl-4-hydroxyphenylcarbamat (1,0g, 4,78mmol) và trietylamin (0,80ml, 5,73mmol) được thu gom trong diclometan (50ml), làm lạnh trong thùng nước đá và được xử lý bằng metansulfonyl clorua (0,41ml, 5,26mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, tiếp đó được rửa bằng dung dịch HCl 1M , làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc để thu được 1,2g (87%).

Phần B:

Điều chế 4-aminophenyl metansulfonat hydroclorua

Sản phẩm từ Phần A (1,2g, 4,18mmol) được xử lý bằng HCl dung dịch 4M trong dioxan (10ml) ở nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và chất rắn được nghiền mịn với diclometan, được lọc, và làm khô để thu được 0,855g (92%).

Phần C:

Điều chế 4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy benzamido)phenyl metansulfonat

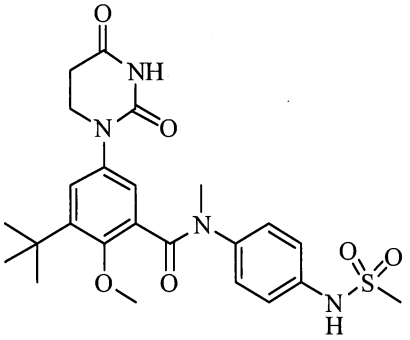
Sản phẩm từ Ví dụ 20, Phần F (0,055g, 0,18mmol) được xử lý bằng thionyl clorua (0,4ml, 5,4mmol) ở 80°C trong 35 phút, tiếp đó cô đặc đến khô. Clorua axit này được hòa tan trong dioxan (2ml) và được xử lý bằng sản phẩm từ Phần B (0,060g,

0,27mmol) và pyridin (0,037ml, 0,45mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, được pha loãng bằng HCl 1M, chiết trong etyl axetat, cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng diclometan rồi đến 2% metanol/diclometan để thu được 0,055g (64%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,39 (s, 9H), 2,74 (t, J=6,62Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,79 (t, J=6,80Hz, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 3H), 7,76 (d, J=9,19Hz, 2H), 7,90 (d, J=2,21Hz, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).

Ví dụ 24:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-metyl-N-(4-(metylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.27)



Phần A:

Điều chế tert-butyl 4-aminophenyl(metyl)carbamat

Hỗn hợp gồm N-metyl-4-nitroanilin (1,00g, 6,57mmol), di-tert-butyl dicacbonat (2,51g, 11,50mmol), và DMAP (40mg, 0,33mmol) trong diclometan (35ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (20ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp gồm THF (12ml) và metanol (12ml). Bột sắt (1,50g, 27,0mmol) và dung dịch chứa amoni clorua (0,54g, 10,11mmol) trong nước (5ml) được thêm vào dung dịch tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 3 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua xelit, và cô đặc trong chân không. Phần cặn được làm khô đẳng phí bằng cách sử dụng toluen (3X) và tiếp đó được nghiền với ete để thu được chất rắn, chất này được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,45g, 99%).

Phần B:

Điều chế N-(4-(metylamino)phenyl)metansulfonamit hydroclorua

Sản phẩm được điều chế trong Phần A (1,45g, 6,52mmol) được hòa tan trong anhydrous diclometan (25ml) và được xử lý bằng pyridin (1,32ml, 16,31mmol) và metansulfonyl clorua (0,57ml, 7,18mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và tiếp đó rót vào dung dịch HCl 0,5M trong nước (25ml). Các lớp được tách ra và pha nước được rửa bằng diclometan (2 x 25ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 1% metanol trong cloroform làm dung môi rửa giải sẽ thu được tert-butyl metyl(4-(metylsulfonamido)phenyl)carbamat (1,31g, 67%), chất này được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong 1,4-dioxan (20ml). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 40°C trong 1 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn với diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn, chất này được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không (0,99g, 96%).

Phần C:

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-metyl-N-(4-(metylsulfonamido)phenyl)benzamit

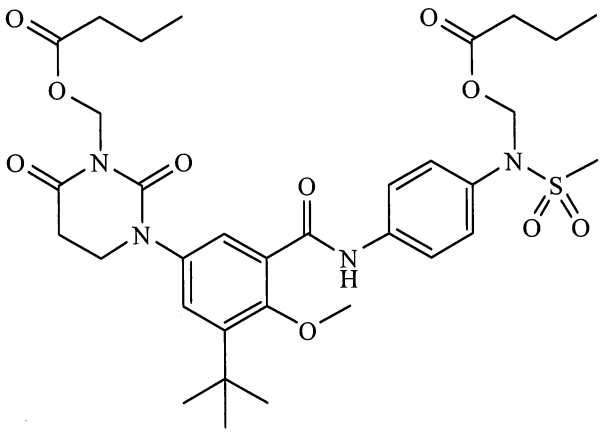
Sản phẩm được điều chế trong Ví dụ 22, Phần G (40mg, 0,13mmol) và thionyl clorua (0,3ml, 4mmol) được hồi lưu trong 30 phút, rồi cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit khan (2ml), và sản phẩm từ Phần B (30mg, 0,13mmol) và pyridin (0,025ml, 0,31mmol) được thêm vào dung dịch tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 30 phút, và được phân bố giữa dung dịch HCl 1N (5ml) và etyl axetat (3 x 5ml). Dịch chiết hữu cơ được thu gom, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng MeOH:$CHCl_3$ với tỷ lệ 19:1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (45mg, 72%).

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,07 (s, 9H), 2,69 (t, J=6,1Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,33 - 3,38 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 6,92 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,01 (d,

J=9,2Hz, 2H), 7,06 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,4Hz, 1H), 9,52 - 9,73 (m, 1H), 10,28 (s, 1H).

Ví dụ 25:

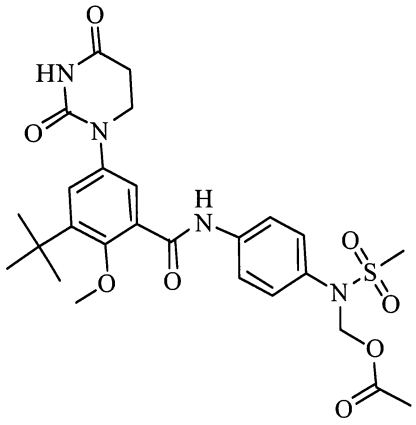
Điều chế (N-(4-(3-tert-butyl-5-(3-(butyryloxymetyl)-2,4-dioxotetrahydro pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido)phenyl)metylsulfonamido)metyl butyrat (hợp chất IA-L3-1.88).



Sản phẩm từ Ví dụ 22, Phần G (0,098g, 0,20mmol) được hòa tan trong DMSO (2ml) và được xử lý bằng kali cacbonat (0,166g, 1,20mmol) và clometyl butyrat (0,411g, 3,0mmol). Hỗn hợp được khuấy 20h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat rắn khan. Chất làm khô được lọc và dung môi được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng silicagel tách rửa với etyl axetat/hexan (10% đến 80%) để tạo ra hai phân đoạn chính. Phân đoạn thứ nhất được tinh chế bằng silicagel tách rửa với metanol/diclometan (1% đến 3%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là bọt (0,014, 10%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (m, 6 H) 1,38 (s, 9 H) 1,55 (m, 4 H) 2,26 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 2,39 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,81 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 5,68 (s, 2 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,79 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,60 (s, 1 H).

Ví dụ 26

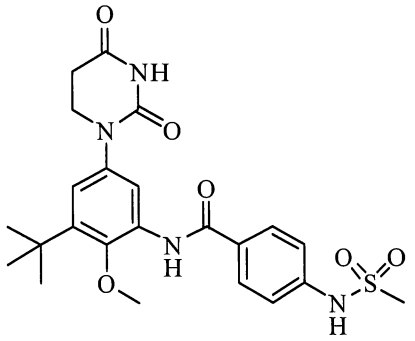
Điều chế (N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido)phenyl)metylsulfonamido)metyl butyrat (hợp chất IA-L3-1.64).



Sản phẩm từ Ví dụ 22, Phần G (0,098g, 0,20mmol) được hòa tan trong DMSO (1ml) và được xử lý bằng Xesi cacbonat (0,209g, 0,64mmol) và bromometyl axetat (0,123g, 0,80mmol). Hỗn hợp được khuấy 4h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat rắn khan. Chất làm khô được lọc và dung môi được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng nhóm HTP bằng HPLC điều chế trên Waters Nova-Pak® cột HR C18 6um hộp đạn 60Å Prep-Pak® (40mm × 100mm). Sử dụng gradien axetonitril (A) và 10mM amoni axetat trong nước (B), ở tốc độ dòng là 70mL/phút (0-0,5 phút 10% A, 0,5-12,0 phút gradien tuyến tính 10-95% A, 12,0-15,0 phút 95% A, 15,0-17,0 phút gradien tuyến tính 95-10% A) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,034g, 30%). Điểm nóng chảy 229-230°C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,11 (s, 3 H) 2,72 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,15 (s, 3 H) 3,78 (m, 5 H) 5,55 (s, 2 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=9,19 Hz, 2 H) 7,79 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H).

Ví dụ 27

Điều chế N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-4-(metylsulfonamido)benzamit (hợp chất IA-L4-1.9).



Phần A

Điều chế 2-tert-butyl-1metoxy-4-nitrobenzen.

Hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của AcOH và HNO_3 bốc khói (0,6mL) được thêm từ từ vào dung dịch chứa 2-tert-butylphenol (1,0g, 6,6mmol) trong xyclohexan (3mL) ở 0°C. Hỗn hợp sẫm màu thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, tiếp đó thêm hexan (5mL). Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng hexan để tạo ra chất rắn màu xanh lá cây nhạt (0,37g, 29%). Chất rắn được hòa tan trong axeton (10ml), và dung dịch thu được được thêm K_2CO_3 (0,3g, 2,2mmol), tiếp đó thêm nhỏ giọt Me_2SO_4 (0,27mL, 2,8mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó rót vào HCl 1N (20mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x 20mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (0,4g, định lượng).

Phần B

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxyphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm được mô tả trong Phần A được hòa tan (0,4g, 1,9mmol) trong EtOAc (10mL) và được xử lý bằng 10% Pd trên cacbon (50mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường dưới 1atm (101,325 kPa) H_2 qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua xelit và cô dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel. Sản phẩm này được tách rửa bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 1:1, và tách dưới dạng dầu (0,23g, 68%). Axit acrylic (0,1mL, 1,46mmol) và toluen (10mL) được thêm vào để tách dầu và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 100°C qua đêm, và sau đó cô trong chân không

để tạo ra dầu sẫm. Dầu này được xử lý bằng AcOH (5mL) và ure (0,2g, 3,3mmol), và hỗn hợp được đun nóng ở 120°C trong 6h. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, rót vào nước (20mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 1:1. Hợp chất nêu ở đề mục thu được là chất rắn không màu (0,144g, 41%).

Phần C

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-hydroxy-5-nitrophenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm được điều chế trong Phần B (1,00g, 3,62mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (25mL) ở 0°C và được xử lý bằng dung dịch BBr_3 1M trong CH_2Cl_2 (18mL, 18mmol). Hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu qua đêm và rót vào nước (50mL). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2:2-PrOH tỷ lệ 3:1 (2 x 50mL), và chất chiết thu gom được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 2:1 để tách rửa sản phẩm, thu được dưới dạng chất rắn (0,60g, 63%). Chất rắn này được tạo huyền phù trong AcOH (20mL), được thêm HNO_3 bốc khói (0,105mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 1h và rót vào nước đá (100mL). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2:2-PrOH tỷ lệ 3:1 (2 x 50mL), và chất chiết thu gom được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Cặn được nghiền với ete để tạo ra chất rắn được thu gom bằng cách lọc (0,40 g, 57%).

Phần D

Điều chế 1-(3-amino-5-tert-butyl-4-metoxyphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm được điều chế trong Phần C (0,31g, 1,01mmol) được hòa tan trong THF:MeOH tỷ lệ 1:1 (50mL) và được xử lý bằng dung dịch trimetylsilyldiazometan 2M trong THF (1,5mL, 3,0mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm, và cô dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 1:1 và thu được chất rắn không màu (0,235g, 72%). Chất rắn này được hòa tan trong CH_2Cl_2:MeOH tỷ lệ 1:1 (50mL), được xử lý bằng 10% Pd/C (25mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường

dưới 1atm H_2 trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit và cô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,215g, định lượng).

Phần E

Điều chế N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-4-nitrobenzamit.

Sản phẩm thu được trong Phần D (0,215g, 0,74mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 khan (50mL) và được xử lý bằng 4-nitrobenzoyl clorua (0,164g, 0,88mmol) và pyridin (0,07mL, 0,88mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm, rửa bằng nước (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 1:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,26g, 80%).

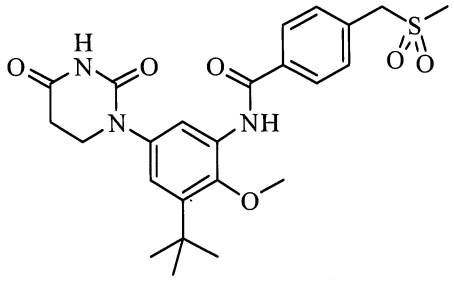
Phần F

Điều chế N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-4-(metylsulfonamido)benzamit.

Sản phẩm thu được trong Phần E (0,26g, 0,59mmol) được hòa tan trong hỗn hợp tỷ lệ 2:1 của CH_2Cl_2:MeOH (6mL), được xử lý bằng 10% Pd trên cacbon (30mg) và khuấy ở nhiệt độ môi trường dưới 1atm H_2 trong 2h, lọc qua xelit và cô dưới chân không. Cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 khan (10mL) được xử lý bằng metansulfonyl clorua (0,054mL, 0,70mmol) và pyridin (0,056mL, 0,70mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được cho phân bố vào nước (20mL) và CH_2Cl_2:2-PrOH tỷ lệ 3:1 (3 x 20mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng CH_2Cl_2:MeOH tỷ lệ 19:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (0,12g, 42%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,76 (t, J=6,62 Hz, 2 H), 7,11 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 9,86 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H).

Ví dụ 28

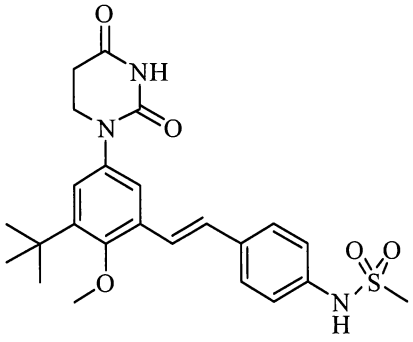
Điều chế N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-4-(metylsulfonylmetyl)benzamit (hợp chất IA-L4-1.10).



Thionyl clorua (0,31mL, 4,2mmol) và axit 4-(metylsulfonylmetyl)benzoic (0,03g, 0,14mmol) được kết hợp và đun nóng ở 85°C trong 30 phút, sau đó cô đến khô. Clorua axit này được hòa tan trong N, N- dimetylaxetamit (2mL) với sản phẩm từ Ví dụ 27, Phần D (0,041g, 0,14mmol) và pyridin (0,025mL, 2,2mmol) và đun nóng ở 100°C trong 20 phút, sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng với HCl 1M. Kết tủa rắn này được tách bằng cách lọc, nghiền với metanol và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,0175g, 26%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,77 (t, J=6,62 Hz, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 7,13 (d, J=2,94 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 8,05 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 10,03 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H).

Ví dụ 29

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.9).



Phần A

Điều chế metyl 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-nitrobenzoat.

Metyl 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzoat (28,66g, 108,4mmol) được hòa tan có khuấy trong 430mL axit axetic băng và hỗn hợp thu được được xử lý nhỏ giọt bằng axit nitric bốc khói (90%, 179,26mL). Khi thêm xong, hỗn hợp thu được được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 2,0L đá nghiền và để yên 30 phút. Sau đó, 1,0L nước được thêm vào và hỗn hợp nước đá được để tan chảy. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24,57g, 89%).

Phần B

Điều chế metyl 3-tert-butyl-2-metoxy-5-nitrobenzoat.

Metyl 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-nitrobenzoat (11,41g, 45,0mmol), kali cacbonat (9,34g, 67,6mmol), axeton (200mL), và dimetyl sulfat (6,46g, 67,6mmol) được thêm vào cùng nhau. Sau đó, hỗn hợp thu được được đun nóng đến hồi lưu trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn này được rửa bằng etyl axetat. Chất lỏng hữu cơ thu được sau đó được cô dưới chân không thành dầu và được hòa tan lại trong etyl axetat (600mL). Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô, lọc và cô dưới chân không thành dầu, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột (gradien từ 5% đến 40% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (10,42, 87%).

Phần C

Điều chế metyl 5-amino-3-tert-butyl-2-metoxybenzoat.

Metyl 3-tert-butyl-2-metoxy-5-nitrobenzoat (10,42g, 39,0mmol), bột sắt (cỡ lưới 325, 10,89g, 195mmol), amoni clorua (3,13g, 58,5mmol), nước (30mL), và metanol (150mL) được thêm vào cùng nhau. Sau đó, hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, và xelit được rửa bằng metanol. Nước lọc được cô dưới chân không và được hòa tan trong etyl axetat (600mL). Sau đó, dung dịch thu được được rửa bằng nước và nước muối. Tiếp đó, chất chiết hữu cơ được làm khô, lọc và cô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (9,25g, 100%).

Phần D

Điều chế axit 3-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(metoxycacbonyl)phenylamino) propanoic.

Sản phẩm từ Phần C (16,44g, 69,3mmol) được hòa tan trong toluen (200mL). Hỗn hợp này được đun nóng đến hồi lưu và axit acrylic được thêm vào theo thời gian (1mL axit acrylic được thêm mỗi 3 giờ, tổng cộng 5,23mL, 76,2mmol). Sau đó, hỗn hợp này được hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và cô dưới chân không đến khô để tạo ra dầu là hợp chất thô nêu ở đề mục được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo.

Phần E

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat.

Sản phẩm từ Phần D (21,43g, 69,3mmol), ure (10,4g, 173mmol) và axit axetic (băng, 200mL) được thêm vào cùng nhau. Hỗn hợp được đun nóng đến 120°C trong 18,5 giờ tiếp đó cô dưới chân không để tạo ra dầu. Dầu này được thêm metanol (13mL), và etyl axetat (350mL). Hỗn hợp thu được được để yên trong 24-48 giờ để tạo thành kết tủa. Chất rắn thu được được lọc hết và rửa bằng lượng nhỏ metanol (10mL) và sau đó làm khô bằng không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (15,26g, 66%).

Phần F

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzoic.

Sản phẩm từ Phần D (4,52g, 13,52mmol), metanol (70mL), và tetrahydrofuran (70mL) được thêm vào cùng nhau. Hỗn hợp được khuấy mạnh cho đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Khi đồng nhất, dung dịch nước natri hydroxit (1,0M, 68mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ, rồi cô dưới chân không để loại bỏ dung môi hữu cơ, tiếp đó thêm dung dịch axit clohydric (1,0M, 80mL) để tạo thành chất rắn. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới chân không. Nguyên liệu này được thêm axit clohydric (12M, 100mL) và nguyên liệu thu được được đun nóng đến 100°C trong 1,5 giờ. Phản ứng này được làm nguội và nước được thêm vào. Chất rắn thu được

được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (3,55g, 82%).

Phần G

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-benzaldehyt.

Sản phẩm thu được trong Phần F (4,07g, 12.71mmol) và thionyl clorua (40,82mL, 559mmol) được kết hợp và hỗn hợp được hồi lưu trong 2 giờ, tiếp đó cô dưới chân không để tạo ra sản phẩm rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này được hòa tan trong tetrahydrofuran (125mL), dung dịch này được làm lạnh đến -78°C và $LiAlH(OtBu)_3$ (1M, 14mL) được thêm từ từ trong 10 phút trong khi giữ nhiệt độ ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 2 giờ, và phản ứng này được làm dừng phản ứng bằng axit clohydric (dung dịch, 1M, 25mL) ở -78°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và etyl axetat được thêm vào. Các lớp được tách ra và lớp nước được rửa bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bán bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (3,73g, 96%).

Phần H

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(4-nitrostyryl)phenyl)dihydro- pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm được điều chế trong Phần G (1,00g, 3,29mmol) và dietyl 4-nitrobenzyl- phosphonat (0,853g, 3,12mmol) được hòa tan trong diclometan (50mL). Kali tert-butoxit rắn (0,737g, 6,57mmol) được thêm vào từng phần ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch màu đỏ sẫm thu được được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch HCl 1N (50mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy 30 phút, và sau đó pha loãng với diclometan (50mL). Lớp hữu cơ thu được được tách và làm khô. Nguyên liệu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng diclometan/metanol tỷ lệ 99/1 làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (1,12g, 80%).

Phần I

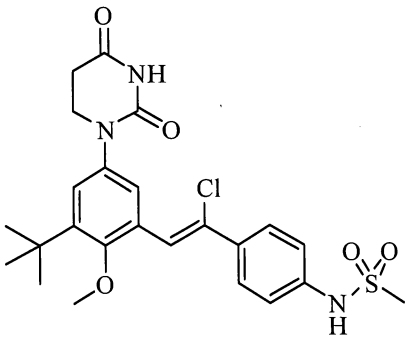
Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydro- pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm thu được trong Phần H (1,1g, 2,60mmol), sắt (0,725g, 12,99mmol), và amoni clorua (0,208g , 3,90mmol) được thêm vào hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (40mL), etanol (40mL) và nước (12mL). Huyền phù đặc được đun nóng đến 90°C trong 45 phút, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Dung dịch này được lọc qua đệm xelit (10g), rửa bằng etanol (20mL), và nước lọc được cô dưới chân không thành chất rắn. Chất rắn thu được được hòa tan trong etyl axetat (100mL), và dung dịch được rửa bằng nước (50mL) và làm khô bằng Na_2SO_4. Chất làm khô được lọc hết và dung môi được loại bỏ dưới chân không để tạo ra anilin đóng là chất rắn màu vàng (830mg).

Chất rắn này (830mg, 2,109mmol) được hòa tan trong diclometan (50mL), và pyridin (0,512mL, 6,33mmol) và metansulfonyl clorua (0,181mL, 2,32mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 16 giờ. Diclometan (100mL) được thêm vào, tiếp đó chiết bằng dung dịch HCl 1N (2 x 50mL). Lớp hữu cơ được làm khô, cô dưới chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng CH_2Cl_2/MeOH tỷ lệ 98/2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (480mg, 39%, hai bước). Điểm nóng chảy = 260-261°C (chất đồng phân trans) ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,71 (t, J=6,7Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,79 (t, J=6,6Hz, 2H), 7,13 (d, J=16,5Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,4Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,25 (d, J=16,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,6Hz, 2H), 9,80(bs, 1H), 10,30 (s, 1H). (chất đồng phân trans).

Ví dụ 30:

Điều chế (Z)-N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-clovinyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.3).



Phần A

Điều chế dietyl hydroxy(4-nitrophenyl)metylphosphonat.

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong tài liệu Taylor, WP, et. Al, Bioorg. Med. Chem. 4:1515-1520 (1996). 4-Nitrobenzaldehyt (3,0g, 19,85mmol) và dietyl phosphonat (2,74g, 19,85mmol) được kết hợp và được xử lý bằng dung dịch natri metoxit 0,5N trong metanol (0,993mL, 0,496mmol). Dung dịch màu đỏ cam thu được được khuấy 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20mL) tiếp đó bằng amoni clorua bán bão hòa (20mL). Lớp hữu cơ được tách, làm khô và cô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất bán rắn (5,1g, 89%).

Phần B

Điều chế dietyl clo(4-nitrophenyl)metylphosphonat.

Sản phẩm được điều chế trong Phần A (500mg, 1,729mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL) và được xử lý bằng triphenylphosphin (998mg, 3,80mmol), tiếp đó N-closucxinimit (462mg, 3,46mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch này được cô dưới chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng silicagel tách rửa với hỗn hợp tỷ lệ 1/1 của hexan/etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (262mg, 49%).

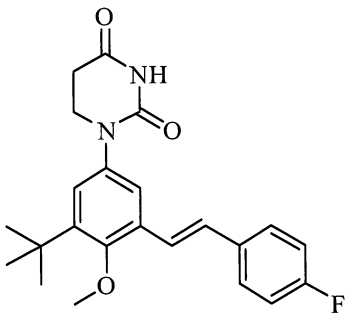
Phần C

Điều chế (Z)-N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-clovinyl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm được điều chế trong Ví dụ 29, Phần G (100mg, 0,329mmol) được xử lý bằng sản phẩm thu được từ Phần B bằng cách sử dụng các bước được mô tả trong Ví dụ 29, Phần H và Ví dụ 29, Phần I để tạo ra 39mg hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,36 (s, 9H), 2,71 (t, J=6,8Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (t, J=6,8Hz, 2H), 7,23 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,48 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,78 d, J=8,8 Hz, 1H), 10,05(s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Ví dụ 31

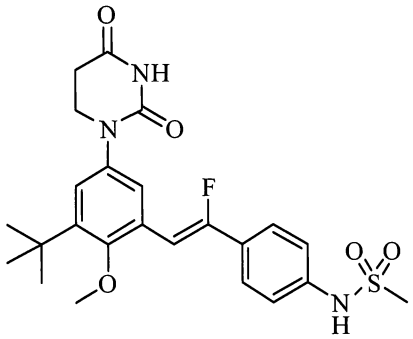
Điều chế (E)-1-(3-tert-butyl-5-(4-flostyryl)-4-metoxyphenyl) dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L1-1.12).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 29, Phần H và Ví dụ 29, Phần I sử dụng sản phẩm thu được trong Ví dụ 29, Phần G (50mg, 0,164mmol) và dietyl 4-flobenzylphosphonat (40,5mg, 0,164mmol). Thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (30mg, 46%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,72 (t, J=6,6Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (t, =6,6Hz, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,30 (d, J=16,3Hz, 1H), 7,53 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 10,35 (s, 1H).

Ví dụ 32

Điều chế (Z)-N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flovinyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.4).



Phần A

Điều chế dietyl flo(4-nitrophenyl)metylphosphonat.

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong Taylor, WP, et. Al, Bioorg. Med. Chem. 4:1515-1520 (1996). Sản phẩm từ Ví dụ 30, Phần A (500mg, 1,729mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL) và được xử lý bằng cách thêm nhỏ giọt (dietylamino)lưu huỳnh triflorua (DAST) (2,5mL, 18,9mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch chứa natri phosphat monobazơ bán bão hòa (20mL) được thêm vào, tiếp đó thêm diclometan (20mL) và tách pha hữu cơ thu được. Dung dịch hữu cơ được làm khô và cô dưới chân không, và sau đó sắc ký cột sử dụng silicagel tách rửa với hỗn hợp tỷ lệ 1/1 của hexan/etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (215mg, 43%).

Phần B

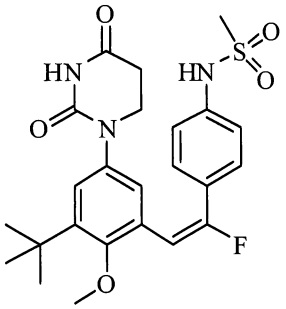
Điều chế (Z)-N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flovinyl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm được điều chế như được mô tả trong Phần A (100mg, 0,329mmol) được xử lý bằng sản phẩm được điều chế trong Ví dụ 29, Phần G (96mg, 0,329mmol) theo các bước được mô tả trong Ví dụ 29, Phần H và Ví dụ 29, Phần I để tạo ra 53mg hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp tỷ lệ 1/1 của chất đồng phân cis/trans. Tách bằng sắc ký HPLC pha đảo sử dụng gradien 40-100% axetonitril trong dung dịch 0,1% axit trifloaxetic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (20mg). ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,71 (t, J=6,8Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 6,62 (d, J=40,4Hz, 1H), 7,18 (d, J=2.6Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,55 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,8Hz, 2H), 10,08 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Ví dụ 33

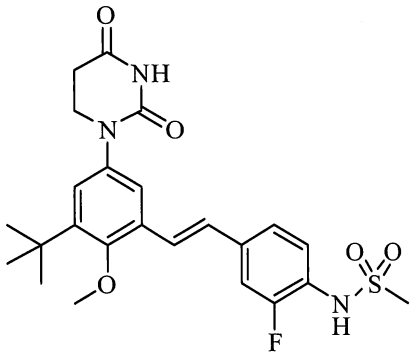
Điều chế (E)-N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flovinyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.5).



Tách bằng sắc ký HPLC pha đảo hỗn hợp tỷ lệ 1/1 của nguyên liệu đồng phân cis/trans (53mg) từ Ví dụ 32, Phần A sử dụng gradien 40-100% axetonitril trong 0,1% dung dịch axit trifloaxetic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (16,5mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,33 (s, 9H), 2,60 (t, J=6,6Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,57 (t, J=6,6Hz, 2H) 3,79 (s, 3H), 6,46 (d, J=21,3Hz, 1H), 6,87 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,36 (d, J=8,8Hz, 2H), 10,02 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

Ví dụ 34

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-2-flophenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.26)



Phần A

Điều chế 4-(bromometyl)-2-flo-1-nitrobenzen.

(3-Flo-4-nitrophenol)metanol (1,24g, 7,25mmol) được hòa tan trong diclometan (25mL) và được xử lý bằng triphenylphosphin (2,281g, 8,70mmol) rồi đến N-bromosucxinimit (1,548g, 8,70mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (50mL) và diclometan (40mL) được thêm vào, và lớp hữu cơ được tách và làm khô. Dung dịch này được cô dưới chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng silicagel tách rửa với hỗn hợp tỷ lệ 5/1 của hexan/etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (1,27g, 75%).

Phần B

Điều chế dietyl 3-flo-4-nitrobenzylphosphonat.

Sản phẩm được điều chế trong Phần A (1,27g, 5,43mmol) được thêm vào trietyl phosphit (8mL, 54,3mmol) và dung dịch này được đun nóng đến 120°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, trietyl phosphit dư được loại bỏ bằng cách đun nóng dưới chân không và cặn được sắc ký cột trên silicagel sử dụng diclometan/methanol tỷ lệ 99/1 làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục là dầu (800mg).

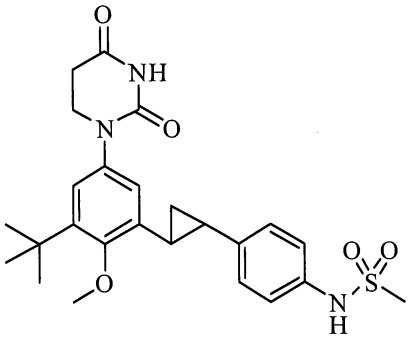
Phần C

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-2-flophenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm được mô tả trong Ví dụ 29, Phần G (533mg, 1,751mmol) được xử lý bằng sản phẩm được mô tả trong Phần B (510mg, 1,751mmol) theo các bước được mô tả trong Ví dụ 29, Phần H và Ví dụ 29, Phần I để tạo ra 80mg hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6,5Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (t, J=6,6Hz, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,36 (d, J=16,5Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,52 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

Ví dụ 35

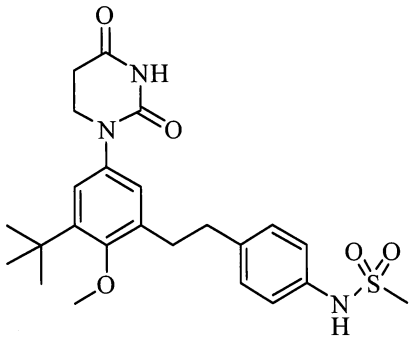
Điều chế N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)xyclopropyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L8-1.1).



Sản phẩm thu được như được mô tả trong Ví dụ 29, Phần I (30mg, 0,064mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2mL) và được xử lý bằng 0,95mL ete dung dịch diazometan 0,67M (0,636mmol) rồi đến paladi axetat (0,7mg, 0,0031mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó loại bỏ chất rắn này bằng cách lọc và cô nước lọc. Nước lọc được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng diclometan/metanol tỷ lệ 98/2 làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (21,6mg, 70%). Điểm nóng chảy 265-266°C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,33 (s, 9H) 1,50 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,69 (t, J=6,6Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,74 (t, J=6,6Hz, 2H),6,84 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,04 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,8Hz, 2H), 9,60 (s, 1H),10,29 (s, 1H).

Ví dụ 36

Điều chế N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenetyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L5-2-1.1).

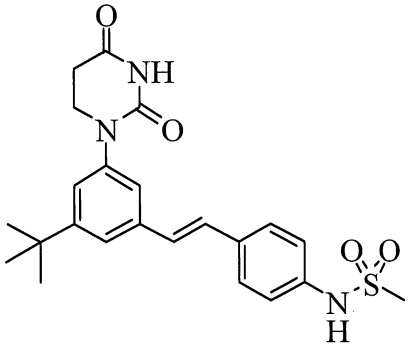


Sản phẩm thu được như được mô tả trong Ví dụ 29, Phần I (415mg,

0,88mmol) được hòa tan trong metanol (30mL) và được xử lý bằng 50mg 10% paladi trên cacbon. Huyền phù đặc được khuấy trong 48h ở nhiệt độ trong phòng dưới 1atm hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (230mg, 55%). Điểm nóng chảy 233-234°C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,34 (s, 9H), 2,68 (t, J=6,8Hz, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 7,11 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 9,59 (s, 1H), 10,29 (s,).

Ví dụ 37

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)styryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.16)



Phần A

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(clocacbonyl)benzoat.

Hỗn hợp chứa axit 3-tert-butyl-5-(metoxycacbonyl)benzoic (9,18g, 38,9mmol, được điều chế bằng phương pháp của Carter et. al., WO2005021500A1), thionyl clorua (75mL) và 1 giọt DMF trong toluen (200mL) được đun nóng ở hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội và cô. Cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (3 x 50mL) và làm khô dưới chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn sáp màu trắng nhờ (9,9g, hiệu suất định lượng).

Phần B

Điều chế metyl 3-(azidocacbonyl)-5-tert-butylbenzoat.

Sản phẩm trong Phần A (9,9g, 38,9mmol) trong axeton (200ml) được thêm nhỏ giọt nhanh dung dịch chứa natri azit (10,12g, 156mmol) được hòa tan trong nước (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O, nước muối bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu

ở đề mục là chất rắn màu trắng (9,9g, 97%).

Phần C

Điều chế metyl 3-amino-5-tert-butylbenzoat.

Sản phẩm từ Phần B (9,9g, 37,9mmol) trong toluen (100mL) được đun nóng ở hồi lưu trong 1h và cô để tạo ra hợp chất trung gian isoxyanat được hòa tan trong DME (60mL) được xử lý bằng 8% HCl (150mL) và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô và cặn được hòa tan trong nước, trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết 3 x 100mL bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silica tách rửa với hexan/EtOAc tỷ lệ 2:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (2,7g, 35%).

Phần D

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat.

Hỗn hợp chứa sản phẩm trong Phần C (2,34g, 11,29mmol) và axit acrylic (2,32ml, 33,9mmol) trong toluen (60ml) được đun nóng ở hồi lưu dưới nitơ trong 24 giờ, làm nguội và cô. Sau đó, cặn thu được được xử lý bằng ure (2,03g, 33,9mmol) trong axit axetic (35ml) và đun nóng ở 120°C trong 24 giờ, làm nguội và cô. Cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi 3 x 50mL với toluen và được hòa tan trong 100mL EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ loãng, H_2O, nước muối bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (2,1g, 61%).

Phần E

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)benzoic.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần D (1,8g, 5,91mmol) và NaOH 1M (29,6ml, 29,6mmol) trong MeOH (15ml) và THF (15mL) được khuấy trong 24 giờ và cô. Cặn được xử lý bằng 50mL HCl 1M và chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng H_2O, nước muối bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Ure trung gian được kết hợp với 20mL HCl đặc và đun nóng ở 100°C trong 1 giờ, làm nguội và pha loãng với 75mL nước đá để tạo ra bột màu trắng được thu gom bằng cách lọc và làm khô đến khối lượng không đổi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,6g, 93%).

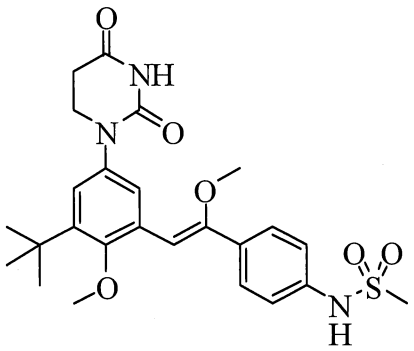
Phần F

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl) styryl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm được mô tả trong Phần E được xử lý bằng thionyl clorua và lithi tri-tert-butoxy nhôm hydrua theo các bước được mô tả trong Ví dụ 29, Phần G để tạo ra 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)benzaldehyt. Aldehyt được xử lý bằng dietyl 4-nitrobenzylphosphonat theo các bước được mô tả trong Ví dụ 29, Phần H và Ví dụ 29, Phần I để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (85mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,32 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 5 H) 7,39 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,58 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 9,84 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

Ví dụ 38

Điều chế (Z)-N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-metoxyvinyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.17).



Phần A

Điều chế 1-(dimetoxymetyl)-4-nitrobenzen.

Bình được trang bị thanh khuấy từ và cột vigreux được nạp 4-nitro-benzaldehyt (5,0g, 33,1mmol), pyridini p-toluensulfonat (1,66g, 6,62mmol), trimetoxymetan (3,51g, 33,1mmol) và metanol (100mL). Hỗn hợp được đun nóng ở 50°C trong 12 giờ và được cô trong chân không. Cặn được hòa tan lại trong EtOAc và rửa bằng dung dịch NaOH (1M), H_2O và nước muối. Hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân. không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là sản phẩm dầu trong, màu vàng nhạt (6,36g, 97%).

Phần B

Điều chế dietyl metoxy(4-nitrophenyl)metylphosphonat.

Sản phẩm từ Phần A (3,0g, 15,2mmol) và trietyl phosphit (2,53g, 15,2mmol) được hòa tan trong diclometan (30mL) dưới môi trường nitơ, làm lạnh đến -20^{0}C và được xử lý bằng cách thêm nhỏ giọt bo triflorua eterat (2,27g, 16mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm kết hợp khuấy. Nước được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy 5 phút, tách ra và lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không thành cặn rắn. Cặn được tinh chế trên silicagel (100% EtOAc đến 3% CH_3OH/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là sản phẩm dầu màu vàng nhạt (3,78 g, 82%).

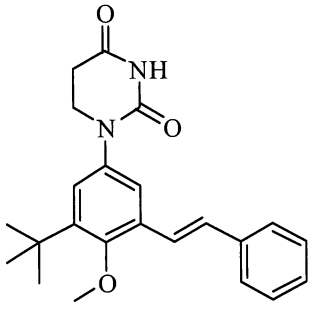
Phần C

Điều chế (Z)-N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-metoxyvinyl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm thu được theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 29, Phần G (400mg, 1,314mmol) được xử lý bằng Sản phẩm thu được trong Phần B (399mg, 1,314mmol) theo các bước được mô tả trong Ví dụ 29, Phần H và Ví dụ 29, Phần I để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17mg , 6%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,76 - 3,81 (m, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 7,11 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

Ví dụ 39

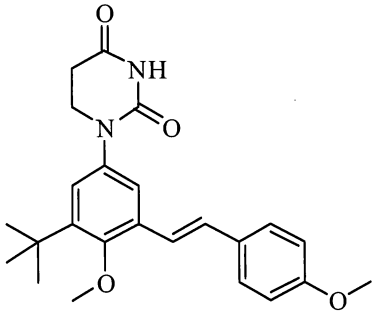
Điều chế (E)-1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-styrylphenyl)dihydro- pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L1-1.18).



Sản phẩm thu được theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 29, Phần G (50mg, 0,164mmol) được xử lý bằng dietyl benzylphosphonat (0,034ml, 0,164mmol) theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 29, Phần H để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13mg , 19%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,80 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 7,16 - 7,18 (m, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,35 Hz, 2 H) 10,35 (s, 1 H).

Ví dụ 40

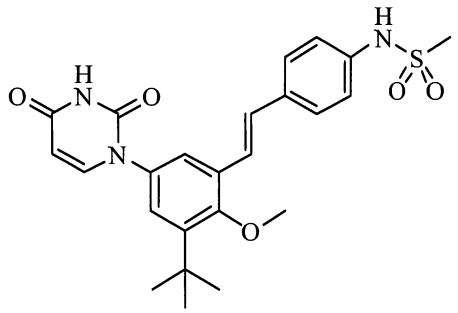
Điều chế (E)-1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(4-metoxystyryl)phenyl) dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L1-1.14).



Sản phẩm thu được theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 29, Phần G (50mg, 0,164mmol) được xử lý bằng dietyl 4-metoxybenzylphosphonat (0,028ml, 0,164mmol) theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 29, Phần H để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4mg , 4%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,70 - 3,81 (m, 8 H) 6,96 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=2,57 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 10,34 (s, 1 H).

Ví dụ 41A

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.1).



Phần A

Điều chế (E)-metyl 3-tert-butyl-2-metoxy-5-(3-(3-metoxyacryloyl)ureido) benzoat.

Sản phẩm thu được như được mô tả trong Ví dụ 29, Phần C (2,0g, 8,43mmol) được hòa tan trong 30mL N,N-dimetylaxetamit và làm lạnh đến -25°C. Dung dịch E-3-metoxyacryloyl isoxyanat 0,5M trong benzen (21,9mL, 10,96mmol) được thêm nhỏ giọt vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4h, và sau đó rót vào nước. Sản phẩm này được chiết bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Phần B

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat.

Sản phẩm từ Phần A (3,1g, 8,51mmol) được hòa tan trong etanol (60mL). Dung dịch này được thêm hỗn hợp chứa axit sulfuric đặc (6mL) và nước (60mL). Hỗn hợp đồng nhất được đun nóng ở 100°C trong 3 giờ. Etanol được loại bỏ dưới chân không, và sau đó dung dịch chứa nước được chiết bằng diclometan và được làm bay hơi đến khô. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 1% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,23g, 44%).

Phần C

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzoic.

Sản phẩm từ Phần B (1,23g, 3,7mmol) được cho vào etanol (5mL) và dung dịch natri hydroxit 1M (10mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Dung dịch này được axit hóa bằng HCl 1M và chất rắn thu được được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,945g, 80%).

Phần D

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzaldehyt.

Sản phẩm từ Phần C (0,945g, 2,97mmol) được cho vào thionyl clorua (4,5mL) và hỗn hợp được đun nóng ở 80°C trong 40 phút. Sau khi làm bay hơi đến khô, clorua axit được hòa tan trong THF khan (8mL) và làm lạnh đến -78°C. Dung dịch lithi tri-tert-butoxy nhôm hydrua1M trong THF (3,0mL, 3,0mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Sau 45 phút, phản ứng lạnh được làm dừng phản ứng bằng HCl 1M (5mL), chiết bằng etyl axetat, và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với diclometan rồi đến 1% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,635g, 71%).

Phần E

Điều chế (E)-1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(4-nitrostyryl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm trong Phần D (0,634g, 2,1mmol) và dietyl 4-nitrobenzylphosphonat (0,573g, 2,1mmol) được kết hợp trong diclometan (25mL) ở nhiệt độ môi trường. Kali tert- butoxit (0,494g, 4,4mmol) được thêm vào từng phần và hỗn hợp đồng nhất màu đỏ/nâu thu được được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng phản ứng bằng HCl 1M (15mL), rót vào nước và chiết bằng etyl axetat, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 1% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,735g , 83%).

Phần F

Điều chế (E)-1-(3-(4-aminostyryl)-5-tert-butyl-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm từ Phần E (0,735g, 1,74mmol), amoni clorua (0,14g, 2,62mmol), và sắt (0,487g, 8,72mmol) được kết hợp trong dung dịch chứa etanol (10mL), nước (5mL), và THF (10mL) và đun nóng ở 75°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua điatomit, rửa sạch bằng THF và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

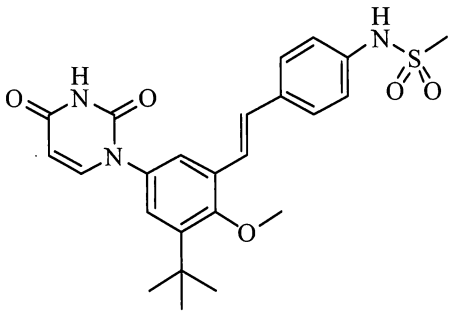
Phần G

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần F (0,683g, 1,75mmol) và pyridin (0,564mL, 6,98mmol) được kết hợp trong diclometan (15mL) ở nhiệt độ môi trường. Metan sulfonylclorua (0,163mL, 2,1mmol) được thêm vào nhỏ giọt và dung dịch này được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào HCl 1M và chiết bằng diclometan, cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 1%, 2% metanol/diclometan. Nghiền từ diclometan tạo ra chất rắn, chất rắn này được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là bột không màu (0,465g , 57%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 3,01 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 5 H), 7,58 - 7,70 (m, 3 H), 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 11,42 (s, 1 H).

Ví dụ 41B

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.1).



Phần A

Điều chế N-(4-etynylphenyl)metansulfonamit.

Trong bình đáy tròn 3 cổ dung tích 2L được trang bị cánh khuấy phía trên được thêm 4-etynylanilin (30g, 256mmol) và pyridin (42,5ml, 525mmol) trong diclometan (512ml) để tạo ra dung dịch màu da cam. Hỗn hợp được làm nguội đến 5°C và metansulfonyl clorua (19,96ml, 256mmol) được thêm vào nhỏ giọt trong 15 phút. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở 5°C trong 2 giờ và rửa bằng dung dịch HCl 1M (3x250mL). Sau đó, lớp diclometan được rửa liên tục bằng dung dịch $NaHCO_3$, nước, và dung dịch NaCl bão hòa. Lớp diclometan được làm khô bằng natri sulfat và xử lý liên tục bằng than tẩy màu trong 30 phút, sau đó dung dịch này được lọc qua xelit và nước lọc được cô. Chất rắn màu hồng/da cam được hòa tan trong lượng tối thiểu etyl axetat nóng (50-75mL) và pha loãng từ từ với hexan (500-600ml) để tạo ra tinh thể mà da cam được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40,0g, 80%).

Phần B

Điều chế axit (E)-4-(metylsulfonamido)styrylboronic.

(Tài liệu tham khảo: Org. Prep. Proc. Int., 2004, 36, 573-579)

Bình được thêm phức boran-metyl sulfua (8,03mL, 85mmol) rồi đến tetrahydrofuran (16mL) và sau đó hỗn hợp được làm nguội đến 0°C. (1R)-(+)-alpha-pinen (26,2mL, 169mmol) được thêm nhỏ giọt (trong 10 phút) vào dung dịch được làm nguội bằng nước đá. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ tiếp đó khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc dày màu trắng thu được được làm nguội đến -40°C trong bể đá khô/axeton, tiếp đó thêm nhỏ giọt sản phẩm từ Phần A (15,0g, 77mmol) được hòa tan trong 60mL THF vào trong 30 phút. Sau khi thêm xong, hỗn hợp được khuấy trong một giờ nữa ở -35°C, sau đó là 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch màu vàng nhạt được làm lạnh đến 0°C và axetaldehyt (61,4mL, 1088mmol) được thêm vào, rồi hỗn hợp được hồi lưu ở 50°C trong 18 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới chân không để tạo ra sirô màu da cam, nước (115mL) được thêm vào và hỗn hợp đồng nhất được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn màu vàng nhạt tạo ra được thu gom và rửa bằng nước (250mL), sau đó làm

khô trong tủ chân không qua đêm. Sau đó, nguyên liệu thu được được hòa tan trong axeton sôi (190mL), tạo ra dung dịch đồng nhất màu vàng, tiếp đó loại bỏ dung môi bằng cách đun nóng và thêm hexan (365ml) trong thời gian 5 phút. Chất rắn màu trắng được tạo ra trong dung dịch này và hỗn hợp được khuấy cho đến khi dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó chất rắn màu trắng được thu gom và làm khô trong tủ chân không trong 1 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12,1g, 85%).

Phần C

Điều chế 2-tert-butyl-4-nitrophenol.

Dung dịch 2-tert-butylphenol (10g, 66,6mmol) được khuấy mạnh trong heptan (67ml) được thêm nhỏ giọt nhanh dung dịch chứa 70% axit nitric (4,25ml, 66,6mmol) pha loãng với nước (4,25ml). Hỗn hợp màu đỏ sẫm/màu nâu thu được được khuấy mạnh trong 2 giờ. Chất rắn được tạo huyền phù được thu gom bằng cách lọc rửa bằng hexan (300mL), nước (200mL) và một lần nữa bằng hexan (200mL) để tạo ra bột màu cacao được làm khô đến khối lượng không đổi (4,65g, 35,6%).

Phần D

Điều chế 2-bromo-6-tert-butyl-4-nitrophenol.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (1,0g, 5,12mmol) trong axit axetic băng (10,25mL) được xử lý từng phần bằng pyridin hydrobromua perbromua (1,80g, 5,63mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pyridini hydrobromua perbromua (3,6g) nữa được thêm theo hai phần vào và sau 3 giờ khuấy nữa, phản ứng này kết thúc. Hỗn hợp được rót vào nước đá, và hỗn hợp được xử lý bằng lượng nhỏ natri sulfit. Chất rắn thu được được lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu (1,40g, 100 %).

Phần E. Điều chế 1-bromo-3-tert-butyl-2-metoxy-5-nitrobenzen.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (1,40g, 5,11mmol) trong 10:1 t-butylmetylete-metanol (25,5mL) được xử lý bằng trimetylsilyldiazometan 2,0M trong ete (5,1mL, 10,21mmol), tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô dưới chân không để tạo thành dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng sắc

ký cột silicagel tách rửa với EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu vàng (1,36g, 92 %).

Phần F. Điều chế tert-butyl 3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxyphenylcarbamat.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần E (960mg, 3,33mmol) trong metanol (17mL) được xử lý bằng 5% platin trên cacbon được sulfua hóa (100mg), tiếp đó hydro hóa dưới áp suất quả cầu trong 3 giờ, và sau đó lọc qua xelit và cô dưới chân không để tạo ra 3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxyanilin là dầu màu vàng (860mg, 3,33mmol, 100%). Dung dịch chứa nguyên liệu này trong THF (17mL) được xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat (800mg, 3,66mmol) tiếp đó gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Cô dưới chân không tạo ra chất rắn màu be, được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel tách rửa với EtOAc/hexan. Chất rắn được nghiền với hexan, thu gom bằng cách lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn gần màu trắng (890mg, 75 %).

Phần G

Điều chế (E)-N-(3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxyphenylcarbamoyl)-3-metoxyacrylamit.

Sản phẩm từ Phần F (2,0g, 5,58mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL) và axit trifloaxetic (5mL) được thêm vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ tiếp đó cô dưới chân không và thêm 10% dung dịch natri bicacbonat (50mL), tiếp đó chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô và cô để tạo ra cặn được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylaxetamit và làm lạnh đến -25°C. Dung dịch E-3-metoxyacryloyl isoxyanat 0,5M trong benzen (20,3mL, 11,16mmol) được thêm vào nhỏ giọt và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, và sau đó rót vào nước. Sản phẩm này được chiết bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Phần H

Điều chế 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm từ Phần G (2,15g, 5,58mmol) được hòa tan trong etanol (10mL). Dung dịch này được thêm hỗn hợp chứa axit sulfuric đặc (1mL) và nước (10mL). Hỗn

hợp đồng nhất được đun nóng ở 100°C trong 2 giờ. Etanol được loại bỏ dưới chân không, và sau đó dung dịch chứa nước được chiết bằng diclometan và được làm bay hơi đến khô. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 1% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,35g, 69%).

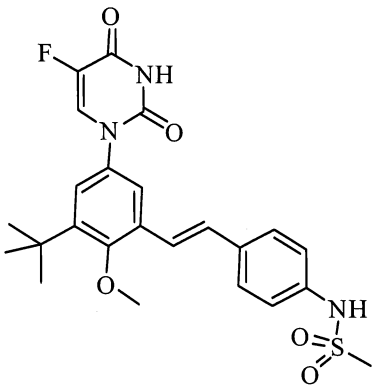
Phần I

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần H (8,0g, 22,65mmol), sản phẩm từ Phần B (5,90g, 24,46mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (0,738g, 1,132mmol), và kali phosphat (9,62g, 45,3mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (128mL) và nước (32mL). Khí nitơ được thổi vào hỗn hợp thu được trong 10 phút, tiếp đó đun nóng dung dịch này ở 50°C trong 5 giờ trong bóng tối. Phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng tiếp đó thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (50mL), nước (200mL), và dung dịch này được chiết bằng diclometan (600mL). Phần chiết hữu cơ được thêm magie sulfat, và 3-mercaptopropyl-functionalized silicagel (20 g) và dung dịch thu được được khuấy trong bóng tối trong 18 giờ. Sau đó, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và nước lọc được cô dưới chân không và được sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien diclometan/metanol từ 99/1 đến 99/2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,4 g, 70%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 3,01 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 5 H), 7,58 - 7,70 (m, 3 H), 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 11,42 (s, 1 H).

Ví dụ 42

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(5-flo-2,4-dioxo-3,4-dihydro- pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.2).



Phần A

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(5-flo-6-metoxy-2,4-dioxotetrahydro- pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat.

Quy trình flo hóa được thực hiện như được mô tả trong tài liệu Lal, GS, et al. J. Org Chem., 60:7340-7342 (1995). Sản phẩm từ Ví dụ 41A, Phần B (0,42g, 1,26mmol) và Selectfluor™ (0,672g, 1,9mmol) được kết hợp trong hỗn hợp chứa axetonitril (8mL) và metanol (1mL) và đun nóng ở 90°C dưới N_2 trong 5 giờ. Dung dịch này được pha loãng với nước, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat, cô và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,138g, 29%).

Phần B

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(5-flo-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat.

Sản phẩm từ Phần A (0,134g, 0,35mmol) và trietylamin (1mL) được kết hợp trong metanol (4mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Dung dịch này được làm dừng phản ứng bằng HCl 1M, chiết bằng diclometan và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,113g , 92%).

Phần C

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(5-flo-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoic.

Sản phẩm từ Phần B (0,113g, 0,32mmol) được xử lý như được mô tả trong Ví dụ 41A, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,088g, 81%).

Phần D

Điều chế 3-tert-butyl-5-(5-flo-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzaldehyt.

Sản phẩm từ Phần C (0,088g, 0,26mmol) được xử lý như được mô tả trong Ví dụ 41A, Phần D để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,075g, 90%).

Phần E

Điều chế (E)-1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(4-nitrostyryl)phenyl)-5-flopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm trong Phần D (0,075g, 0,23mmol) được xử lý như được mô tả trong Ví dụ 41A, Phần E để tạo ra 0,077g (75%).

Phần F

Điều chế (E)-1-(3-(4-aminostyryl)-5-tert-butyl-4-metoxyphenyl)-5-flopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm trong Phần E (0,077g, 0,18mmol) được xử lý như được mô tả trong Ví dụ 41A, Phần F để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,071g, 94%).

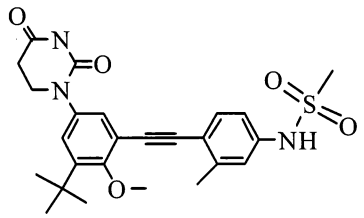
Phần G

Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(5-flo-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm trong Phần F (0,071g, 0,17mmol) được xử lý như được mô tả trong Ví dụ 41A, Phần G để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,048g, 57%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,38 (s, 9 H), 3,01 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H) 7,19 - 7,27 (m, 5 H), 7,62 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,66 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=6,99 Hz, 1H).

Ví dụ 43

Điều chế N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)-3-metylphenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.9).



Phần A

Điều chế 2-tert-butyl-4-nitrophenol.

Dung dịch 2-tert-butylphenol (10g, 66,6mmol) được khuấy mạnh trong heptan (67ml) được thêm nhỏ giọt nhanh dung dịch chứa 70% axit nitric (4,25ml, 66,6mmol) pha loãng với nước (4,25ml). Hỗn hợp màu đỏ sẫm/màu nâu thu được được khuấy mạnh trong 2 giờ. Chất rắn được tạo huyền phù được thu gom bằng cách lọc rửa bằng hexan (300mL), nước (200mL) và rửa một lần nữa bằng hexan (200mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là bột màu cacao được làm khô đến khối lượng không đổi (4,65g, 35,6%).

Phần B

Điều chế 2-tert-butyl-6-iodo-4-nitrophenol.

Sản phẩm từ Phần A (4,5g, 23,05mmol) được hòa tan trong MeOH (120ml) và nước (30mL) được thêm nhỏ giọt iot monoclorua (1,155ml, 23,05mmol) trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và pha loãng bằng 1L nước và để yên qua đêm. Nguyên liệu rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng 3 x 50mL nước và làm khô dưới chân không qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu vàng nhạt (7,14g, 96%).

Phần C

Điều chế 1-tert-butyl-3-iodo-2-metoxy-5-nitrobenzen.

Dung dịch được làm nguội bằng bể nước đá chứa sản phẩm từ Phần B (5,5g, 17,13mmol) trong MTBE (15ml) trong bình có áp suất 50ml được thêm 2,0M TMS

diazometan (12,85ml, 25,7mmol) tiếp đó thêm nhỏ giọt metanol (1,0ml) dẫn đến sự sủi bọt khí êm. Bình này được đậy kín và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, làm nguội và áp suất được giải phóng. Dung dịch này được cho phân bố vào EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1,0M, dung dịch kali cacbonat bão hòa, và NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu đỏ được sử dụng mà không cần tinh chế (5,4g, 84%).

Phần D

Điều chế 3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyanilin.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần C (5,80g, 17,31mmol), amoni clorua (1,389g, 26,0mmol), và sắt (4,83g, 87mmol) trong THF/MeOH/nước (tổng cộng 200mL, 2/2/1) được hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội và lọc qua xelit. Nước lọc được làm bay hơi và cặn được cho phân bố vào nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu nâu (5,28g, hiệu suất 100%).

Phần E

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm từ Phần D (8,2g, 26,9mmol) được xử lý bằng axit acrylic (5,53ml, 81mmol) và khuấy qua đêm để tạo ra hỗn hợp rất nhớt. Hỗn hợp này được xử lý bằng axit axetic (60mL) và ure (7,3g 120mmol), đun nóng ở 120°C trong 24 giờ, làm nguội và cô. Cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi 3 x 100mL với toluen để tạo ra chất rắn màu nâu/nâu vàng nhạt. Chất rắn này được tạo huyền phù trong hỗn hợp chứa 50mL EtOAc và 100mL $NaHCO_3$ bão hòa và khuấy trong 30 phút để trung hòa axit axetic dư bất kỳ. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và rửa nhiều lần bằng các phần 50mL nước và cuối cùng rửa bằng hexan/EtOAc tỷ lệ 3:1 (50mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ được làm khô đến khối lượng không đổi (7,1g, 66%).

Phần F

Điều chế N-(4-iodo-3-metylphenyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa 4-iodo-3-metylanilin (4,37g, 18,75mmol) trong CH_2Cl_2 (25ml) được xử lý bằng pyridin (6,07ml, 75mmol) tiếp đó thêm nhỏ giọt

metansulfonyl clorua (1,607ml, 20,63mmol) để tạo ra hỗn hợp hơi đỏ/da cam. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, cô và pha loãng với EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng HCl 1M, nước, NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4) và lọc. Nước lọc EtOAc được xử lý bằng than hoạt tính trong 30 phút ở 50°C và lọc qua nút silica 10g và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt (5,5g, 94%).

Phần G

Điều chế N-(3-metyl-4-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)metansulfonamit.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần F (3,11g, 10mmol), đồng(I) iodua (0,067g, 0,35mmol), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (0,351g, 0,50mmol), trietylamin (6,97ml, 50,0mmol) và trimetylsilyl axetylen (1,684ml, 12,0mmol) trong axetonitril (50ml) được sục khí bằng cách thổi N_2 trong 5 phút và đun nóng dưới N_2 ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 200mL EtOAc và được cho phân bố vào nước, thêm đủ HCl 1M để tạo ra độ pH là 1. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15 phút và các lớp được tách ra. Sau đó, lớp EtOAc được rửa bằng dung dịch 10% $NaHCO_3$, nước, và NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Nước lọc được xử lý bằng 2,0g Silicycle Si-thiol silicagel, khuấy trong 2 giờ và lọc qua đệm silicagel 1 insơ (2,54cm). Nước lọc được cô và cặn được sắc ký nhanh trên silica tách rửa với hexan/EtOAc tỷ lệ 9:1 đến hexan/EtOAc tỷ lệ 3:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be (2,7g, 96%).

Phần H

Điều chế N-(4-etynyl-3-metylphenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần G (1,13g, 4,01mmol) trong MeOH (20,07ml) được xử lý bằng NaOH 1M (8,43ml, 8,43mmol), khuấy trong 1 giờ, được cho phân bố vào EtOAc/nước và axit hóa từ từ đến độ pH=3 bằng HCl 1M. Lớp EtOAc được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu vàng nhạt (820mg, 98%).

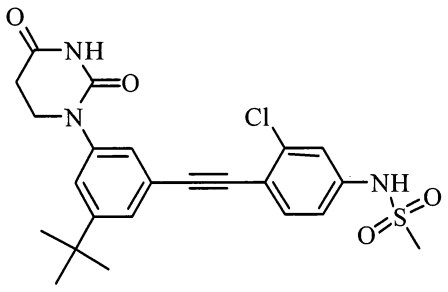
Phần I

Điều chế N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)-3-metylphenyl)metansulfonamit.

Hỗn hợp chứa các sản phẩm từ Phần E (1,38g, 3,43mmol), Phần H (0,79g, 3,78mmol), đồng(I) iodua (0,023g, 0,12mmol) diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (0,12g, 0,172mmol) và trietylamin (2,392ml, 17,16mmol) trong axetonitril (60ml) được sục khí bằng cách thổi N_2 trong 5 phút và đun nóng trong bể dầu dưới N_2 ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 400mL EtOAc ấm và được cho phân bố vào nước thêm đủ HCl 1M để tạo ra độ pH là 1. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15 phút và các lớp được tách ra. Sau đó, lớp EtOAc được rửa bằng 10% $NaHCO_3$, nước, và NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), và lọc. Nước lọc được xử lý bằng 4,0g silicagel Silicycle Si-thiol, đun nóng ở hồi lưu nhẹ trong 2 giờ, làm nguội và lọc qua đệm silicagel 2,54cm. Nước lọc được cô thành chất rắn màu vàng được kết tinh lại bằng cách hòa tan trong EtOAc/MeOH nóng (270mL/30mL), khử thể tích thành 100mL và để nguội. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc và kết tinh lại lần thứ hai để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (760mg, 46%). Điểm nóng chảy >280°C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,46 (s, 3 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,77 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 7,08 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

Ví dụ 44

Điều chế N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl) phenyl)etynyl)-3-clophenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.3).



Phần A

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(clocacbonyl)benzoat.

Hỗn hợp chứa axit 3-tert-butyl-5-(metoxycacbonyl)benzoic (9,18g, 38,9mmol, được điều chế bằng phương pháp của Carter et. al., WO2005021500A1), thionyl clorua (75mL) và 1 giọt DMF trong toluen (200mL) được đun nóng ở hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội và cô. Cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (3 x 50mL) và làm khô dưới chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn sáp màu trắng nhờ (9,9g, hiệu suất định lượng).

Phần B

Điều chế metyl 3-(azidocacbonyl)-5-tert-butylbenzoat.

Sản phẩm trong Phần A (9,9g, 38,9mmol) trong axeton (200ml) được thêm nhỏ giọt nhanh dung dịch chứa natri azit (10,12g, 156mmol) được hòa tan trong nước (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O, nước muối bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (9,9g, 97%).

Phần C

Điều chế metyl 3-amino-5-tert-butylbenzoat.

Sản phẩm từ Phần B (9,9g, 37,9mmol) trong toluen (100mL) được đun nóng ở hồi lưu trong 1 giờ và cô để tạo ra hợp chất trung gian isoxyanat được hòa tan trong DME (60mL) được xử lý bằng 8% HCl (150mL) và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô và cặn được hòa tan trong nước, trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết 3 x 100mL bằng EtOAc. Chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silica tách rửa với hexan/EtOAc tỷ lệ 2:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (2,7g, 35%).

Phần D

Điều chế metyl 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzoat.

Hỗn hợp chứa sản phẩm trong Phần C (2,34g, 11,29mmol) và axit acrylic

(2,32ml, 33,9mmol) trong toluen (60ml) được đun nóng ở hồi lưu dưới nitơ trong 24 giờ, làm nguội và cô. Sau đó, cặn thu được được xử lý bằng ure (2,03g, 33,9mmol) trong axit axetic (35ml) và đun nóng ở 120°C trong 24 giờ, làm nguội và cô. Cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi 3 x 50mL với toluen và được hòa tan trong 100mL EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng bicacbonat loãng, H_2O, nước muối bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (2,1g, 61%).

Phần E

Điều chế axit 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)benzoic.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần D (1,8g, 5,91mmol) và NaOH 1M (29,6ml, 29,6mmol) trong MeOH (15ml) và THF (15mL) được khuấy trong 24 giờ và cô. Cặn được xử lý bằng 50mL HCl 1M và chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng H_2O, nước muối bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Hợp chất trung gian ure được kết hợp với 20mL HCl đặc và đun nóng ở 100°C trong 1 giờ, làm nguội và pha loãng với 75mL nước đá để tạo ra chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô đến khối lượng không đổi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là bột không màu (1,6g, 93%).

Phần F

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)benzaldehyt.

Dung dịch chứa sản phẩm trong Phần E (0,8g, 2,76mmol) trong lưu huỳnh diclorua (25mL) được đun nóng ở hồi lưu trong 1,5 giờ, làm nguội và cô. Cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi 3 x 25mL với toluen để tạo ra bột màu trắng. Axit clorua được hòa tan trong THF khan (25mL), làm lạnh đến -78°C dưới nitơ và xử lý nhỏ giọt bằng 1M lithi tri-tert-butoxy nhôm hydrua (3,03mL, 3,03mmol) trong THF. Dung dịch này được khuấy ở -78°C trong 3 giờ và được làm dừng phản ứng bằng bằng HCl 1M lạnh, gia nhiệt đến nhiệt độ môi trường và chiết 3 x 25mL bằng EtOAc. Phần chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, 10% bicacbonat, nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat. EtOAc được lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,77g, hiệu suất định lượng).

Phần G

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-etynylphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần G (913mg, 3mmol), dimetyl 1-diazo-2-oxopropyl phosphonat (749mg, 3,90mmol, được điều chế bằng phương pháp của Ohira, Syn. Comm. 19 (3&4) 561-564 (1989), và kali cacbonat (829mg, 6,00mmol) trong MeOH (20ml) được khuấy trong 16 giờ và axit hóa từ từ bằng HCl 1M. Hỗn hợp được chiết 2 x 50mL bằng CH_2Cl_2. Chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel tách rửa với 20:1 (CH_2Cl_2/MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (415mg, 46%).

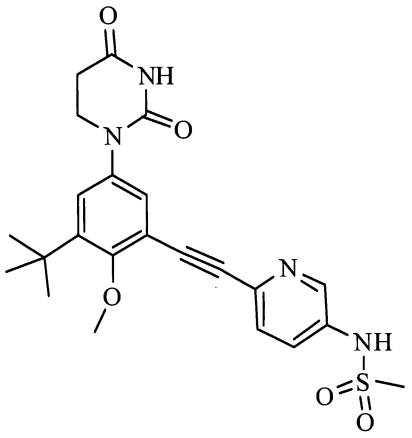
Phần H

Điều chế N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl) phenyl)etynyl)-3-clophenyl)metansulfonamit.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần G (40,5mg, 0,15mmol), đồng(I) iodua (1,4mg, 7,5µmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (5,26mg, 7,50µmol), N-(3-clo-4-iodophenyl) metansulfonamit (52,2mg, 0,158mmol, được điều chế từ 3-clo-4-iodo anilin bằng phương pháp trong Ví dụ 43, Phần F) và trietylamin (0,105ml, 0,750mmol) trong axetonitril (2mL) được kết hợp trong ống vi sóng 5mL được gắn kín và sục khí bằng cách thổi N_2 trong 5 phút. Hỗn hợp được đun nóng bằng vi sóng ở 70°C trong 5 phút, làm nguội và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột 4g silica tách rửa với 99,5:0,5 CH_2Cl_2/MeOH đến 97:3 CH_2Cl_2/MeOH. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và cô. Nguyên liệu được nghiền với lượng tối thiểu EtOAc và chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28mg, 39%). Điểm nóng chảy 278-280°C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,20 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,35 (s, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 7,66 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

Ví dụ 45

Điều chế N-(6-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.25).



Phần A

Điều chế N-(6-iodopyridin-3-yl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa 6-iodopyridin-3-amin (1,077gm, 4,90mmol) trong diclometan (40ml) và pyridin (1,98ml, 24,49mmol) ở nhiệt độ bể nước đá được thêm metansulfonyl clorua (0,401ml, 2,444mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy bốn ngày. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 5% axit axetic và khuấy 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2x50ml), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Cặn được thêm từ từ từng phần vào nước được khuấy nhanh (100ml) và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,7287g, 49,9%).

Phần B

Điều chế N-(6-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần A (566mg, 1,899mmol) được kết hợp với đồng (I) iodua (17mg, 0,089mmol) và bis(triphenylphosphin) paladi (II) clorua (73mg, 0,104mmol) trong ống có áp suất. Axetonitril khan (17ml) được thêm vào rồi đến trietylamin (1,323ml, 9,49mmol). Nitơ được thổi vào huyền phù màu vàng thu được có khuấy trong 5 phút rồi thêm trimetylsilyl axetylen (0,526ml, 3,80mmol). Bình này được nhúng trong bể dầu được đun nóng trước ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy kết

hợp đun nóng trong 2 giờ sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chuyển vào bình đáy tròn. Chất bay hơi được loại bỏ trong chân không và cặn màu nâu được cất phân đoạn bằng sắc ký (nhanh) silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,4539g, 89%) là chất rắn màu nâu vàng.

Phần C

Điều chế N-(6-etynylpyridin-3-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần B (0,533gm, 1,984mmol) được hòa tan trong metanol (17ml) và dung dịch 2N natri hydroxit (2ml, 4,17mmol) được thêm vào nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được cho phân bố vào etyl axetat và nước và độ pH được điều chỉnh để trung hòa bằng axit axetic. Pha hữu cơ được pha loãng với etyl axetat nữa, sau đó rửa vài lần bằng nước muối và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu vàng nhạt (0,3266g, 84%).

Phần D

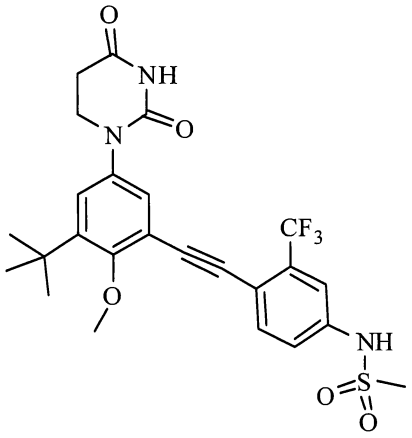
Điều chế N-(6-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần C (75mg, 0,382mmol) được kết hợp với Sản phẩm thu được như được mô tả trong Ví dụ 43, Phần E (146mg, 0,363mmol), đồng (I) iodua (7,42mg, 0,039mmol) và bis(triphenylphosphin) paladi (II) clorua (18,24mg, 0,026mmol) trong ống thủy tinh vách cứng và bình được gắn kín bằng nắp rạch khía có vách. Dưới môi trường nitơ, thêm axetonitril khan (10ml) tiếp đó trietylamin (0,266ml, 1,911mmol). Nitơ được thổi vào huyền phù màu nâu thu được trong 5 phút và sau đó ống này được nhúng trong bể dầu 80°C được đun nóng trước. Phản ứng này được kiểm tra bằng LC/MS. Ba phần phân ước nữa của alkyn (tổng cộng 71mg, 0,362mmol) trong THF (1ml), được thêm mỗi phần bằng xilanh trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót liên tục vào 150ml (45°C) etyl axetat ấm, được cho phân bố vào nước muối (75ml) và khuấy 15 phút. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (2x25ml) và pha hữu cơ thu gom được làm khô ($MgSO_4$) và lọc. Nước lọc được xử lý bằng một gam Silicycle Sithiol silicagel và đun nóng dưới nitơ có khuấy trong 90 phút.

silicagel được loại bỏ bằng cách lọc và sau khi cô trong chân không sản phẩm thô được tách dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt. Hợp chất nêu ở đề mục (0,1315gm, 73,1%) thu được là chất rắn màu trắng nhờ bằng sắc ký (nhanh) silicagel sử dụng gradien của etyl axetat trong hexan tiếp đó metanol trong diclometan. Điểm nóng chảy 191-192,5°C (d). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,30 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 10,29 - 10,34 (m, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

Ví dụ 46

Điều chế N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)-3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.18).



Phần A

Điều chế N-(4-bromo-3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit.

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phản ứng của 4-bromo-3-(triflometyl)anilin với metansulfonyl clorua như được mô tả trong Ví dụ 45, Phần A.

Phần B

Điều chế N-(3-(triflometyl)-4-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)metan sulfonamit.

Sản phẩm từ Phần A (2,00gm, 6,29mmol) được kết hợp với triphenylphosphin (0,211gm, 0,805mmol) và paladi (II) axetat(0,099gm, 0,440mmol) trong bình đáy tròn 250ml được trang bị bình ngưng tụ và phản ứng này được thực hiện như được mô tả bởi W.B Austin et al, J. Org. Chem., 46 (11):2280 (1981). Toluen (40ml) được thêm

vào, tiếp đó thêm trietylamin (80ml) và trimetylsilylaxetylen (4,41ml, 31,4mmol). Dung dịch màu vàng thu được được sục khí nitơ trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng dưới nitơ trong bể dầu ở 80°C trong 24 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Nước lọc được cô trong chân không và cặn được sắc ký trên silicagel (etyl axetat-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu vàng nhạt (1,4554gm, 69%).

Phần C

Điều chế N-(4-etynyl-3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần B (0,378gm, 1,126mmol) được hòa tan trong metanol (8ml) và được xử lý bằng kali cacbonat (0,322gm, 2,331mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 90 phút, hỗn hợp phản ứng được cho phân bố vào etyl axetat và HCl loãng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước rồi làm khô (MgSO4) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (etyl axetat-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu trong, kết tinh từ từ khi để yên (0,2502g, 84%).

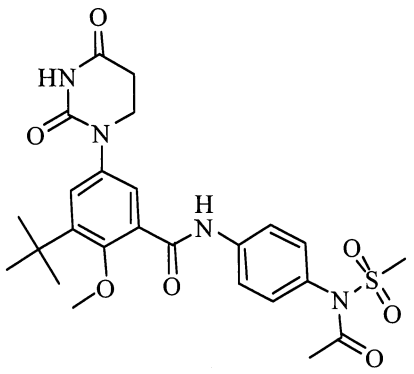
Phần D

Điều chế N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)-3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần C (0,2502gm, 0,950mmol) được xử lý bằng sản phẩm thu được như được mô tả trong Ví dụ 43, Phần E (0,364gm, 0,905mmol) như nêu chi tiết trong Ví dụ 45, Phần D. Hợp chất nêu ở đề mục (0,3195g, 65,7%) thu được là chất rắn màu trắng bằng cách nghiền sản phẩm thô với ete-diclometan. Điểm nóng chảy 257,5-261°C (d). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 7,29 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

Ví dụ 47

Điều chế N-[4-(axetyl-metansulfonyl-amino)-phenyl]-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.69).



Phần A

Điều chế 3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-benzoyl clorua.

Sản phẩm từ Ví dụ 29, Phần F, axit (2H)-yl)-2-metoxybenzoic (4,07g, 12,71mmol) và thionyl clorua (40,82mL, 559mmol) được thêm vào cùng nhau. Hỗn hợp được hồi lưu trong 2 giờ, tiếp đó cô dưới chân không để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu vàng nhạt.

Phần B

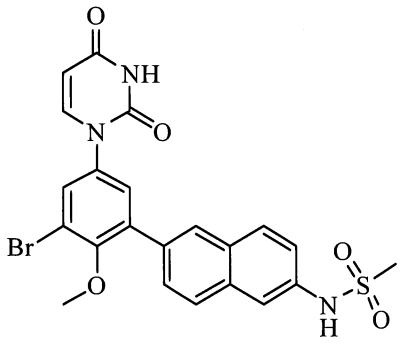
Điều chế N-[4-(axetyl-metansulfonyl-amino)-phenyl]-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-benzamit.

Sản phẩm thu được từ Phần A (0,073g , 0,15mmol) được hòa tan trong pyridin (2ml) và xử lý nhỏ giọt bằng anhydrit axetic (0,042mL, 0,45mmol). Hỗn hợp được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong etyl axetat (25ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl, dung dịch $NaHCO_3$, nước muối, và làm khô bằng natri sulfat rắn khan. Chất làm khô được lọc và dung môi được làm bay hơi dưới chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (55mg, 68%). Điểm nóng chảy 228-229°C. 1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,92 (s, 3 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,73 - 3,82 (m, 5 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,44 (d,

J=8,82 Hz, 2 H) 7,83 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H).

Ví dụ 48

Điều chế N-(6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.69).



Phần A

Điều chế 2-bromo-4,6-diiodophenol.

Bình đáy tròn 1L được nạp 2-bromophenol (Aldrich, 8,65g, 50mmol) và metanol (100ml) để tạo ra dung dịch không màu. Natri hydroxit (2,40g, 60,0mmol) được thêm vào và khuấy cho đến khi các viên kết hydroxit đã hòa tan. Dung dịch này được làm nguội trong bể nước đá và natri iodua (5,6g, 37,4mmol) được thêm vào, tiếp đó thêm nhỏ giọt natri hypoclorit (17mL, 27,5mmol) để tạo ra dung dịch màu nâu/đỏ trong suốt và kết tủa từ từ chất rắn màu trắng dày. Thêm natri iodua vào và việc tẩy trắng được lặp lại ba lần để tạo ra hỗn hợp màu da cam được khuấy trong 2 giờ, được xử lý bằng dung dịch chứa natri thiosulfat trong nước (20g trong 100mL), khuấy trong 15 phút và xử lý nhỏ giọt bằng HCl đặc đến độ pH là 1. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và lọc để thu gom chất rắn màu trắng được rửa lặp lại với nước và làm khô đến khối lượng không đổi (14,7g, 69%).

Phần B

Điều chế 1-bromo-3,5-diiodo-2-metoxybenzen.

Bình đáy tròn 500mL được nạp sản phẩm từ Phần A (14,7g, 34,6mmol), iodometan (2,70ml, 43,3mmol), và natri hydroxit (2,101ml, 39,8mmol) trong axeton (96ml) để tạo ra dung dịch màu nâu vàng nhạt. Hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước và natri clorua bão hòa, làm khô

bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được kết tinh lại từ hexan nóng để tạo ra chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc (12,3g, 81%).

Phần C

Điều chế 1-(3-bromo-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Bình đáy tròn 250mL được nạp sản phẩm từ Phần B (8,09g, 18,44mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (2,273g, 20,28mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (0,823g, 3,69mmol), đồng (I) iodua (0,351g, 1,844mmol) và kali phosphat (8,22g, 38,7mmol) trong DMSO (70ml). Hỗn hợp được gắn kín, sục nitơ trong 15 phút và đun nóng ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M, nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl (Aldrich catalog # 538086), lọc qua xelit và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (3,92g, 50%).

Phần D

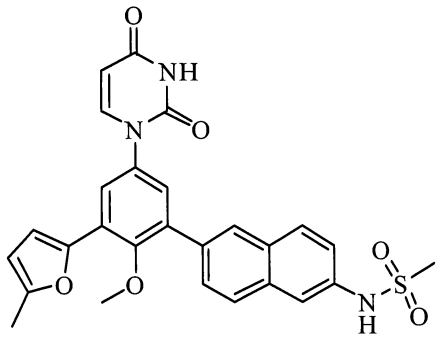
Điều chế N-(6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Ống vi sóng 5mL được thêm sản phẩm từ Phần C (212mg, 0,50mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (174mg, 0,50mmol), kali phosphat (223mg, 1,05mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 4,38mg, 0,015mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (4,58mg, 5,00µmol) trong tetrahydrofuran (3,0ml) và nước (1,0ml). Ống này được gắn kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút và sau đó khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl (Aldrich catalog # 538086), lọc qua xelit và làm bay hơi. Cặn được nghiền với metanol/CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (256mg, 51%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 5,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,72 (m, 2 H) 7,82 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,96 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 11,49 (s, 1 H). MS

(ESI-) m/z 513,9, 515,9 $(M-H)^+$.

Ví dụ 49

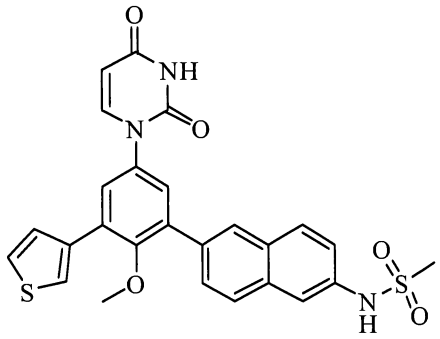
Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(5-metylfuran-2-yl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.58).



Ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm trong Ví dụ 48 (52mg, 0,101mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (0,025ml, 0,121mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (3,28mg, 5,04µmol) và kali phosphat (42,8mg, 0,201mmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Ống này được gắn kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút và sau đó đun nóng ở 50^0C trong 3 giờ. Hỗn hợp nguội được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (23mg, 44%, điểm nóng chảy 174-178°C.) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 5,69 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 6,30 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,74 (d, J=2,57 Hz, 2 H) 7,78 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,97 (t, J=8,82 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,46 (d, J=2.21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 518 $(M+H)^+$.

Ví dụ 50

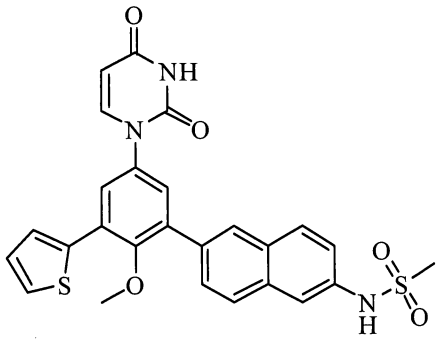
Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(thiophen-3-yl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.53).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình trong Ví dụ 49 bằng cách thay axit thiophen-3-ylboronic cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan để tạo ra chất rắn màu trắng (12mg, 23%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,07 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=5,13, 1,08 Hz, 1 H) 7,69 (m, 3 H) 7,76 (dd, J=8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,09 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,47 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 520 $(M+H)^+$.

Ví dụ 51

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(thiophen-2-yl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.61).

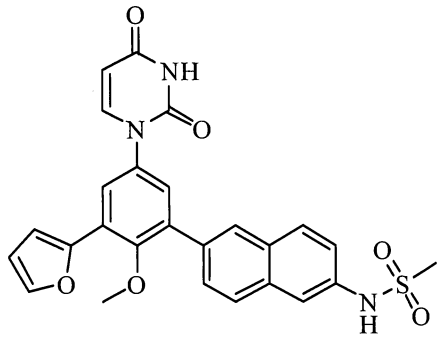


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình trong Ví dụ 49 bằng cách thay axit thiophen-2-ylboronic cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan để tạo ra chất rắn màu trắng (8mg, 15%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 5,70 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=5,33, 3,86 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=5,15,

1,20 Hz, 1 H) 7,80 (m, 3 H) 7,88 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,98 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 520 $(M+H)^+$.

Ví dụ 52

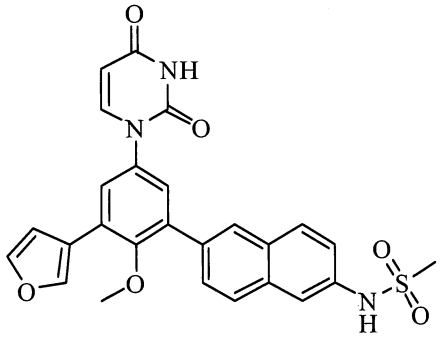
Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.59).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình trong Ví dụ 49 bằng cách thay axit furan-2-ylboronic cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan để tạo ra chất rắn màu trắng (16mg, 32%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J=3,31, 1,84 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,80 (m, 5 H) 7,96 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,47 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 502,1 $(M-H)^+$.

Ví dụ 53

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-3-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.64).

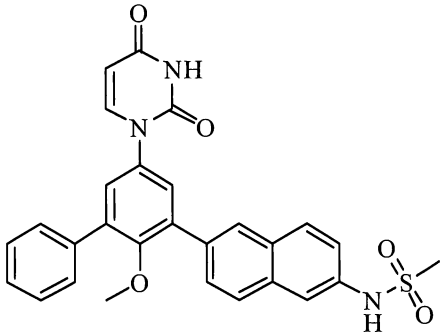


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình trong Ví dụ 49 bằng cách thay axit furan-3-ylboronic cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-

dioxaborolan để tạo ra chất rắn màu trắng (6mg, 12%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 5,69 (dd, J=7,71, 1,83 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J=1.74, 0,78 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,81 (t, J=1,84 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=8,82 Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 502,1 $(M-H)^+$.

Ví dụ 54

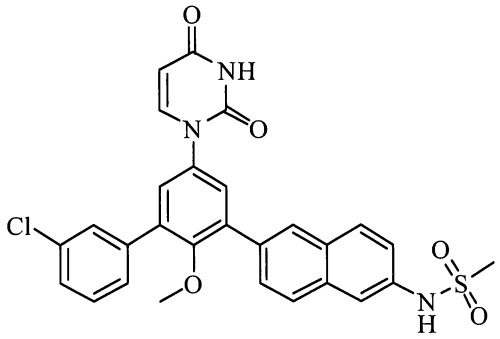
Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-biphenyl-3-yl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.71).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình trong Ví dụ 49 thay axit phenylboronic trong 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel tách rửa với 3% metanol/CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn màu trắng (10mg, 8%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 5,69 (dd, J=7,81, 1,47 Hz, 1 H) 7,36 (m, 5 H) 7,56 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 7,74 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,94 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,47 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 512 $(M-H)^+$.

Ví dụ 55

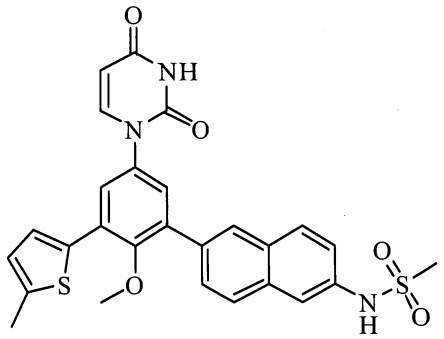
Điều chế N-(6-(3'-clo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybiphenyl-3-yl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.74).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình trong Ví dụ 49 bằng cách thay axit 3-clophenylboronic cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan để tạo ra chất rắn màu trắng (38mg, 68%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 5,70 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,52 (m, 3 H) 7,62 (m, 2 H) 7,72 (m, 2 H) 7,79 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,12 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,47 (d, J=2,21 Hz, 1 H), MS (ESI-) m/z 546 $(M-H)^+$.

Ví dụ 56

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(5-metylthiophen-2-yl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.73).

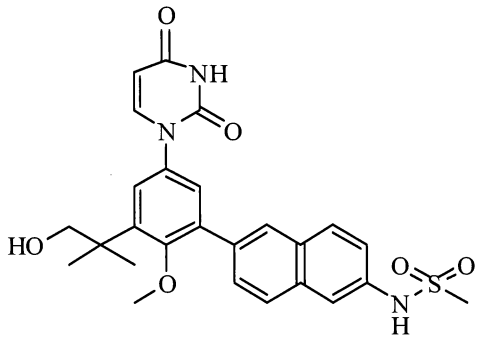


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình trong Ví dụ 49 bằng cách thay 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylthiophen-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan để tạo ra chất rắn màu trắng (22mg, 41%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 5,69 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 6,87 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d,

J=3,68 Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,87 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=9,01 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,47 (d, J=2,21 Hz, 1 H), MS (ESI+) m/z 534 $(M+H)^+$.

Ví dụ 57

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.54).



Phần A

Điều chế axit 2-(2-hydroxy-3,5-diiodophenyl)axetic.

Bình đáy tròn 250ml được thêm axit 2-(2-hydroxyphenyl)axetic (Aldrich, 3,04g, 20mmol) trong axetonitril (50ml) để tạo ra dung dịch không màu. N-iodosucximit (9,00g, 40,0mmol) được thêm từng phần trong 15 phút để tạo ra dung dịch trong suốt màu đỏ/nâu được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô và chất rắn thu được được nghiền trong 75mL nước và lọc để thu được chất rắn màu da cam được làm khô dưới chân không. Chất rắn thô được kết tinh lại từ toluen để tạo ra bột màu da cam nhạt (6,0g, 74%).

Phần B

Điều chế metyl 2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)axetat.

Bình đáy tròn 250ml được thêm sản phẩm từ Phần A (6g, 14,85mmol), kali cacbonat (6,16g, 44,6mmol), và dimetyl sulfat (4,12g, 32,7mmol) trong axeton (49,5ml) để tạo ra huyền phù màu nâu. Đun nóng ở hồi lưu trong 16 giờ, làm nguội, cô và cặn được cho phân bố vào EtOAc và nước. Lớp EtOAc được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô thành dầu màu nâu được sắc ký trên cột 40g silica tách rửa

với hexan/EtOAc tỷ lệ 3:1 để tạo ra dầu màu vàng (6,0g, 94%).

Phần C

Điều chế metyl 2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropanoat.

Bình đáy tròn 100ml dưới nitơ được thêm sản phẩm từ Phần B (1,728g, 4mmol) trong THF khan (20ml) và HMPA (2ml) để tạo ra dung dịch không màu. Metyl iodua (1,251ml, 20,00mmol) được thêm vào và dung dịch này được làm nguội đến -40°C. Kali t-butoxit(12,00ml, 12,00mmol) được thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở -40 đến -20°C trong 30 phút và được làm dừng phản ứng bằng bằng HCl 1M đến độ pH là 1. Hỗn hợp được chiết 3 X 40ml bằng EtOAc. Phần chiết được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Sản phẩm thô được sắc ký nhanh trên cột 40g silica Isco tách rửa với hexan/EtOAc tỷ lệ 9:1 để tạo ra sản phẩm được metyl hóa lần thứ hai là dầu màu vàng (1,63g, 89%).

Phần D

Điều chế axit 2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropanoic.

Huyền phù chứa sản phẩm từ Phần C (2,63g, 5,72mmol) trong MeOH (40ml) và THF (40ml) được xử lý bằng natri hydroxit 4,0M (28ml, 112mmol) và đun nóng ở 80^0C trong 48 giờ. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi và dung dịch chứa nước còn lại được axit hóa bằng HCl 1M tạo ra chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra axit carboxylic mong muốn (2,46g, 96%).

Phần E

Điều chế 2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropan-1-ol.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (1,00g, 2,242mmol) trong THF (40ml) được xử lý nhỏ giọt bằng phức boran THF 1,0M (20ml, 20mmol) và sau đó đun nóng ở 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được xử lý bằng metanol (20mL), hồi lưu trong 30 phút và cô. Cặn thu được được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silicagel tách rửa với hexan/EtOAc (4:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (810mg, 84%).

Phần F

Điều chế tert-butyl(2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropoxy)-dimetylsilan.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần E (432mg, 1,000mmol) trong DMF (5ml) được xử lý bằng tert-butyldimetylclosilan (301mg, 2,000mmol), và imidazol (204mg, 3,00mmol) và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào HCl 1M và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silicagel tách rửa với hexan/EtOAc (9:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (522mg, 96%).

Phần G

Điều chế 1-(3-(1-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropan-2-yl)-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Bình đáy tròn 50mL được thêm sản phẩm từ Phần F (520mg, 0,952mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (117mg, 1,047mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (42,5mg, 0,190mmol), đồng(I) iodua (18,13mg, 0,095mmol) và kali phosphat (424mg, 1,999mmol) trong DMSO (5ml). Bình này được gắn kín, sục nitơ và sau đó đun nóng ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào HCl 1M và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silicagel tách rửa với hexan/EtOAc (3:2) để tạo ra sản phẩm là chất rắn (285mg, 65%).

Phần H

Điều chế N-(6-(3-(1-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropan-2-yl)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Phần G (50mg, 0,094mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (32,7mg, 0,094mmol), kali phosphat (42,0mg, 0,198mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,827mg, 2,83µmol) và tris(dibenzylidenaxeton)paladi(0) (0,863mg, 0,943µmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Bình này được đậy kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút và sau đó đun nóng ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào HCl 1M và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri

bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silicagel tách rửa với hexan/EtOAc (3:7) để tạo ra chất rắn (32mg, 54%).

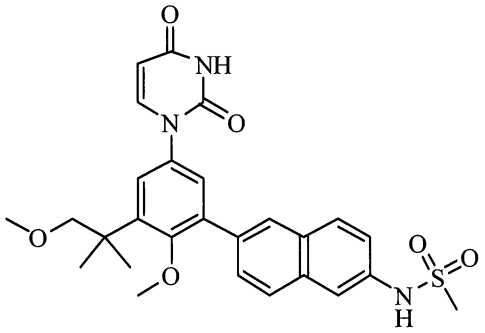
Phần I

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần H (31mg, 0,050mmol) trong THF (2,0ml) được xử lý bằng 1M TBAF (0,3ml, 0,3mmol) trong THF và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cho phân bố vào nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối ba lần, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silicagel tách rửa với 2% đến 8% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn (21mg, 83%). Điểm nóng chảy: 256-257°C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,67 (d, J=4,78 Hz, 2 H) 4,72 (t, J=4,78 Hz, 1 H) 5,65 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,36 (m, 3 H) 7,74 (m, 3 H) 7,98 (m, 3 H) 10,04 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H), MS (ESI+) m/z 527 $(M+NH4)^+$.

Ví dụ 58

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.66).



Phần A

Điều chế 1,5-diiodo-2-metoxy-3-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)benzen.

Bình đáy tròn 25mL được thêm sản phẩm từ Ví dụ 57, Phần E. (259mg, 0,6mmol) và natri hydrua (28,8mg, 1,200mmol) trong THF (5ml). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và iodometan (0,045 l, 0,720mmol) được thêm vào. Hỗn hợp

được khuấy trong 16 giờ và được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra dầu (235mg, 88%).

Phần B

Điều chế 1-(3-iodo-4-metoxy-5-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Trong bình đáy tròn 25mL, thêm sản phẩm từ Phần A (230mg, 0,516mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (63,6mg, 0,567mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (23,02mg, 0,103mmol), đồng(I) iodua (9,82mg, 0,052mmol) và kali phosphat (230mg, 1,083mmol) trong DMSO (5ml). Bình này được gắn kín, sục nitơ và đun nóng ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silicagel tách rửa với 2% đến 5% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn (140mg, 63%).

Phần C

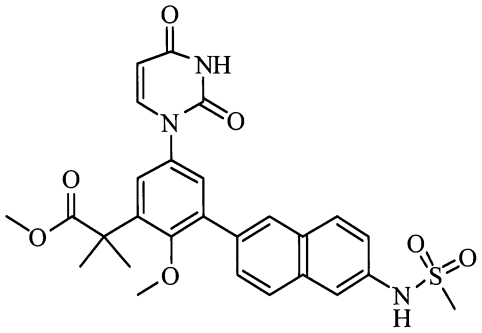
Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Trong ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Phần B (43mg, 0,100mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (34,7mg, 0,100mmol), kali phosphat (44,6mg, 0,210mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,876mg, 3,00µmol) và tris(dibenzylidenaxeton)paladi(0) (0,915mg, 0,999µmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Bình này được gắn kín, sục nitơ trong 5 phút và đun nóng ở 50°C trong 2h. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được nghiền với metanol/ CH_2Cl_2 (1:1) để tạo ra chất rắn (28mg, 54%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,78 (d,

J=7,72 Hz, 1 H) 7,95 (t, J=8,27 Hz, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H), MS (ESI+) m/z 541 $(M+NH4)^+$.

Ví dụ 59

Điều chế metyl 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(6-(metylsulfonamido)naphtalen-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (hợp chất IB-L0-2.70).



Phần A

Điều chế metyl 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-iodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropanoat.

Bình đáy tròn 100ml dưới N_2 được thêm sản phẩm từ Ví dụ 57, Phần C (410mg, 0,891mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (120mg, 1,069mmol), và kali phosphat ba lần (397mg, 1,872mmol) trong DMSO (5ml) để tạo ra huyền phù không màu. N-(2-xyanophenyl) picolinamit (39,8mg, 0,178mmol) được thêm vào và hỗn hợp được sục bằng N_2 trong 5 phút. Đồng(I) iodua (16,97mg, 0,089mmol) được thêm vào và hỗn hợp được vảy một lần nữa trong 10 phút, đặt dưới N_2 và đun nóng ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được cho phân bố vào EtOAc và nước điều chỉnh độ pH đến 1 bằng HCl. Lớp nước được chiết 2X bằng EtOAc. Chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, NaHCO3 bão hòa, và NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được xử lý bằng silica được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột 40g silica Isco tách rửa với 3% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra bọt màu trắng (269mg, 68%).

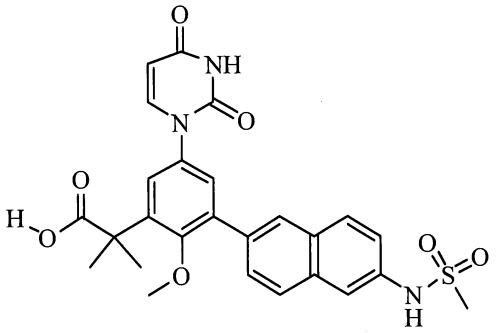
Phần B. Điều chế metyl 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(6-(metylsulfonamido)naphtalen-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat.

Ống vi sóng 20mL được thêm sản phẩm từ Phần A (0,444g, 1,0mmol), sản

phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (0,365g, 1,050mmol), và kali phosphat ba lần (0,446g, 2,100mmol) trong tetrahydrofuran-nước tỷ lệ 3:1 (12ml) và khử khí bằng cách phun nitơ trong 20 phút. Sau đó, dung dịch này được xử lý bằng PA-Ph (CAS 97739-46-3) (8,77mg, 0,030mmol) và tris(dibenzyliden-axeton)paladi(0) (9,16mg, 10,00µmol) tiếp đó khử khí trong 5 phút nữa. Sau đó, ống vi sóng được gắn kín và gia nhiệt ở 50°C trong 18 giờ, làm nguội và được cho phân bố vào EtOAc và nước điều chỉnh độ pH đến 1 bằng HCl 1M. Lớp EtOAc được rửa bằng nước, $NaHCO_3$ bão hòa, và NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, khuấy trong 1 giờ với silica được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột 12g silica Isco tách rửa với 1-3% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra tinh thể màu nâu vàng nhạt (480mg, 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,52 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 5,67 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,65 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=8,64, 5,70 Hz, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,45 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 536 $(M-H)^+$.

Ví dụ 60

Điều chế axit 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(6-(metylsulfonamido)naphtalen-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất IB-L0-2.77).

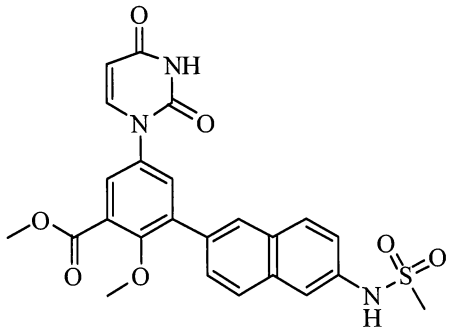


Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Ví dụ 59 (108mg, 0,2mmol) và natri hydroxit (1mL, 4,00mmol) trong metanol, THF, nước (3:3:1, 10mL) được đun nóng ở 80°C trong 18 giờ, làm nguội và axit hóa từ từ đến độ pH=1 bằng HCl đặc để tạo ra kết tủa màu trắng. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô. Nguyên liệu thô được nghiền trong 1mL EtOAc/MeOH tỷ lệ 1:1, siêu âm trong 5 phút và chất rắn này được thu gom bằng cách lọc là chất rắn màu trắng sáng (58mg, hiệu

suất 54%), điểm nóng chảy >300°C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,50 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 5,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 3 H) 7,67 (dd, J=8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=9,01, 4,60 Hz, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,43 (s, 1 H) 12,15 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 522 $(M-H)^+$.

Ví dụ 61

Điều chế metyl 5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(6-(metylsulfonamido)naphtalen-2-yl)benzoat (hợp chất IB-L0-2.72).



Phần A

Điều chế metyl 3,5-diiodo-2-metoxybenzoat.

Hỗn hợp chứa axit 2-hydroxy-3,5-diiodobenzoic (3,9g, 10,0mmol) kali cacbonat (4,15g, 30,0mmol) và dimetyl sulfat (2,77g, 22,0mmol) trong axeton (33ml) được đun nóng ở hồi lưu trong 16h, làm nguội và cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (4,2g, hiệu suất định lượng).

Phần B

Điều chế metyl 5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-iodo-2-metoxybenzoat.

Bình đáy tròn 100ml dưới N_2 được thêm sản phẩm từ Phần A (2,09g, 5,0mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (0,67g, 6,0mmol), và kali phosphat ba lần (2,2g, 10,5mmol) trong DMSO (20ml) để tạo ra huyền phù không màu. N-(2-xyanophenyl)picolinamit (220mg, 1,0mmol) được thêm vào và hỗn hợp được sục bằng N_2 trong 5 phút. Đồng(I) iodua (95mg, 0,5mmol) được thêm vào và hỗn hợp được vảy

một lần nữa trong 10 phút, đặt dưới N_2 và đun nóng ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được cho phân bố vào EtOAc và nước điều chỉnh độ pH đến 1 bằng HCl. Lớp nước được chiết 2X bằng EtOAc. Chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, NaHCO3 bão hòa, và NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được xử lý bằng silica được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột 40g silica Isco tách rửa với 3% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra bọt màu trắng (1,0g, 50 %).

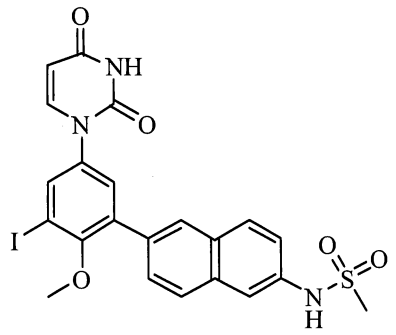
Phần C

Điều chế metyl 5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(6-(metylsulfonamido)naphtalen-2-yl)benzoat.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần B (101mg, 0,25mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (91mg, 0,263mmol), và kali phosphat ba lần (111mg, 0,525mmol) trong 3:1 tetrahydro-furan-nước (12mL) được khử khí bằng cách phun nitơ trong 20 phút. Sau đó, dung dịch này được xử lý bằng PA-Ph (CAS 97739-46-3) (2,192mg, 7,50µmol) và tris(dibenzylidenaxeton)paladi(0) (2,289mg, 2,500µmol) tiếp đó khử khí trong 5 phút. Sau đó, ống vi sóng được gắn kín, gia nhiệt ở 50°C trong 18 giờ, làm nguội và được cho phân bố vào EtOAc và nước điều chỉnh độ pH đến 1 bằng HCl 1M. Lớp EtOAc được rửa bằng nước, $NaHCO_3$ bão hòa, và NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, khuấy trong 1 giờ với silica được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột 12g silica Isco tách rửa với 3% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra bọt màu trắng nhờ (80mg, 63 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 4 H) 7,84 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,49 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 494 $(M-H)^+$.

Ví dụ 62

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-iodo-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.57).



Phần A

Điều chế 1,3,5-triiodo-2-metoxybenzen.

Trong bình có áp suất 250mL được thêm 2,4,6-triiodophenol (5g, 10,60mmol) trong MTBE (60ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Dung dịch này được làm nguội trong bể nước đá và trimetylsilyldiazometan 2,0M (7,95ml, 15,90mmol) được thêm nhỏ giọt nhanh tiếp đó thêm nhỏ giọt metanol (6mL) dẫn đến sự sủi bọt khí êm. Bình này được đậy kín và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng này được cho phân bố vào EtOAc và nước và lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M, NaHCO3 bão hòa, và NaCl bão hòa. EtOAc được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt được sử dụng mà không cần tinh chế (4,8g, 94 %).

Phần B

Điều chế 1-(3,5-diiodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Bình đáy tròn 100ml dưới N_2 được thêm sản phẩm từ Phần A (3,5g, 7,2mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (0,97g, 8,64mmol), và kali phosphat ba lần (3,2g, 15,0mmol) trong DMSO (50ml) để tạo ra huyền phù không màu. N-(2-xyanophenyl)picolinamit (320mg, 1,44mmol) được thêm vào và hỗn hợp được sục bằng N_2 trong 5 phút. Đồng(I) iodua (137mg, 0,72mmol) được thêm vào và hỗn hợp được sục một lần nữa trong 10 phút, đặt dưới N_2 và đun nóng ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được cho phân bố vào EtOAc và nước điều chỉnh độ pH đến 1 bằng HCl. Lớp nước được chiết 2X bằng EtOAc. Chất hữu cơ được kết hợp, rửa

bằng nước, NaHCO3 bão hòa, và NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), được xử lý bằng silica được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Chất rắn thu được được nghiền trong hexan/EtOAc tỷ lệ 2:1 để tạo ra bột màu trắng nhờ (2,2g, 62 %).

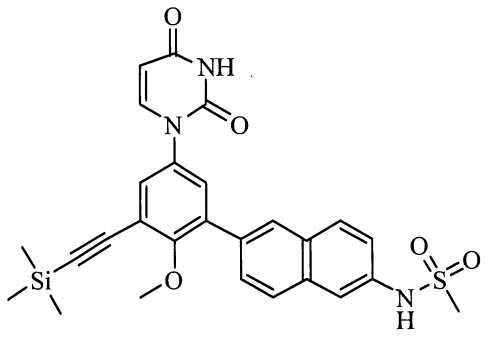
Phần C

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-iodo-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần B 1-(3,5-diiodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (118mg, 0,25mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (87mg, 0,25mmol), phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua CH_2Cl_2 (10,21mg, 0,013mmol) và natri cacbonat (0,250ml, 0,25mmol) trong toluen (1,0ml) và etanol (1,0ml) được sục bằng nitơ trong 5 phút và đun nóng vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp được làm nguội và được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silica tách rửa với etyl axetat/hexan (2:3 đến 4:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16mg, 11%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 5,67 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,81 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,09 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,47 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 562 $(M-H)^+$.

Ví dụ 63

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.78).

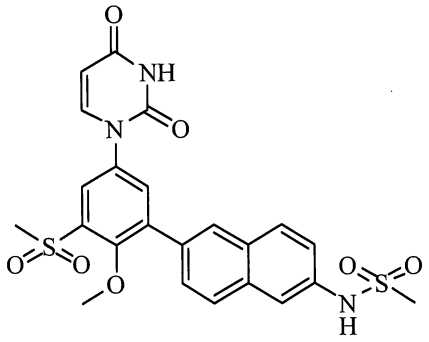


Trong ống vi sóng 5ml được kết hợp etynyltrimetylsilan (0,044ml, 0,32mmol), sản phẩm từ Ví dụ 62 (45,1mg, 0,08mmol), đồng(I) iodua (0,762mg, 4,0µmol), bis(triphenyl-phosphin)paladi(II) clorua (2,81mg, 4,0µmol) và trietylamin

(0,056ml, 0,40mmol) trong axetonitril (2ml). Hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút, gắn kín và đun vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cho phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silica tách rửa với 1-4% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn, (18mg, 42%) Điểm nóng chảy 175-178°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,25 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,58 (m, 2 H) 7,69 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,05 (d, J=1,32 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,45 (d, J=2,21 Hz, 1 H), MS (ESI+) m/z 534 $(M+H)^+$.

Ví dụ 64

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(metylsulfonyl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.68).



Phần A

Điều chế 4-nitrobenzen-2-diazo-1-oxit.

Bình đáy tròn 250ml được thêm 2-amino-4-nitrophenol (6,165g, 40,0mmol) trong 48% axit tetrafloboric (15ml). Natri nitrit (2,76g, 40,0mmol) trong nước (6ml) được thêm nhỏ giọt ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng axit tetrafloboric và nước. Chất rắn này được tạo huyền phù trong axeton (50ml), lọc và làm khô để tạo ra chất rắn (3,31g, 50%).

Phần B

Điều chế 2-(metylthio)-4-nitrophenol.

Cốc có mỏ 1L được thêm sản phẩm từ Phần A (2,70g, 16,35mmol) trong nước đá (250g) để tạo ra huyền phù màu nâu. Đồng (0,520g, 8,18mmol) được thêm vào, tiếp đó thêm từ từ natri thiometoxit (2,292g, 32,7mmol) trong nước (50ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được lọc và nước lọc được axit hóa bằng HCl 1M tạo ra chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô (2,53g, 84%).

Phần C

Điều chế 2-(metylsulfonyl)-4-nitrophenol.

Bình đáy tròn 250ml được thêm sản phẩm từ Phần B (1,111g, 6,00mmol) trong MeOH (20ml) để tạo ra huyền phù màu nâu. Oxon (7,746g, 12,60mmol) trong nước (20ml) được thêm từ từ vào ở 0°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 1 giờ và được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silicagel tách rửa với 1% đến 5% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn (0,472g, 36%).

Phần D

Điều chế 2-iodo-6-(metylsulfonyl)-4-nitrophenol.

Bình đáy tròn 50mL được thêm sản phẩm từ Phần C (470mg, 2,164mmol) trong MeOH (10ml) và nước (2,5ml). Iot monoclorua (0,130ml, 2,60mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0mL) được thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, rót vào nước (200mL) và khuấy trong 10 phút. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô (636mg, 86%).

Phần E

Điều chế 1-iodo-2-metoxy-3-(metylsulfonyl)-5-nitrobenzen.

Bình có áp suất 50mL được thêm sản phẩm từ Phần D (630mg, 1,836mmol) trong MTBE (6ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Hỗn hợp được làm nguội trong bể

nước đá và trimetylsilyl-diazometan 2M (1,377ml, 2,75mmol) được thêm nhỏ giọt nhanh tiếp đó thêm nhỏ giọt MeOH (0,4ml) dẫn đến sự sủi bọt khí êm. Bình này được đậy kín và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (655mg, 100%).

Phần F

Điều chế 3-iodo-4-metoxy-5-(metylsulfonyl)anilin.

Bình đáy tròn 250ml được thêm sản phẩm từ Phần E (0,650g, 1,820mmol), amoni clorua (0,146g, 2,73mmol), và sắt (0,508g, 9,10mmol) trong THF/MeOH/nước (50ml, 2/2/1). Hỗn hợp được hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội và lọc. Nước lọc được làm bay hơi và cặn được cho phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra chất rắn (590mg, 99%).

Phần G

Điều chế (E)-N-(3-iodo-4-metoxy-5-(metylsulfonyl)phenylcarbamoyl)-3-metoxyacrylamit.

Bình đáy tròn 100ml được thêm sản phẩm từ Phần F (500mg, 1,528mmol) trong DMF (15,0ml). Dung dịch này được làm nguội dưới nitơ đến -20°C và (E)-3-metoxyacryloyl isoxyanat (15,28ml, 6,11mmol; được điều chế như được mô tả bởi Santana, L.; et al. J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 15 phút, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước (3 x 50ml), nước muối (3 x 50ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được nghiền với etyl axetat/hexan để tạo ra chất rắn (425mg, 61%).

Phần H

Điều chế 1-(3-iodo-4-metoxy-5-(metylsulfonyl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Bình đáy tròn 100ml được thêm sản phẩm từ Phần G (420mg, 0,925mmol) trong etanol (10ml) để tạo ra huyền phù. Axit sulfuric đặc (1mL, 18,76mmol) trong

nước (10ml) được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, pha loãng với nước (50ml) và khuấy trong 10 phút. Nguyên liệu rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra chất rắn màu trắng (325mg, 83%).

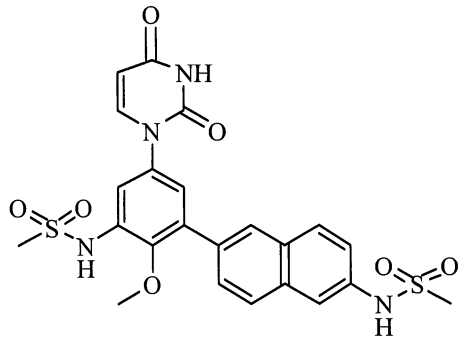
Phần I

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(metylsulfonyl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Phần H (63,3mg, 0,15mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (52,1mg, 0,150mmol), phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (6,12mg, 7,50µmol) và natri cacbonat 1M (0,150ml, 0,150mmol) trong dung môi toluen (1,0ml) và etanol (1,0ml). Bình này được đậy kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút và đun vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với 1% đến 8% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra sản phẩm thô. Bước nghiền cuối cùng trong metanol/etyl axetat tỷ lệ 1:1 tạo ra chất rắn tinh khiết (26mg, 34%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 5,71 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,00 (m, 2 H) 8,16 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 11,51 (s, 1 H), MS (ESI+) m/z 533 $(M+NH4)^+$.

Ví dụ 65

Điều chế N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(6-(metylsulfonamido)naphtalen-2-yl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.75).



Phần A

Điều chế 2,4-diiodo-6-nitrophenol.

Dung dịch chứa 2-nitrophenol (2,78g, 20mmol) trong MeOH (120ml) và nước (30mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa iot monoclorua (2,105ml, 42,0mmol) trong 10mL CH_2Cl_2. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, rót vào 600mL nước, khuấy và siêu âm trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc để thu được chất rắn màu vàng được rửa 3x bằng nước (mỗi lần rửa 50mL) và làm khô đến khối lượng không đổi (7,3g, 93%).

Phần B

Điều chế 1,5-diiodo-2-metoxy-3-nitrobenzen.

Bình có áp suất 50ml được nạp sản phẩm từ Phần A và MTBE (10ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Dung dịch này được làm nguội trong bể nước đá và trimetylsilyldiazometan 2M (2,251ml, 4,50mmol) được thêm nhỏ giọt nhanh tiếp đó thêm nhỏ giọt MeOH (0,6ml) dẫn đến sự sủi bọt khí êm. Bình này được đậy kín và khuấy kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu vàng (1,22g, 100%).

Phần C

Điều chế 3,5-diiodo-2-metoxyanilin.

Trong bình đáy tròn 250ml được thêm sản phẩm từ Phần B (0,98g, 2,420mmol), amoni clorua (0,194g, 3,63mmol), và sắt (0,676g, 12,10mmol) trong THF/metanol/nước (20ml/20ml/10ml). Hỗn hợp được hồi lưu trong 16 giờ, làm nguội và lọc. Nước lọc được làm bay hơi và cặn được cho phân bố vào nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra dầu (780mg, 86%).

Phần D

Điều chế 1-(3-amino-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Trong bình đáy tròn 25mL được thêm sản phẩm từ Phần C (650mg, 1,734mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (214mg, 1,907mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (77mg, 0,347mmol), đồng(I) iodua (33,0mg, 0,173mmol) và kali phosphat (773mg, 3,64mmol) trong DMSO (5ml). Bình này được đậy kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 15 phút và đun nóng ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được sắc ký trên silica tách rửa với metanol/D CH_2Cl_2CM tỷ lệ 5:95 để tạo ra chất rắn (125mg, 20%).

Phần E

Điều chế N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-iodo-2-metoxy-phenyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (110mg, 0,306mmol) trong pyridin (2ml) được xử lý bằng metansulfonyl clorua (0,048ml, 0,612mmol) và khuấy trong 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với 2% đến 5% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn (20mg, 15%).

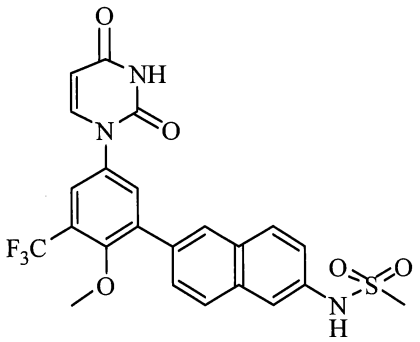
Phần F

Điều chế N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(6-(metylsulfonamido)naphtalen-2-yl)phenyl)metansulfonamit.

Ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Phần E (18mg, 0,041mmol), Ví dụ 4A, Phần B (14,30mg, 0,041mmol), kali phosphat (18,35mg, 0,086mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,361mg, 1,235µmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,377mg, 0,412µmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Bình này được đậy kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút và đun nóng ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với 2% đến 5% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn. Bước nghiền cuối cùng trong metanol/CH_2Cl_2 tỷ lệ 1:1 tạo ra sản phẩm mong muốn (7mg, 32%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 5,69 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,81 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=6,25 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1 H). MS (ESI-) m/z 529 (M-H).

Ví dụ 66

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.56).



Phần A

Điều chế 4-iodo-2-(triflometyl)phenol.

Dung dịch chứa 2-(triflometyl) phenol (3,24g, 20mmol) trong MeOH (40ml)

được thêm natri hydroxit (0,960g, 24,0mmol) và khuấy cho đến khi hydroxit được hòa tan. Hỗn hợp được làm nguội đến 0^0C và natri iodua được thêm (3,0g, 20mmol) tiếp đó thêm nhỏ giọt 10% dung dịch natri hypoclorit (9,0ml, 14,6mmol). Thêm natri iodua tiếp đó natri hypoclorit được lặp lại hai lần nữa. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và xử lý nhỏ giọt bằng HCl đặc đến độ pH=1. Hỗn hợp được chiết 3 X bằng EtOAc. Phần chiết được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với EtOAc/hexan (1:9) để tạo ra sản phẩm mono-iodo (5,0 g, 87%).

Phần B

Điều chế 2-bromo-4-iodo-6-(triflometyl)phenol.

Trong bình đáy tròn 250mL được thêm sản phẩm từ Phần A (5,00g, 17,36mmol) và 1,3-dibromo-5,-dimetylhydantoin (2,73g, 9,55mmol) trong $CHCl_3$ (80ml) để tạo ra dung dịch màu da cam. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với etyl axetat/hexan (5:95) để tạo ra chất rắn (3,5g, 54%).

Phần C

Điều chế 1-bromo-5-iodo-2-metoxy-3-(triflometyl)benzen.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần B (3,2g, 8,72mmol), iodometan (1,36ml, 21,8mmol), và 50% natri hydroxit (0,507ml, 9,59mmol) trong axeton (20ml) được khuấy trong 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được cho phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế trên silicagel tách rửa với etyl axetat/hexan (5:95) để tạo ra chất rắn (2,67g, 80%).

Phần D

Điều chế 1-(3-bromo-4-metoxy-5-(triflometyl)phenyl)pyrimidin-2,4 (1H,3H)-dion.

Trong ống vi sóng 20mL được thêm sản phẩm từ Phần C (762mg, 2,0mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (247mg, 2,2mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (89mg, 0,4mmol), đồng(I) iodua (38,1mg, 0,2mmol) và kali phosphat (892mg, 4,2mmol) trong

DMSO (10ml). Bình này được đậy kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 15 phút và đun nóng ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với etyl axetat/hexan (2:3) để tạo ra sản phẩm mong muốn (63mg, 9%).

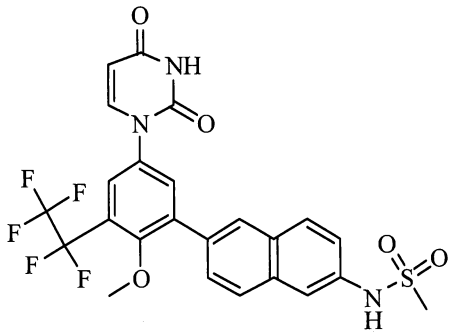
Phần E

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Trong ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Phần D (60mg, 0,164mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (62,8mg, 0,181mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (5,36mg, 8,22µmol) và kali phosphat (69,8mg, 0,329mmol) trong THF/nước (3ml/1ml). Bình này được đậy kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút và đun nóng ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (26mg, 31%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 5,71 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,78 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,88 (m, 3 H) 7,98 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 11,51 (d, J=2,21 Hz, 1 H), MS (ESI-) m/z 504,1 $(M-H)^+$.

Ví dụ 67

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(perfloetyl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.60).



Phần A

Điều chế 1-metoxy-4-nitro-2-(perfloetyl)benzen.

Bình đáy tròn 250ml được thêm 2-bromo-1-metoxy-4-nitrobenzen (3,5g, 15,08mmol), đồng(I) iodua (5,75g, 30,2mmol), và natri 2,2,3,3,3-pentaflopropanoat (5,25g, 28,2mmol) trong DMF (75ml) và toluen (25ml) để tạo ra huyền phù màu nâu vàng nhạt. Hỗn hợp được đun nóng ở 150°C và toluen được loại bỏ bằng bẫy Dean-Stark. Hỗn hợp được đun nóng ở 155°C trong 6 giờ dưới nitơ, làm nguội và rót vào 100mL nước và 100mL ete, lọc qua nút xelit 2,54cm và nút này được rửa bằng ete. Lớp nước lọc được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) lọc và cô. Dầu màu tối được sắc ký nhanh trên cột 40g silica Isco tách rửa với hexan/EtOAc tỷ lệ 4:1 để tạo ra dầu màu vàng là hỗn hợp (tỷ lệ 3:1) của nguyên liệu mong muốn và nguyên liệu ban đầu (1,5g, 37%).

Phần B

Điều chế 4-nitro-2-(perfloetyl)phenol.

Trong bình đáy tròn 100ml được thêm sản phẩm từ Phần A (1,4g, 5,16mmol) và pyridin hydroclorua (4g, 34,6mmol) nguyên chất. Hỗn hợp được đun nóng ở 210°C trong 20 phút, làm nguội, và được cho phân bố vào EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Sản phẩm thô được sắc ký nhanh trên cột 12g silica Isco tách rửa với hecxan/EtOAc tỷ lệ 3:2 để tạo ra dầu màu vàng (1,3g, 98%).

Phần C

Điều chế 2-iodo-4-nitro-6-(perfloetyl)phenol.

Trong bình đáy tròn 100ml được thêm sản phẩm từ Phần B (1,3g, 5,06mmol) và N-iodosucxinimit (1,251g, 5,56mmol) trong axetonitril (16,85ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Dung dịch này được khuấy trong 16h, pha loãng với 100mL EtOAc và rửa 2 x 50ml bằng 10% natri thiosulfat, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô thành chất bán rắn màu da cam. Chất bán rắn được sắc ký nhanh trên cột 40g silica Isco tách rửa với hexan EtOAc tỷ lệ 3:1 để tạo ra dầu màu vàng/da cam sẫm (1,3g, 67%).

Phần D

Điều chế 1-iodo-2-metoxy-5-nitro-3-(perfloetyl)benzen.

Trong bình đáy tròn 100ml được thêm sản phẩm từ Phần C (1,04g, 2,72mmol) kali cacbonat (0,563g, 4,07mmol) và dimetyl sulfat (0,411g, 3,26mmol) trong axeton (20ml) để tạo ra huyền phù màu nâu. Hỗn hợp được đun nóng ở hồi lưu nhẹ trong 16 giờ, làm nguội, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na2SO4, lọc và cô thành dầu màu vàng được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột 40g silica Isco tách rửa với hexan/EtOAc tỷ lệ 9:1 (600mg, 56%).

Phần E

Điều chế 3-iodo-4-metoxy-5-(perfloetyl)anilin.

Trong bình đáy tròn 250mL được thêm sản phẩm từ Phần D (0,6g, 1,511mmol), sắt (0,422g, 7,56mmol), và amoni clorua (0,121g, 2,267mmol) trong hỗn hợp dung môi gồm EtOH (9ml), THF (9ml) và nước (3ml) để tạo ra huyền phù màu nâu được đun nóng ở 95-100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút xelit và xelit được rửa nhiều lần bằng EtOH. Nước lọc được cô và cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra dầu (560mg, 99%).

Phần F

Điều chế 1,5-diiodo-2-metoxy-3-(perfloetyl)benzen.

Trong bình đáy tròn 25mL dưới nitơ được thêm sản phẩm từ Phần E (0,565g,

1,539mmol), tert-butyl nitrit (0,293ml, 2,463mmol), đồng(I) iodua (0,293g, 1,539mmol), natri iodua (0,231g, 1,539mmol) và iot (0,195g, 0,770mmol) trong DME (15,39ml) để tạo ra huyền phù màu nâu. Hỗn hợp được đun nóng ở 60°C trong 3 giờ, làm nguội và lọc qua xelit, rửa sạch đệm xelit bằng EtOAc. Nước lọc EtOAc được xử lý bằng 10% natri thiosulfat, nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô thành dầu sẫm màu. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột 40g silica Isco tách rửa với hexan/EtOAc tỷ lệ 95:5 để tạo ra dầu màu vàng (360mg, 49%).

Phần G

Điều chế 1-(3-iodo-4-metoxy-5-(perfloetyl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Trong ống vi sóng 20mL được thêm sản phẩm từ Phần F (0,36g, 0,753mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (0,101g, 0,904mmol), kali phosphat ba lần (0,336g, 1,582mmol) N-(2-xyanophenyl)picolinamit (0,034g, 0,151mmol) và đồng(I) iodua (0,014g, 0,075mmol trong DMSO (7ml). Bình này được đậy kín và hỗn hợp được sục bằng N_2 trong 30 phút, đun nóng ở 60°C trong 24 giờ, làm nguội và pha loãng bằng EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng HCl 1M, $NaHCO_3$ bão hòa, và NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Cặn được sắc ký nhanh trên cột 40g silica Isco tách rửa với hexan đến hexan/EtOAc tỷ lệ 1:1 để tạo ra bọt màu vàng (100mg, 29%).

Phần H

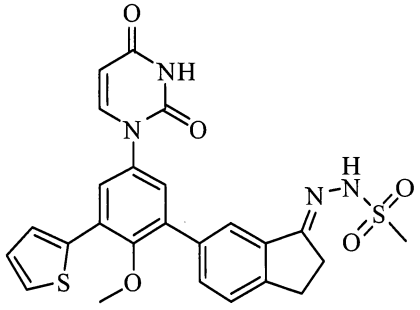
Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(perfloetyl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Trong ống vi sóng 5ml được kết hợp sản phẩm từ Phần G (0,10g, 0,216mmol), Ví dụ 4A, Phần B (0,075g, 0,216mmol), và kali phosphat ba lần (0,096g, 0,454mmol) trong tetrahydrofuran-nước tỷ lệ 3:1 (5mL) và khử khí bằng cách phun nitơ trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp được xử lý bằng PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1,898mg, 6,49µmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,982mg, 2,164µmol) tiếp đó khử khí trong 5 phút nữa. Sau đó, bình được gắn kín và khuấy ở 50°C trong 16 giờ và được cho phân bố vào EtOAc và nước. Lớp EtOAc được rửa bằng 0,HCl 1M, $NaHCO_3$ bão hòa, và NaCl bão hòa. Chất hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, khuấy trong 0,5 giờ với silica được tạo chức với 3-mercapto-propyl để loại bỏ kim loại, lọc và cô.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột 12g silica Isco tách rửa với CH_2Cl_2 đến 3% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra bọt màu vàng nhạt (84mg, 99%) Điểm nóng chảy 162-165°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 5,70 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,82, 2,94 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 554 $(M-H)^+$.

Ví dụ 68

Điều chế (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(thiophen-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-2.51).



Phần A

Điều chế 1-(3-bromo-4-metoxy-5-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)phenyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Trong bình đáy tròn 100ml được thêm sản phẩm từ Ví dụ 48, Phần C (846mg, 2,00mmol), Ví dụ 6, Phần A (516mg, 2,000mmol), kali phosphat (892mg, 4,20mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (17,54mg, 0,060mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (18,31mg, 0,020mmol) trong THF (12,0ml) và nước (4,0ml). Bình này được đậy kín và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc qua xelit và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng silicagel tách rửa với 1 đến 4% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn (690mg, 81%).

Phần B

Điều chế (E)-N'-(5-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonohydrazit.

Trong bình đáy tròn 50ml được thêm sản phẩm từ Phần A (685mg, 1,603mmol) và metansulfonohydrazit (194mg, 1,764mmol) trong MeOH (20ml). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 40^0C và khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, lọc và rửa bằng metanol để tạo ra chất rắn (569mg, 68%).

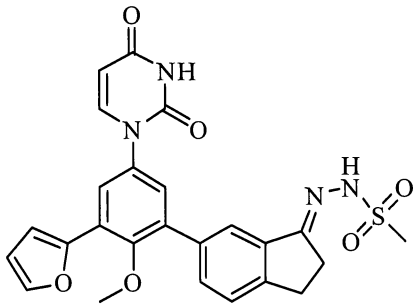
Phần C

Điều chế (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(thiophen-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonohydrazit.

Trong ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Phần B (52mg, 0,100mmol), axit thiophen-2-ylboronic (12,81mg, 0,100mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (3,26mg, 5,01µmol) và kali phosphat (42,5mg, 0,200mmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Hỗn hợp được thổi bằng nitơ trong 5 phút và đun nóng ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc qua xelit và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha AA để tạo ra chất rắn màu trắng (27mg, 52%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,14 (m, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J=5,15, 3,68 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,63 (m, 3 H) 7,75 (m, 2 H) 7,86 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 523 $(M+H)^+$.

Ví dụ 69

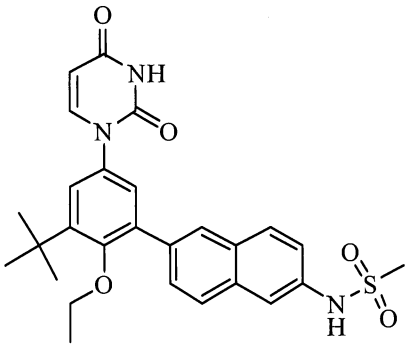
Điều chế (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-2.55).



Trong ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Ví dụ 68, Phần B (52mg, 0,100mmol), axit furan-2-ylboronic (11,20mg, 0,100mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (3,26mg, 5,01µmol) và kali phosphat (42,5mg, 0,200mmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Hỗn hợp được thổi bằng nitơ trong 5 phút và đun nóng ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc qua xelit và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha AA để tạo ra chất rắn (24mg, 47%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,14 (m, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 5,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J=3,31, 1,84 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,62 (m, 2 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,86 (m, 2 H) 9,97 (s, 1 H) 11,46 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 507 $(M+H)^+$.

Ví dụ 70

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-etoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.23).



Phần A

Điều chế 2-tert-butyl-4-iodophenol.

Bình đáy tròn 250ml được thêm 2-tert-butylphenol (3,76g, 25mmol) trong MeOH (50,0ml) để tạo ra dung dịch không màu. Natri hydroxit (1,200g, 30,0mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy cho đến khi hydroxit được hòa tan hoàn toàn. Dung dịch này được làm nguội đến 0°C và được xử lý bằng natri iodua (1,75g, 11,6mmol) tiếp đó thêm nhỏ giọt 10% dung dịch natri hypoclorit (7,2ml, 11,6mmol). Thêm natri iodua tiếp đó natri hypoclorit được lặp lại hai lần và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp được xử lý bằng 10% trọng lượng/trọng lượng dung dịch natri thiosulfat, khuấy trong 30 phút và được xử lý nhỏ giọt bằng HCl đặc đến độ pH = 1. Hỗn hợp được chiết 3X bằng EtOAc. Phần chiết được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Dầu thô được sắc ký nhanh trên cột 80g silica Isco tách rửa với hexan đến hexan/EtOAc tỷ lệ 4:1 để tạo ra dầu màu vàng (5,2g , 75%).

Phần B

Điều chế 2-bromo-6-tert-butyl-4-iodophenol.

Bình đáy tròn 250ml được thêm sản phẩm từ Phần A (4,8g, 17,38mmol) và 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin (2,61g, 9,13mmol) trong cloroform (87ml) để tạo ra dung dịch màu da cam. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ tạo ra dung dịch màu đen được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Dầu màu đen được sắc ký nhanh trên cột 120g silica Isco tách rửa với hexan để tạo ra chất rắn màu hồng

nhạt (4,84g, 78%).

Phần C

Điều chế 1-bromo-3-tert-butyl-2-etoxy-5-iodobenzen.

Bình đáy tròn 50mL được thêm sản phẩm từ Phần B (888mg, 2,5mmol), etyl iodua (409mg, 2,63mmol), và kali cacbonat (415mg, 3,00mmol) trong axeton (12ml) để tạo ra huyền phù màu xanh lá cây. Hỗn hợp được đun nóng ở hồi lưu trong 16 giờ, làm nguội và cô. Cặn được cho phân bố vào nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thành dầu màu đỏ. Dầu được sắc ký nhanh trên cột silica Isco 40g tách rửa với hexan để tạo ra dầu trong (820mg, 86%).

Phần D

Điều chế 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-etoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Trong ống vi sóng 20mL dưới tia nitơ được thêm sản phẩm từ Phần C (0,4g, 1,044mmol), 1H-Pyrimidin-2,4-dion (0,140g, 1,253mmol), và kali phosphat ba lần (0,465g, 2,193mmol) trong DMSO (5ml) để tạo ra huyền phù không màu. N-(2-xyanophenyl)picolinamit (0,047g, 0,209mmol) được thêm vào và hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 10 phút. Đồng(I) iodua (0,020g, 0,104mmol) được thêm vào và hỗn hợp được sục một lần nữa trong 10 phút, đặt dưới nitơ và đun nóng ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được cho phân bố vào EtOAc và nước điều chỉnh độ pH đến 1 bằng HCl. Lớp nước được chiết 2X bằng EtOAc. Chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, $NaHCO_3$ bão hòa, và NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), khuấy với silica được tạo chức với 3-mercaptopropyl trong 1h, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silica Isco 12g tách rửa với 2% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra bột màu trắng (266mg, 69%).

Phần E

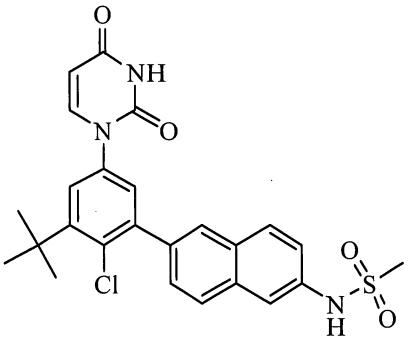
Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-etoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Trong ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Phần D (55,1mg, 0,15mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (52,1mg, 0,150mmol), kali phosphat ba lần (63,7mg, 0,300mmol) và 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (4,89mg,

7,50µmol) trong THF (3ml) nước (1ml). Hỗn hợp được sục nitơ trong 10 phút, đun nóng, được gắn kín ở 50°C trong 4 giờ, làm nguội và pha loãng bằng EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng HCl 1M, $NaHCO_3$ bão hòa, NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4) và xử lý liên tục bằng mercaptopropyl silicagel, lọc và cô. Cặn được sắc ký nhanh trên 12g Isco cột silica tách rửa với 2% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn, (16mg, 21%) điểm nóng chảy 196-202°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,00 (t, J=6,99 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 3,09 (s, 3 H) 3,43 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 5,64 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,74 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 506 $(M-H)^+$.

Ví dụ 71

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-2-clo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.14).



Phần A

Điều chế 2-bromo-6-tert-butyl-4-iodoanilin.

Trong bình đáy tròn 50ml được thêm 2-bromo-6-tert-butylanilin (được điều chế bằng phương pháp của Onitsuka, et.al. Organometallics, 25(5), 2006, pp 1270-1278) (1,18g, 5,17mmol) và natri bicacbonat (0,782g, 9,31mmol) trong nước (5ml). Hỗn hợp được làm nguội trong bể nước đá và iot (1,444g, 5,69mmol) được thêm một vài phần. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch natri thiosulfat, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với 5% etyl axetat trong hexan để tạo ra dầu (1,2g, 65%).

Phần B

Điều chế 1-bromo-3-tert-butyl-2-clo-5-iodobenzen.

Hỗn hợp chứa tert-butyl nitrit (0,198ml, 1,5mmol) và đồng(II) clorua (161mg, 1,2mmol) trong axetonitril (5mL) được thêm sản phẩm từ Phần A (354mg, 1,0mmol) là dung dịch trong axetonitril (5mL). Hỗn hợp được đun nóng ở 60°C trong 30 phút, làm nguội, được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với 5% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm này (300mg, 81%).

Phần C

Điều chế 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-clophenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Trong ống vi sóng 20mL được thêm sản phẩm từ Phần B (300mg, 0,803mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (99mg, 0,884mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (35,9mg, 0,161mmol), đồng(I) iodua (15,30mg, 0,080mmol) và kali phosphat (358mg, 1,687mmol) trong DMSO (5ml). Hỗn hợp được gắn kín, phun nitơ và đun nóng ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với 10% đến 40% etyl axetat trong hexan để tạo ra chất rắn (175mg, 61%).

Phần D

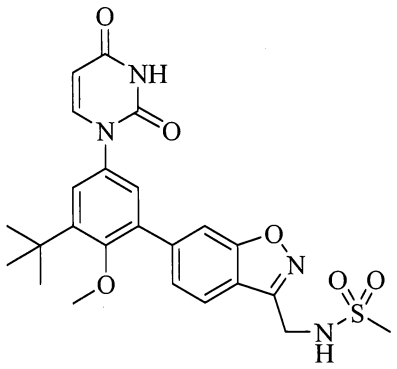
Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-2-clo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Trong ống vi sóng 5ml được thêm sản phẩm từ Phần C (35,8mg, 0,10mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (38,2mg, 0,110mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (3,26mg, 5,00µmol) và kali phosphat (42,5mg, 0,200mmol) trong THF/nước (3ml:1ml). Hỗn hợp được thổi nitơ trong 5 phút và đun nóng ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat

và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel tách rửa với 1etyl axetat/hexan tỷ lệ 1:để tạo ra chất rắn được nghiền với 1% metanol trong CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn màu trắng (29mg, 55%), điểm nóng chảy: > 280°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 3,08 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,42 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,91 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,46 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 496 $(M-H)^+$.

Ví dụ 72

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.45).



Phần A

Điều chế N-((6-bromobenzo[d]isoxazol-3-yl)metyl)-N-(4-metoxybenzyl)-metansulfonamit.

Dung dịch hồi lưu 6-bromo-3-metylbenzo[d]isoxazol (1,0g, 4,72mmol) trong CCl_4 (25ml) được thêm 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (0,923g, 5,19mmol) và benzoic peroxyanhydrua (0,114g, 0,472mmol). Hỗn hợp được hồi lưu trong 6 giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra dibromua là chất rắn (0,84g, 43%). Dung dịch chứa dibromua (0,20g, 0,687mmol) và N-(4-metoxybenzyl)metansulfonamit (0,148g, 0,687mmol) trong EtOH (3ml) được thêm dung dịch 1N NaOH (0,722ml, 0,722mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 90 phút. Hỗn hợp được cho phân bố vào dung dịch

0,HCl 1N (10mL) và EtOAc (2 x 10mL), và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 2:3 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (65mg, 22%).

Phần B

Điều chế N-(4-metoxybenzyl)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (56mg, 0,132mmol), bis(pinacolato)dibo (37mg, 0,145mmol), và kali axetat (39mg, 0,395mmol) trong 1,4-dioxan (1,3mL) được khử bằng cách sục khí với khí N_2 trong 15 phút. Phức 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (3mg, 0,004mmol) được thêm vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 1:2 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu không màu (49mg, 79%).

Phần C

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)metyl)-N-(4-metoxybenzyl)metansulfonamit.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Ví dụ C (31,8mg, 0,079mmol), sản phẩm từ Phần B (45mg, 0,095mmol) trong EtOH (0,5mL), toluen (0,5mL) dung dịch Na_2CO_3 1M (0,095mL, 0,095mmol) được khử khí bằng cách sục khí với khí N_2 trong 10 phút. Phức 1,1'- Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (2mg, 2,4µmol) được thêm vào, và tiếp tục khử khí bằng N_2 trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gắn kín và đun nóng ở 100°C trong bình phản ứng vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng MeOH:$CHCl_3$ tỷ lệ 1:9 làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu nhạt (41mg, 83%).

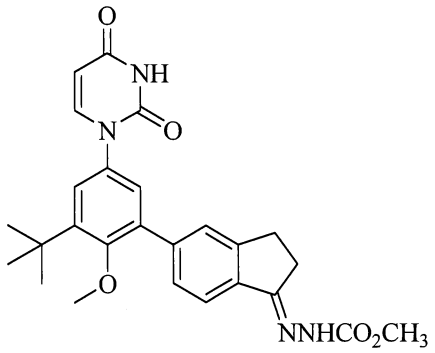
Phần D

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (39mg, 0,063mmol) trong TFA (0,5mL) được khuấy ở 40°C trong 6 giờ. TFA được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 4% MeOH trong $CHCl_3$ làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13mg, 41%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 7,57 (dd, J=8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 5,82 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 5,25 - 5,33 (m, 1 H) 4,70 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 1,45 (s, 9 H).

Ví dụ 73

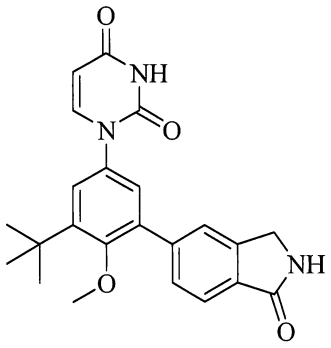
Điều chế metyl 2-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)hydrazinecarboxylat (hợp chất IB-L0-2.24).



Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 6, Phần B (0,05g, 0,124mmol) trong MeOH (1ml) được thêm metyl carbazat (17mg, 0,185mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 16 giờ, và sau đó cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 5% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (44mg, 74%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 5,64 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H).

Ví dụ 74

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(1-oxoisoindolin-5-yl)phenyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.30).



Phần A

Điều chế 5-bromo-2-(2,4-dimetoxybenzyl)isoindolin-1-on.

Dung dịch chứa metyl 4-bromo-2-(bromometyl)benzoat (1,0g, 3,25mmol) và (2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (0,65g, 3,90mmol) trong THF (16mL) được thêm trietylamin (0,91mL, 6,5mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất rắn thu được được lọc hết, và nước lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 1:4 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (0,52g, 44%).

Phần B

Điều chế 2-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on.

Sản phẩm từ Phần A (100mg, 0,276mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (107mg, 95%).

Phần C

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-(2-(2,4-dimetoxybenzyl)-1-oxoisoindolin-5-yl)-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm từ Phần C (44mg, 0,111mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50mg, 81%).

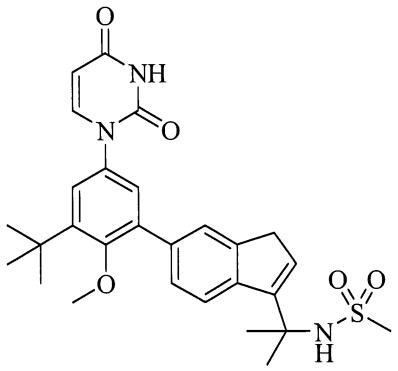
Phần D

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(1-oxoisoindolin-5-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (48mg, 0,086mmol) trong CH_2Cl_2 (0,3ml) và TFA (0,6ml, 7,79mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 5% MeOH trong $CHCl_3$ làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (22mg, 63%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 7,72 - 7,83 (m, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 5,65 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ví dụ 75

Điều chế N-(2-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)propan-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.41).



Phần A

Điều chế 6-bromo-1H-inden-3-cacbonitril.

Dung dịch chứa 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1g, 4,74mmol) trong THF khan (15ml) ở -10°C được thêm nhỏ giọt lithi diisopropylamit trong THF (0,242ml, 0,483mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở -10°C trong 15 phút trước khi dietylxyanophosphonat (0,791ml, 5,21mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Sau khi thêm, hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến -78°C và botriflorua dietyl eterat

(1,196ml, 9,52mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Sau khi thêm, hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, và cặn được cho phân bố vào EtOAc (50mL) và H_2O (2 x 50mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan với tỷ lệ 9:1 làm dung môi rửa giải. Thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu vàng nhạt (0,72g, 69%).

Phần B

Điều chế N-(2-(6-bromo-1H-inden-3-yl)propan-2-yl)metansulfonamit.

Xeri(III) clorua khan (0,224g, 0,909mmol) được hơ lửa làm khô dưới chân không và đặt dưới N_2 khô. THF khan (1,5ml) được thêm vào, và hỗn hợp thu được được khuấy dưới N_2 ở 45°C trong 48 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sản phẩm từ Phần A (0,1g, 0,454mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến -78°C, và dung dịch 1,5M phức metyl-lithi lithi bromua (0,757ml, 1,136mmol) trong Et_2O được thêm nhỏ giọt trong 15 phút. Sau khi thêm, hỗn hợp được gia nhiệt đến -20°C và được khuấy trong 24 giờ. Dung dịch NH_4OH đặc (0,3mL) được thêm nhỏ giọt vào, và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 30 phút, và sau đó được lọc và rửa bằng THF (2 x 5mL). Nước lọc được cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 5% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra chất rắn (23mg, 20%). Dung dịch chứa chất rắn này (23mg, 0,091mmol) trong CH_2Cl_2 (1mL) được thêm metansulfonyl clorua (0,011mL, 0,137mmol). Hỗn hợp được làm nguội đến 0°C và diisopropyletylamin (0,024ml, 0,137mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, và sau đó được cho phân bố vào dung dịch HCl 0,1N (2mL) và CH_2Cl_2 (3 x 2mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17mg, 56%).

Phần C

Điều chế N-(2-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-inden-3-yl)propan-2-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần C (50mg, 0,151mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (37mg, 65%).

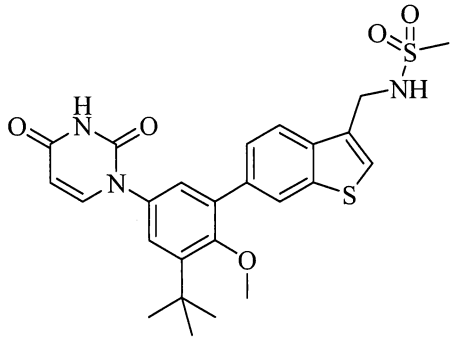
Phần D

Điều chế N-(2-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)propan-2-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần C (35mg, 0,093mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (41mg, 84%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1 H) 7,94 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=1,50 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,48 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 5,63 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 3,43 (s, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 1,41 (s, 9 H).

Ví dụ 76

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[b]thiophen-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.11).



Phần A

Điều chế etyl 6-bromobenzo[b]thiophen-2-carboxylat.

Dung dịch chứa etyl thioglycolat (0,65g, 5,42mmol), 4-bromo-2-flobenzaldehyt (1,0g , 4,93mmol) và trietylamin (1,25mL, 12,3mmol) trong DMSO

(5mL) được đun nóng ở 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào H_2O (50mL) và CH_2Cl_2 (2 x 50mL), và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, Chất làm khô được lọc hết, và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (1,29g, 92%).

Phần B

Điều chế axit 6-bromobenzo[b]thiophen-2-carboxylic.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (1,21g, 4,24mmol) trong THF (10mL) được thêm dung dịch chứa LiOH (0,305g, 12,73mmol) trong H_2O (4mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào H_2O (50mL) và CH_2Cl_2 (50mL). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng cách sử dụng HCl 1N, và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (1,04g, 95%).

Phần C

Điều chế 6-bromobenzo[b]thiophen.

Sản phẩm từ Phần B (0,70g, 2,73mmol) và DBU (1,35mL, 8,94mmol) được kết hợp trong DMA (6mL) trong ống được gắn kín và đun nóng ở 200°C trong bình phản ứng vi sóng trong 70 phút. Dung dịch sẫm màu thu được được pha loãng với HCl 1 M (20mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (0,484g, 83%).

Phần D

Điều chế 6-bromo-3-(clometyl)benzo[b]thiophen.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (0,484g, 2,27mmol) trong benzen (0,20mL) được thêm dung dịch 37% formaldehyt trong nước (1mL) và HCl đặc (1mL). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 70°C trong 1 giờ. trong khi khí HCl được sục vào hỗn hợp. Hỗn hợp được cho phân bố vào H_2O (20mL) và CH_2Cl_2 (2 x 20mL), và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản

phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn dạng sáp (0,49g, 82%).

Phần E

Điều chế N-((6-bromobenzo[b]thiophen-3-yl)metyl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl) metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (275mg, 1,05mmol) và N-(2.4-dimetoxybenzyl)-metansulfonamit (284mg, 1,15mmol) trong DMA (6mL) được thêm K_2CO_3 (160mg, 1,15mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào H_2O (20mL) và Et_2O (2 x 20mL), và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 2% EtOAc trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục chất rắn dạng sáp (316mg, 64%).

Phần F

Điều chế N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[b]thiophen-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần E (300mg, 0,64mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục chất rắn dạng sáp (248mg, 75%).

Phần G

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[b]thiophen-3-yl)metyl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần F (214mg, 0,414mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt (238mg, 87%).

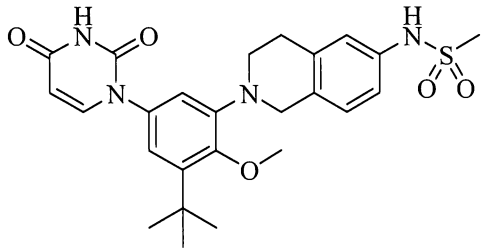
Phần H

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[b]thiophen-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần G (230mg, 0,34mmol) trong CH_2Cl_2 (4mL) được thêm axit trifloaxetic (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch này được pha loãng với CH_2Cl_2 (10mL) và được chiết bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 10mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 3% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (149mg, 84%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (s, 1 H) 8,16 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,44 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

Ví dụ 77

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.19).



Phần A

Điều chế 1-(3-amino-5-tert-butyl-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 7, Phần F (170mg, 0,534mmol) và trietylamin (223uL, 1,6mmol) trong THF (5mL) được thêm diphenylphosphorylazit (173uL, 0,80mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó khuấy ở 45°C trong 1 giờ. Nước (280uL) được thêm vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 1 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 16 giờ. Dung dịch này được pha loãng với H_2O (10mL), và chất rắn thu được được lọc hết. Chất rắn này được tạo huyền phù trong dung dịch HCl 1M và lọc để tạo ra sản phẩm amin là muối HCl. Muối này được tạo huyền phù trong dung dịch $NaHCO_3$ (20mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (55mg, 36%).

Phần B

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(6-nitro-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (100mg, 0,28mmol) và 2-(2-(metylsulfonyloxy)-etyl)-4-nitrobenzyl metansulfonat (196mg, 0,68mmol) trong DMA khan (4mL) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp nguội được cho phân bố vào H_2O (20mL) và EtOAc (2 x 20mL), và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Cặn được tạo huyền phù trong CH_2Cl_2 và lọc để loại bỏ nguyên liệu anilin ban đầu chưa phản ứng. Nước lọc được cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 1% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt (39,3mg, 31%).

Phần C

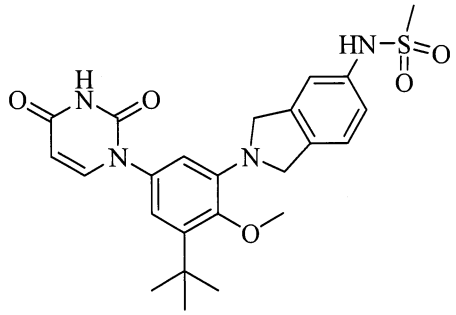
Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (35mg, 0,078mmol) trong THF (0,5mL), MeOH (0,5mL) và H_2O (0,25mL) được thêm bột Fe (17,4mg, 0,41mmol) và NH_4Cl (6,2mg, 0,12mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp nóng được lọc qua xelit và rửa bằng THF và MeOH. Nước lọc được cô và làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn. Dung dịch chứa chất rắn này (32mg, 0,076mmol) và pyridin (26uL, 0,32mmol) trong CH_2Cl_2 (1,5mL) được thêm metansulfonyl clorua (7,7uL, 0,099mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1giờ sau đó cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách

rửa với 5% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt (7mg, 19%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 3 H) 6,98 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,18 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,03 (t, J=4,23 Hz, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 78

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)isoindolin-5-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.79).



Phần A

Điều chế (4-nitro-1,2-phenylen)bis(metylen)dimetansulfonat.

Dung dịch chứa axit 4-nitrophtalic (500mg, 2,37mmol) trong THF (24mL) ở nhiệt độ trong phòng được thêm nhỏ giọt dung dịch phức BH_3•THF 1M (9,95mL, 9,95mmol). Dung dịch này được khuấy ở 65°C trong 1 giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được thêm MeOH (1mL), và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và cô trong chân không. Cặn được cho phân bố vào dung dịch HCl 1M (20mL) và EtOAc (2 x 20mL), và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 3% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra dầu (253mg, 58%). Dung dịch chứa dầu này (250mg, 2,37mmol) và trietylamin (438uL, 3,14mmol) trong CH_2Cl_2 khan (30mL) ở 0°C được thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (234uL, 3,0mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và được cho phân bố vào dung dịch HCl 1M (20mL) và CH_2Cl_2 (2 x 20mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (150mg, 32%).

Phần B

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(5-nitroisoindolin-2-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Dung dịch chứa Sản phẩm trong Phần A (110mg, 0,324mmol) và Sản phẩm trong Ví dụ 77, Phần A (113mg, 0,389mmol) trong 1,4-dioxan khan (4mL) được thêm natri bicacbonat (60mg, 0,71mmol) và diisopropyletylamin (142uL, 0,81mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào dung dịch HCl 0,5M (10mL) và CH_2Cl_2 (2 x 10mL), và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 1% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt (110mg, 78%).

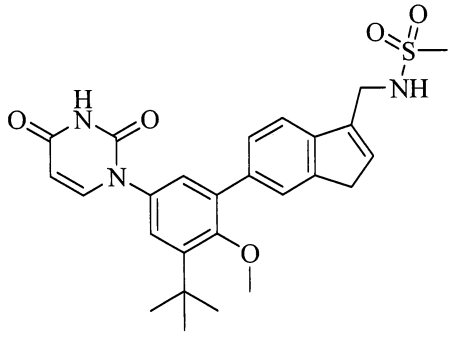
Phần C

Điều chế N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)isoindolin-5-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần B (100mg, 0,25mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 77, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (53mg, 45%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1 H) 9,70 (s, 1 H) 7,71 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 5,62 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 79

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.13).



Phần A

Điều chế 5-bromo-1-(trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-cacbonitril.

Dung dịch chứa 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (10,0g, 47,4mmol) và N-metyl-morpholin N-oxit (1,67g, 14,21mmol) trong CH_2Cl_2 (50ml) được thêm trimetylsilylxyanua (7,05g, 71,1mmol), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, và sau đó cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 5% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất lỏng không màu (12,65g, 86%).

Phần B

Điều chế 1-(aminometyl)-5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (18,44g, 59,4mmol) trong Et_2O khan (250mL) dưới khí N_2 ở 0°C được thêm nhỏ giọt dung dịch $LiAlH_4$ 1M trong Et_2O (62,4mL, 62,4mmol) trong 1 giờ. Sau khi thêm, hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội trong bể nước đá trong khi H_2O (4,3mL) được thêm nhỏ giọt vào, tiếp đó thêm dung dịch 15% NH_4OH (4,3mL), và sau đó H_2O (13mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Nước lọc được cô trong chân không, và cặn được tạo huyền phù trong Et_2O (40mL) để tạo ra kết tủa được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (10,0g, 70%).

Phần C

Điều chế muối (6-bromo-1H-inden-3-yl)metanamin hydroclorua.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (10,0g, 41,3mmol) trong MeOH (100mL) được thêm dung dịch HCl6N (125mL) và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. MeOH được loại bỏ trong chân không để tạo ra kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng H_2O, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (9,89g, 92%).

Phần D

Điều chế N-((6-bromo-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Huyền phù chứa sản phẩm từ Phần C (6,46g, 24,8mmol) trong CH_2Cl_2 khan (260mL) được thêm metansulfonyl clorua (3,86mL, 49,6mmol) và diisopropyletylamin (13,0mL, 74,4mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Dung dịch này được rửa bằng dung dịch HCl 1N (2 x 300mL), và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Cặn được tạo huyền phù trong Et_2O (100mL) để tạo ra kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (6,25g, 83%).

Phần E

Điều chế N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (2,0g, 6,62mmol), bis(pinacolato)dibo (1,85g, 7,28mmol), kali axetat (1,95g, 19,86mmol) và phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (0,27g, 0,331mmol) trong 1,4-dioxan khan (80mL) dưới N_2 được khuấy ở 95°C trong 8 giờ. Hỗn hợp nguội được lọc qua xelit, rửa bằng EtOAc (2 x 20mL) và sau đó cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 1:2 EtOAc:hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu không màu (2,02g, 87%).

Phần F

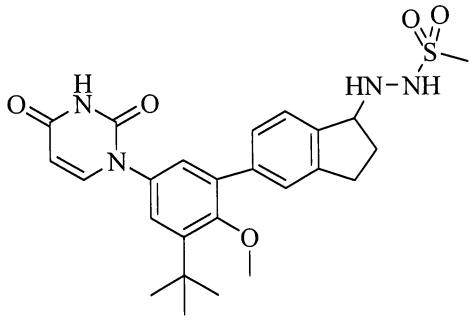
Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần E (3,14g, 8,99mmol), sản phẩm từ Ví dụ C (3,78g, 9,44mmol), trikali phosphat (3,82, 17,98mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-2,4,8-trioxa-6-phospha-6-phenyl-adamantan (Cytec [97739-46-3]) (105mg, 0,36mmol), và tris(dibenzylidineaxeton)-dipaladi(0) (165mg, 0,18mmol) được đặt dưới khí N_2. Hỗn hợp được thêm vào, qua ống thông dò, hỗn hợp chứa THF (45mL) và H_2O (15mL) được khử khí bằng cách sục khí Ar trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được khử khí tiếp

bằng cách sục khí Ar trong 15 phút nữa. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ trong khi Ar được sục khí liên tục vào dung dịch. Tris(dibenzyl idineaxeton)dipaladi(0) nữa (55mg, 0,6mmol) trong THF (2mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cho phân bố vào CH_2Cl_2 (300ml) và dung dịch HCl 1N (150mL). Lớp hữu cơ màu da cam được thêm silicagel được tạo chức với 3-mercaptopropyl (10g, Aldrich) và $MgSO_4$, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 3:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (2,7g, 61%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s,1H), 7,78 (d, J=7,4Hz,1H), 7,66 (s,1H), 7,60 (d,J=7,7Hz,1H), 7,50 (m,2H), 7,25 (m,2H), 6,56 (m,1H), 5,64 (dd, J=2,2,7,7Hz,1H), 4,18 (d, J=5,1Hz,2H), 3,46 (s,2H), 3,25 (s,3H), 2,96 (s,3H), 1,41 (s,9H).

Ví dụ 80

Điều chế N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-2.31).

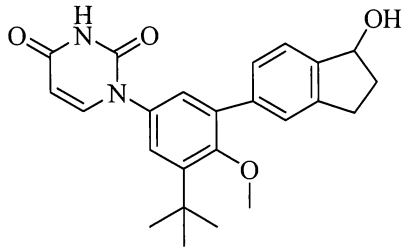


Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 6, Phần C (100mg, 0,201mmol) trong THF (2mL) và MeOH (2mL) được thêm 2 giọt 10% HCl trong MeOH, tiếp đó natri xyanobohydrua (19mg, 0,302mmol). Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng cách thêm 10% HCl trong MeOH, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Hỗn hợp thu được được cho phân bố vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5mL) và CH_2Cl_2 (20mL), và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu

(58mg, 58%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ □11,39(s,1H), 8,18(d,J=3,7Hz,1H), 7,77(d,J=7,7Hz,1H), 7,51(d,J=8,1Hz,1H), 7,38(m,2H), 7,27(d,J=2,6Hz,1H), 7,21(d,J=2,9Hz,1H), 5,63(d,J=7,7Hz,1H), 5,25(m,1H), 4,39(m,1H), 3,27(s,3H), 2,98(m,1H), 2,83(s,3H), 2,78(m,1H), 2,22(m,1H), 2,07(m,1H), 1,40(s,9H).

Ví dụ 81

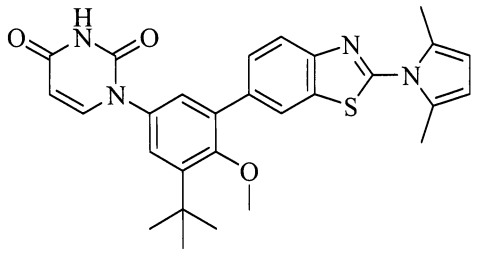
Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-(1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.36).



Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 6, Phần B (150mg, 0,371mmol) trong MeOH (3mL) và CH_2Cl_2 (3mL) được thêm natri bohydrua (28mg, 0,742mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cho phân bố vào dung dịch HCl 1N (10mL) và CH_2Cl_2 (20mL), và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 5% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (90mg, 60%). ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6): δ 11,39(s,1H), 7,44(d, J= 4,0Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 5,29 (d, J= 5,9 Hz,1H), 5,09 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ví dụ 82

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-(2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)benzo[d] thiazol-6-yl)-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.47).



Phần A

Điều chế 6-bromo-2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)benzo[d]thiazol.

Dung dịch 6-bromobenzo[d]thiazol-2-amin (5,75g, 25,1mmol), hexan-2,5-dion (2,95mL, 25,1mmol), và PPTS (0,95g, 3,76mmol) trong benzen (100ml) được hồi lưu trong 16 giờ trong khi nước được loại bỏ bằng bẫy Dean-Stark. Hỗn hợp nguội được rót vào EtOAc (100mL) và được chiết bằng dung dịch $NaHCO_3$ (2 x 100mL) và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 9:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu da cam (6,46g, 84%).

Phần B. Điều chế 2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]thiazol.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần A (3,24g, 10,54mmol), bis(pinacolato)dibo (4,01g, 15,81mmol), bis(di-tert-butyl(hydroxy)phosphino)paladi(II) diclorua (0,264g, 0,527mmol), và kali axetat (3,10g, 31,6mmol) trong toluen khan (25mL) được khử khí bằng cách sục khí N_2 trong 15 phút, và sau đó đun nóng ở hồi lưu dưới N_2 trong 72 giờ. Hỗn hợp nguội được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc, và nước lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan tỷ lệ 9:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,77g, 74%).

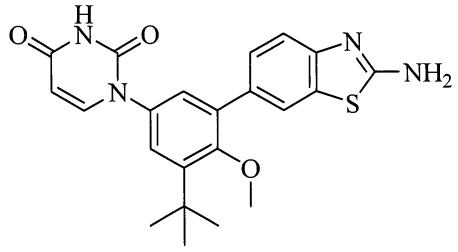
Phần C

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-(2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm từ Phần B (405mg, 1,14mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (430mg, 68%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,43 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,35 (q, J=2,57 Hz, 2 H) 5,97 (s, 2 H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,30 (s, 3 H) 2,30 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H).

Ví dụ 83

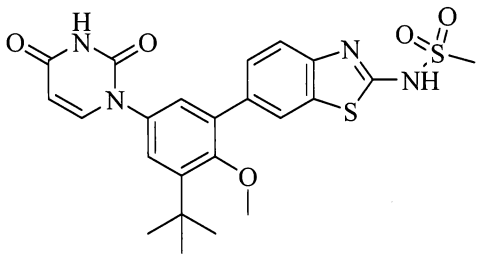
Điều chế 1-(3-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-5-tert-butyl-4-metoxy-phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.27).



Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 82 (4,0g, 8,0mmol) trong axit trifloaxetic (50mL) được thêm vài giọt H_2O, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 2,5 giờ, và sau đó cô trong chân không. Dung dịch chứa cặn trong MeOH được trung hòa bằng cách sử dụng NH_4OH đặc, cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng CH_2Cl_2:MeOH với tỷ lệ 9:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,3g, 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,77 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 5,60 - 5,69 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

Ví dụ 84

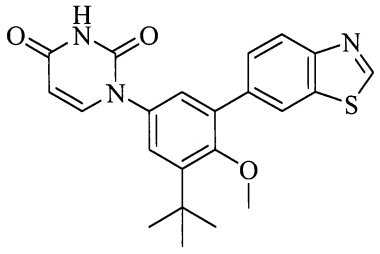
Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.28).



Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 83 (0,35g, 0,83mmol) trong CH_2Cl_2 khan (50mL) được thêm metansulfonyl clorua (194µL, 2,49mmol) và pyridin (1,34mL, 16,6mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng C-18 HPLC pha đảo sử dụng gradien axetonitril:H_2O (0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19mg, 4%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1 H) 11,41 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,42 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 5,64 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

Ví dụ 85

Điều chế 1-(3-(benzo[d]thiazol-6-yl)-5-tert-butyl-4-metoxyphenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.33).

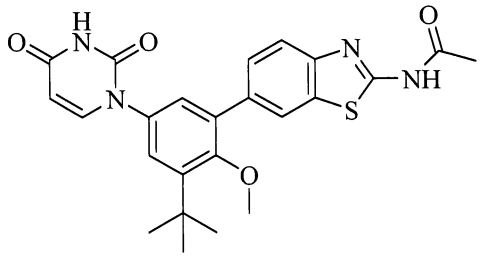


Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 83 (30mg, 0,071mmol) trong 1,4-dioxan khan (3mL) dưới N_2 được thêm isoamyl nitrit (19µL, 0,142mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở hồi lưu trong 1 giờ, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng C-18 HPLC pha đảo sử dụng gradien axetonitril:H_2O (0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14mg, 48%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,42 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 8,34 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,79 (d,

J=7,72 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 2 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,39 Hz, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

Ví dụ 86

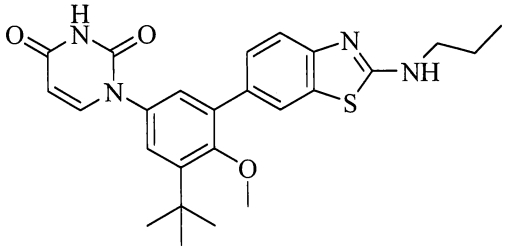
Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[d]thiazol-2-yl)axetamit (hợp chất IB-L0-2.49).



Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Ví dụ 83 (30mg, 0,071mmol) và anhydrit axetic (3mL) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng H_2O, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (29mg, 88%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1 H) 11,41 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,31 (q, J=2,70 Hz, 2 H) 5,64 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ví dụ 87

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(2-(propylamino)benzo[d]thiazol-6-yl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.46).



Phần A

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-(2-clobenzo[d]thiazol-6-yl)-4-metoxyphenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Ví dụ 83 (50mg, 0,118mmol) và đồng(II) clorua (24mg, 0,178mmol) trong axetonitril (3mL) ở 0°C được thêm tert-butyl nitrit (21µL, 0,178mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó gia nhiệt đến 65°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 5% MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (43mg, 82%).

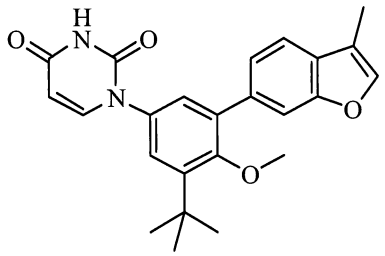
Phần B

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(2-(propylamino)benzo[d]thiazol-6-yl) phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần A (50mg, 0,11mmol), 1-aminopropan (9µL, 0,11mmol), và K_2CO_3 (15,6mg, 0,11mmol) trong DMF khan (5mL) được khuấy ở 100°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 2% MeOH trong EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (21mg, 40 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 8,12 (t, J=5,52 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=9,01 Hz, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,25 (s, 2 H) 5,63 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 3,33 - 3,38 (m, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 0,94 (t, J=7,35 Hz, 3 H).

Ví dụ 88

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(3-metylbenzofuran-6-yl)phenyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.42).



Phần A

Điều chế metyl 2-(2-axetyl-5-bromophenoxy)axetat.

Dung dịch chứa 1-(4-bromo-2-hydroxyphenyl)etanon (1,35g, 6,28mmol) trong DMF khan (16mL) được xử lý bằng vài phần natri hydrua (377mg dung dịch 60% trong dầu, 226mg, 9,42mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được xử lý nhỏ giọt bằng metyl bromo-axetat (871µL, 1,45g, 9,48mmol) (dung dịch trở nên ấm sau khi thêm xong) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và được chiết bằng nước (4x) và dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không tạo ra chất rắn gần như không màu, chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 20-100% etyl axetat trong hexan. Các bước này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (1,47g, 82%).

Phần B

Điều chế axit 2-(2-axetyl-5-bromophenoxy)axetic.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (1,47g, 5,12mmol) trong tetrahydrofuran (26mL) được xử lý bằng dung dịch natri hydroxit 1,0N (6,7mL, 6,7mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, tại thời điểm này phản ứng này kết thúc. Hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ tetrahydrofuran và sau đó được pha loãng với nước và làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được axit hóa đến độ pH=3 bằng cách thêm dung dịch axit clohydric 1N, và sau đó sản phẩm này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa và làm khô (Na_2SO_4). Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (1,36g, 97%).

Phần C

Điều chế 6-bromo-3-metylbenzofuran.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (500mg, 1,83mmol) trong anhydrit axetic (9,2mL) được xử lý bằng natri axetat (300mg, 3,66mmol) tiếp đó gia nhiệt ở hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với toluen và cô trong chân không để loại bỏ đồng sôi anhydrit axetic. Quy trình này được lặp lại 3x. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và khuấy với dung dịch natri

bicacbonat bão hòa trong 1 giờ. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không tạo ra dầu màu hổ phách, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 8-50 % etyl axetat trong hexan. Các bước này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất lỏng không màu (316mg, 82%).

Phần D

Điều chế 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-metylbenzofuran-6-yl)-1,3,2-dioxaborolan.

Trong ống vi sóng, hỗn hợp chứa sản phẩm từ Phần C (303mg, 1,44mmol), bis(pinacolato)dibo (401mg, 1,58mmol) và kali axetat (423mg, 4,31mmol) trong dioxin khan (5mL) được khử khí bằng cách phun nitơ trong 15 phút. Hỗn hợp được xử lý bằng phức 1,1'-bis-(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) clorua diclometan (24mg, 0,029mmol) tiếp đó khử khí trong 5 phút nữa. Ống vi sóng được gắn kín và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và pha loãng với etyl axetat và được chiết bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và khuấy với (3-mercapto-propyl) silicagel trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và cô trong chân không để tạo ra chất bán rắn, chất này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 8-40% etyl axetat trong hexan. Các bước này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu không màu, dầu này hóa rắn từ từ khi để yên (307mg, 83%).

Phần E

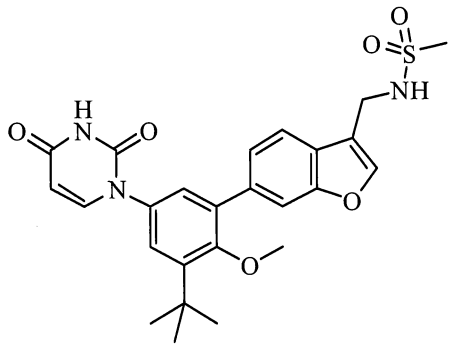
Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(3-metylbenzofuran-6-yl)phenyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Trong ống vi sóng, dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (307mg, 1,19mmol), sản phẩm từ Ví dụ C (414mg, 1,03mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-2,4,8-trioxa-6-phospha-6-phenyl-adamantan (Cytec [97739-46-3]) (15mg, 0,052mmol), và kali phosphat ba lần (439mg, 2,07mmol) trong tetrahydrofuran-nước tỷ lệ 3:1 (8mL) được khử khí bằng cách phun nitơ trong 20 phút. Hỗn hợp được xử lý bằng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (12mg, 0,012mmol) tiếp đó khử khí trong 10 phút nữa. Trong giai đoạn này, dung dịch này chuyển từ màu nâu sẫm ban đầu thành màu

nâu hơi lục. Ống vi sóng được gắn kín và dung dịch này được gia nhiệt ở 50°C trong 56h. Dung dịch này được làm nguội và pha loãng với etyl axetat và axit hóa bằng dung dịch 1M axit xitric. Lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), và sau đó khuấy với (3-mercaptopropyl) silicagel trong 1 giờ. Sau khi lọc và cô trong chân không, cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 4-20% axeton trong diclometan, tiếp đó sắc ký cột lần thứ hai trên silicagel, tách rửa với 20-100% etyl axetat trong hexan. Các bước này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (355mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,74 - 7,92 (m, 2 H) 7,58 - 7,76 (m, 2 H) 7,46 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,30 (q, J=2,82 Hz, 2 H) 5,64 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ví dụ 89

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzofuran-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.18).



Phần A

Điều chế 6-bromo-3-(bromometyl)benzofuran.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 88, Phần C (1,0g, 4,74mmol) và dibenzoyl peroxit (287mg, 1,19mmol) trong clobenzen (24mL) ở hồi lưu được xử lý bằng bốn phần N-bromosucxinimit (843mg, 4,74mmol) trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, lọc và cô và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 7-30% cloroform trong hexan. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu vàng nhạt (438mg, 32%).

Phần B

Điều chế N-((6-bromobenzofuran-3-yl)metyl)-N-(4-metoxybenzyl)metan-sulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (515mg, 1,78mmol), N-(4-metoxybenzyl)metan-sulfonamit (421mg, 1,95mmol), và kali cacbonat (260mg, 1,95mmol) trong DMF khan (8,9mL) được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và pha loãng với etyl axetat và được chiết bằng nước (4x). Sau đó, lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa và làm khô (Na_2SO_4). Cô trong chân không tạo ra chất rắn màu be. Nguyên liệu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 20-100% etyl axetat trong hexan. Các bước này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (224mg, 35%).

Phần C

Điều chế N-(4-metoxybenzyl)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzofuran-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần B (186mg, 0,44mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 88, Phần D để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (177mg, 86%).

Phần D

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzofuran-3-yl)metyl)-N-(4-metoxybenzyl)metansulfonamit.

Trong ống vi sóng, huyền phù chứa sản phẩm từ Phần C (169mg, 0,36mmol), sản phẩm từ Ví dụ C (143mg, 0,36mmol), và dung dịch 1,0M natri cacbonat (0,5mL, 0,50mmol) trong etanol-toluen tỷ lệ 1:1 (3mL) được khử khí bằng cách phun nitơ trong 20 phút. Dung dịch này được xử lý bằng phức 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) clorua diclometan (7mg, 9µmol) tiếp đó khử khí trong 5 phút nữa. Ống vi sóng được gắn kín và hỗn hợp đun nóng 100°C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và nước, và axit hóa bằng dung dịch axit xitric 1M. Lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), và để yên qua đêm trong (3-mercaptopropyl) silicagel. Lọc và cô trong chân không tạo ra bọt màu trắng nhờ được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel,

tách rửa với 5-30% etyl axetat trong diclometan. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (96mg, 43%).

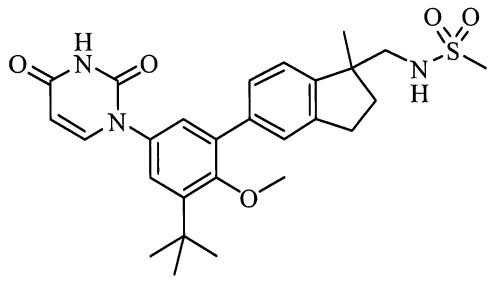
Phần E

Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzofuran-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (88mg, 0,14mmo) trong diclometan (1,4mL) được xử lý bằng axit trifloaxetic (1,4mL) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và sau đó khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra bọt màu nâu tía sẫm, được sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 5-50% etyl axetat trong metylen clorua để tạo ra nguyên liệu không tinh khiết, được tinh chế bằng sắc ký pha đảo trên cột C-18, tách rửa với 1% nước-TFA/axetonitril. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (3,9mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,31 - 11,48 (m, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,68 - 7,94 (m, 2 H) 7,40 - 7,65 (m, 2 H) 7,10 - 7,38 (m, 2 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 4,33 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ví dụ 90

Điều chế N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.25).



Phần A

Điều chế 5-bromo-1-(1,3-dithian-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol.

Dung dịch chứa 1,3-dithian (11,96g, 99mmol) trong tetrahydrofuran khan (100mL) ở -30°C được xử lý nhỏ giọt trong 10 phút bằng n-butyllithi (2,5M trong hexan, 38,4mL, 96mmol) tiếp đó khuấy ở -15°C trong 2 giờ. Dung dịch này sau đó

được xử lý bằng dung dịch chứa 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (15g, 71,1mmol) trong tetrahydrofuran khan (250mL) trong 1h, giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ -9°C đến 2°C. Sau đó, hỗn hợp được đặt trong tủ lạnh ở 2-8°C trong 18 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu sẫm, được xử lý bằng dung dịch axit clohydric 1N và được chiết bằng ete. Lớp ete được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra dầu màu hổ phách (23,55g).

Phần B

Điều chế 2-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)-1,3-dithian.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (23,55g, 71,1mmol) trong benzen (350mL) được xử lý bằng axit p-toluensulfonic monohydrat (3,0g) tiếp đó khuấy ở hồi lưu trong 1 giờ trong khi loại bỏ nước bằng bẫy Dean-Stark. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và sau đó bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không tạo ra sản phẩm là dầu màu hổ phách (22,27g).

Phần C

Điều chế axit 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylic.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (22,27g, 71,1mmol) trong axit axetic băng (375mL) được xử lý bằng dung dịch axit clohydric đặc (125mL) tiếp đó khuấy ở hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và cô trong chân không bằng cách tạo hỗn hợp đồng sôi của axit axetic và nước với toluen (3x). Dầu màu nâu thu được được lọc qua nút silicagel cỡ 70-230 trong phễu thủy tinh được nung kết 2L (thể tích silicagel khoảng 1800mL) tách rửa với diclometan để loại bỏ các tạp chất không phân cực (1,3-propandithiol, không kể những tạp chất khác) và sau đó với etyl axetat để tách rửa hợp chất nêu ở đề mục, là chất rắn màu nâu (9,85g, 58%).

Phần D

Điều chế metyl 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylat.

Huyền phù chứa sản phẩm từ Phần C (9,85g, 40,9mmol) trong metanol (400mL) được xử lý bằng hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (125mL) và hỗn hợp được

khuấy ở hồi lưu trong 8 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 0-30% metyl t-butyl ete trong cloroform. Các bước này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu hổ phách (7,99g, 77%).

Phần E

Điều chế metyl 5-bromo-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylat.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (2,03g, 7,96mmol) trong tetrahydrofuran khan (40mL) ở -78°C dưới N_2 được xử lý nhỏ giọt bằng lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong tetrahydrofuran, 9,55mL, 9,55mmol) trong 10 phút. Dung dịch này được khuấy ở -78°C trong 45 phút và sau đó được xử lý bằng metyl iodua (1,5mL, làm khô trước bằng cách cho đi qua nút alumin bazơ). Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (2mL). Hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ tetrahydrofuran và cặn được pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu hổ phách (2,06g, 96%).

Phần F

Điều chế axit 5-bromo-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylic.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần E (2,06g, 7,65mmol) và kali trimetylsilanoat (5,5g 90%, 4,91g, 38,3mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) được khuấy ở hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và cô trong chân không để loại bỏ tetrahydrofuran. Cặn màu nâu sẫm được hòa tan trong nước (khoảng 175mL) và được chiết bằng metyl t-butyl ete. Pha nước được làm nguội đến 0°C và axit hóa đến độ pH=3 bằng cách thêm dung dịch axit clohydric đặc. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x) và sau đó bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Dung dịch này được làm khô (Na_2SO_4) và được xử lý bằng Darco G-60, tiếp đó lọc qua xelit. Nước lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt (1,93g, 99%).

Phần G

Điều chế 5-bromo-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần F (1,56g, 6,12mmol) và DMF (473µL, 447mg, 6,12mmol) trong hexan (100mL) được xử lý bằng oxalyl clorua (1,61mL, 2,32g, 18,4mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được xử lý bằng xelit và sau đó lọc qua xelit. Nước lọc được cô trong chân không và được hòa tan trong axeton (75mL) và làm nguội đến 0°C. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch 28% amoniac trong nước (75mL) tiếp đó khuấy ở 0°C trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa và làm khô (Na_2SO_4). Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (1,55g, 100%).

Phần H

Điều chế (5-bromo-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metanamin hydroclorua.

Trong bình được trang bị cột vigreaux và đầu chưng cất ngắn, dung dịch chứa sản phẩm từ Phần G (1,21g, 4,76mmol) trong tetrahydrofuran khan (8mL) được gia nhiệt đến hồi lưu nhẹ và xử lý nhỏ giọt bằng phức boran-dimetylsulfua (904µL, 723mg, 9,52mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở hồi lưu trong 2 giờ. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và xử lý từ từ bằng metanol cho đến khi ngừng sục khí, tiếp đó xử lý từ từ bằng 4N hydro clorua trong dung dịch 1,4-dioxan (4mL). Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không. Chất rắn không màu thu được được nghiền với ete và thu gom bằng cách lọc. Sau khi làm khô trong tủ chân không ở 50°C trong 2 giờ, thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (893mg, 68%).

Phần I

Điều chế tert-butyl (5-bromo-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl-carbamat.

Huyền phù chứa sản phẩm từ Phần H (893mg, 3,23mmol) trong tetrahydrofuran (16mL) được xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat (846mg, 3,87mmol) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (7,2mL, khoảng 6,46mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và được

chiết bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Dung dịch này được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh, tách rửa với 5-40% etyl axetat trong hexan. Các bước này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (1,03g, 94%).

Phần J

Điều chế tert-butyl (1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylcarbamat.

Sản phẩm từ Phần I (1,03g, 3,03mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 88, Phần D để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (977mg, 83%).

Phần K

Điều chế tert-butyl (5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylcarbamat.

Sản phẩm từ Phần J (965mg, 2,49mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 89, Phần D để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (618mg, 47%).

Phần L

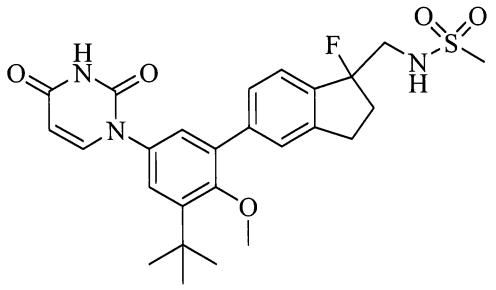
Điều chế N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần K (446mg, 0,84mmol) được hòa tan trong 4N hydro clorua trong dung dịch dioxan (12mL), tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, huyền phù chứa chất rắn không màu thu được được cô trong chân không. Nguyên liệu này được tạo huyền phù trong diclometan (5mL) và làm nguội đến 0°C, tiếp đó xử lý tiếp bằng trietylamin (280µL, 203mg, 2,01mmol) và metansulfonyl clorua (81µL, 120mg, 1,05mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với diclometan. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch axit xitric 1M và sau đó làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran-nước với tỷ lệ 3:1 (8mL) và được xử lý bằng kali cacbonat (231mg, 1,68mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Hỗn hợp được cô trong chân không và cặn được pha loãng với nước và sau đó axit hóa đến độ pH=2 bằng cách thêm axit xitric 1M. Sản phẩm này được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không tạo ra chất rắn không màu, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với 30-100% etyl axetat trong hexan. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (184mg, 43%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,14 - 7,48 (m, 5 H) 7,06 (t, J=6,62 Hz, 1 H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,18 - 3,33 (m, 3 H) 2,96 - 3,15 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 2,70 - 2,87 (m, 3 H) 2,10 - 2,34 (m, 1 H) 1,63 - 1,90 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H) 1,20 - 1,34 (m, 3 H).

Ví dụ 91

Điều chế N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.12).



Phần A

Điều chế 5-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)-2,2,3,3,7,7,8,8-octametyl-4,6-dioxa-3,7-disilanonan.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 90, Phần C (1,2g, 4,98mmol) trong THF khan (5mL) được thêm TBSCl (1,726g, 11,45mmol), và dung dịch màu vàng thu được được làm nguội đến 0°C trong bể nước đá. Dung dịch LiHMDS 1,0M trong THF (11,95mL, 11,95mmol) được thêm nhỏ giọt trong 5 phút, và dung dịch màu đỏ sẫm thu được được khuấy ở 0°C trong 90 phút, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn bán rắn dạng dầu được xử lý bằng pentan (2 x 35mL) để kết tủa LiCl. Huyền phù đặc được lọc và dung môi được loại bỏ

trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu nâu (2,3g).

Phần B

Điều chế axit 5-bromo-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylic.

Hỗn hợp chứa 1-clometyl-4-flo-1,1-diazoniabixyclo[2.2.2.]octan bis(tetrafloborat)(Selectfluor, 2,26g, 6,37mmol trong CH_3CN (20mL) được thêm sản phẩm từ Phần A (2,3g, 4,90mmol) trong CH_3CN (6mL). Dung dịch màu vàng-da cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 50mL HCl 1N (trong nước), được chiết bằng EtOAc (2 x 35mL). Phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng NaOH 0,5N (3 x 30mL). Phần chiết chứa nước thu gom được rửa bằng EtOAc (2 x 25mL), sau đó điều chỉnh hỗn hợp đến độ pH=1 bằng 5N HCl (10mL). Dung dịch màu nâu đục thu được được chiết bằng EtOAc (2 x 50mL), lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng 10% NaCl và sau đó được xử lý bằng cách khử màu cacbon và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu vàng (0,84g).

Phần C

Điều chế 5-bromo-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-cacbonyl clorua.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (0,95g, 3,67mmol) trong CH_2Cl_2 được thêm oxalyl clorua (0,96mL, 11,00mmol), tiếp đó DMF (0,28mL). Dung dịch sủi bọt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, lọc qua xelit, và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu nâu (0,99g).

Phần D

Điều chế 5-bromo-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (0,99g, 3,57mmol) trong axeton (20mL) và ở 0°C được thêm dung dịch NH_4OH (28%, 0,28mL, 3,57mmol), và hỗn hợp màu nâu sẫm thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và cặn được cho phân bố vào nước và EtOAc (2 x 50mL). Phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng H_3PO_4 1N, 10% $NaHCO_3$ (trong nước), 10% NaCl, và làm

khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Chất rắn màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng gradien dung môi của CH_2Cl_2/MeOH (99/1 đến 96/4). Thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu (0,205g, 22 %).

Phần E

Điều chế tert-butyl (5-bromo-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl-carbamat.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (0,234g, 0,907mmol) trong THF khan (5mL) ở 80°C được thêm nhỏ giọt phức boran-DMS (0,172mL, 1,813mmol). Bình phản ứng này được trang bị bình ngưng tụ ngắn, và hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 2 giờ, thu gom THF và DMS. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và MeOH (5mL) được thêm vào, tiếp đó thêm HCl 4N trong 1,4-dioxan (5mL). Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra chất rắn không màu (0,25g, 98%). Chất rắn này được hòa tan trong THF (5mL), và dung dịch này được thêm trietylamin (0,137mL, 0,980mmol), tiếp đó là di-tert-butyl dicacbonat (0,214g, 0,980mmol). Hỗn hợp đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và dung dịch 10% $NaHCO_3$ trong nước (1mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó cô trong chân không thành cặn dạng dầu. Cặn được hòa tan trong EtOAc (50mL), rửa bằng nước, H_3PO_4 1N, 10% NaCl, và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Chất làm khô được lọc hết, và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu (0,27g, 88%).

Phần F

Điều chế tert-butyl (1-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylcarbamat.

Sản phẩm từ Phần E (0,27g, 0,784mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu vàng nhạt (0,159g, 52 %).

Phần G

Điều chế tert-butyl (5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylcarbamat.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần F (0,159g, 0,405mmol), sản phẩm từ Ví dụ

C (0,162g, 0,405 mol), 1,3,5,7 tetrametyl-2,4,8-trioxa-6-phospha-6-phenyl adamantan (PA-Ph, CAS 97739-46-3) (3,55 g, 0,012mmol) trong THF (3mL) được thêm K_3PO_4 (0,181g, 0,851mmol) và nước (1mL), tiếp đó là chất xúc tác tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,71mg, 0,00405mmol). Hỗn hợp thu được được khử khí bằng cách sục khí N_2 trong 20 phút, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (50mL), rửa bằng H_3PO_4 1N, 10% $NaHCO_3$, 10% NaCl, và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Hỗn hợp được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra dầu màu nâu, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với CH_2Cl_2/MeOH với tỷ lệ 98/2. Hợp chất nêu ở đề mục được tách là chất rắn không màu (0,118g, 54%).

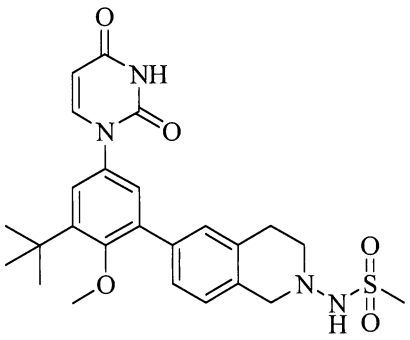
Phần H

Điều chế N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần G (0,118g, 0,219mmol) được hòa tan trong 4N HCl trong 1,4-dioxan (2mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tạo huyền phù trong CH_2Cl_2 và làm bay hơi (2 x 4mL) để tạo ra chất rắn không màu (0,10g, 96%). Chất rắn này được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1mL) và huyền phù đặc thu được được khuấy trong bể nước đá. Trietylamin (0,059mL, 0,422mmol) được thêm vào huyền phù đặc tạo ra dung dịch trong và dung dịch này được thêm metansulfonyl clorua (0,02mL, 0,253mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong bể nước đá trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với CH_2Cl_2 50mL, rửa bằng H_3PO_4 1N, 10% $NaHCO_3$, 10% NaCl, và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Chất làm khô được lọc hết, và dung môi được loại bỏ trong chân không để lại sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với gradien hexan:EtOAc với tỷ lệ 1:1 đến 3:7 . Thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (64mg, 62 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,30 - 7,48 (m, 3 H) 7,12 - 7,32 (m, 3 H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,27 (s, 3 H) 2,94 - 3,08 (m, 4 H) 2,91 (s, 3 H) 2,17 - 2,38 (m, 1 H) 1,76 - 1,97 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Ví dụ 92

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.43).



Phần A

Điều chế N-(3-bromophenetyl)-2,2,2-trifloaxetamit.

Dung dịch chứa 2-(3-bromophenyl)etanamin (10g, 50,0mmol) trong diclometan (200ml) ở 0°C được thêm nhỏ giọt 2,6-lutidin (6,40ml, 55,0mmol) và sau đó trifloanhydrit axetic (7,77ml, 55,0mmol), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được thêm vào ở 0°C và phản ứng này được rửa bằng HCl 1M, H_2O, và $NaHCO_3$ bão hòa. Chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu vàng nhạt (14,7g, 99%).

Phần B

Điều chế 1-(6-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2,2,2-triflo-etanon.

Sản phẩm từ Phần A (14,70g, 49,6mmol) và paraformaldehyt (2,39g, 80mmol) được thêm hỗn hợp chứa axit axetic (81ml) và axit sulfuric (53,7ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy trong 60 giờ trong khoảng thời gian này huyền phù trở thành dung dịch. Phản ứng này được rót vào nước lạnh. Phản ứng này được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước, $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, nhiễm chất đồng phân 8-bromo, là dầu không màu (10,5 g, 67%).

Phần C

Điều chế 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (9,5g, 30,8mmol) trong metanol (231ml) và nước (77ml) ở nhiệt độ trong phòng được thêm kali cacbonat (8,52g, 61,7mmol) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng này được pha loãng với nước và 25% isopropanol trong cloroform và độ pH được điều chỉnh đến 9 bằng HCl 1N. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng 25% isopropanol trong cloroform. Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, nhiễm chất đồng phân 8-bromo (6,55g, định lượng).

Phần D

Điều chế 6-bromo-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (6,55g, 30,9mmol) trong axit axetic (61,8ml) và dung dịch axit clohydric 3N (10,29ml, 30,9mmol) ở 0°C được thêm nhỏ giọt natri nitrit 1,9M (20,64ml, 39,2mmol), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và phản ứng này được pha loãng với 25% isopropanol trong cloroform và $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết hai lần bằng 25% isopropanol trong cloroform. Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, nhiễm chất đồng phân 8-bromo (6,97 g, 94%).

Phần E

Điều chế 6-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-amin.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần D (0,5g, 2,074mmol) trong metanol (4,15ml) được thêm kẽm (0,542g, 8,30mmol) và phản ứng này được làm nguội đến 0°C, tiếp đó thêm nhỏ giọt AcOH (4,15ml). Phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng này được khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng này được lọc và chất rắn này được rửa bằng metanol. Nước lọc được làm bay hơi và cặn được pha loãng với nước và 25% isopropanol trong cloroform và $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào. Chất rắn màu trắng được loại bỏ bằng cách lọc, và lớp nước được chiết hai lần bằng 25% isopropanol trong cloroform. Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng

$MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, nhiễm tạp chất 8-bromo (0,472g, định lượng).

Phần F

Điều chế tert-butyl 6-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbamat.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần E (0,472g, 2,078mmol) trong THF (20,78ml) được làm nguội đến 0°C tiếp đó thêm di-tert-butyl dicacbonat (0,531ml, 2,286mmol), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (tách sản phẩm R_f thấp) sử dụng gradien bắt đầu với diclometan và kết thúc bằng 10% etyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (49mg, 73%).

Phần G

Điều chế tert-butyl 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbamat.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần F (100mg, 0,306mmol), bis(pinacolato)dibo (85mg, 0,336mmol), và kali axetat (57,3µl, 0,917mmol) trong 1,4-dioxan (3,0mL) được khử khí bằng cách sục khí N_2 trong 15 phút. Phức 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (11,18mg, 0,015mmol) được thêm vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong 16 giờ. Dung dịch nguội được pha loãng với 25% isopropanol trong cloroform và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với gradien bắt đầu bằng diclometan và kết thúc bằng 25% etyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70mg, 61%).

Phần H

Điều chế tert-butyl 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbamat.

Hỗn hợp chứa sản phẩm từ Ví dụ C (74,8mg, 0,187mmol), sản phẩm từ Phần G (70mg, 0,187mmol) trong EtOH (1,0ml), toluen (1,0ml) dung dịch Na_2CO_3 1M (281µl, 0,281mmol) được khử khí bằng cách sục khí N_2 trong 10 phút. Phức 1,1'-

Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (6,84mg, 9,35µmol) được thêm vào, và khử khí bằng N_2 được tiếp tục trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gắn kín và đun nóng ở 78°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội và pha loãng với 25% isopropanol trong cloroform và rửa bằng nước. Chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, tách rửa với gradien bắt đầu bằng diclometan và kết thúc bằng etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (53mg, 54%).

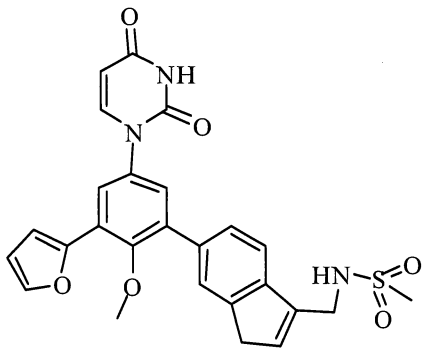
Phần I

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần H (25mg, 0,048mmol) trong diclometan (0,5mL) ở nhiệt độ trong phòng được thêm TFA (0,5mL) và phản ứng này được khuấy trong 30 phút, và sau đó cô trong chân không. Cặn được pha loãng với 25% isopropanol trong cloroform và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra chất rắn (17,8mg, 88%). Dung dịch chứa chất rắn này trong pyridin (0,5mL) ở 0°C được thêm metansulfonyl clorua (12,6µl, 0,162mmol) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Metanol được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 10 phút. Cặn được pha loãng với 25% isopropanol trong cloroform và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, và sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với gradien bắt đầu bằng diclometan và kết thúc bằng etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11mg, 52%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 7,76 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,11 - 7,42 (m, 5 H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,10 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H).

Ví dụ 93

Điều chế N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.65).



Phần A

Điều chế N-((6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Ví dụ 48, Phần C (0,242gm, 0,573mmol) và sản phẩm từ Ví dụ 79, Phần E (0,200gm, 0,57mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 79, Phần F để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (0,104gm, 35%).

Phần B

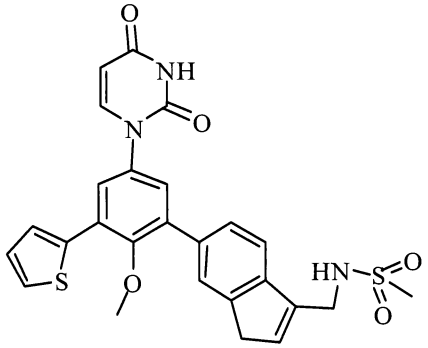
Điều chế N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (25,2mg, 0,049mmol) trong THF-nước với tỷ lệ 3:1 thể tích/thể tích (1,3mL) được kết hợp trong ống vi sóng ở nhiệt độ trong phòng với axit furan-2-ylboronic (6,91mg, 0,062mmol) và kali phosphat (16,84mg, 0,097mmol). Dung dịch này được thêm 1,1'-bis(di-tert-butyl-phosphino)feroxen paladi diclorua (1,65mg, 2,53umol). Ống này được gắn kín và hỗn hợp thu được được thổi nitơ trong 4 phút và sau đó đun nóng trong 16,5 giờ trong bể dầu ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố vào HCl loãng và etyl axetat, và pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (etyl axetat-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (11,4mg, 46%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (s, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,50 (t, J=6,07 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,09 (d,

J=3,31 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J=3,68, 1,84 Hz, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,68 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,19 (d, J=5,15 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

Ví dụ 94

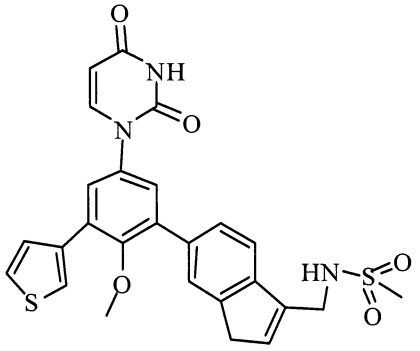
Điều chế N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(thiophen-2-yl)phenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.63).



Sản phẩm từ Ví dụ 93, Phần A (26,5mg, 0,051mmol) được cho phản ứng với axit thiophen-2-yl boronic (8,3mg, 0,065mmol) như được mô tả trong Ví dụ 93, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (8,6mg, 32%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (s, 1 H) 7,86 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 7,55 - 7,78 (m, 5 H) 7,50 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,19 (d, J=4,78 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

Ví dụ 95

Điều chế N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(thiophen-3-yl)phenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.62).

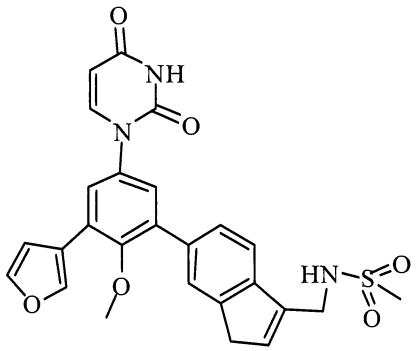


Sản phẩm từ Ví dụ 93, Phần A (25,9mg, 0,050mmol) được cho phản ứng với axit thiophen-3-yl boronic (8,1mg, 0,063mmol) như được mô tả trong Ví dụ 93, Phần

B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (8,6mg, 33%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,53 - 7,75 (m, 6 H) 7,49 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,68 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 4,19 (d, J=5,15 Hz, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

Ví dụ 96

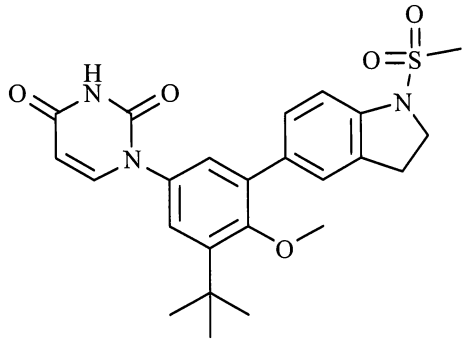
Điều chế N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-3-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.67).



Sản phẩm từ Ví dụ 93, Phần A (25,9mg, 0,050mmol) được cho phản ứng với axit furan-3-yl boronic (7,2mg, 0,064mmol) như được mô tả trong Ví dụ 93, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (10,6mg, 45%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,80 (t, J=1,84 Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,50 (t, J=6,07 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 3,47 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

Ví dụ 97

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(1-(metylsulfonyl)indolin-5-yl) phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.32).



Phần A

Điều chế 5-bromo-1-(metylsulfonyl)indolin.

DMF (5,0ml) được thêm natri hydrua (53mg, 1,3mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 5-Bromoindolin (240mg, 1,2mmol) được thêm vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Metansulfonyl clorua (94ul, 1,2mmol) được thêm vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 2% $CH_3OH/CHCl_3$ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (202mg, 60%).

Phần B

Điều chế 1-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) indolin.

Sản phẩm từ Phần A (192mg, 0,70mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (114mg, 51%).

Phần C

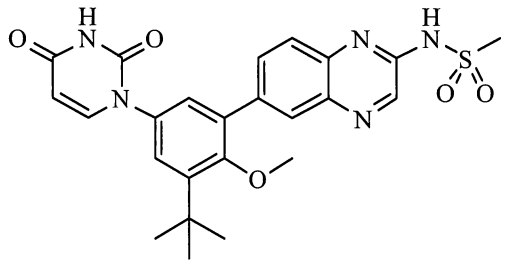
Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(1-(metylsulfonyl)indolin-5-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm từ Ví dụ C (58mg, 0,145mmol) và sản phẩm từ Phần B (56,2mg, 0,174mmol) được xử lý theo các điều kiện được nêu trong Ví dụ 72, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (12mg, 18%). ^1H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6): δ 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,53-7,67 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,32-7,41 (m, 2 H) 7,23 (dd, J=13,60, 2,57 Hz, 2 H) 5,63 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,99 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,18 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 3,04 (s, 3 H).

Ví dụ 98

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)quinoxalin-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.26).



Phần A

Điều chế N-(4-bromo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanamit.

Dung dịch chứa diketen (0,32ml, 4,15mmol) trong toluen (2ml) được thêm vào dung dịch 80°C chứa 4-bromo-2-nitroanilin (900mg, 4,15mmol) trong toluen (7ml) và dung dịch này được đun nóng ở hồi lưu trong 5 giờ. Trietylamin (0,58ml, 4,15mmol) trong toluen (2ml) được thêm vào và tiếp tục hồi lưu trong 30 phút. Dung dịch nguội được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với hexan/EtOAc tỷ lệ 2:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (920mg, 74%).

Phần B

Điều chế 6-bromoquinoxalin-2(1H)-on.

Dung dịch chứa natri hydroxit (337mg, 8,4mmol) trong H_2O (2,1ml) được thêm sản phẩm từ Phần A (423mg, 1,4mmol) và tiếp tục khuấy ở 65°C trong 1 giờ. Dung dịch nguội được pha loãng với H_2O (4ml) và natri bohydrua (31,9mg, 0,84mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Nước đá được thêm vào dung dịch này tiếp đó thêm nhỏ giọt HCl 6N cho đến khi có tính axit. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng H_2O, và làm khô

trong tủ chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (273mg, 86%).

Phần C

Điều chế 6-bromo-2-cloquinoxalin.

Bình chứa phospho oxyclorua (3,4ml, 36,5mmol) được thêm sản phẩm từ Phần B (255mg, 1,1mmol) và dung dịch này được đun nóng ở 60°C qua đêm. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót vào nước đá và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (239mg, 87%).

Phần D

Điều chế 6-bromo-N-(4-metoxybenzyl)quinoxalin-2-amin.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (2,8g, 11,5mmol) trong etanol (58ml) được thêm (4-metoxyphenyl)metanamin (7,5ml, 57,5mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 20% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,97g, 50%).

Phần E

Điều chế N-(4-metoxybenzyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) quinoxalin-2-amin.

Sản phẩm từ Phần D (500mg, 1,45mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (378mg, 66%).

Phần F

Điều chế 1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(2-(4-metoxybenzylamino)quinoxalin-6-yl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Sản phẩm từ Phần E (133mg, 0,34mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (125mg, 82%).

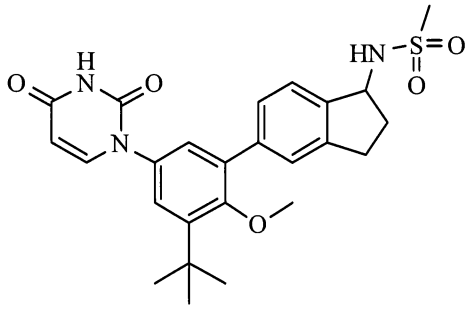
Phần G

Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)quinoxalin-2-yl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần F (87mg, 0,16mmol) trong CH_2Cl_2 (1,6ml) và H_2O (0,07ml) được thêm DDQ (40,4mg, 0,18mmol) và khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch này được lọc qua xelit và chất rắn sẫm màu được thu gom trên xelit được hòa tan trong 5ml CH_3OH. Dung dịch metanol được lọc, dung môi được loại bỏ trong chân không và chất trung gian thô được hòa tan trong pyridin (0,6ml). Metansulfonyl clorua (11ul, 0,14mmol) được thêm vào và dung dịch này được đun nóng ở 60°C qua đêm. Dung dịch nguội được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 2% $CH_3OH/CHCl_3$ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,7mg, 12%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,19-7,43 (m, 4 H) 5,83 (dd, J=7,91, 2,39 Hz, 1H) 3,32 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 1,46 (s, 9 H).

Ví dụ 99

Điều chế N-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.44).



Phần A

Điều chế 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol.

Huyền phù chứa 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (2,07g, 9,81mmol) trong etanol (49mL) được xử lý đột ngột bằng natri bohydrua (186mg, 4,90mmol). Sau vài phút, dung dịch này được gia nhiệt nhẹ và tất cả chất rắn được hòa tan. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được cô trong chân không để loại

bỏ etanol. Gôm thu được được cho phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x) và dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,05g, 98%) là dầu không màu, được kết tinh khi bơm dưới chân không cao qua đêm.

Phần B

Điều chế 1-azido-5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (1,01g, 4,73mmol) trong toluen (8,1mL) được xử lý bằng diphenyl phosphoroyl azit (1,23mL, 1,56g, 5,67mmol) tiếp đó làm lạnh đến 0°C. Dung dịch này được xử lý nhỏ giọt bằng DBU (855µL, 863mg, 5,67mmol) tiếp đó khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và được chiết bằng nước và dung dịch axit xitric 1M, và sau đó bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không tạo ra dầu màu nâu, được tinh chế bằng sắc ký nhanh, tách rửa với 5-50 % etyl axetat trong hexan. Các bước này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (889mg, 79%) là dầu màu vàng nhạt.

Phần C

Điều chế 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin.

Dung dịch -15°C chứa lithi nhôm hydrua 1M trong THF (0,84ml, 0,84mmol) trong THF (0,88ml) được thêm nhỏ giọt dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (200mg, 0,84mmol) và dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dung dịch này được làm nguội đến -10°C và THF:H_2O tỷ lệ 4:1 (0,5ml) được thêm nhỏ giọt vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, lọc qua xelit và nước lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (151mg, 85%).

Phần D

Điều chế N-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (150mg, 0,71mmol) trong pyridin (3,5ml) được thêm metansulfonyl clorua (61ul, 0,78mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được cô trong chân không và

sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 20% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (111mg, 54%).

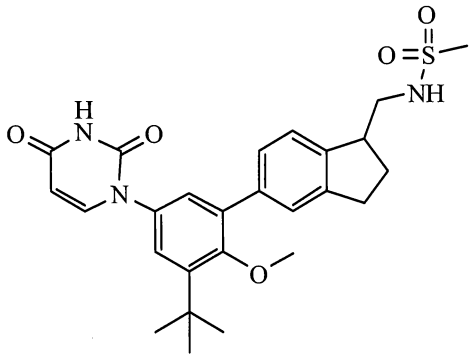
Phần E

Điều chế N-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần D (109mg, 0,38mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B và Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39mg, 60%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,39-7,48 (m, 3 H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,19-7,23 (m, 1 H) 5,63 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 4,86 (q, J=7,97 Hz, 1 H) 3,27 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 2,90-3,01 (m, 1 H) 2,71-2,90 (m, 1 H) 2,52-2,62 (m, 1 H) 1,85-1,98 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Ví dụ 100

Điều chế N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.17).



Phần A

Điều chế (E)-5-bromo-1-(metoxymetylene)-2,3-dihydro-1H-inden.

Huyền phù chứa (metoxymetyl)triphenylphosphonium clorua (39,7g, 116mmol) trong THF (210ml) ở -20°C được thêm nhỏ giọt kali t-butoxit 1M (95ml, 95mmol) và dung dịch này được khuấy ở -20°C trong 20 phút. Dung dịch này được thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (10,0g, 47,4mmol)

trong THF (230ml) và tiếp tục khuấy ở –20°C trong 30 phút sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch này được lọc qua xelit và nước lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel tách rửa với CH_2Cl_2/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10,56g, 93%).

Phần B

Điều chế 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbaldehyt.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (1,44g, 6,0mmol) trong CH_2Cl_2 (30ml) ở -78°C được thêm nhỏ giọt bo tribromua 1M trong CH_2Cl_2 (13,8ml, 13,8mmol) và tiếp tục khuấy ở -78°C trong 4 giờ. Dung dịch này được rót vào hỗn hợp natri bicacbonat bão hòa trong nước đá và khuấy mạnh. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x), phần chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô trong chân không để tạo rsản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 10% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (604mg, 45%).

Phần C

Điều chế 1-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-N-(4-metoxybenzyl)-methanamin.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần B (300mg, 1,3mmol) trong CH_3OH (18,5ml) được thêm 4-metoxybenzylamin (0,17ml, 1,3mmol) và decaboran (49mg, 0,4mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 3% $CH_3OH/CHCl_3$ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (264mg, 57%).

Phần D

Điều chế N-((5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)-N-(4-metoxy-benzyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần C (88mg, 0,25mmol) trong CH_2Cl_2 (1,0ml) được thêm trietylamin (39ul, 0,28mmol) và metansulfonyl clorua (22ul, 0,28mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (55mg, 51%).

Phần E

Điều chế N-(4-metoxybenzyl)-N-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần D (1,15g, 2,71mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (840mg, 66%).

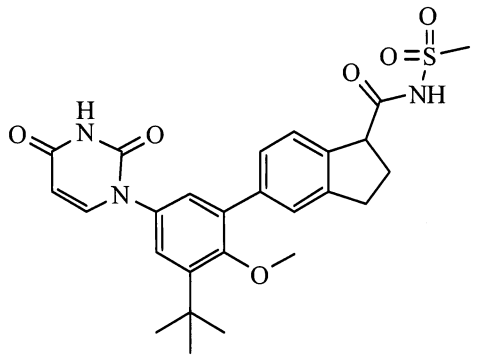
Phần F

Điều chế N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần E (840mg, 2,1mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần C và nguyên liệu được tách (1,28g, 2,07mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10ml) và axit trifloaxetic (10ml) được thêm vào từ từ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi được cô trong chân không và sản phẩm thô được tạo huyền phù trong 10% $NaHCO_3$, được chiết bằng CH_2Cl_2 (3x), phần chiết hữu cơ được thu gom làm khô (Na_2SO_4), và dung môi được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 2% $CH_3OH/CHCl_3$ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,84g, 81%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,29-7,59 (m, 3 H) 7,25 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,10-7,22 (m, 2 H) 5,63 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,26 (s, 2 H) 3,23-3,40 (m, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 2,71-3,09 (m, 2 H) 2,14-2,32 (m, 1 H) 1,75-1,95 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Ví dụ 101

Điều chế 5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-N-(metylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamit (hợp chất IB-L0-2.34).



Phần A

Điều chế axit 5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylic.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 100, Phần B (300mg, 1,3mmol) và 2-metyl-2-penten (8ml) trong tert-butanol (32ml) được thêm dung dịch chứa natri clorit (1,36g, 0,12mmol) trong H_2O (12ml) chứa natri dihydro phosphat (1,07g, 8,9mmol) và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được cô trong chân không và cặn được pha loãng với H_2O, được chiết bằng EtOAc (3x), phần chiết được thu gom, làm khô (Na_2SO_4), và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (180mg, 56%).

Phần B

Điều chế 5-bromo-N-(metylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamit.

Dung dịch chứa sản phẩm từ Phần A (100mg, 0,42mmol) trong CH_2Cl_2 (1,7ml) được thêm cacbonyldiimidazol (67,3mg, 0,42mmol) và phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Metansulfonamit (39,5mg, 0,42mmol) và DBU (62,5mg, 0,42mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch được pha loãng với CH_2Cl_2, rửa bằng HCl 1N, nước muối, làm khô (Na_2SO_4), cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tách rửa với 20% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (121mg, 92%).

Phần C

Điều chế N-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamit.

Sản phẩm từ Phần B (159mg, 0,5mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (144mg, 79%).

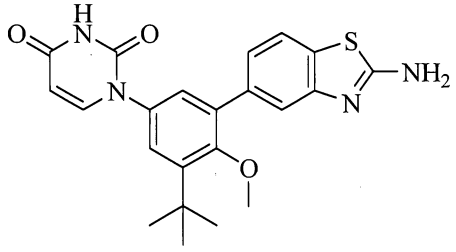
Phần D

Điều chế 5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-N-(metylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamit.

Sản phẩm từ Phần C (134mg, 0,34mmol) được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 72, Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14mg, 8%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (m, 1 H) 7,08-7,57 (m, 7 H) 5,80 (dd, J=7,91, 2,39 Hz, 1 H) 4,07 (dd, J=9,01, 6,07 Hz, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 2,91-3,22 (m, 1 H) 2,35-2,74 (m, 1 H) 1,44 (s, 9H) 1,17-1,34 (m, 1 H) 0,60-1,00 (m, 1 H).

Ví dụ 102

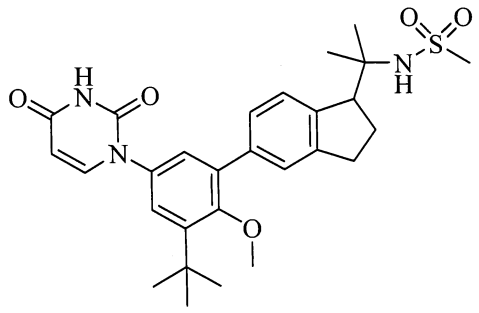
Điều chế 1-(3-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-5-tert-butyl-4-metoxy-phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.39).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các bước được mô tả trong quy trình điều chế Ví dụ 83, bằng cách thay 5-bromo[d]thiazol-2-amin cho 6-bromobenzo[d]thiazol-2-amin. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 8,40 (s, 2 H) 7,84 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 3 H) 5,64 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,27 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ví dụ 103

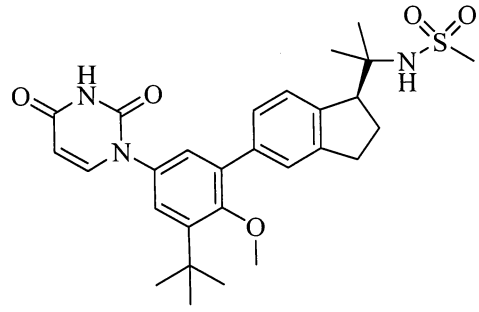
Điều chế N-(2-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propan-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.29).



Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 75, Phần D (20mg, 0,038mmol) trong benzen: MeOH tỷ lệ 1:1 (0,6ml) được thêm platin(IV) oxit (1mg). Hỗn hợp thu được được khuấy dưới H_2 1 atm ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó lọc qua xelit, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 3% MeOH trong $CHCl_3$ làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn (14mg, 70%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,61 (dd, J=8,64, 5,33 Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,75 - 2,98 (m, 2 H) 1,97 - 2,21 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,24 (d, J=8,46 Hz, 6 H).

Ví dụ 104

Điều chế (S)-N-(2-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propan-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.22).

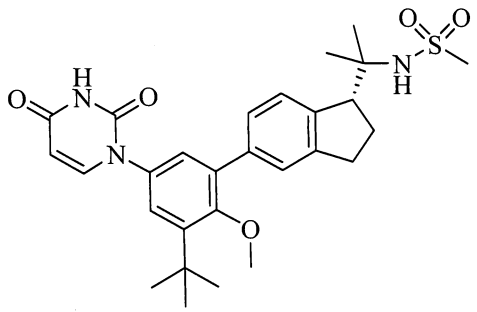


Sản phẩm từ Ví dụ 103 (10mg) được sắc ký bất đối xứng (cột Chiralpak AD-

H; tách rửa với 2-PrOH:hexan tỷ lệ 1:3 (0,1% TFA)). Tách thành phần rửa giải ban đầu tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,4mg). ^{1}H NMR nhận dạng sản phẩm từ Ví dụ 103.

Ví dụ 105

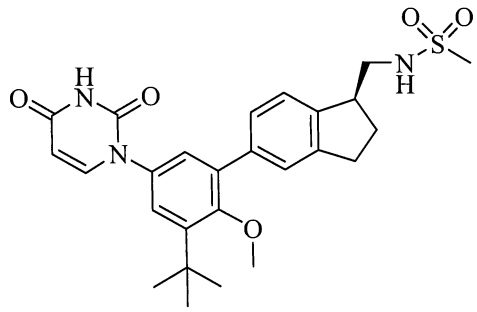
Điều chế (R)-N-(2-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propan-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.37).



Sản phẩm từ Ví dụ 103 (10mg) được sắc ký bất đối xứng (cột Chiralpak AD-H; tách rửa với 2-PrOH:hexan tỷ lệ 1:3 (0,1% TFA)). Tách thành phần rửa giải cuối cùng tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,2mg). ^{1}H NMR nhận dạng sản phẩm từ Ví dụ 103.

Ví dụ 106

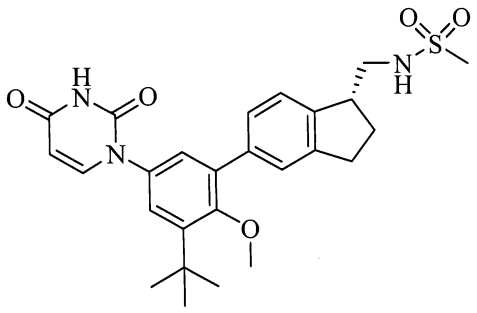
Điều chế (S)-N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.9).



Sản phẩm từ Ví dụ 100, Phần F (20mg) được sắc ký bất đối xứng (cột Chiralpak AD-H; tách rửa với 2-PrOH:hexan tỷ lệ 1:4 (0,1% TFA)). Tách thành phần rửa giải ban đầu tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,3mg). ^{1}H NMR nhận dạng sản phẩm từ Ví dụ A-100, Phần F.

Ví dụ 107

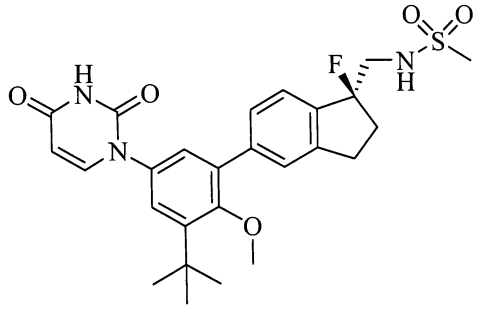
Điều chế (R)-N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.15).



Sản phẩm từ Ví dụ 100, Phần F (20mg) được sắc ký bất đối xứng (cột Chiralpak AD-H; tách rửa với 2-PrOH:hexan tỷ lệ 1:4 (0,1% TFA)). Tách thành phần rửa giải cuối cùng tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,7mg). ^{1}H NMR nhận dạng sản phẩm từ Ví dụ 100, Phần F.

Ví dụ 108

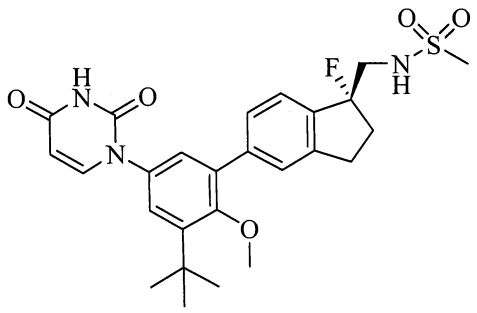
Điều chế (S)-N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.20).



Sản phẩm từ Ví dụ 91, Phần H được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 104 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR nhận dạng sản phẩm từ Ví dụ 91, Phần H.

Ví dụ 109

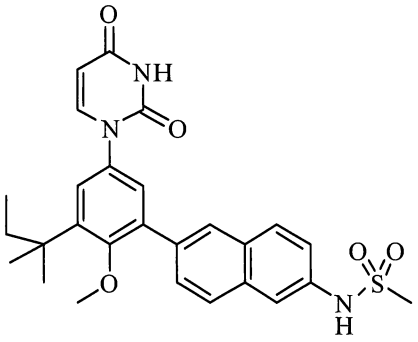
Điều chế (R)-N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.10).



Sản phẩm từ Ví dụ 91, Phần H được xử lý với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 104 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR nhận dạng sản phẩm từ Ví dụ 91, Phần H.

Ví dụ 110

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-tert-pentylphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.52).



Phần A

Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

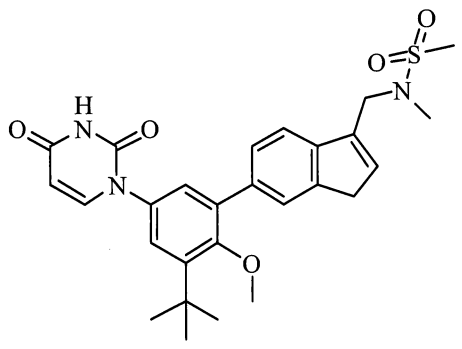
2-tert-Amylphenol (5,0g, 30mmol) được cho phản ứng theo quy trình từ Ví dụ C, Phần A, Phần B, và Phần C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu.(6,7g, 56% hiệu suất tổng cộng trong 3 bước).

Phần B

Điều chế N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-tert-pentylphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

Sản phẩm từ Phần A (100mg, 0,241mmol), sản phẩm từ Ví dụ 4A, Phần B (92mg, 0,266mmol), natri cacbonat (38,4mg, 0,362mmol) và phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (9,9mg, 0,012mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi toluen (4mL) và etanol (4mL), được sục bằng nitơ trong 10 phút, sau đó hỗn hợp được đun nóng đến 85°C trong 18 giờ. Sau đó, dung dịch này được thêm CH_2Cl_2 (20mL) tiếp đó thêm dung dịch HCl 1N (10mL), lớp hữu cơ được tách, 3-mercaptopropyl silicagel (100mg) và magie sulfat được thêm vào. Dung dịch này được cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (71mg, 58%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,41(s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (t, J=8,7Hz, 2H), 7,79 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,73(d, J=1,8Hz, 1H), 7,69(dd, J=8,8,1,6Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,8,2,2Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,6Hz, 1H), 5,65 (dd, J=8,1,1,6Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,73 (t, J=7,5Hz, 3H).

Ví dụ 111. Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.16).



Phần A. Điều chế N-metyl-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamit.

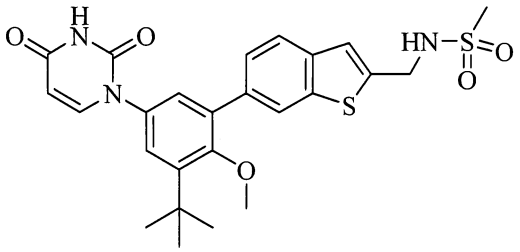
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 79, Phần E (210mg, 0,60mmol)

trong THF khan (5ml) được bổ sung dung dịch 1M chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (0,60ml, 0,60mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Iodometan (0,075ml, 1,20mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng gradien chứa etyl axetat/trong hexan (từ 10% đến 25%) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (125mg, 57%).

Phần B. Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfonamit.

Hỗn hợp chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ C (60,0mg, 0,15mmol), sản phẩm của Phần A (54,5mg, 0,15mmol), kali phosphat (66,9mg, 0,315mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 1,32mg, 4,5µmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,37mg, 1,5µmol) trong tetrahydrofuran (3,0ml) và nước (1,0ml) được thổi N_2 trong 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ và sau đó, được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel có nhóm chứa 3-mercaptopropyl, lọc qua xelit và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel pha đảo C-18 bằng cách sử dụng gradien dung môi chứa từ 10-100% axetonitril trong nước (0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (19mg, 24%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,65 (m, 2 H) 7,49 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 7,26 (m, 2,57 Hz, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 5,64 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ví dụ 112. Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[b]thiophen-2-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.40).



Phần A. Điều chế etyl 6-bromobenzo[b]thiophen-2-carboxylat.

Dung dịch chứa 4-bromo-2-flobenzaldehyt (1,02g, 4,83mmol) trong DMSO (4ml), được bổ sung etyl 2-mercaptoaxetat (0,58ml, 5,31mmol), tiếp đó là Et_3N (1,35ml, 9,65mmol), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp sẫm màu thu được được đổ vào nước (50ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch NaCl 10%, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn dạng sáp màu vàng nhạt (1,29g, 94%).

Phần B. Điều chế (6-bromobenzo[b]thiophen-2-yl)metanol.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần A (0,82g, 2,88mmol) trong Et_2O (20ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa lithi nhôm hydrua 1M trong Et_2O (3,16ml, 3,16mmol) vào và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C trong 1 giờ. Huyền phù này được xử lý bằng 0,3ml H_2O, 0,3ml dung dịch NaOH 15% trong nước, 0,7ml H_2O, khuấy trong 30 phút, lọc và cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,58g, 83%).

Phần C. Điều chế 6-bromo-2-(bromometyl)benzo[b]thiophen.

Hỗn hợp gồm sản phẩm thu được từ Phần B (85mg, 0,35mmol), N-bromosucxinimit (74mg, 0,413mmol) và triphenylphosphin (106mg, 0,403mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 50ml CH_2Cl_2, rửa bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ 10% và dung

dịch NaCl 10%, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc theo tỷ lệ 9:1 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (96mg, 89%).

Phần D. Điều chế N-(4-metoxybenzyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa (4-metoxyphenyl)metanamin (1,317g, 9,60mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) được bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (0,34ml, 4,36mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 50ml CH_2Cl_2 rửa bằng dung dịch H_3PO_4 1N, dung dịch NaCl 10%, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,84g, 89%).

Phần E. Điều chế N-((6-bromobenzo[b]thiophen-2-yl)metyl)-N-(4-metoxybenzyl)-metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần D (0,223g, 1,037mmol) trong EtOH (2ml) và dung dịch NaOH 1M (1,1ml, 1,1mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa sản phẩm thu được từ Phần C (0,317g, 1,037mmol) trong EtOH (4ml). Huyền phù thu được được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ và sau đó cô trong chân không tạo ra chất rắn nhão. Phần cặn được phân bố giữa 40ml nước và 40ml EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch H_3PO_4 1N, dung dịch $NaHCO_3$ 10%, dung dịch NaCl 10%, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,15g, 33%).

Phần F. Điều chế N-(4-metoxybenzyl)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm thu được từ Phần E (0,15g, 0,34mmol) được đưa vào các điều kiện được mô tả cho việc điều chế ở Ví dụ 72, Phần B tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,121g, 73%).

Phần G. Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[b]thiophen-2-yl)metyl)-N-(4-metoxybenzyl)metansulfonamit.

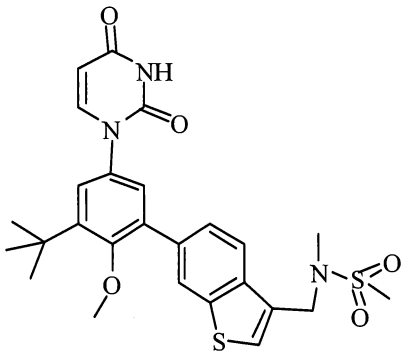
Sản phẩm thu được từ Phần F (24mg, 0,049mmol) được đưa vào các điều kiện

được mô tả ở phần điều chế của Ví dụ 72, Phần C tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (20mg, 65%).

Phần H. Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[b]thiophen-2-yl)metyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần G (14mg, 0,022mmol) trong CH_2Cl_2 (0,3ml) và TFA (0,3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa 10ml CH_2Cl_2 và 2ml dung dịch $NaHCO_3$ 10% trong nước và lớp hữu cơ được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng CH_2Cl_2:MeOH theo tỷ lệ 99:1 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (5mg, 44%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,82 - 7,97 (m, 3 H) 7,79 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,47 - 7,63 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,48 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ví dụ 113. Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[b]thiophen-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.21).



Phần A. Điều chế N-((6-bromobenzo[b]thiophen-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfonamit.

Hỗn hợp gồm sản phẩm thu được từ Ví dụ 76, Phần D (0,100g, 0,382mmol), N-metylmetan-sulfonamit (45,9mg, 0,421mmol) và kali cacbonat (0,127g, 0,918mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 11 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa dietylete và nước (3x), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở

đề mục dưới dạng chất rắn không màu dạng sáp (0,128g, định lượng).

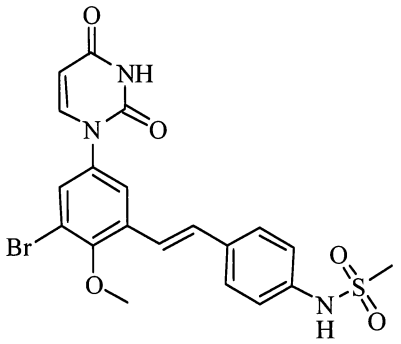
Phần B. Điều chế N-metyl-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo [b]thiophen-3-yl)metyl)metansulfonamit.

Sản phẩm thu được từ Phần A (0,128g, 0,382mmol) được đưa vào các điều kiện được mô tả cho việc điều chế ở Ví dụ 72, Phần B tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn tinh thể không màu (0,120g, 82%).

Phần C. Điều chế N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzo[b]thiophen-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfonamit.

Sản phẩm thu được từ Phần B (50,6mg, 0,133mmol) được đưa vào các điều kiện được mô tả ở Ví dụ 79, Phần F tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (61,5mg, 88%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (s, 1 H) 8,17 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,74 - 7,85 (m, 2 H) 7,63 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

Ví dụ 114. Điều chế (E)-N-(4-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.52).



Phần A. Điều chế 2-bromo-4,6-diiodophenol.

Bình đáy tròn dung tích 1l được nạp 2-bromophenol (8,65g, 50mmol) và metanol (100ml) tạo ra dung dịch không màu. Natri hydroxit (2,40g, 60,0mmol) được bổ sung vào và khuấy đến khi các viên hydroxit hòa tan. Dung dịch được làm lạnh trong bể nước đá và natri iodua (5,6g, 37,4mmol) được thêm vào tiếp đó là bổ sung từng giọt dung dịch natri hypoclorit (17ml, 27,5mmol) tạo ra dung dịch màu nâu/đỏ

trong suốt và cuối cùng kết tủa chất rắn đặc màu trắng. Việc bổ sung natri iodua và tẩy trắng được lặp lại 3 lần tạo ra hỗn hợp màu cam được khuấy trong 2 giờ, được xử lý bằng dung dịch chứa natri thiosulfat trong nước (20g trong 100ml), khuấy trong 15 phút và xử lý từng giọt bằng dung dịch HCl đậm đặc đến độ pH không đổi = 1. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút và lọc để thu gom chất rắn màu trắng được rửa lặp đi lặp lại bằng nước và sấy khô đến khối lượng không đổi (14,7g, 69%).

Phần B. Điều chế 1-bromo-3,5-diiodo-2-metoxybenzen.

Bình đáy tròn dung tích 500ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần A (14,7g, 34,6mmol), iodometan (2,70ml, 43,3mmol), và natri hydroxit (2,101ml, 39,8mmol) trong axeton (96ml) tạo ra dung dịch màu nâu vàng. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ và cô. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được tái kết tinh từ hexan nóng tạo ra chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc (12,3g, 81%).

Phần C. Điều chế 1-(3-bromo-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

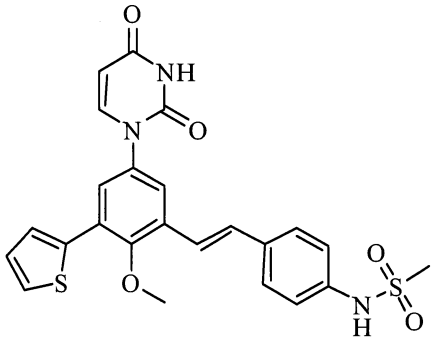
Bình đáy tròn dung tích 250ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần B (8,09g, 18,44mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (2,273g, 20,28mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (0,823g, 3,69mmol), đồng (I) iodua (0,351g, 1,844mmol) và kali phosphat (8,22g, 38,7mmol) trong DMSO (70ml). Hỗn hợp này được gắn kín, phun nitơ trong 15 phút và gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M, nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel tạo chức với 3-mercaptopropyl (Aldrich catalog #538086), lọc qua xelit và làm bay hơi tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (3,92g, 50%).

Phần D. Điều chế (E)-N-(4-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Bình đáy tròn dung tích 100ml được bổ sung sản phẩm thu được từ Phần C (846mg, 2,0mmol), sản phẩm thu được từ Ví dụ 41B, Phần B (482mg, 2,000mmol), kali phosphat (892mg, 4,20mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-

phosphaadamant (PA-Ph) (CAS 97739-46-3) (17,54mg, 0,060mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (18,31mg, 0,020mmol) trong THF (12,0ml) và nước (4,0ml). Bình này được gắn kín và hỗn hợp này được phun nitơ trong 5 phút và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được nghiền bằng một lượng tối thiểu metanol/CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (595mg, 60%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,03 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 5,69 (dd, J=7,72, 1,50 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,35 (m, 2 H) 7,61 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,69 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 490,492 (M-H)+.

Ví dụ 115. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(thiophen-2-yl)styryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.48).

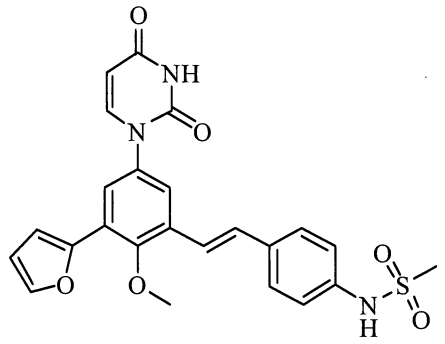


Ống vi sóng dung tích 5ml được nạp sản phẩm thu được từ Ví dụ 114, Phần D (40mg, 0,081mmol), axit thiophen-2-ylboronic (10,40mg, 0,081mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (2,65mg, 4,06μmol) và kali phosphat (34,5mg, 0,162mmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Bình này được gắn kín và hỗn hợp này được phun nitơ trong 5 phút và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc qua xelit và làm bay hơi.

Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký pha đảo tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, 50%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

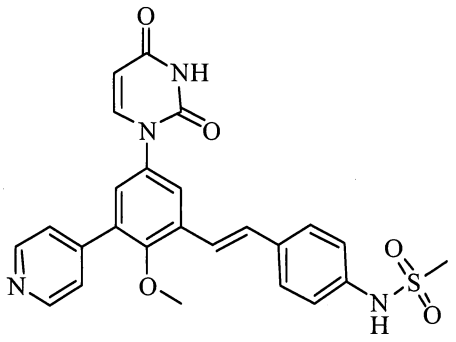
ppm 3,03 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 5,70 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J=5,43, 4,05 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,35 (s, 2 H) 7,63 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 2 H) 7,83 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 11,49 (d, J=2,21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 496 (M+H)+.

Ví dụ 116. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.46).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 115 bằng cách thế axit furan-2-ylboronic cho axit thiophen-2-ylboronic tạo ra chất rắn màu trắng (22mg, 56%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,03 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J=3,31, 1,84 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 7,63 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,82 (m, J=7,72 Hz, 2 H) 9,88 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 497 (M+NH4)+.

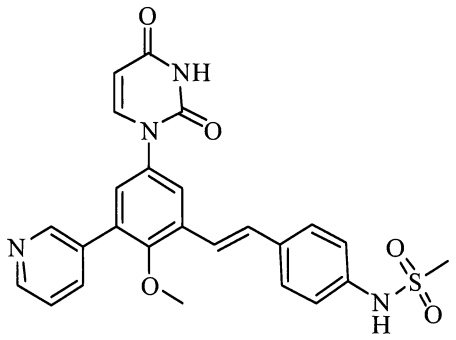
Ví dụ 117. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(pyridin-4-yl)styryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.55).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 115 bằng cách

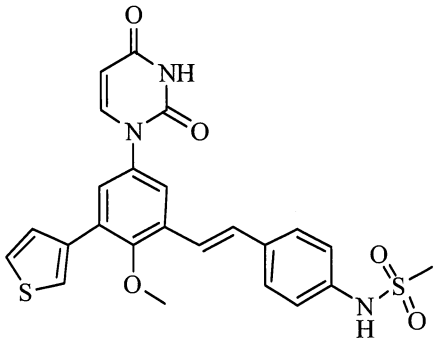
thay 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin cho axit thiophen-2-ylboronic tạo ra chất rắn màu trắng (15mg, 38%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,03 (s, 3 H) 3,49 (s, 3 H) 5,72 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=4,41 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,80 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 7,85 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,77 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 9,90 (s, 1 H) 11,51 (d, J=2,21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 491 (M+H)+.

Ví dụ 118. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(pyridin-3- yl)styryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.53).



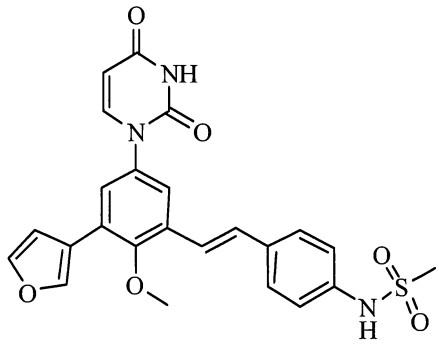
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 115 bằng cách thay 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin cho axit thiophen-2-ylboronic tạo ra chất rắn màu trắng (19mg, 48%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,02 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 5,71 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=2,94 Hz, 2 H) 7,47 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,63 (m, 3 H) 7,85 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,68 (dd, J=4,80 Hz, 1,47 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 11,50 (d, J=2,21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 491 (M+H)+.

Ví dụ 119. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(thiophen-3-yl)styryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.47).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 115 bằng cách thay axit thiophen-3-ylboronic cho axit thiophen-2-ylboronic tạo ra chất rắn màu trắng (19mg, 38%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,02 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 5,69 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,36 (s, 2 H) 7,55 (m, 2 H) 7,61 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,67 (dd, J=5,15, 2,94 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=2,57, 0,96 Hz, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 494 (M-H)+.

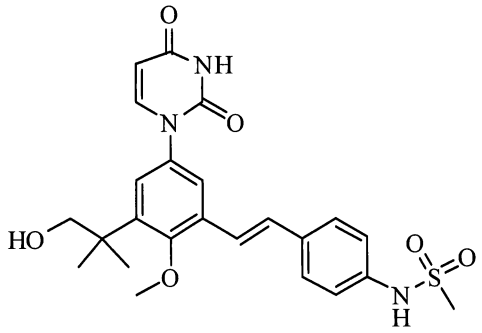
Ví dụ 120. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-3-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.50).



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình của Ví dụ 115 bằng cách thay axit furan-3-ylboronic cho axit thiophen-2-ylboronic tạo ra chất rắn màu trắng (14mg, 29%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,02 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 5,69 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J=2,57, 0,90 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,34 (s, 2 H) 7,61 (m, 3 H) 7,74 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,80 (m, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H)

11,49 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 478 (M-H)+.

Ví dụ 121. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.45).



Phần A. Điều chế axit 2-(2-hydroxy-3,5-diiodophenyl)axetic.

Bình đáy tròn dung tích 250ml được nạp axit 2-(2-hydroxyphenyl)axetic (Aldrich, 3,04g, 20mmol) trong axetonitril (50ml) tạo ra dung dịch không màu. N-iodosucximit (9,00g, 40,0mmol) được bổ sung từng phần trong 15 phút tạo ra dung dịch trong suốt màu đỏ/màu nâu được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất rắn thu được được nghiền trong 75ml nước và lọc để thu gom chất rắn màu cam được sấy khô trong chân không. Chất rắn thô được tái kết tinh từ toluen tạo ra bột màu cam nhạt (6,0g, 74%).

Phần B. Điều chế metyl 2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)axetat.

Bình đáy tròn dung tích 250ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần A (6g, 14,85mmol), kali cacbonat (6,16g, 44,6mmol), và dimetyl sulfat (4,12g, 32,7mmol) trong axeton (49,5ml) tạo ra huyền phù màu nâu. Huyền phù thu được được gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ, làm nguội, cô và phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp EtOAc được rửa bằng nước muối, sấy khô (Na_2SO_4) và cô dầu màu nâu được sắc ký trên cột 40g silica rửa giải bằng hexan/EtOAc theo tỷ lệ 3:1 tạo ra dầu màu vàng (6,0g, 94%).

Phần C. Điều chế metyl 2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropanoat.

Bình đáy tròn dung tích 100ml trong môi trường nitơ được nạp sản phẩm thu

được từ Phần B (1,728g, 4mmol) trong THF khan (20ml) và HMPA (2ml) tạo ra dung dịch không màu. Metyl iodua (1,251ml, 20,00mmol) được bổ sung vào và dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ -40°C. Kali t-butoxit (12,00ml, 12,00mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40 đến -20°C trong 30 phút và dập tắt bằng dung dịch HCl 1M đến độ pH = 1. Hỗn hợp này được chiết 3 X 40ml bằng EtOAc. Dịch chiết được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Sản phẩm thô được sắc ký nhanh trên cột 40g silica Isco rửa giải bằng hexan/EtOAc theo tỷ lệ 9:1 tạo ra sản phẩm được bis-metyl hóa dưới dạng dầu màu vàng (1,63g, 89%).

Phần D. Điều chế axit 2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropanoic.

Huyền phù chứa sản phẩm thu được từ Phần C (2,63g, 5,72mmol) trong MeOH (40ml) và THF (40ml) được xử lý bằng dung dịch natri hydroxit 4M (28ml, 112mmol) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 48 giờ. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi và dung dịch chứa nước còn lại được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M tạo ra chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô tạo ra axit carboxylic mong muốn (2,46g, 96%).

Phần E. Điều chế 2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropan-1-ol.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần D (1,00g, 2,242mmol) trong THF (40ml) được xử lý từng giọt bằng phức hợp boran THF 1,0M (20ml, 20mmol) và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng metanol (20ml), hồi lưu trong 30 phút và cô. Cặn thu được được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan/EtOAc (4:1) tạo ra sản phẩm mong muốn (810mg, 84%).

Phần F. Điều chế tert-butyl(2-(3,5-diiodo-2-metoxyphenyl)-2-metylpropoxy)-dimetylsilan.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần E (432mg, 1,000mmol) trong DMF (5ml) được xử lý bằng tert-butyldimetylclorosilan (301mg, 2,000mmol), và imidazol (204mg, 3,00mmol) và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch HCl 1M và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri

bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan/EtOAc (9:1) tạo ra sản phẩm mong muốn (522mg, 96%).

Phần G. Điều chế 1-(3-(1-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropan-2-yl)-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Bình đáy tròn dung tích 50ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần F (520mg, 0,952mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (117mg, 1,047mmol), N-(2-xyanophenyl)picolinamit (42,5mg, 0,190mmol), đồng (I) iodua (18,13mg, 0,095mmol) và kali phosphat (424mg, 1,999mmol) trong DMSO (5ml). Bình này được gắn kín, phun nitơ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch HCl 1M và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan/EtOAc (3:2) tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn (285mg, 65%).

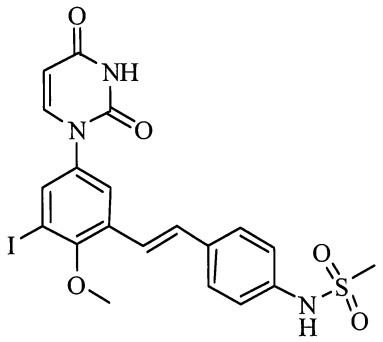
Phần H. Điều chế (E)-N-(4-(3-(1-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropan-2-yl)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Ống vi sóng dung tích 5ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần G (53mg, 0,1mmol), sản phẩm thu được từ Ví dụ 41B, Phần B (24mg, 0,1mmol), kali phosphat (44,0mg, 0,2mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,87mg, 3,0µmol) và tris(dibenzylidenaxeton)paladi(0) (0,9mg, 1µmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Ống này được gắn kín và hỗn hợp này được phun nitơ trong 5 phút và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch HCl 1M và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan/EtOAc (1:1) tạo ra chất rắn (50mg, 83%).

Phần I. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần H (120mg, 0,20mmol) trong THF (5,0ml) được xử lý bằng dung dịch TBAF 1M (0,800ml, 0,800mmol) trong THF và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa (3 X nước muối), làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silicagel rửa giải bằng dung dịch metanol 4% trong CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn (85mg, 88%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 3,01 (s, 3 H) 3,62 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,67 (t, J=5,33 Hz, 1 H) 5,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,21 (m, 5 H) 7,62 (m, 3 H) 7,72 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,85 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 503 (M+NH4)+.

Ví dụ 122. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-iodo-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.51).



Phần A. Điều chế 1,3,5-triiodo-2-metoxybenzen.

Bình cao áp dung tích 250ml được nạp 2,4,6-triiodophenol (5g, 10,60mmol) trong MTBE (60ml) tạo ra dung dịch màu vàng. Dung dịch được làm lạnh trong bể đá và dung dịch trimetylsilyldiazometan 2M (7,95ml, 15,90mmol) được bổ sung từng giọt nhanh tiếp đó là bổ sung từng giọt metanol vào (6ml) tạo ra sự sục khí từ từ. Bình này được gắn kín và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch NaCl bão hòa. EtOAc được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô tạo ra chất rắn màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (4,8g, 94%).

Phần B. Điều chế 1-(3,5-diiodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

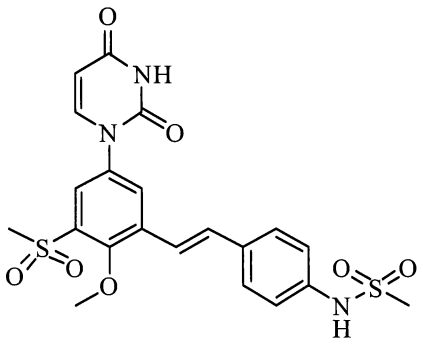
Bình đáy tròn dung tích 100ml trong môi trường N_2 được nạp sản phẩm thu

được từ Phần A (3,5g, 7,2mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (0,97g, 8,64mmol), và kali phosphat triaxit (3,2g, 15,0mmol) trong DMSO (50ml) tạo ra huyền phù không màu. N-(2-xyanophenyl)picolinamit (320mg, 1,44mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được phun N_2 trong 5 phút. Đồng (I) iodua (137mg, 0,72mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được phun lần nữa trong 10 phút, để trong môi trường N_2 và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và được phân bố giữa EtOAc và nước, điều chỉnh độ pH= 1 bằng dung dịch HCl. Lớp nước được chiết 2 lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), xử lý bằng silica tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Chất rắn thu được được nghiền trong hexan/EtOAc theo tỷ lệ 2:1 tạo ra bột màu trắng nhờ (2,2g, 62%).

Phần C. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-iodo-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Trong ống vi sóng dung tích 5ml, trộn sản phẩm thu được từ Phần B (141mg, 0,30mmol), sản phẩm thu được từ Ví dụ 41B, Phần B (72,3mg, 0,300mmol), phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua CH_2Cl_2 (12,25mg, 0,015mmol) và kali phosphat (70,0mg, 0,330mmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Hỗn hợp này được phun nitơ trong 5 phút và được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel tạo chức với 3-mercaptopropyl, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silica rửa giải bằng dung dịch chứa 5% metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn (47mg, 29%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,02 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 5,67 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,28 (m, 4 H) 7,60 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,76 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 538 (M-H)+.

Ví dụ 123. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(metylsulfonyl)styryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.49).



Phần A. Điều chế 4-nitrobenzen-2-diazo-1-oxit.

Bình đáy tròn dung tích 250ml được nạp 2-amino-4-nitrophenol (6,165g, 40,0mmol) trong dung dịch axit tetrafloboric 48% (15ml). Natri nitrit (2,76g, 40,0mmol) trong nước (6ml) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng axit tetrafloboric và nước. Chất rắn được tạo huyền phù trong axeton (50ml), lọc và làm khô tạo ra chất rắn (3,31g, 50%).

Phần B. Điều chế 2-(metylthio)-4-nitrophenol.

Cốc có mỏ dung tích 1l được nạp sản phẩm thu được từ Phần A (2,70g, 16,35mmol) trong nước đá (250g) tạo ra huyền phù màu nâu. Đồng (0,520g, 8,18mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ dung từ từ dung dịch natri thiometoxit (2,292g, 32,7mmol) trong nước (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M tạo ra chất rắn được thu gom bằng cách lọc và sấy khô (2,53g, 84%).

Phần C. Điều chế 2-(metylsulfonyl)-4-nitrophenol.

Bình đáy tròn dung tích 250ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần B (1,111g, 6,00mmol) trong MeOH (20ml) tạo ra huyền phù màu nâu. Oxon (7,746g, 12,60mmol) trong nước (20ml) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 1 giờ và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silicagel rửa giải bằng dung dịch chứa

từ 1% đến 5% metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn (0,472g, 36%).

Phần D. Điều chế 2-iodo-6-(metylsulfonyl)-4-nitrophenol.

Bình đáy tròn dung tích 50ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần C (470mg, 2,164mmol) trong MeOH (10ml) và nước (2,5ml). Iot monoclorua (0,130ml, 2,60mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0ml) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, đổ vào nước (200ml) và khuấy trong 10 phút. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô (636mg, 86%).

Phần E. Điều chế 1-iodo-2-metoxy-3-(metylsulfonyl)-5-nitrobenzen.

Bình cao áp dung tích 50ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần D (630mg, 1,836mmol) trong MTBE (6ml) tạo ra dung dịch màu vàng. Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể đá và dung dịch trimetylsilyl-diazometan 2M (1,377ml, 2,75mmol) được bổ sung vào với sự chảy nhỏ giọt nhanh tiếp đó là bổ sung từng giọt dung dịch MeOH (0,4ml) tạo ra sự sủi bọt khí từ từ. Bình này được gắn kín và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (655mg, 100%).

Phần F. Điều chế 3-iodo-4-metoxy-5-(metylsulfonyl)anilin.

Bình đáy tròn dung tích 250ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần E (0,650g, 1,820mmol), amoni clorua (0,146g, 2,73mmol), và sắt (0,508g, 9,10mmol) trong THF/MeOH/nước (50ml, 2/2/1). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội, và lọc. Nước lọc được làm bay hơi và phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra chất rắn (590mg, 99%).

Phần G. Điều chế (E)-N-(3-iodo-4-metoxy-5-(metylsulfonyl)phenylcarbamoyl)-3-metoxyacrylamit.

Bình đáy tròn dung tích 100ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần F (500mg, 1,528mmol) trong DMF (15,0ml). Dung dịch này được làm lạnh trong môi trường nitơ đến nhiệt độ -20°C và (E)-3-metoxyacryloyl isoxyanat (15,28ml, 6,11mmol; được điều chế như được mô tả bởi Santana, L.; et al. J. Heterocyclic Chem.

1999, 36, 293-295) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 15 phút, sau đó đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước (3 x 50ml), nước muối (3 x 50ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được nghiền bằng etyl axetat/hexan tạo ra chất rắn (425mg, 61%).

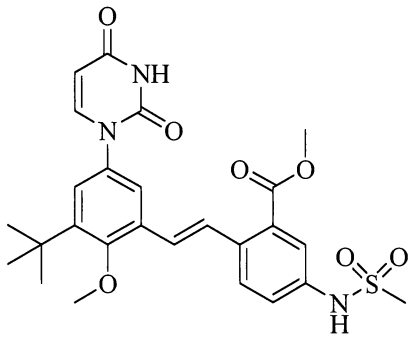
Phần H. Điều chế 1-(3-iodo-4-metoxy-5-(metylsulfonyl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Bình đáy tròn dung tích 100ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần G (420mg, 0,925mmol) trong etanol (10ml) tạo ra huyền phù. Dung dịch axit sulfuric đậm đặc (1ml, 18,76mmol) trong nước (10ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước (50ml) và khuấy trong 10 phút. chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô tạo ra chất rắn màu trắng (325mg, 83%).

Phần I. Điều chế (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-3-(metylsulfonyl)styryl)phenyl)metansulfonamit.

Bình vi sóng dung tích 5ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần H (63,3mg, 0,15mmol), sản phẩm thu được từ Ví dụ 41B, Phần B (36,2mg, 0,150mmol), kali phosphat (66,9mg, 0,315mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1,315mg, 4,50µmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,374mg, 1,500µmol) trong THF (3,0ml) và nước (1,0ml). Bình này được gắn kín và hỗn hợp này được phun nitơ trong 5 phút và được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Nước lọc được xử lý bằng silicagel có chức 3-mercaprpropyl, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được nghiền bằng metanol/ CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn (62mg, 84%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,03 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 5,72 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,26 (m, 3 H) 7,45 (m, 1 H) 7,65 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,77 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 11,52 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 509 (M+NH4)+.

Ví dụ 124. Điều chế (E)-metyl 2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-5-(metylsulfonamido)benzoat (hợp chất IB-L1-1.7).



Phần A. Điều chế metyl 2-((dietoxyphosphoryl)metyl)-5-nitrobenzoat.

Dung dịch chứa metyl 2-metyl-5-nitrobenzoat (0,40g, 2,05mmol) trong CCl_4 (20ml) được bổ sung N-bromosucxinimit (365mg, 2,05mmol) và 2,2'-azobisisobutyronitril (34mg, 0,21mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa EtOAc (50ml) và H_2O (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan theo tỷ lệ 1:3 làm dung môi rửa giải tạo ra bromua dưới dạng dầu (345mg, 61%). Dầu này được để trong trietylphosphit (5ml) và được gia nhiệt kết hợp với việc khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 5% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải. Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra ở dạng dầu (313mg, 75%).

Phần B. Điều chế (E)-metyl 2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-5-nitrobenzoat.

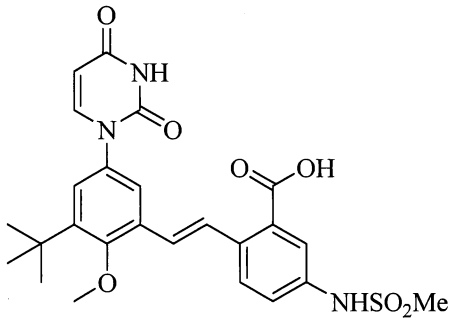
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần A (360mg, 1,09mmol) và sản phẩm thu được từ Ví dụ 41A, Phần D (329mg, 1,09mmol) trong CH_2Cl_2 khan (10ml) được bổ sung kali tert-butoxit (305mg, 2,72mmol) vào. Dung dịch màu đỏ sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó đổ vào dung dịch HCl 1N trong nước (10ml). Hỗn hợp thu được được chiết bằng CH_2Cl_2 (10ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không tạo ra chất rắn. Dung dịch chứa chất rắn

trong thionyl clorua (2,3ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 30 phút, thionyl clorua được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được khuấy trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 và MeOH theo tỷ lệ 2:1 (3ml) trong 30 phút và làm bay hơi đến khô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (350mg, 69%).

Phần C. Điều chế (E)-metyl 2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-5-(metylsulfonamido)benzoat.

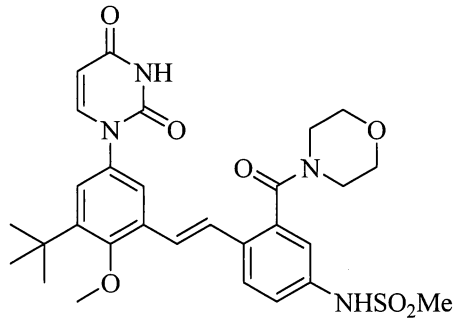
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần B (465mg, 0,97mmol) trong hỗn hợp gồm THF:MeOH:H_2O theo tỷ lệ 2:2:1 (10ml) được bổ sung bột sắt vào (271mg, 4,85mmol), và amoni clorua (78mg, 1,46mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 45 phút, lọc qua xelit và cô đến khô trong chân không. Phần cặn được hoá hợp với metansulfonyl clorua (0,16ml, 2,0mmol) và trietylamin (0,392ml, 4,85mmol) trong CH_2Cl_2 khan (10ml) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch HCl 1N (20ml) và CH_2Cl_2 (20ml), và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (270mg, 53%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,42 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 7,90 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,66 - 7,79 (m, 3 H) 7,52 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,14 - 7,26 (m, 2 H) 5,65 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 125. Điều chế axit (E)-2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-5-(metylsulfonamido)benzoic (hợp chất IB-L1-1.4).



Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 124 (55mg, 0,104mmol) trong THF (1ml) và dung dịch NaOH 1N trong nước (1ml) được khuấy trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch HCl 1N trong nước được bổ sung vào đến độ pH =3, và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2 x 2ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (53mg, 99%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (br s, 1 H) 11,40 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 7,72 - 7,91 (m, 3 H) 7,68 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 5,64 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 126. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.23).



Phần A. Điều chế (E)-2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-5-(metylsulfonamido)benzoyl clorua.

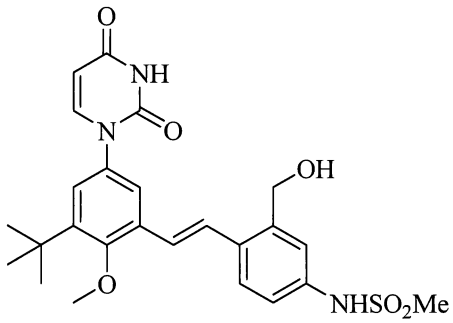
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 125 (257mg, 0,50mmol) trong

thionyl clorua (1,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 40 phút và sau đó cô và sấy khô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (0,27 g).

Phần B. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần A (24mg, 0,045mmol) trong CH_2Cl_2 khan (1ml) được bổ sung morpholin vào (0,02ml, 0,226mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2giờ, và sau đó được phân bố giữa dung dịch nước HCl 1N (5ml) và EtOAc (2 x 5ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 4% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19mg, 71%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,41 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 7,85 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,99 - 7,34 (m, 5 H) 5,65 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,56 - 3,71 (m, 4 H) 3,40 - 3,51 (m, 2 H) 3,11 - 3,22 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

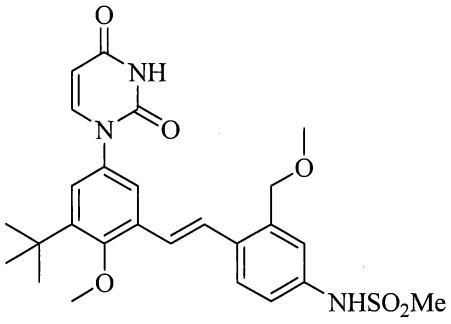
Ví dụ 127. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-(hydroxymetyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.10).



Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 126, Phần A (375mg, 0,705mmol) trong THF khan (5ml) ở nhiệt độ 0°C trong khí N_2 được bổ sung từng giọt dung dịch lithi tert-butoxy nhôm hydrua 1M vào (1,8ml, 1,8mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch nước HCl 1N (10ml) và EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô bằng Na_2SO_4,

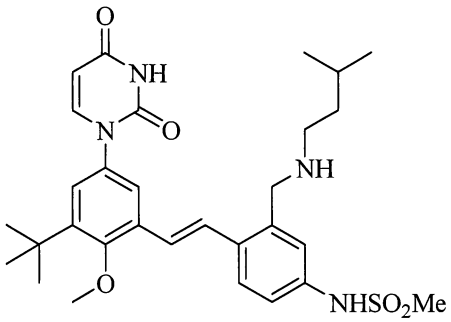
lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (220mg, 63%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,41 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 7,73 (t, J=8,27 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,20 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 5,65 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 5,28 (t, J=5,52 Hz, 1 H) 4,65 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 128. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-(metoxymetyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.13).



Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 127 (32mg, 0,064mmol) trong CH_2Cl_2 khan (1ml) được bổ sung thionyl clorua vào (23µL, 0,32mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5ml) và CH_2Cl_2 (5ml) và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (1ml), và dung dịch chứa 25% NaOMe trong MeOH (58µL, 0,254mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch nước HCl 1N (10ml) và EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dung dung dịch chứa 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15mg, 46%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,43 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 7,62 - 7,87 (m, 3 H) 7,12 - 7,39 (m, 5 H) 5,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 129. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-((isopentylamino)metyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.31).



Phần A. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-formylphenyl)metansulfonamit.

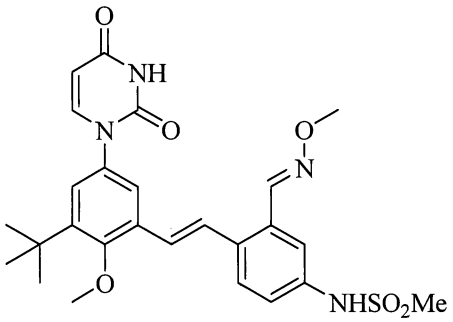
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 127 (0,60g, 1,20mmol) trong DMA khan (15ml) được bổ sung axit 2-iodoxybenzoic vào (336mg, 1,20mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và tiếp đó được phân bố giữa EtOAc (20ml) và H_2O (2x 20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 2% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (395mg, 66%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,43 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 8,06 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 2 H) 7,69 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 1,39 (s, 9 H).

Phần B. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-((isopentylamino)metyl)phenyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần A (50mg, 0,10mmol) và 3-metylbutan-1-amin (12µL, 0,10mmol) trong THF (3ml) khan được bổ sung natri triaxetoxybohydrua vào (32mg, 0,15mmol) và AcOH (9µl, 0,15mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và tiếp đó được phân bố giữa H_2O (10ml) và EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô bằng

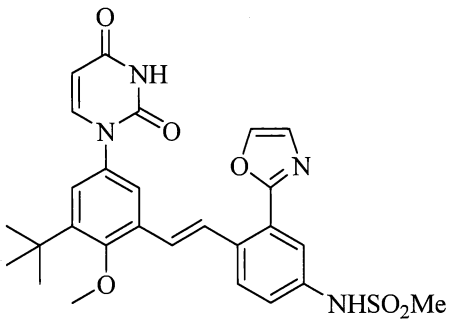
Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (37mg, 65%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 8,80 - 8,87 (m, 1 H) 7,88 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 7,37 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 3 H) 5,67 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 4,30 - 4,38 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 2,95 - 3,04 (m, 2 H) 1,49 - 1,67 (m, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 0,86 (d, J=6,25 Hz, 6 H).

Ví dụ 130. Điều chế N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-((E)-(metoxyimino)metyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.19).



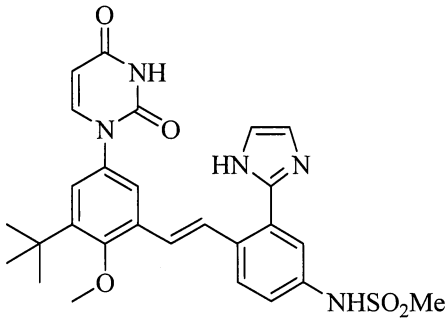
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 129, Phần A (35mg, 0,070mmol) trong EtOH (2ml) được bổ sung O-metoxylamin hydroclorua (29mg, 0,35mmol) và natri bicacbonat (30mg, 0,35mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước HCl 1N (1ml) vào hỗn hợp nêu trên tạo ra chất kết tủa không màu mà chất này được lọc và sấy khô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (24mg, 64%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,43 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 7,79 - 7,85 (m, 2 H) 7,76 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 7,32 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 131. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-(oxazol-2-yl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.26).



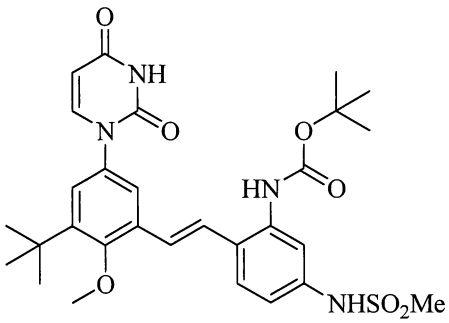
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 126, Phần A (80mg, 0,15mmol) trong tetrametylen sulfon (1,5ml) được bổ sung 1H-1,2,3-triazol (10µL, 0,17mmol) và kali cacbonat (73mg, 0,53mmol) vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong 35 phút ở nhiệt độ 130°C trong bình phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch nước HCl 1N (10ml) và EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (37mg, 46%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 8,29 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=0,74 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 2 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 132. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-3-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.16).



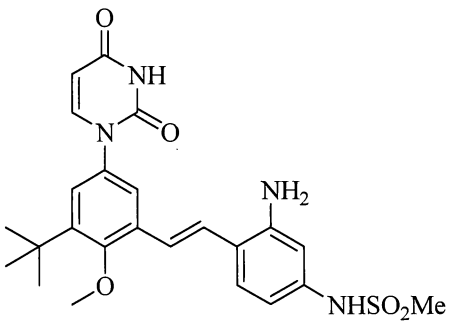
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 129, Phần A (50mg, 0,10mmol) trong EtOH (2ml) được bổ sung glyoxal (57uL, 0,50mmol) và dung dịch nước NH_4OH đậm đặc (70uL, 0,50mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước HCl 1N đến độ pH = 7 vào hỗn hợp này và hỗn hợp tạo thành được phân bố giữa H_2O (10ml) và EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 5% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27mg, 50%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1 H) 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 7,89 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,38 (t, J=2,21 Hz, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,06 - 7,21 (m, 3 H) 5,63 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 1,37 (s, 9 H).

Ví dụ 133. Điều chế (E)-tert-butyl 2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-5-(metylsulfonamido)phenylcarbamat (hợp chất IB-L1-1.32).



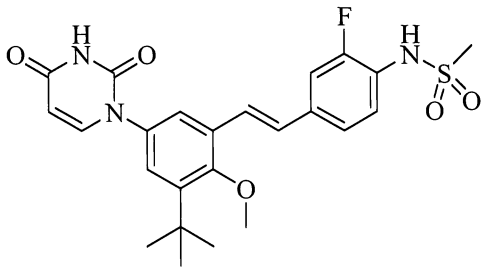
Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 125 (75mg, 0,146mmol) trong tert-butanol (4ml) được bổ sung diphenylphosphoryl azit (47µL, 0,219mmol) và trietylamin (31µL, 0,219mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được phân bố giữa H_2O (10ml) và EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 3% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16mg, 19%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 7,75 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,10 - 7,33 (m, 4 H) 7,04 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 5,66 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 134. Điều chế (E)-N-(3-amino-4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.28).



Quy trình được mô tả cho việc điều chế ở Ví dụ 133 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 5% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải (6mg, 9%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,44 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 7,77 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=15,81 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 6,56 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,44 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 5,66 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 1,37 (s, 9 H).

Ví dụ 135. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-2-flophenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.5).



Phần A. Điều chế (3-flo-4-nitrophenyl)metanol.

Dung dịch chứa axit 3-flo-4-nitrobenzoic (2,0g, 10,8mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung từng giọt phức hợp $BH_3 \cdot Me_2S$ vào (2,215ml, 22,15mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 18 giờ. Bổ sung đá (50g), tiếp đó là dung dịch nước HCl 1N (100ml) vào hỗn hợp đã được làm nguội và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (200ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,79g, 97%).

Phần B. Điều chế 4-(bromometyl)-2-flo-1-nitrobenzen.

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Phần A (1,79g, 10,46mmol), N-bromosucxinimit (2,234g, 12,55mmol) và triphenylphosphin (3,29g, 12,55mmol) trong CH_2Cl_2 (100ml) và THF (50ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa H_2O (200ml) và EtOAc (400ml), và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng

phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc:hexan theo tỷ lệ 1:1 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,14g, 47%).

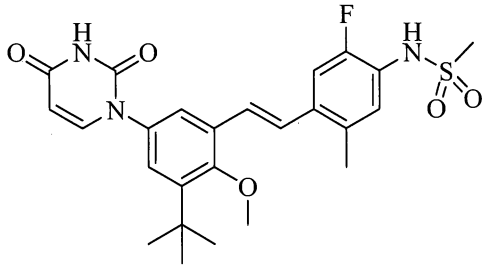
Phần C. Điều chế dietyl 3-flo-4-nitrobenzylphosphonat.

Sản phẩm thu được từ Phần B (1,25g, 5,34mmol) được đưa vào các điều kiện được mô tả ở Ví dụ 34, Phần B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,75g, 48%).

Phần D. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-2-flophenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm thu được từ Phần C (0,193g, 0,662mmol) được đưa vào các điều kiện được mô tả ở Ví dụ 41A, Phần E, Phần F, và Phần G để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (15mg, 5%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,43(s,1H), 9,67(s,1H), 7,76 (d,J=8,1Hz,1H), 7,62 (m,2H), 7,41(m,2H), 7,38 (m,1H), 7,23 (m,2H), 5,66 (dd,J=8,0,2,0Hz,1H), 3,80(s,3H), 3,05(s,3H), 1,38(s,9H).

Ví dụ 136. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-2-flo-5-metylphenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.15).



Phần A. Điều chế N-(4-bromo-2-flo-5-metylphenyl)metansulfonamit.

Dung dịch chứa 4-bromo-2-flo-5-metylanilin (2,04g, 10,0mmol) trong CH_2Cl_2 khan (20ml) và pyridin (3,23ml, 40,0mmol) được bổ sung metansulfonyl clorua (0,86ml, 11,0mmol) vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, nước muối và tiếp đó làm khô bằng Na_2SO_4. Chất làm khô được lọc và nước lọc được cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (2,80g, 99%).

Phần B. Điều chế N-(4-etynyl-2-flo-5-metylphenyl)metansulfonamit.

Hỗn hợp gồm sản phẩm thu được từ Phần A (3,0g, 10,63mmol), triphenylphosphin (0,279g, 1,06mmol), trimetylsilylaxetat (6,0ml, 42,5mmol) và paladi(II) axetat (0,12g, 0,53mmol) trong trietylamin (30ml) và toluen (15ml) trong môi trường N_2 được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng gradien dung môi từ 10% đến 35% EtOAc trong hexan tạo dầu (3,0g, 94%). Dung dịch chứa dầu này (3,0g, 10,0mmol) trong MeOH (50ml) được bổ sung dung dịch nước NaOH 1M vào (21ml, 21,0mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước HCl 1M, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Chất làm khô được lọc và nước lọc được cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (2,3g, định lượng)

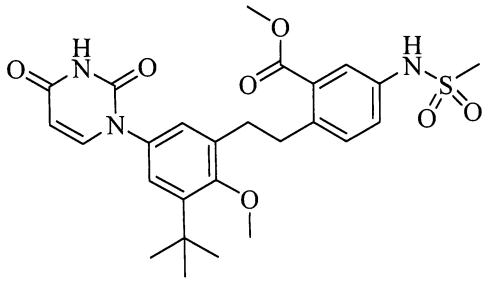
Phần C. Điều chế axit (E)-5-flo-2-metyl-4-(metylsulfonamido)styrylboronic.

Sản phẩm thu được từ Phần B (0,20g, 0,88mmol) được đưa vào các điều kiện được mô tả cho việc điều chế ở Ví dụ 41B, Phần B tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (42mg, 17%).

Phần D. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)-2-flo-5-metylphenyl)metansulfonamit.

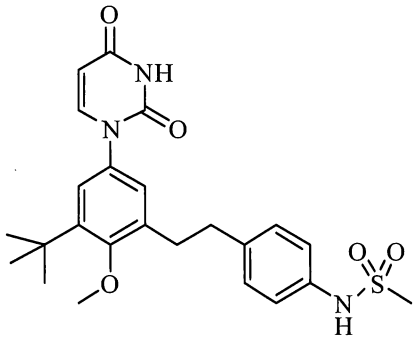
Sản phẩm thu được từ Phần C (40mg, 0,15mmol) được đưa vào các điều kiện được mô tả cho việc điều chế ở Ví dụ 41B, Phần I tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (51mg, 83%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,42 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 7,66 (d, J=11,77 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 3 H) 5,65 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ví dụ 137. Điều chế metyl 2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenetyl)-5-(metylsulfonamido)benzoat (hợp chất IB-L5-2-1.1).



Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ Ví dụ 124(40mg, 0,076mmol) trong MeOH (2ml) và THF (2ml) được bổ sung Pd/C 10% vào (20mg) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng ở áp suất 1atm H_2 trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và cô trong chân không tạo ra chất rắn (27,5mg, 68%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,20 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,14 (dd, J=10,30, 5,88 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 1,34 (s, 9 H).

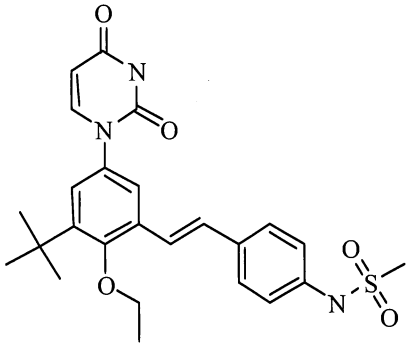
Ví dụ 138. Điều chế N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenetyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L5-2-1.2).



Sản phẩm thu được từ Ví dụ 41B, Phần M (200mg, 0,426mmol) được hòa tan trong MeOH (10ml) tiếp đó bổ sung paladi trên cacbon hoạt tính 10% (50mg). Hỗn hợp thu được được hút chân không và bầu khí hydro được nối vào, tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được lọc qua xelit và nước lọc cô trong chân không đến dầu mà dầu này được hòa tan trong etanol (4ml), tiếp đó dung dịch natri hydroxit nước 1N (3,8ml, 3,8mmol) được bổ sung vào và dung dịch

này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, etanol được loại bỏ trong chân không và dung dịch nước axit clohydric (4ml) được bổ sung vào để axit hóa hỗn hợp này, tiếp đó chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Dịch chiết hữu cơ được thu gom, làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch chứa 5% MeOH trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (82mg, 41%). ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 5,64 (d, J=7,7Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,88 (br s, 4H), 1,35 (s, 9H).

Ví dụ 139. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-etoxystyryl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.30).



Phần A. Điều chế 2-tert-butyl-4-iodophenol.

Bình đáy tròn dung tích 250ml được nạp 2-tert-butylphenol (3,76g, 25mmol) trong MeOH (50,0ml) tạo ra dung dịch không màu. Natri hydroxit (1,200g, 30,0mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy đến khi hydroxit hòa tan hết. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và xử lý bằng natri iodua (1,75g, 11,6mmol), tiếp theo bổ sung từng giọt dung dịch chứa 10% natri hypoclorit (7,2ml, 11,6mmol). Việc bổ sung natri iodua, tiếp theo là natri hypoclorit được lặp lại hai lần và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch chứa 10% trọng lượng/trọng lượng natri thiosulfat, khuấy trong 30 phút và xử lý bằng từng giọt dung dịch HCl đậm đặc đến độ pH không đổi = 1. Hỗn hợp này được chiết bằng 3X EtOAc. Dịch chiết được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Dầu thô được sắc ký nhanh trên cột silica Isco 80g rửa giải bằng hexan đến > 4:1 hexan/EtOAc tạo ra dầu màu vàng (5,2g, 75%).

Phần B. Điều chế 2-bromo-6-tert-butyl-4-iodophenol.

Bình đáy tròn dung tích 250ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần A (4,8g, 17,38mmol) và 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin (2,61g, 9,13mmol) trong cloform (87ml) tạo ra dung dịch màu cam. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ trong dung dịch màu đen được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Dầu đen này được sắc ký nhanh trên cột silica Isco 120g rửa giải bằng hexan tạo ra chất rắn màu hơi hồng (4,84g, 78%).

Phần C. Điều chế 1-bromo-3-tert-butyl-2-etoxy-5-iodobenzen.

Bình đáy tròn dung tích 50ml được nạp sản phẩm thu được từ Phần B (888mg, 2,5mmol), etyl iodua (409mg, 2,63mmol), và kali cacbonat (415mg, 3,00mmol) trong axeton (12ml) tạo ra huyền phù mày xanh lá cây. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm nguội và cô. Phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dầu màu đỏ. Dầu này được sắc ký nhanh trên cột silica Isco 40g rửa giải bằng hexan tạo ra dầu trong (820mg, 86%).

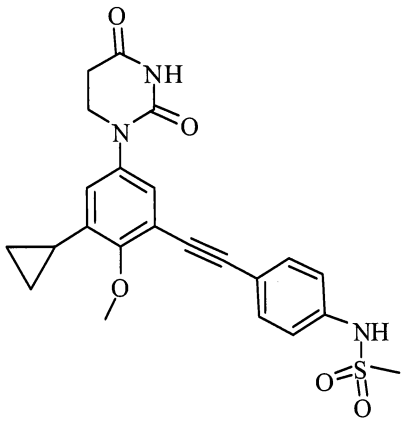
Phần D. Điều chế 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-etoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Bình vi sóng dung tích 20ml được sục nitơ được nạp sản phẩm thu được từ Phần C (0,4g, 1,044mmol), 1H-Pyrimidin-2,4-dion (0,140g, 1,253mmol), và kali phosphat triaxit (0,465g, 2,193mmol) trong DMSO (5ml) tạo ra huyền phù không màu. N-(2-xyanophenyl)picolinamit (0,047g, 0,209mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được phun nitơ trong 10 phút. Đồng(I) iodua (0,020g, 0,104mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được phun một lần nữa trong 10 phút, để trong môi trường nitơ và gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và được phân bố giữa EtOAc và nước để điều chỉnh độ pH = 1 bằng HCl. Lớp nước được chiết 2 lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), khuấy bằng silica tạo chức với 3-mercaptopropyl trong 1 giờ, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silica Isco 12g rửa giải bằng 2% MeOH trong CH_2Cl_2 tạo ra bột màu trắng (266mg, 69%).

Phần E. Điều chế (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-etoxystyryl)phenyl)metansulfonamit.

Hỗn hợp gồm sản phẩm thu được từ Phần D (55,1mg, 0,15mmol), sản phẩm thu được từ Ví dụ 41B, Phần B (36,2mg, 0,150mmol), kali phosphat triaxit (63,7mg, 0,300mmol) và 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (4,89mg, 7,50µmol) trong THF (3ml) nước (1ml) được phun nitơ trong 10 phút và sau đó gắn kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng dung dịch HCl 1M, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, dung dịch NaCl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4) và xử lý đồng thời bằng mercaptopropyl silicagel, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch MeOH 2% trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (40mg, 55%) m.p. 265-266°C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,42 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H) 7,76 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,55 - 7,66 (m, 3 H) 7,17 - 7,27 (m, 5 H) 5,65 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 3,89 (q, J=6,74 Hz, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 1,45 (t, J=6,99 Hz, 3 H) 1,39 (s, 9 H).

Ví dụ 140, Điều chế N-(4-((3-xyclopropyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.23).



Phần A. Điều chế 3-bromo-2-metoxy-5-nitrobenzaldehyt.

Chai cao áp có cỡ thích hợp được nạp 3-bromo-2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyt có sẵn trên thị trường (2,46gm, 10,00mmol), iodometan (6,23ml, 100mmol), bạc oxit (2,317g, 10,00mmol) và axetonitril (50ml). Chai này được gắn kín và gia nhiệt kết hợp với việc khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và

nước lọc được cô để tạo ra cặn rắn được nghiền bằng hexan, thu gom bằng cách lọc và làm khô. Chất rắn thu gom được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel (hexan-etylaxetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2g, 46%).

Phần B. Điều chế 3-xyclopropyl-2-metoxy-5-nitrobenzaldehyt.

Sản phẩm thu được từ Phần A (0,65gm, 2,50mmol) được hóa hợp với axit xyclopropyl boronic (0,279g, 3,25mmol), kali phosphat (1,85g, 8,75mmol), trixyclohexylphosphin teterafloborat (0,092gm, 0,250mmol), paladi (II) axetat (0,028gm, 0,125mmol) và toluen-nước, theo tỷ lệ 20:1 thể tích/thể tích (12ml) trong ống vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được sục nitơ trong 5 phút, tiếp đó gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong bình phản ứng vi sóng trong 20 phút. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và cô trong chân không tạo ra cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silicagel (hexan-etylaxetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,47g, 85%).

Phần C. Điều chế 1-xyclopropyl-3-etynyl-2-metoxy-5-nitrobenzen.

Sản phẩm thu được từ Phần B (0,20g, 0,904mmol) được cho phản ứng với hợp chất 1-diazo-2-oxopropyl phosphonat (0,182g, 0,949mmol), được điều chế bằng phương pháp của Ohira, Syn. Comm. 19 (3&4) 561-564 (1989), như được mô tả ở Ví dụ 44, Phần G. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (etylaxetat-hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt kết tinh khi để yên (0,155g, 79%).

Phần D. Điều chế N-(4-((3-xyclopropyl-2-metoxy-5-nitrophenyl)etynyl)phenyl) metansulfonamit.

Sản phẩm thu được từ Phần C (0,155g, 0,712mmol) được nạp vào bình đáy tròn cùng với N-(4-iodophenyl)metansulfonamit (0,212gm, 0,712mmol), được điều chế như ở Ví dụ 43, Phần F bằng cách thế 4-iodoanilin cho 4-iodo-3-metylanilin. Bổ sung đồng (I) iodua (10,31mg, 0,054mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (0,034g, 0,048mmol), trietylamin (0,496ml, 3,56mmol) và axetonitril khan (14ml) vào hỗn hợp này. Bình ngưng tụ hồi lưu được nối kèm và hỗn hợp này được sục nitơ trong 5 phút và sau đó gia nhiệt trong môi trường nitơ trong bể dầu ở nhiệt độ 80°C trong 1

giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký trên cột silicagel rửa giải bằng etylaxetat-hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (0,1887g, 68,6%).

Phần E. Điều chế N-(4-((5-amino-3-xyclopropyl-2-metoxyphenyl)etynyl)phenyl) metansulfonamit.

Sản phẩm thu được từ Phần D (0,184gm, 0,475mmol) được hóa hợp với sắt (0,133gm, 2,38mmol) và amoni clorua (0,050gm, 0,932mmol) trong bình đáy tròn. Bổ sung etanol (1ml), tetrahydrofuran (THF) (2ml) và nước (2ml) vào bình này và hỗn hợp thu được được gia nhiệt kết hợp với việc khuấy mạnh trong môi trường nitơ đến nhiệt độ 80°C trong bể dầu trong tổng cộng 4,5 giờ. Khi hoàn thành việc gia nhiệt hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm cát và xelit. Đệm lọc được rửa bằng THF và nước lọc thu gom được được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa nước và diclometan. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó làm khô ($MgSO_4$) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel rửa giải bằng etylaxetat-hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu hổ phách (0,1098g, 65%).

Phần F. Điều chế N-(4-((3-xyclopropyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)phenyl)metansulfonamit.

Sản phẩm thu được từ Phần E (0,1098g, 0,308mmol) được cho phản ứng với axit acrylic (1,27ml, 18,48mmol) như được mô tả ở Ví dụ 43 Phần E. Sản phẩm thô trong axit acrylic được xử lý bằng ure (0,094g, 1,558mmol) và axit axetic băng (1,3ml), tiếp đó gia nhiệt trong nitơ đến nhiệt độ 120°C trong bể dầu trong 11 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và pha loãng bằng nước. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc trong chân không, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (0,0877g, 63%). Tinh chế bằng phép sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng etylaxetat-hexan tiếp đó là diclometan-metanol tạo ra nguyên liệu phân tích. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,26 (dd, J=5,52, 2,94 Hz, 3 H) 6,84 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 2,68 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,16 (s, 1 H) 0,94 – 1,03 (m, 2 H) 0,63 – 0,74 (m, 2 H).

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng phần mô tả nêu trên:

(E)-N'-(1-(3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-yl) etyliden)metansulfonohydrazit (hợp chất IA-L0-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,26 (s, 3 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,80 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,87 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 10,12 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3,5-diflo-2'-metoxy biphenyl-4-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IA-L0-1.3). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,80 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 7,26 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,34 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-flo-2'-metoxy biphenyl-4-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IA-L0-1.4). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,80 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,45 (m, 2 H) 7,94 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 11,32 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2',4-dimetoxy-biphenyl-3-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IA-L0-1.5). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 7,12 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,22 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H) 11,05 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,3-diflo-2'-metoxy biphenyl-4-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IA-L0-1.6). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,41 Hz, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,71 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,35 (m, 2 H) 7,74 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H) 11,44 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-3-yl) metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IA-L0-1.7). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H)

3,80 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 7,73 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 11,11 (s, 1 H).

(Z)-N'-(1-(3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-3-yl) etyliden)metansulfonohydrazit (hợp chất IA-L0-1.8). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,26 (s, 3 H) 2,70 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,80 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,79 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 10,11 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H).

N-(3-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) oxazol-5-yl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L0-1.9)

1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(5-(3-nitrophenyl)oxazol-2-yl)phenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L0-1.10)

1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(5-(4-nitrophenyl)oxazol-2-yl)phenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L0-1.11)

N-(3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-yl) metansulfonamit (hợp chất IB-L0-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,43 (s, 9H) 3,07 (s, 3H) 3,32 (s, 3H) 5,82 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 6,79 (s, 1H) 7,14 (d, J=2,94 Hz, 1H) 7,21 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,28 (d, 2H) 7,35 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,54 (d, J=8,46 Hz, 2H) 8,31 (s, 1H).

(E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-flo-2'-metoxy biphenyl-4-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-1.3). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,42 (s, 1 H) 11,33 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,78 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,39 - 7,59 (m, 2 H) 7,35 (s, 2 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 3,20 - 3,44 (m, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

N-(2-(3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-yl) etyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-1.4). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,43 (s, 9H) 2,86-2,99 (m, 2H) 2,91 (s, 3H) 3,31 (s, 3H) 3,38-3,51 (m, 2H) 5,80 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 7,12 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,21 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,26-7,32 (m, 1H) 7,35 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,52 (d, J=8,09 Hz, 2H) 7,78 (d, J=7,72 Hz, 1H) 8,15 (s,

1H).

(E)-N'-(1-(3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxy biphenyl-4-yl)etyliden)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-1.5). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,40 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 7,88 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 7,78 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 7,29 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 5,64 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 3,27 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

(E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2',4-dimetoxy biphenyl-3-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-1.6). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,38 (s, 1 H) 11,05 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 7,41 - 7,66 (m, 1 H) 7,00 - 7,37 (m, 3 H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

N-(3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-1.7). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9H) 2,50 (s, 3H) 3,26 (s, 3H) 5,63 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1H) 7,23 (d, 2H) 7,38-7,63 (m, 5H) 7,76 (d, J=8,09 Hz, 1H) 8,95 (s, 1H) 10,46 (s, 1H) 11,39 (d, J=2,21 Hz, 1H).

N'-(3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxybiphenyl cacbonyl) metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-1.8). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 (s, 9H) 3,03 (s, 3H) 3,26 (s, 3H) 5,65 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H) 7,27-7,36 (m, 2H) 7,73 (dd, J=28,31, 8,09 Hz, 4H) 8,01 (d, J=8,09 Hz, 2H) 9,65 (s, 1H) 10,82 (s, 1H) 11,41 (s, 1H).

(E)-N'-(1-(3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxy biphenyl-3-yl)etyliden)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-1.9). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 11,40 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H) 7,82 - 7,99 (m, 1 H) 7,62 - 7,82 (m, 2 H) 7,35 - 7,71 (m, 2 H) 7,30 (s, 2 H) 5,64 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

(E)-N'-((3'-tert-butyl-5'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2'-metoxy biphenyl-3-yl)metylen)metansulfonohydrazit (hợp chất IB-L0-1.10). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,44 (s, 9H) 3,19 (s, 3H) 3,31 (s, 3H) 5,44 (s, 1H) 5,82 (d, J=7,72

Hz, 1H) 7,17 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,24 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,36 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,48 (t, J=7,72 Hz, 1H) 7,63 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,70 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,80 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 8,32 (s, 1H).

N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L0-2.10) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,56 (s, 6 H) 3,83 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 7,38 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H)

N-((6-(3-tert-butyl-2-clo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)benzo [b]thiophen-3-yl)metyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.35). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 2,95 (s, 3 H) 4,44 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 5,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,46 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,62 (t, J=6,07 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,01 (m, 2 H) 11,46 (s, 1 H).

1-(3-tert-butyl-5-(2-clobenzo[d]thiazol-6-yl)-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.38). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 3,24 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,34 (s, 2 H) 7,73 (dd, J=8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 11,42 (d, J=1,84 Hz, 1 H)

N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)quinolin-6-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.48).

1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IB-L0-2.50).

N,N'-(6,6'-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-1,3-phenylen) bis(naphtalen-6,2-diyl))dimetansulfonamit (hợp chất IB-L0-2.76). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,08 (s, 6 H) 3,13 (s, 3 H) 5,72 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 2 H) 7,59 (s, 2 H) 7,79 (m, 4 H) 7,96 (m, 5 H) 8,14 (s, 2 H) 10,05 (s, 2 H) 11,48 (s, 1 H).

(E)-N-(4-(1-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) prop-1-en-2-yl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.6). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,14 (s, 3 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 9,78 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

(Z)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl) metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.10). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 7,23 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 6,92 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,54 - 6,67 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,57 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 2,60 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 1,34 (s, 9 H).

(E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl) phenyl)-N-(metylsulfonyl)acetamit (hợp chất IA-L1-1.11). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1 H) 7,77 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 3 H) 7,25 (d, J=16,55 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,74 - 3,85 (m, 5 H) 3,54 (s, 3 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,94 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

(E)-1-(3-(4-aminostyryl)-5-tert-butyl-4-metoxyphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L1-1.13). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,77 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 5,34 (s, 1 H) 6,57 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,07 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,17 (s, 2 H) 7,30 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

(Z)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxystyryl)phenyl) metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.20). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,71 (t, J=6,7Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,79 (t, J=6,6Hz, 2H), 7,13 (d, J=16,5Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,4Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,25 (d, J=16,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,6Hz, 2H), 9,80(bs, 1H), 10,30 (s, 1H).

N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-1-flovinyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.21). (hỗn hợp raxemic (1:1) của hợp chất IA-L1-1.4 và IA-L1-1.5).

(E)-1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(4-nitrostyryl)phenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L1-1.22).

1-{3-tert-butyl-5-[(Z)-2-clo-2-(4-nitro-phenyl)-vinyl]-4-metoxy-phenyl}-dihydro-pyrimidin-2,4-dion (hợp chất IA-L1-1.23).

1-{3-tert-butyl-4-metoxy-5-[(E)-2-(4-nitro-phenyl)-propenyl]-phenyl}-dihydro-pyrimidin-2,4-dion (hợp chất IA-L1-1.24).

1-{3-tert-Butyl-5-[(E)-2-(4-nitro-phenyl)-vinyl]-phenyl}-dihydro-pyrimidin-2,4-dion (hợp chất IA-L1-1.25). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 2,70 - 2,77 (m, 2 H) 3,84 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,49 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 8,25 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,40 (s, 1 H)

N-(4-{(E)-2-[3-tert-Butyl-5-(dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-3-metoxy-phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IA-L1-1.27).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 10,33 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 7,64 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,26 (s, 2 H) 7,12 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 6,85 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,37 (s, 9 H)

N-(4-{(E)-2-[3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-3-formyl-phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.6).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 2 H) 7,97 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H) 11,43 (d, J=2,21 Hz, 1 H)

N-[4-{(E)-2-[3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-3-(hydroxyimino-metyl)-phenyl]-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.8). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 3,03 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=15,81 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 3 H) 8,64 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 11,42 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 11,50 (s, 1 H).

2-{(E)-2-[3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-

phenyl]-vinyl}-5-metansulfonylamino-N-(2-metoxy-etyl)-benzamit (hợp chất IB-L1-1.9).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ 1,38 (s, 9 H) 3,05 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,24 (s, 2 H) 7,28 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,49 (t, J=5,15 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H).

Etyl este của axit 2-{(E)-2-[3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-5-metansulfonylamino-benzoic (hợp chất IB-L1-1.11). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 3,05 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,33 (q, J=7,23 Hz, 2 H) 5,65 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,46 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,71 - 7,81 (m, 2 H) 7,90 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,42 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

N-(4-{(E)-2-[3-tert-Butyl-2-clo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-vinyl}-phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.12). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 3,02 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,22 (m, 3 H) 7,41 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,78 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 11,47 (s, 1 H).

2-{(E)-2-[3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-5-metansulfonylamino-N,N-dimetyl-benzamit (hợp chất IB-L1-1.14). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,76 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 5,64 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=16,55 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 (dd, J=8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 11,39 - 11,43 (m, 1 H).

2-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-5-metansulfonylamino-N-metyl-benzamit (hợp chất IB-L1-1.17). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 2,77 (d, J=4,41 Hz, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 5,64 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 7,16 - 7,33 (m, 5 H) 7,43 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,37 (q, J=4,41 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 11,40 (d, J=1.84 Hz, 1 H).

2-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-N-(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-5-metansulfonylamino-N-metyl-benzamit (hợp chất IB-L1-1.18). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,17 - 2,47 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,15 - 3,31 (m, 2 H) 3,36 - 3,51 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 5,37 (dt, J=17,74, 8,96 Hz, 1 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=16,18 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 3 H) 7,50 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,38 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

N-(4-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(5-clo-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.20). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,31 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,53 - 6,71 (m, 2 H) 5,56 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 1,35 (s, 9 H)

2-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-5-metansulfonylamino-benzamit (hợp chất IB-L1-1.21). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,18 - 7,34 (m, 5 H) 7,43 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H).

N-(3-(azetidin-1-cacbonyl)-4-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.22). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,18 - 7,34 (m, 5 H) 7,43 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H).

2-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-5-metansulfonylamino-N-(2-metoxy-etyl)-N-metyl-benzamit (hợp chất IB-L1-1.24). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H) 2,81 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,29 (t, J=5,33 Hz, 1 H) 3,39 (t, J=4,96 Hz, 1 H) 3,62 (t, J=4,78 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 5,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 6,96 - 7,07 (m, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,23 - 7,38 (m, 3 H) 7,49 (dd, J=16,55, 2,57 Hz, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 1

H).

N-(4-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-3-isopropoxymetyl-phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.25). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (d, J=5,88 Hz, 6 H) 1,38 (s, 9 H) 3,01 (s, 3 H) 3,69 (dt, J=12,13, 6,07 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 4,59 (s, 2 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,13 - 7,29 (m, 4 H) 7,32 - 7,40 (m, 1 H) 7,59 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 9,86 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

N-[4-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-3-(pyrolidin-1-cacbonyl)-phenyl]-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.27). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 1,73 - 1,89 (m, 4 H) 3,03 - 3,12 (m, 5 H) 3,51 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 5,64 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,08 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,19 - 7,31 (m, 3 H) 7,46 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 11,41 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

N-[4-{(E)-2-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-3-(3-hydroxy-azetidin-1-ylmetyl)-phenyl]-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.29). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 2,78 - 2,85 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,50 - 3,58 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,19 (td, J=12,41, 6,07 Hz, 1 H) 5,29 (d, J=6,25 Hz, 1 H) 5,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,20 (t, J=2,21 Hz, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,63 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H).

N-(4-{(E)-2-[3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-3-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.33). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H) 1,72 - 1,95 (m, 4 H) 2,84 (s, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,86 - 4,23 (m, 2 H) 5,63 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=15,63 Hz, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,47 (d, J=16,11 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,61 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=6,35 Hz, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H).

N-(4-{(Z)-2-[3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-phenyl]-vinyl}-phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IB-L1-1.34 ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-D6) δ ppm 11,31 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,53 - 6,71 (m, 2 H) 5,56 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 1,35 (s, 9 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)etynyl)phenyl)-metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,24 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,39 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,08 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)etynyl)-3-metyl-phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 2,44 (s, 3 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,39 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H)

1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(phenyletynyl)phenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L2-1.4). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 3 H) 7,55 - 7,63 (m, 2 H) 10,37 (s, 1 H).

N-(3-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.7). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,23 - 7,35 (m, 3 H) 7,35 - 7,46 (m, 3 H) 9,94 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.8). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,77 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,25 (dd, J=5,52, 2,94 Hz, 3 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 10,09 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-metylphenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.10). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,35 (s, 9 H) 2,32 (s, 3 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 3,78 (t,

J=6,62 Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,26 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,32 - 7,44 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-3-etylphenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.11). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 - 1,28 (m, 3 H) 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,81 (q, J=7,72 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 7,10 (dd, J=8,27, 2,02 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-3-flophenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.12). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 6,98 - 7,20 (m, 2 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,61 (t, J=8,27 Hz, 1 H) 10,37 (s, 2 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-flophenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.13). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,42 - 7,61 (m, 3 H) 9,89 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-3-clophenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.14). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,21 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J=4,60, 2,39 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-clophenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.15). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,29 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)

etynyl)-3-metoxyphenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.16). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,63 - 2,76 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,77 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 6,79 - 6,89 (m, 1 H) 6,91 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-(triflometoxy)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.17). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,29 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,52 - 7,69 (m, 3 H) 10,06 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.19). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,72 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,78 (s, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,29 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,57 - 7,73 (m, 1 H) 7,80 - 7,94 (m, 2 H) 9,62 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-flo-5-metylphenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.20). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,45 (s, 3 H) 2,71 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=11,03 Hz, 1 H) 9,80 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-3-clo-2-flophenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.21).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 7,31 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.22). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=10,66 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H)

N-(6-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-5-metylpyridin-3-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-1.24). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

N-(5-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)etynyl)-pyridin-2-yl)metansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat (hợp chất IA-L2-1.26). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,01 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)- naphtalen-1-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L2-2.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,72 (m, 2 H) 7,87 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-3-metylphenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,46 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J=8,27, 2,02 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-3-clophenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.2) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,12 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 11,42 (d, J=1,84 Hz, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-flo-5-metylphenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.3). ^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,45 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 7,48 (d, J=10,66 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 9,81 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,84 Hz, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2,6-diflophenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.4). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,10 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 3 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 11,44 (d, J=1,84 Hz, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.5). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,17 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=10,66 Hz, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,84 Hz, 1 H)

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-3-hydroxyphenyl)fmetansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.6). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,04 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 5,64 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 9,97 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 11,41 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

metyl 2-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-etynyl)-5-(metylsulfonamido)benzoat (hợp chất IB-L2-1.7). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 3,09 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,46 (m, 2 H) 7,74 (m, 3 H) 10,30 (s, 1 H) 11,42 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

N-(6-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)- pyridin-3-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.8). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,13 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

N-(5-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)- pyrazin-2-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.9). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 3,38 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,62 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 11,43 (s, 2 H).

N-(3-tert-butyl-4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy- phenyl)etynyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.10). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,49 (s, 9 H) 3,06 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=8,27, 2,02 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=6,80, 2,39 Hz, 2 H) 7,43 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-3-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.11). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,11 (s, 3 H) 3,19 (t, J=4,92 Hz, 2 H) 3,50 (t, J=4,95 Hz, 2 H) 3,65 (m, 4 H) 4,01 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 7,42 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,56 Hz, 1 H).

N-(2-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) etynyl)-5-(metylsulfonamido)phenyl)acetamit (hợp chất IB-L2-1.12).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,10 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,04 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,53 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,73 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 11,44 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

N-(4-((5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-iodo-2-metoxyphenyl)etynyl)-3-metylphenyl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-1.15). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J=8,46, 2,19 Hz, 1 H)7,15 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,47 (d, J=1,26 Hz, 1 H).

N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)

etynyl)- naphtalen-1-yl)metansulfonamit (hợp chất IB-L2-2.1).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 3,08 (s, 3 H) 4,17 (s, 3 H) 5,67 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,71 (m, 3 H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-metyl-N-phenyl-benzamit (hợp chất IA-L3-1.1) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 9 H) 2,53 - 2,61 (m, 5 H) 3,28 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 6,69 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 3 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 10,22 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-metyl-N-(4-(metyl-sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (s, 9 H) 2,57 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,33 - 3,45 (m, 5 H) 6,68 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=8,82 Hz, 3 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 9,76 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-phenylbenzamit (hợp chất IA-L3-1.3). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,20 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,35 - 7,47 (m, 3 H) 7,64 (d, J=7,35 Hz, 2 H) 7,91 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H) 13,27 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(N-metyl metylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.4). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,38 - 7,49 (m, 3 H) 7,69 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,90 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H) 13,21 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(3-(metylsulfon amido) phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.5). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,03 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,30 - 7,47 (m, 3 H) 7,54 - 7,62 (m, 1 H) 7,90 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H) 13,20 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(2-metyl

propylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.7). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,39 (s, 9 H) 2,14 (ddd, J=19,76, 13,14, 6,80 Hz, 1 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,98 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,80 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 13,30 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(2,2,2-triflo etylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.9). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 4,52 (q, J=9,44 Hz, 2 H) 7,25 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,45 (d, J=2,57 Hz, 2 H) 13,28 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(phenylsulfon- amido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.10). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,76 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 3 H) 7,76 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 7,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H) 10,37 (d, J=1,84 Hz, 2 H) 13,21 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(3-(metylsulfon-amidometyl)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.11). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,18 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,57 - 7,66 (m, 3 H) 7,93 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H) 13,27 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(phenylmetyl-sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.12). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 7,22 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,34 - 7,44 (m, 4 H) 7,60 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,90 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 9,87 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 13,32 (s, 1 H).

3-tert-butyl-N-(4-(3,5-dimetylisoxazol-4-sulfonamido)phenyl)-5-(2,4-dioxotetrahydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.13). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 2,22 (s, 3 H) 2,44 (s, 3H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,77 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,82 Hz,

2H) 7,87 (d, J=1,84 Hz, 1H) 10,38 (s, 1 H) 10,40 (s, 1H) 10,45 (s, 1H) 13,19 (s, 1H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(2-morpholino etylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.14). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,25 - 2,37 (m, 4 H) 2,63 - 2,81 (m, 4 H) 3,20 - 3,29 (m, 2 H) 3,44 - 3,53 (m, 4 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 7,25 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=9,19 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 13,30 (s, 1 H).

Axit 2-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzamido) phenyl)- axetic (hợp chất IA-L3-1.15). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=0,74 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 12,34 (s, 1 H) 13,31 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(N-metyl sulfamoylmetyl)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.16). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,50 (s, 9 H) 2,58 (d, J=5,15 Hz, 3 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 6,95 (q, J=4,78 Hz, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 3 H) 7,66 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,91 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H) 13,25 (s, 1 H).

3-tert-butyl-N-(4-(xyanometoxy)phenyl)-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.17). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,79 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,08 (m, 2 H) 7,40 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,60 (m, 2 H) 7,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 13,33 (s, 1 H)

N-(4-(2-amino-2-oxoetoxy)phenyl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.18). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,43 (s, 2 H) 6,97 (m, 2 H) 7,40 (m, 2 H) 7,53 (m, 3 H) 7,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,40 (m, 2 H) 13,41 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(2-(metyl sulfonyl)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.20).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ 1,39 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,77 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 2 H) 8,02 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H) 12,99 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(metyl sulfonyl)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.21). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,96 (s, 4 H) 10,41 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H) 12,89 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(2-sulfamoyl phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.22). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 4 H) 7,93 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 12,93 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-phenylbenzamit (hợp chất IA-L3-1.24). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,70 - 3,86 (m, 5 H) 7,10 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,24 - 7,44 (m, 4 H) 7,73 (d, J=7,35 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

3-tert-butyl-N-[4-(metansulfonyl-metyl-amino)-phenyl]-2-metoxy-5-(3-metyl-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-benzamit (hợp chất IA-L3-1.25). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,84 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,71 - 3,81 (m, 5 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,75 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,51 (s, 1 H)

3-tert-butyl-2-metoxy-5-(3-metyl-2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(N-metylmetylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.26). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,84 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,71 - 3,81 (m, 5 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,75 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,51 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-etylphenyl)-2-metoxy benzamit (hợp chất IA-L3-1.28).

Axit 2-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido) phenyl)- axetic (hợp chất IA-L3-1.30). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,73 - 3,82 (m, 5 H) 7,23 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 7,66 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 10,35 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 12,29 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(N-metyl sulfamoyl metyl)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.31). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,58 (d, J=4,78 Hz, 3 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,72 - 3,84 (m, 5 H) 4,29 (s, 2 H) 6,89 (q, J=4,78 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 7,72 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-N-(4-triflometyl-phenyl)-benzamit (hợp chất IA-L3-1.32).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.33).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,76 - 3,82 (m, 2 H) 6,73 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=9,19 Hz, 2 H) 9,25 (s, 1 H) 10,11 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-N-(2-metoxy-phenyl)-benzamit (hợp chất IA-L3-1.34).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-N-(3-metoxy-phenyl)-benzamit (hợp chất IA-L3-1.35).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-N-(4-metoxy-phenyl)-benzamit (hợp chất IA-L3-1.36).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-N-(2-etoxy-phenyl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.37).

3-tert-butyl-N-(4-(xyanometoxy)phenyl)-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.38). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,76 (m, 5 H) 5,15 (s, 2 H) 7,07 (m, 2 H) 7,29 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,69 (m, 2 H) 10,35 (m, 2 H)

N-(4-(2-amino-2-oxoetoxy)phenyl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.39). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,78 (m, 5 H) 4,40 (s, 2 H) 6,95 (m, 2 H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 10,26 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-N-(4-triflometoxy-phenyl)-benzamit (hợp chất IA-L3-1.40).

4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido)phenyl metansulfonat (hợp chất IA-L3-1.41). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,73 - 3,83 (m, 5 H) 7,30 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 3 H) 7,82 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H).

N-(4-acetylphenyl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.42).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 6,02 (s, 1 H) 6,55 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=11,77, 2,57 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 2 H) 7,92 - 8,04 (m, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 10,75 (s, 1H).

Etyl 3-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido) phenyl)-3-oxopropanoat (hợp chất IA-L3-1.43).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ ppm 1,19 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,61 - 3,83 (m, 5 H) 4,06 - 4,20 (m, 4 H) 7,35 (dd, J=12,13, 2,57 Hz, 2 H) 7,84 - 7,91 (m, 2 H) 7,96 - 8,06 (m, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

3-tert-butyl-N-(3-carbamoyl-phenyl)-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.44).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-N-(4-flo-phenyl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.45).

3-tert-butyl-N-(4-clo-phenyl)-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.46).

N-(4-axetamidophenyl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-

metoxy- benzamit (hợp chất IA-L3-1.47). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 10,35 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H), 7,59 - 7,72 (m, 2 H), 7,41 - 7,59 (m, 2 H), 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=2,94 Hz, 1 H), 3,58 - 3,93 (m, 5 H), 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H), 2,03 (s, 3 H), 1,37 (s, 9 H).

2-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido) phenyl-amino)-2-oxoetyl axetat (hợp chất IA-L3-1.48).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 10,35 (s, 2 H), 10,06 (s, 1 H), 7,64 - 7,76 (m, 2 H), 7,54 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=2,94 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,60 - 3,90 (m, 5 H), 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H).

Metyl 4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido) phenylcarbamat (hợp chất IA-L3-1.49). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 10,35 (s, 1 H), 10,28 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 7,62 (d, J=9,19 Hz, 2 H), 7,41 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,32 (d, J=2,94 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 3,69 - 3,88 (m, 5 H), 3,66 (s, 3 H), 2,71 (t, J=6,80 Hz, 2 H), 1,37 (s, 9 H).

Tert-butyl 4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido)- phenylcarbamat (hợp chất IA-L3-1.50). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 1,37 (s, 9 H) 1,47 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,71 - 3,84 (m, 5 H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,29 (s, 1 H) 10,25 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(2-metylpropyl-sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.52). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,37 (s, 9 H) 2,03 - 2,25 (m, 1 H) 2,71 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,94 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 3,69 - 3,84 (m, 5 H) 7,18 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,66 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(2-hydroxyetylsulfonamido) phenyl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.53). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,19 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,69 - 3,86 (m, 7 H) 4,93 (t, J=5,70 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,60 (s, 1 H) 10,36

(s, 1 H) 10,38 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(2-metoxyetyl sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.54).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 3,66 (t, J=6,07 Hz, 2 H) 3,71 - 3,83 (m, 5 H) 7,19 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,67 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(2,2,2-triflo-etylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.55). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,71 - 3,85 (m, 5 H) 4,46 (q, J=9,93 Hz, 2 H) 7,20 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,32 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

N-(4-(2-(bis(2-hydroxyetyl)amino)etylsulfonamido)phenyl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.56). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,44 - 2,49 (m, 2 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,90 - 2,96 (m, 2 H) 3,18 (dd, J=9,01, 5,70 Hz, 2 H) 3,35 - 3,41 (m, 4 H) 3,73 - 3,81 (m, 5 H) 4,41 (s, 2 H) 7,20 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=9,19 Hz, 2 H) 9,65 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(phenylmetyl-sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.57). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,72 - 3,84 (m, 5 H) 4,43 (s, 2 H) 7,18 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,25 - 7,41 (m, 7 H) 7,68 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,75 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(2-morpholinoetyl sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.58).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,28 - 2,35 (m, 4 H) 2,63 - 2,75 (m, 4 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 4 H) 3,72 - 3,82 (m, 5 H) 7,20 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,70 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

3-tert-butyl-N-[4-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-sulfonylamino)-phenyl]-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.59). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,22 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,77 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,87 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H) 13,19 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(phenylsulfonamido) phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.60). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,75 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,24 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,51 - 7,64 (m, 5 H) 7,70 - 7,80 (m, 2 H) 10,17 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(N-metylmetyl sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.62). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,73 - 3,84 (m, 5 H) 7,29 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,75 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(N-etylmetylsulfonamido) phenyl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.63). 1H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ ppm 1,01 (t, J=6,99 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,64 (d, J=7,35 Hz, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 5 H) 7,22 - 7,48 (m, 4 H) 7,77 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H).

(N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido)phenyl) metylsulfonamido)metyl pivalat (hợp chất IA-L3-1.65). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,19 (s, 9 H) 1,38 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,74 - 3,82 (m, 5 H) 5,56 (s, 2 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,80 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H)

3-tert-butyl-N-(4-(N-(xyclopropylmetyl)metylsulfonamido)phenyl)-5-(2,4-dioxotetrahydro pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamit(hợp chất IA-L3-1.66). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,09 (d, J=4,78 Hz, 2 H) 0,40 (d, J=7,72 Hz, 2 H)

0,84 (d, 1 H) 1,38 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,47 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 3,68 - 3,88 (m, 5 H) 7,19 - 7,54 (m, 4 H) 7,77 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(N-(4-metoxy-benzyl)metylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.67). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,64 - 2,79 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,75 - 3,83 (m, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 6,83 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,24 - 7,39 (m, 4 H) 7,65 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,35 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(N-(metylsulfonyl) propionamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.70).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,93 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 2,12 (q, J=7,35 Hz, 2 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,78 (m, 5 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,83 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(N-(metylsulfonyl) butyramido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.71). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,79 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 1,48 (m, 2 H) 2,09 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,78 (m, 5 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,83 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(N-(metylsulfonyl) isobutyramido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.72). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,38 (s, 9 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,84 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H)

Metyl 4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido) phenyl(metylsulfonyl)carbamat (hợp chất IA-L3-1.73). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,74 - 3,84

(m, 5 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J=5,70, 2,76 Hz, 3 H) 7,77 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H)

Etyl 4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido)-phenyl(metylsulfonyl)carbamat (hợp chất IA-L3-1.74).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,16 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 3,73 - 3,84 (m, 5 H) 4,20 (q, J=6,99 Hz, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 4 H) 7,77 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H)

Isobutyl 4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido) phenyl(metylsulfonyl)carbamat (hợp chất IA-L3-1.76). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,79 (d, J=6,99 Hz, 6 H) 1,38 (s, 9 H) 1,74 - 1,92 (m, 1 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 3,73 - 3,83 (m, 5 H) 3,94 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 4 H) 7,78 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H)

2-metoxyetyl 4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzamido)phenyl(metylsulfonyl)carbamat (hợp chất IA-L3-1.77). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,46 - 3,52 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 3,72 - 3,84 (m, 5 H) 4,28 (dd, J=5,52, 3,68 Hz, 2 H) 7,27 - 7,42 (m, 4 H) 7,78 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(metylsulfonyl) phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.78). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,35 (dd, 2 H) 7,95 (dd, 4 H) 10,37 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(2-(metylsulfonyl) phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.79). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,77 - 3,85 (m, 5 H) 7,43 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,45 - 7,49 (m, 1 H) 7,50 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,39 (s, 2 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(2-sulfamoylphenyl) benzamit (hợp chất IA-L3-1.80). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,73 - 3,89 (m, 5 H) 7,34 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,42

(d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,66 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,72 (s, 2 H) 7,91 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-2-metyl-phenyl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.81).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-N-(4-flo-2-metyl-phenyl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.82).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(2-metyl-4-(metyl sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.83). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,26 (s, 3 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,04 (m, 2 H) 7,33 (m, 2 H) 7,47 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H)

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-4-(metylsulfonamido) benzamit (hợp chất IA-L3-1.84).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,33 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 7,67 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(2-metoxy-4-(metyl sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.85). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,68 - 2,76 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,75 - 3,87 (m, 8 H) 6,84 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,93 - 7,99 (m, 1 H) 9,59 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

N-(5-axetylamino-2-metoxy-phenyl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-benzamit (hợp chất IA-L3-1.86).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(metylsulfonamido)-3-nitrophenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.87). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 9,71 (s, 1 H) 8,52 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=9,01, 2,39 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J=12,50, 2,57 Hz, 2 H) 3,71 - 3,83 (m, 5 H) 3,11 (s, 3 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,38 (s, 9 H).

Metyl este của axit butyric ({4-[3-tert-butyl-5-(3-butyryloxymetyl-2,4-dioxo-

tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-metoxy-benzoylamino]-phenyl}-metansulfonyl-amino)- (hợp chất IA-L3-1.88).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (m, 6 H) 1,38 (s, 9 H) 1,55 (m, 4 H) 2,26 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 2,39 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,81 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 5,68 (s, 2 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,79 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,60 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(metylsulfonamido metyl)-3-sulfamoylthiophen-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.89). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H) 2,70 - 2,78 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 4,36 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,42 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,60 (t, J=6,43 Hz, 1 H) 7,82 (s, 2 H) 10,42 (s, 1 H) 11,43 (s, 1 H) 11,93 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(metylsulfonamit metyl)-3-sulfamoylthiophen-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.90). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,80 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,36 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,47 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,57 (t, J=6,43 Hz, 1 H 7,61 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 10,40 (s, 1 H) 11,56 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(metylsulfonamido metyl)thiophen-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.91). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,86 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,10 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,04 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H) 11,68 (s, 1 H) 12,95 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(metylsulfonamido metyl)thiophen-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.94). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,07 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 6,82 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,36 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 11,59 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-((N-metylmetyl sulfonamido)metyl)thiophen-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.95). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,70 (s, 3 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,18 (s, 2 H) 7,01 (m, 2 H) 7,42 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H) 11,68 (s, 1 H) 12,92 (s, 1 H).

tert-butyl (5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido) thiophen-3-yl)metyl(metylsulfonyl)carbamat (hợp chất IA-L3-1.96). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,48 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 6,77 - 6,87 (m, 2 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 11,63 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-((N-metylmetyl sulfonamido)metyl)thiophen-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.97). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,70 (m, 5 H) 2,91 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,15 (s, 2 H) 6,80 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 11,59 (s, 1 H).

tert-butyl (5-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzamido) thiophen-3-yl)metyl(metylsulfonyl)carbamat (hợp chất IA-L3-1.98). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 1,47 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 6,96 (s, 1 H) 7,04 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H) 12,92 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(6-(metylsulfonamido) pyridin-3-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.99). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,77 (m, 5 H) 7,01 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,49 (s, br, 1 H) 10,50 (s, 1 H).

N-(6-aminopyridin-3-yl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzamit (hợp chất IA-L3-1.100). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37

(s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,06 (d, J=9,56 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 8,04 (dd, J=9,56, 2,21 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 10,67 (s, 1 H) 13,64 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(5-(N-(metylsulfonyl) metylsulfonamido)pyridin-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.101). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,58 (s, 6 H) 3,75 (s, 3 H) 3,80 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 11,10 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(5-(metylsulfonamido) pyridin-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.102). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,35 (m, 2 H) 7,71 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 8,18 (m, 2 H) 9,81 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-((1r,4r)-4-(metylsulfon amido)xyclohexyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.103). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (d, 11 H) 1,91 (s, 2 H) 2,65 - 2,78 (m, 4 H) 2,91 (s, 3 H) 3,07 (s, 2 H) 3,39 (s, 2 H) 3,66 - 3,80 (m, 5 H) 7,03 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(thiazol-2-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.104). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56 - 1,68 (m, 9 H) 2,92 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,90 - 4,07 (m, 2 H) 7,27 - 7,70 (m, 2 H) 7,80 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H) 14,06 (d, J=116,92 Hz, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(metylsulfonamido)phenyl) benzamit (hợp chất IA-L3-1.105). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,86 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,09 - 7,90 (m, 7 H) 9,62 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

N-(4-aminophenyl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy benzamit (hợp chất IA-L3-1.107). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71

(t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,71 - 3,83 (m, 5 H) 7,26 - 7,39 (m, 4 H) 7,82 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,95 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H).

N-(4-(N-alylmetylsulfonamido)phenyl)-3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1 (2H)-yl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.108). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,70 - 3,83 (m, 5 H) 4,25 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 5,00 - 5,24 (m, 2 H) 5,68 - 5,84 (m, 1 H) 7,29 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 3 H) 7,74 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H).

5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-isopropyl-2-metoxy-N-(4-(metylsulfonamido) phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.111). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 2,72 (t, J=6,71 Hz, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,23 - 3,39 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,71 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=9,16 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=9,16 Hz, 2 H) 9,55 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H) 10,34 (s, 1H).

5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-etyl-2-metoxy-N-(4-(metylsulfonamido) phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.112). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 2,60 - 2,78 (m, 4 H) 2,95 (s, 3 H) 3,69 - 3,84 (m, 5 H) 7,19 (d, J=9,19 Hz, 2 H) 7,27 - 7,41 (m, 2 H) 7,69 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,59 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-etyl-2-hydroxy-N-(4-(metylsulfonamido) phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.113). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (t, J=7,54 Hz, 3 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,24 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,87 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 12,70 (s, 1 H).

5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(metylsulfonamido)phenyl) benzamit (hợp chất IA-L3-1.114). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,72 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,76 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 6,99 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=9,19 Hz, 2 H) 7,40 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,87 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 10,38 (d, J=1,84 Hz, 2 H) 11,83 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(3-(2-(etylamino)-2-oxoetyl)-2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(N-(2-(etylamino)-2-oxoetyl)metylsulfonamido)phenyl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.115).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 - 1,04 (m, 6 H) 1,37 (s, 9 H) 2,88 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,01 - 3,08 (m, 4 H) 3,09 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,81 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,22 (d, J=5,52 Hz, 4 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,47 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,74 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,88 - 8,04 (m, 2 H) 10,53 (s, 1 H).

(3-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-(4-(N-(pivaloyloxymetyl)metylsulfonamido)phenylcarbamoyl) phenyl)-2,6-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)metyl pivalat (hợp chất IA-L3-1.116). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (s, 9 H) 1,19 (s, 9 H) 1,38 (s, 9 H) 2,95 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,81 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=9,19 Hz, 2 H) 7,80 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,61 (s, 1 H).

5-(3-((1,3-dioxolan-2-yl)metyl)-2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-tert-butyl-2-metoxy-N-(4-(metylsulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.117). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,87 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,76 - 3,85 (m, 4 H) 3,87 - 3,96 (m, 4 H) 5,07 (t, J=4,96 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,32 (dd, J=13,97, 2,57 Hz, 2 H) 7,69 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,60 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

5-(3-alyl-2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(N-alylmetylsulfonamido)phenyl)-3-tert-butyl-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.118). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,78 - 2,93 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 4,25 (d, J=5,88 Hz, 4 H) 4,94 - 5,29 (m, 4 H) 5,67 - 5,96 (m, 1 H) 7,00 - 7,21 (m, 1 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 3 H) 7,74 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,52 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(2-metoxy-4-(metyl sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.119).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,74 - 3,81 (m, 5 H) 6,84 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H)

13,50 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(3-(metylsulfonamido metyl)phenyl)benzamit (hợp chất IA-L3-1.120). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,69 - 3,88 (m, 5 H) 4,15 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 7,00 - 7,16 (m, 1 H) 7,26 - 7,40 (m, 3 H) 7,59 (t, J=6,43 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

3-tert-butyl-N-(4-(2,5-dimetoxyphenylsulfonamido)phenyl)-5-(2,4-dioxotetrahydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.121). 1H NMR (300 MHz, DMSO d6) δ 1,35 (s, 9 H) 2,69 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,71 (s, 6 H) 3,75 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 7,06 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,22 (dd, J=3,68, 2,21 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,87 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(2-hydroxyetylsulfonamido) phenyl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-1.122). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,19 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,69 - 3,86 (m, 7 H) 4,93 (t, J=5,70 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,60 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

(N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamido)phenyl) metylsulfonamido)metyl butyrat (hợp chất IA-L3-1.123). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0,90 (t, J=7,54 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 1,57 (m, 2 H) 2,39 (t, J=7,35 Hz, 2 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,77 (m, 5 H) 5,57 (s, 2 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,79 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H)

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(quinolin-6-yl) benzamit (hợp chất IA-L3-2.1).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (s, 9 H) 2,75 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 7,45 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,46, 4,41 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,11 (s, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,58 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,96 (dd, J=4,41, 1,47 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(2-oxoindolin-5-yl) benzamit (hợp chất IA-L3-2.2). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,77 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 6,78 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

3-tert-butyl-N-(2,2-dioxo-1,3-dihydrobenzo[c]thiophen-5-yl)-5-(2,4-dioxotetrahydro pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzamit (hợp chất IA-L3-2.3). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,70 - 3,85 (m, 5 H) 4,45 (s, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 7,29 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,62 (dd, J=8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 10,54 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetra hydroquinolin-6-yl)benzamit (hợp chất IA-L3-2.4). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,44 (t, 2 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,86 (t, J=7,35 Hz, 2 H) 3,77 (t, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 6,82 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,45 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,57 (d, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

3-tert-butyl-N-(2,2-dioxo-1,3-dihydrobenzo[c]thiophen-5-yl)-5-(2,4-dioxotetrahydro pyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzamit (hợp chất IA-L3-2.5). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 7,42 (dd, J=4,96, 2,76 Hz, 2 H) 7,59 (dd, J=8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,90 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 10,54 (s, 1 H) 13,15 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxy-N-(4-(metylsulfon amido)phenyl)benzamit (hợp chất IB-L3-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,50 (s, 9 H) 2,94 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 5,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,39 (s, 2 H) 7,62 - 7,75 (m, 3 H) 9,60 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H).

3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxy-N-(4-(metylsulfon- amit) phenyl)benzamit (hợp chất IB-L3-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,40 (s, 9 H) 2,99 (s, 3 H) 5,70 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,76 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H) 11,48 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 13,52

(s, 1 H)

3-tert-butyl-2-metoxy-5-(6-metyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(metyl sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IB-L3-1.3). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,82 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 5,63 (s, 1 H) 7,20 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,34 (s, 2 H) 7,69 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 9,60 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H) 11,27 (s, 1 H).

3-tert-butyl-2-hydroxy-5-(6-metyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(4-(metyl sulfonamido)phenyl)benzamit (hợp chất IB-L3-1.4). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 1,86 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 5,68 (s, 1 H) 7,24 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,61 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 11,35 (s, 1 H) 13,57 (s, 1 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-4-(metylsulfonamido) benzamit (hợp chất IA-L4-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,29 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,08 (t, J=1,84 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,67 (dd, J=6,99, 1,84 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,16 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxyphenyl)benzamit (hợp chất IA-L4-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 8,04 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 7,49 - 7,67 (m, 3 H) 7,22 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,73 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,70 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxyphenyl)-4-(metylsulfon amido)benzamit (hợp chất IA-L4-1.3). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1 H) 10,25 (br s, 1 H) 10,11 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 8,02 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,73 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,39 (s, 9 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxyphenyl)-4-(metyl sulfonylmetyl)benzamit (hợp chất IA-L4-1.4). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,73 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 7,07 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 8,05 (d,

J=8,09 Hz, 2 H) 8,95 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxyphenyl)-4-nitro benzamit (hợp chất IA-L4-1.5). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 8,38 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 8,26 (d, J=9,20 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,70 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H).

4-amino-N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxyphenyl) benzamit (hợp chất IA-L4-1.6). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 7,79 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 5,90 (s, 2 H) 3,72 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,39 (s, 9 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-4-(metylsulfonamido)benzamit (hợp chất IA-L4-1.7). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1 H) 9,81 (s, 1 H) 7,36 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 3,65 - 3,90 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,17 (d, J=5,52 Hz, 3 H) 2,88 (s, 3 H) 2,66 - 2,76 (m, 2 H) 1,03 (s, 9 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)benzamit (hợp chất IA-L4-1.8). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 2 H) 7,49 - 7,64 (m, 3 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,77 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,37 (s, 9 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2-metoxy-4-(metylsulfonamido)benzamit (hợp chất IA-L4-1.11). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H) 8,21 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,01 - 7,07 (m, 2 H) 6,96 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 4,03 - 4,07 (m, 3 H) 3,79 - 3,82 (m, 3 H) 3,76 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,39 (s, 9 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2-clo-4-(metylsulfonamido)benzamit (hợp chất IA-L4-1.12). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 7,52 - 7,65 (m, 2 H) 7,20 - 7,33 (m, 2 H)

7,09 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,71 - 3,82 (m, 5 H) 3,11 (s, 3 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,35 (s, 9 H).

N-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2-metoxy-4-(metylsulfonamido)benzamit (hợp chất IB-L4-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H) 3,14 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H) 11,41 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

Tert-butyl este của axit {1-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-piperidin-4-yl}-carbamic (hợp chất IA-L5-1-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 (s, 1 H) 7,03 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 4,43 (s, 1 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,44-3,61 (m, 1 H) 2,88-3,01 (m, 1 H) 2,81 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,22 (s, 2 H) 1,98 (s, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,39 (s, 9 H) 1,28-1,71 (m, 2 H)

N-{1-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-piperidin-3-ylmetyl}-metansulfonamit (hợp chất IA-L5-1-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,45 (s, 1 H) 7,03 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,78 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 3,81 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,58-3,73 (m, 2 H) 3,07 (s, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 2,81 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 1,72-1,95 (m, 4 H) 1,49-1,72 (m, 4 H) 1,39 (s, 9 H)

Etyl este của axit 1-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-piperidin-3-carboxylic (hợp chất IA-L5-1-1.3). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (s, 1 H) 7,03 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,78 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 4,09-4,22 (m, 2 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,05 (s, 1 H) 2,81 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,51-2,69 (m, 1 H) 2,38 (s, 1 H) 2,15 (s, 1 H) 1,88-2,07 (m, 1 H) 1,70-1,85 (m, 1 H) 1,46-1,69 (m, 3 H) 1,39 (s, 9 H) 1,21-1,30 (m, 3 H)

1-[3-tert-butyl-4-hydroxy-5-(3-metyl-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-dihydro-pyrimidin-2,4-dion; hợp chất với axit trifloaxetic (hợp chất IA-L5-1-1.4).

Metyl este của axit 1-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-piperidin-4-carboxylic (hợp chất IA-L5-1-1.5). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

ppm 7,38 (s, 1 H) 7,03 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,79 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 2,97 (s, 2 H) 2,80 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,30-2,46 (m, 1 H) 2,17 (s, 2 H) 1,91-2,03 (m, 2 H) 1,83 (s, 2 H) 1,39 (s, 9 H)

1-[3-tert-butyl-4-hydroxy-5-((R)-3-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-dihydro-pyrimidin-2,4-dion; hợp chất với axit trifloaxetic (hợp chất IA-L5-1-1.6).

Dietylamit của axit 1-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-piperidin-3-carboxylic, muối của axit trifloaxetic (hợp chất IA-L5-1-1.7).

Amit của axit 1-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-piperidin-3-carboxylic, muối của axit trifloaxetic (hợp chất IA-L5-1-1.8).

Tert-butyl este của axit 4-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-piperazin-1-carboxylic (hợp chất IA-L5-1-1.10).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,37 (s, 1 H) 7,05 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,79 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,34-3,61 (m, 2 H) 2,81 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,52 (s, 2 H) 1,56 (s, 4 H) 1,46 (s, 9 H) 1,39 (s, 9 H)

N-{1-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-pyrrolidin-3-yl}-metansulfonamit (hợp chất IA-L5-1-1.11). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 (s, 1 H) 7,04 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 4,66 (s, 1 H) 4,04-4,17 (m, 2 H) 3,80 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 2,85-2,93 (m, 1 H) 2,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,65-2,76 (m, 1 H) 2,50-2,64 (m, 1 H) 2,34-2,49 (m, 1 H) 1,73-1,89 (m, 1 H) 1,39 (s, 9 H)

Tert-butyl este của axit {1-[3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-2-hydroxy-benzyl]-pyrrolidin-3-yl}-carbamic (hợp chất IA-L5-1-1.12). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (s, 1 H) 7,01-7,04 (m, 1 H) 6,77-6,80 (m, 1 H) 4,66-4,75 (m, 1 H) 4,16-4,27 (m, 1 H) 3,80 (t, 2 H) 3,68-3,87 (m, 2 H) 2,81 (t, 2 H) 2,26-2,96 (m, 5 H) 1,49-1,74 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,40 (s, 9 H)

1-(3-tert-butyl-5-((2,6-dimetylmorpholino)metyl)-4-hydroxyphenyl)dihydro pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (hợp chất IA-L5-1-1.13).

1-(3-tert-butyl-4-hydroxy-5-(morpholinometyl)phenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (hợp chất IA-L5-1-1.14).

1-(3-tert-butyl-4-metoxy-5-((1-metyl-1H-indol-3-yl)metyl)phenyl)dihydropyrimidin - 2,4(1H,3H)-dion (hợp chất IA-L5-1-2.1). ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6): δ 10,23 (s,1H), 7,48 (d, J=8,1Hz,1H), 7,38 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,17 (m,1H), 7,08 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (t, J=6,6Hz, 1H), 2,62 (t, J=6,6Hz, 1H), 1,37 (s, 9H)

N-(1-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)metansulfonamit (hợp chất IA-L5-1-2.2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,38 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,09 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,94 - 7,06 (m, 2 H) 6,91 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,23 - 6,31 (m, 1 H) 5,37 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 3,77 - 3,89 (m, 3 H) 3,04 - 3,12 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,78 - 2,96 (m, 3 H) 1,94 - 2,04 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H).

N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)phenetyl)phenyl)metan sulfonamit (hợp chất IA-L5-2-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (s, 9 H) 2,69 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,83 (s, 4 H) 2,91 (s, 3 H) 3,75 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 6,99 - 7,21 (m, 7 H) 9,60 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

Metyl 2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphen etyl)-5-(metylsulfonamido)benzoat (hợp chất IB-L5-2-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,34 (s, 9 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,14 (dd, J=10,30, 5,88 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H)

N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenetyl)phenyl) metansulfonamit (hợp chất IB-L5-2-1.2). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11,39 (s,1H), 9,60 (s,1H), 7,65 (d, J=8,1Hz,1H), 7,23(m,3H), 7,17(m,3H), 5,64(d,J=7,7Hz,1H), 3,77(s,3H), 2,93(s,3H), 2,88(bs,4H), 1,35(s,9H)

N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzyloxy)phenyl) metansulfonamit (hợp chất IA-L6-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,69 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,71 - 3,76 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 5,05 (s, 2 H) 6,96 - 7,12 (m, 2 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,23 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

1-(3-tert-butyl-5-((xyclohexyl(etyl)amino)metyl)-4-hydroxyphenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (hợp chất IA-L9-1.1).

1-(3-tert-butyl-5-((xyclohexyl(metyl)amino)metyl)-4-hydroxyphenyl)dihydro pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (hợp chất IA-L9-1.2).

N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-hydroxybenzylamino)phenyl) metansulfonamit (hợp chất IA-L9-1.3). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9 H) 2,66 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,82 (s, 3 H) 3,65 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,24 (d, J=5,15 Hz, 2 H) 6,10 (t, J=5,52 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 6,98 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,03 (s, 2 H) 8,79 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

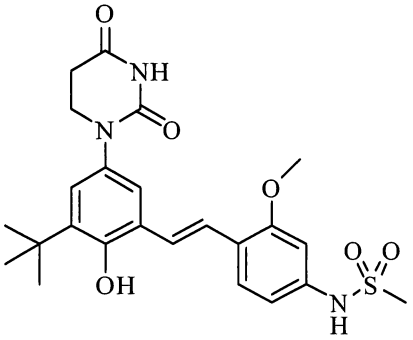
N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxybenzylamino)phenyl) metansulfonamit (hợp chất IA-L9-1.4). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (s, 9H), 2,65 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,68 (t, 6,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,25 (d, J 5,5 Hz, 2H), 6,10 (m, 1H), 6,55 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L11-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 3,76 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,10 - 7,26 (m, 4 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 9,67 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

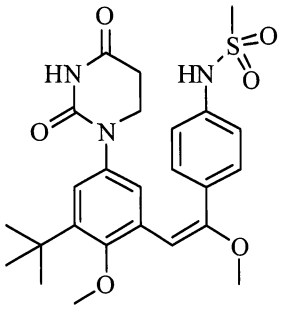
N-(4-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)axetyl) phenyl)metansulfonamit (hợp chất IA-L12-1.1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (s, 9 H) 2,68 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,61 (s, 3 H) 3,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,36 (s, 2 H) 7,01 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 8,04 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,29 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

Các hợp chất sau có thể được điều chế bằng cách sử dụng phần mô tả nêu trên:

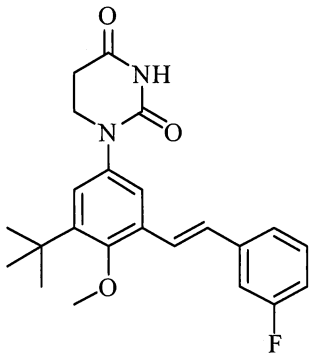
BẢNG A



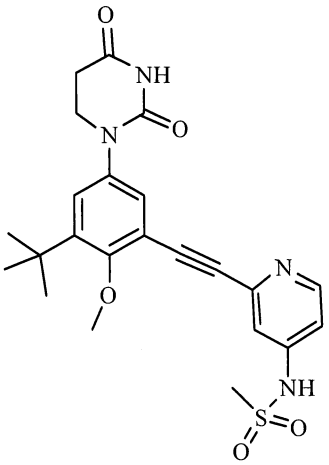
IA-L1-1.2



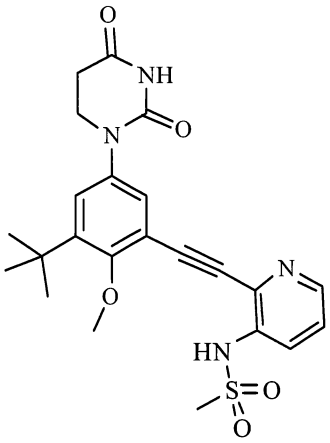
IA-L1-1.7



IA-L1-1.15

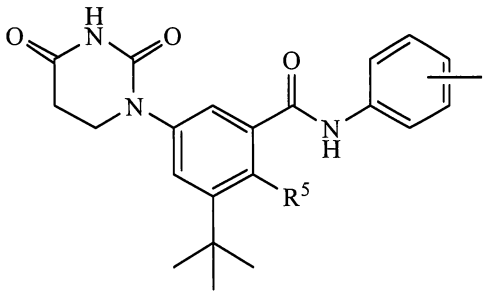


IA-L2-1.5

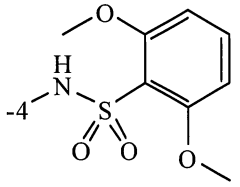


IA-L2-1.6

BẢNG B



(các)nhóm thế là như được mô tả trong bảng sau đây

hợp chất	R^5	(các)nhóm thế
IA-L3-1.23	-OH	-2-OCH_3-
IA-L3-1.29	-OCH_3	-4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.61	-OCH_3	
IA-L3-1.68	-OCH_3	-4-$N[C(H)_2C(H)=CH_2]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.75	-OCH_3	-4-$N[C(O)OC(H)_2C(H)_2CH_3]S(O)_2CH_3$

Thử nghiệm ức chế polymeraza của HCV

Dãy dung dịch được pha loãng 2 lần (thử nghiệm ức chế từng phần) hoặc dãy dung dịch được pha loãng ít hơn để làm mở rộng giá trị IC_{50} của chất ức chế (thử

nghiệm gắn kết chặt) chứa các chất chất ức chế được ủ cùng với dung dịch Tris-Cl 20mM có độ pH =7,4, $MnCl_2$ 2mM, dithiothreitol 1mM, axit etylen diamin tetraaxetic (EDTA) 1mM, GTP từ 60 đến 125µM và Δ21 NS5B từ 20 đến 50nM (chủng HCV 1B (BK, mã đặc hiệu ở Ngân hàng gen (Genbank) là M58335, hoặc H77, mã đặc hiệu ở Ngân hàng gen AF011751)) trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khơi mào bằng cách bổ sung dung dịch chứa 20µM CTP, 20µM ATP, 1µM ^{3}H-UTP (10mCi/umol), mẫu ARN 5nM và chất ức chế RNaza 0,1 U/µl (RNasin, Promega), và tiến hành trong khoảng từ 2 đến 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thể tích hỗn hợp phản ứng là 50µl. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 1 thể tích dung dịch chứa spermin 4mM trong Tris-Cl 10mM có độ pH= 8,0, EDTA 1mM. Sau khi ủ trong ít nhất 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, ARN kết tủa được bắt bằng cách lọc qua màng lọc GF/B (Millipore) trong đĩa 96 lỗ. Đĩa lọc được rửa ba lần bằng 200µl dung dịch chứa spermin 2mM, Tris-Cl 10mM có độ pH= 8,0, EDTA 1mM và 2 lần bằng etanol. Sau khi sấy khô bằng không khí, 30µl hỗn hợp lấp lánh Microscint 20 (Packard) được bổ sung vào mỗi lỗ và cpm còn lại được xác định bằng cách đếm số lấp lánh. Giá trị IC_{50} được tính toán bằng phương trình hồi quy không tuyến tính hai biến số bằng cách sử dụng mẫu đối chứng không ức chế và mẫu đối chứng bị ức chế hoàn toàn để xác định giá trị nhỏ nhất và lớn nhất cho đường cong. Thử nghiệm gắn kết chặt được thực hiện trên các hợp chất có các giá trị IC_{50} nhỏ hơn 0,005µM trong thử nghiệm ức chế từng phần để xác định một cách chính xác hơn các giá trị IC_{50}, Cpm còn lại được vẽ thành đồ thị tương ứng với nồng độ ức chế và đưa vào phương trình 1 bằng cách sử dụng phép hồi quy không tuyến tính (xem phương trình 1) để tính toán các giá trị IC_{50}:

Cpm còn lại = A[căn bậc hai của$\{(IC_{50}+I_t-E_t)^2+4*IC_{50}*E_t\}$-$(IC_{50}+I_t-E_t)$] (phương trình 1)

trong đó A = Vmax[S]/2(Km+[S]); It = nồng độ ức chế tổng và Et = tổng nồng độ hoạt hóa enzym.

(Tài liệu ham khảo: Morrison, J. F. and S. R. Stone. 1985. Approaches to the study and analysis of the inhibition of enzymes by slow- and tight-binding inhibitors. Comments Mol. Cell. Biophys. 2: 347-368)

Trình tự của ARN mẫu được sử dụng: 5'-GGGCGAAUUG GGCCCUCUAG

AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA GAAUUCGCCC UUGGUGGCUC CAUCUUAGCC CUAGUCACGG CUAGCUGUGA AAGGUCCGUG AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG CAGAUCAAGUC-3'

Khi được thử nghiệm bằng phương pháp nêu trên, các hợp chất theo sáng chế ức chế polymeraza 1A và/hoặc 1B của HCV. Chú giải trong bảng dưới đây là như sau: A -- $IC_{50} \leq 0,01uM$; B -- $0,1uM \geq IC_{50} > 0,01uM$; C -- $1uM \geq IC_{50} > 0,1uM$; và D -- $IC_{50} > 1uM$; ND – không xác định.

Bảng IC_{50}

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L0-1.1	A	B	IA-L0-1.2	B	B
IA-L0-1.3	C	C	IA-L0-1.4	B	B
IA-L0-1.5	C	C	IA-L0-1.6	B	B
IA-L0-1.7	D	C	IA-L0-1.8	C	C
IA-L0-1.9	B	C	IA-L0-1.10	D	D
IA-L0-1.11	D	D	IB-L0-1.1	A	A
IB-L0-1.2	C	C	IB-L0-1.3	B	B
IB-L0-1.4	B	B	IB-L0-1.5	B	B
IB-L0-1.6	C	C	IB-L0-1.7	B	B
IB-L0-1.8	C	C	IB-L0-1.9	C	C
IB-L0-1.10	C	C	IA-L0-2.1	C	C
IA-L0-2.2	B	B	IA-L0-2.3	C	C

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L0-2.4	B	B	IA-L0-2.5	C	C
IA-L0-2.6	C	C	IA-L0-2.7	C	C
IA-L0-2.8	B	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	D	D	IB-L0-2.1	C	C
IB-L0-2.2	C	C	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	A	A	IB-L0-2.5	B	B
IB-L0-2.6	B	B	IB-L0-2.7	B	B
IB-L0-2.8	B	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	B	IB-L0-2.11	A	A
IB-L0-2.12	A	B	IB-L0-2.13	A	B
IB-L0-2.14	A	A	IB-L0-2.15	A	B
IB-L0-2.16	A	B	IB-L0-2.17	A	B
IB-L0-2.18	A	B	IB-L0-2.19	A	B
IB-L0-2.20	A	B	IB-L0-2.21	B	B
IB-L0-2.22	B	B	IB-L0-2.23	B	A
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	B	B
IB-L0-2.26	B	B	IB-L0-2.27	B	B
IB-L0-2.28	B	B	IB-L0-2.29	B	B
IB-L0-2.30	B	B	IB-L0-2.31	B	B

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IB-L0-2.32	B	B	IB-L0-2.33	B	B
IB-L0-2.34	B	B	IB-L0-2.35	B	B
IB-L0-2.36	B	C	IB-L0-2.37	C	C
IB-L0-2.38	C	B	IB-L0-2.39	C	C
IB-L0-2.40	C	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	C	C
IB-L0-2.44	C	C	IB-L0-2.45	C	C
IB-L0-2.46	C	C	IB-L0-2.47	D	D
IB-L0-2.48	D	D	IB-L0-2.49	D	D
IB-L0-2.50	B	B	IB-L0-2.51	A	B
IB-L0-2.52	A	B	IB-L0-2.53	A	B
IB-L0-2.54	A	B	IB-L0-2.55	A	B
IB-L0-2.56	A	B	IB-L0-2.57	A	B
IB-L0-2.58	A	B	IB-L0-2.59	A	B
IB-L0-2.60	A	B	IB-L0-2.61	A	B
IB-L0-2.62	B	B	IB-L0-2.63	B	B
IB-L0-2.64	B	B	IB-L0-2.65	B	A
IB-L0-2.66	B	B	IB-L0-2.67	B	B
IB-L0-2.68	B	B	IB-L0-2.69	B	B

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IB-L0-2.70	B	C	IB-L0-2.71	C	C
IB-L0-2.72	C	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	C	C	IB-L0-2.75	C	D
IB-L0-2.76	C	D	IB-L0-2.77	D	D
IB-L0-2.78	D	D	IB-L0-2.79	B	B
IA-L1-1.3	A	A	IA-L1-1.4	A	A
IA-L1-1.5	A	B	IA-L1-1.6	A	B
IA-L1-1.9	A	B	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	B	B	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	C	C	IA-L1-1.14	D	D
IA-L1-1.16	A	A	IA-L1-1.17	B	B
IA-L1-1.18	C	C	IA-L1-1.20	A	B
IA-L1-1.21	B	B	IA-L1-1.22	C	C
IA-L1-1.23	C	C	IA-L1-1.24	D	D
IA-L1-1.25	D	D	IA-L1-1.26	B	B
IA-L1-1.27	A	B	IB-L1-1.1	A	A
IB-L1-1.2	B	B	IB-L1-1.4	A	A
IB-L1-1.5	A	A	IB-L1-1.6	A	B
IB-L1-1.7	A	B	IB-L1-1.8	A	B

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IB-L1-1.9	A	B	IB-L1-1.10	A	B
IB-L1-1.11	A	B	IB-L1-1.12	A	B
IB-L1-1.13	A	B	IB-L1-1.14	A	B
IB-L1-1.15	A	B	IB-L1-1.16	A	B
IB-L1-1.17	A	B	IB-L1-1.18	A	B
IB-L1-1.19	A	B	IB-L1-1.20	A	B
IB-L1-1.21	A	B	IB-L1-1.22	B	B
IB-L1-1.23	B	B	IB-L1-1.24	B	B
IB-L1-1.25	B	B	IB-L1-1.26	B	B
IB-L1-1.27	B	B	IB-L1-1.28	B	B
IB-L1-1.29	B	B	IB-L1-1.30	B	B
IB-L1-1.31	B	C	IB-L1-1.32	C	C
IB-L1-1.33	C	C	IB-L1-1.34	D	D
IB-L1-1.45	A	B	IB-L1-1.46	B	B
IB-L1-1.47	B	B	IB-L1-1.48	B	B
IB-L1-1.49	B	C	IB-L1-1.50	B	B
IB-L1-1.51	B	B	IB-L1-1.52	C	C
IB-L1-1.53	D	D	IB-L1-1.55	D	D
IA-L2-1.1	B	A	IA-L2-1.2	A	A

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L2-1.3	A	A	IA-L2-1.4	C	C
IA-L2-1.7	B	B	IA-L2-1.8	A	A
IA-L2-1.9	A	A	IA-L2-1.10	B	B
IA-L2-1.11	A	B	IA-L2-1.12	A	A
IA-L2-1.13	A	A	IA-L2-1.14	A	A
IA-L2-1.15	B	B	IA-L2-1.16	A	B
IA-L2-1.17	B	B	IA-L2-1.18	A	A
IA-L2-1.19	C	B	IA-L2-1.20	A	B
IA-L2-1.21	A	B	IA-L2-1.22	B	B
IA-L2-1.23	C	C	IA-L2-1.24	A	B
IA-L2-1.25	A	B	IA-L2-1.26	B	B
IB-L2-1.1	A	B	IB-L2-1.2	A	B
IB-L2-1.3	A	B	IB-L2-1.4	B	B
IB-L2-1.5	B	B	IB-L2-1.6	A	B
IB-L2-1.7	A	B	IB-L2-1.8	A	B
IB-L2-1.9	C	B	IB-L2-1.10	A	B
IB-L2-1.11	B	B	IB-L2-1.12	B	B
IB-L2-1.15	C	C	IA-L2-2.1	B	B
IB-L2-2.1	B	B	IA-L3-1.1	D	D

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L3-1.2	D	B	IA-L3-1.3	D	C
IA-L3-1.4	C	B	IA-L3-1.5	C	B
IA-L3-1.6	B	A	IA-L3-1.7	C	B
IA-L3-1.8	B	B	IA-L3-1.9	C	B
IA-L3-1.10	B	B	IA-L3-1.11	D	C
IA-L3-1.12	C	B	IA-L3-1.13	C	A
IA-L3-1.14	B	A	IA-L3-1.15	D	C
IA-L3-1.16	D	B	IA-L3-1.17	D	ND
IA-L3-1.18	D	ND	IA-L3-1.19	C	B
IA-L3-1.20	D	B	IA-L3-1.21	D	C
IA-L3-1.22	C	B	IA-L3-1.24	C	C
IA-L3-1.25	D	D	IA-L3-1.26	D	D
IA-L3-1.27	C	C	IA-L3-1.28	ND	ND
IA-L3-1.30	D	C	IA-L3-1.31	D	D
IA-L3-1.32	ND	ND	IA-L3-1.33	D	C
IA-L3-1.34	ND	ND	IA-L3-1.35	ND	ND
IA-L3-1.36	ND	ND	IA-L3-1.37	ND	ND
IA-L3-1.38	D	C	IA-L3-1.39	D	C
IA-L3-1.40	ND	ND	IA-L3-1.41	C	D

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L3-1.42	D	D	IA-L3-1.43	D	D
IA-L3-1.44	ND	ND	IA-L3-1.45	ND	ND
IA-L3-1.46	ND	ND	IA-L3-1.47	D	D
IA-L3-1.48	D	D	IA-L3-1.49	D	D
IA-L3-1.50	D	D	IA-L3-1.51	B	B
IA-L3-1.52	C	C	IA-L3-1.53	ND	ND
IA-L3-1.54	B	C	IA-L3-1.55	C	C
IA-L3-1.56	C	C	IA-L3-1.57	B	C
IA-L3-1.58	C	C	IA-L3-1.59	C	B
IA-L3-1.60	B	B	IA-L3-1.62	C	C
IA-L3-1.63	D	D	IA-L3-1.64	C	D
IA-L3-1.65	D	D	IA-L3-1.66	D	D
IA-L3-1.67	D	D	IA-L3-1.69	C	C
IA-L3-1.70	D	D	IA-L3-1.71	C	D
IA-L3-1.72	D	D	IA-L3-1.73	D	D
IA-L3-1.74	D	D	IA-L3-1.76	D	D
IA-L3-1.77	D	D	IA-L3-1.78	D	D
IA-L3-1.79	D	D	IA-L3-1.80	D	D
IA-L3-1.81	ND	ND	IA-L3-1.82	ND	ND

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L3-1.83	B	C	IA-L3-1.84	C	C
IA-L3-1.85	C	C	IA-L3-1.86	ND	ND
IA-L3-1.87	D	C	IA-L3-1.88	D	D
IA-L3-1.89	B	B	IA-L3-1.90	B	B
IA-L3-1.91	B	B	IA-L3-1.94	C	C
IA-L3-1.95	C	B	IA-L3-1.96	C	D
IA-L3-1.97	D	D	IA-L3-1.98	D	C
IA-L3-1.99	B	C	IA-L3-1.100	D	C
IA-L3-1.101	D	D	IA-L3-1.102	C	C
IA-L3-1.103	C	D	IA-L3-1.104	D	C
IA-L3-1.105	C	B	IA-L3-1.107	D	D
IA-L3-1.108	D	D	IA-L3-1.111	B	C
IA-L3-1.112	C	C	IA-L3-1.113	D	D
IA-L3-1.114	D	D	IA-L3-1.115	D	D
IA-L3-1.116	D	D	IA-L3-1.117	D	D
IA-L3-1.118	D	D	IA-L3-1.119	B	A
IA-L3-1.120	C	C	IA-L3-1.121	C	C
IA-L3-1.122	B	B	IA-L3-1.123	D	D
IB-L3-1.1	B	B	IB-L3-1.2	B	A

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IB-L3-1.3	C	D	IB-L3-1.4	C	B
IA-L3-2.1	D	C	IA-L3-2.2	C	C
IA-L3-2.3	D	D	IA-L3-2.4	D	D
IA-L3-2.5	D	C	IA-L4-1.1	C	C
IA-L4-1.2	D	D	IA-L4-1.3	C	C
IA-L4-1.4	D	D	IA-L4-1.5	D	D
IA-L4-1.6	D	D	IA-L4-1.7	C	D
IA-L4-1.8	D	C	IA-L4-1.9	B	B
IA-L4-1.10	D	D	IA-L4-1.11	A	B
IA-L4-1.12	B	B	IB-L4-1.1	A	B
IA-L5-1-1.1	D	D	IA-L5-1-1.2	D	D
IA-L5-1-1.3	D	D	IA-L5-1-1.4	D	D
IA-L5-1-1.5	D	D	IA-L5-1-1.6	D	D
IA-L5-1-1.7	D	D	IA-L5-1-1.8	D	D
IA-L5-1-1.10	D	D	IA-L5-1-1.11	D	D
IA-L5-1-1.12	D	D	IA-L5-1-1.13	D	D
IA-L5-1-1.14	D	D	**IA-L5-1-2.1**	D	D

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L5-1-2.2	D	D	IA-L5-2-1.1	B	B
IA-L5-2-1.2	B	B	IB-L5-2-1.1	A	B
IB-L5-2-1.2	B	B	IA-L6-1.1	B	C
IA-L8-1.1	C	C	IA-L9-1.1	D	D
IA-L9-1.2	D	D	IA-L9-1.3	D	D
IA-L9-1.4	B	C	IA-L11-1.1	B	B
IA-L12-1.1	B	B			

Thử nghiệm sao chép polymeraza của HCV

Hai dòng tế bào sao chép gen phụ ổn định được sử dụng để xác định đặc tính của hợp chất trong môi trường tế bào: một dòng thu được từ kiểu gen 1a-H77 và dòng còn lại thu được từ kiểu gen 1b-Con1 (thu được từ Apath, LLC, St. Louis, MO). Tất cả các cấu trúc của đơn vị sao chép là các đơn vị sao chép gen phụ có hai cistron giống như đơn vị được Bartenschlager và các cộng sự mô tả (Lohmann et al., Replication of Subgenomic Hepatitis C Virus RNAs in a Hepatoma Cell Line, SCIENCE 285:110-3(1999)). Đơn vị sao chép có kiểu gen 1a chứa các vùng mã hóa NS3-NS5B thu được từ chủng H77 của HCV (1a-H77) (Blight et al., Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 1a RNAs in Cell Culture, J. VIROL. 77:3181-90 (2003)). Đơn vị sao chép cũng có gen khởi đầu luxiferaza của đom đóm và gen đánh dấu có thể chọn được neomyxin phosphotransferaza (Neo). Hai vùng mã hóa này, được phân tách bằng FMDV 2a proteaza, bao gồm cistron thứ nhất có cấu trúc của đơn vị sao chép hai cistron, với cistron thứ hai chứa vùng mã hóa NS3-NS5B có sự bổ sung các thể đột biến thích nghi E1202G, K1691R, K2040R và S2204I. Cấu trúc của đơn vị sao chép 1b-Con1 giống với đơn vị sao chép 1a-H77, ngoại trừ rằng vùng mã hóa NS3-NS5B thu được từ chủng 1b-Con1 và các thể đột biến thích nghi là E1202G, T1280I và

S2204I. Dòng tế bào của đơn vị sao chép được giữ trong môi trường Eagles được cải biến của Dulbecco (DMEM) chứa 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bò (FBS), penixilin 100 IU/ml, streptomyxin 100mg/ml (Invitrogen), và G418 200mg/ml (Invitrogen).

Tác dụng ức chế của các hợp chất lên việc sao chép của HCV được xác định bằng cách xác định hoạt tính của gen khởi đầu luxiferaza. Nói chung, tế bào chứa đơn vị sao chép được cấy vào đĩa 96 lỗ ở mật độ 5000 tế bào/lỗ trong 100ul DMEM chứa 5% FBS. Sau từ 16 đến 24 giờ, các hợp chất này được pha loãng trong dimetyl sulfoxit (DMSO) tạo ra 200x dung dịch gốc trong một dãy gồm 8 dung dịch loãng 1/2-log lần. Sau đó, một dãy dung dịch loãng này được pha loãng tiếp 100 lần trong môi trường chứa 5% FBS. Môi trường chứa chất ức chế được bổ sung vào đĩa nuôi cấy tế bào qua đêm đã chứa 100ul DMEM chứa 5% FBS. Trong thử nghiệm xác định hoạt tính ức chế với sự có mặt của huyết tương của người, môi trường ở đĩa nuôi cấy tế bào qua đêm được thay bằng DMEM chứa 40% huyết tương của người và 5% FBS. Tế bào được ủ trong 3 ngày trong thiết bị ủ nuôi cấy mô và sau đó được phân giải để chiết bằng ARN. Đối với thử nghiệm luxiferaza, 30ul dung dịch đệm phân giải thụ động (Promega) được bổ sung vào mỗi lỗ và tiếp đó các đĩa được ủ trong 15 phút kết hợp với việc làm rung để phân giải tế bào. Dung dịch luxiferin (từ 50 đến 100ul, Promega) được bổ sung vào lỗ và hoạt tính luxiferaza được xác định bằng thiết bị đo ánh sáng Victor II (Perkin-Elmer). Tỷ lệ phần trăm ức chế sự sao chép ARN của HCV được tính toán cho mỗi nồng độ hợp chất và giá trị EC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng đường cong hồi quy không tuyến tính phù hợp với phương trình logistic 4 thông số và phần mềm GraphPad Prism 4.

Khi được thử nghiệm bằng phương pháp nêu trên, các hợp chất theo sáng chế ức chế polymeraza 1A và/hoặc 1B của HCV. Chú giải trong bảng dưới đây là như sau: A -- $EC_{50} \leq 0,01uM$; B -- $0,1uM \geq EC_{50} > 0,01uM$; C -- $1uM \geq EC_{50} > 0,1uM$; và D -- $EC_{50} > 1uM$; ND – không xác định.

Bảng EC_{50}

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L0-1.1	C	A	IA-L0-1.2	C	B
IA-L0-1.3	C	C	IA-L0-1.4	C	B
IA-L0-1.5	D	D	IA-L0-1.6	C	B
IA-L0-1.7	D	D	IA-L0-1.8	D	D
IA-L0-1.9	D	C	IA-L0-1.10	ND	ND
IA-L0-1.11	ND	ND	IB-L0-1.1	B	B
IB-L0-1.2	D	D	IB-L0-1.3	C	B
IB-L0-1.4	C	B	IB-L0-1.5	B	B
IB-L0-1.6	D	C	IB-L0-1.7	D	C
IB-L0-1.8	D	D	IB-L0-1.9	D	D
IB-L0-1.10	D	D	IA-L0-2.1	D	D
IA-L0-2.2	C	B	IA-L0-2.3	C	C
IA-L0-2.4	D	C	IA-L0-2.5	D	D
IA-L0-2.6	D	D	IA-L0-2.7	D	C
IA-L0-2.8	C	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	ND	ND	IB-L0-2.1	D	C
IB-L0-2.2	D	D	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	ND	A	IB-L0-2.5	B	A
IB-L0-2.6	C	B	IB-L0-2.7	C	B

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IB-L0-2.8	ND	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	A	IB-L0-2.11	B	A
IB-L0-2.12	B	A	IB-L0-2.13	B	A
IB-L0-2.14	C	B	IB-L0-2.15	C	B
IB-L0-2.16	C	A	IB-L0-2.17	B	A
IB-L0-2.18	C	B	IB-L0-2.19	B	B
IB-L0-2.20	C	B	IB-L0-2.21	C	B
IB-L0-2.22	C	B	IB-L0-2.23	C	B
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	C	B
IB-L0-2.26	D	C	IB-L0-2.27	C	B
IB-L0-2.28	D	C	IB-L0-2.29	C	B
IB-L0-2.30	C	B	IB-L0-2.31	C	B
IB-L0-2.32	C	B	IB-L0-2.33	C	C
IB-L0-2.34	D	C	IB-L0-2.35	D	C
IB-L0-2.36	C	B	IB-L0-2.37	D	C
IB-L0-2.38	D	D	IB-L0-2.39	D	C
IB-L0-2.40	D	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	D	C
IB-L0-2.44	D	D	IB-L0-2.45	D	C

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IB-L0-2.46	ND	ND	IB-L0-2.47	ND	ND
IB-L0-2.48	ND	ND	IB-L0-2.49	ND	ND
IB-L0-2.50	C	C	IB-L0-2.51	B	A
IB-L0-2.52	B	A	IB-L0-2.53	B	B
IB-L0-2.54	B	B	IB-L0-2.55	B	A
IB-L0-2.56	C	A	IB-L0-2.57	C	B
IB-L0-2.58	B	A	IB-L0-2.59	C	B
IB-L0-2.60	C	B	IB-L0-2.61	C	B
IB-L0-2.62	C	B	IB-L0-2.63	C	B
IB-L0-2.64	C	A	IB-L0-2.65	C	B
IB-L0-2.66	C	B	IB-L0-2.67	C	B
IB-L0-2.68	D	C	IB-L0-2.69	C	B
IB-L0-2.70	D	C	IB-L0-2.71	C	B
IB-L0-2.72	D	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	D	C	IB-L0-2.75	D	D
IB-L0-2.76	ND	ND	IB-L0-2.77	ND	ND
IB-L0-2.78	ND	ND	IB-L0-2.79	C	C
IA-L1-1.3	B	A	IA-L1-1.4	A	A
IA-L1-1.5	B	A	IA-L1-1.6	B	B

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L1-1.9	B	A	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	A	A	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	D	C	IA-L1-1.14	D	D
IA-L1-1.16	B	B	IA-L1-1.17	B	B
IA-L1-1.18	C	C	IA-L1-1.20	B	B
IA-L1-1.21	A	A	IA-L1-1.22	D	C
IA-L1-1.23	D	D	IA-L1-1.24	D	D
IA-L1-1.25	ND	ND	IA-L1-1.26	B	B
IA-L1-1.27	B	A	IB-L1-1.1	A	A
IB-L1-1.2	ND	B	IB-L1-1.4	B	A
IB-L1-1.5	B	A	IB-L1-1.6	A	A
IB-L1-1.7	A	A	IB-L1-1.8	B	A
IB-L1-1.9	B	A	IB-L1-1.10	A	A
IB-L1-1.11	B	A	IB-L1-1.12	B	B
IB-L1-1.13	B	A	IB-L1-1.14	B	A
IB-L1-1.15	A	A	IB-L1-1.16	C	B
IB-L1-1.17	B	A	IB-L1-1.18	B	B
IB-L1-1.19	B	A	IB-L1-1.20	B	A
IB-L1-1.21	B	A	IB-L1-1.22	B	A

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IB-L1-1.23	C	A	IB-L1-1.24	B	A
IB-L1-1.25	B	A	IB-L1-1.26	B	A
IB-L1-1.27	B	A	IB-L1-1.28	A	A
IB-L1-1.29	C	C	IB-L1-1.30	C	B
IB-L1-1.31	D	D	IB-L1-1.32	C	B
IB-L1-1.33	C	B	IB-L1-1.34	B	A
IB-L1-1.45	B	A	IB-L1-1.46	C	A
IB-L1-1.47	C	B	IB-L1-1.48	C	A
IB-L1-1.49	D	D	IB-L1-1.50	C	B
IB-L1-1.51	D	B	IB-L1-1.52	D	C
IB-L1-1.53	ND	ND	IB-L1-1.55	ND	ND
IA-L2-1.1	C	B	IA-L2-1.2	B	B
IA-L2-1.3	B	A	IA-L2-1.4	C	C
IA-L2-1.7	D	C	IA-L2-1.8	B	A
IA-L2-1.9	A	A	IA-L2-1.10	C	B
IA-L2-1.11	A	A	IA-L2-1.12	B	A
IA-L2-1.13	C	B	IA-L2-1.14	A	A
IA-L2-1.15	C	C	IA-L2-1.16	B	A
IA-L2-1.17	C	B	IA-L2-1.18	B	A

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L2-1.19	D	D	IA-L2-1.20	B	A
IA-L2-1.21	B	A	IA-L2-1.22	C	B
IA-L2-1.23	D	C	IA-L2-1.24	C	B
IA-L2-1.25	C	B	IA-L2-1.26	B	B
IB-L2-1.1	A	A	IB-L2-1.2	ND	A
IB-L2-1.3	B	A	IB-L2-1.4	ND	C
IB-L2-1.5	C	B	IB-L2-1.6	B	A
IB-L2-1.7	ND	A	IB-L2-1.8	B	A
IB-L2-1.9	D	ND	IB-L2-1.10	ND	B
IB-L2-1.11	C	B	IB-L2-1.12	C	B
IB-L2-1.15	D	C	IA-L2-2.1	C	C
IB-L2-2.1	C	C	IA-L3-1.1	ND	ND
IA-L3-1.2	D	D	IA-L3-1.3	D	D
IA-L3-1.4	D	D	IA-L3-1.5	D	D
IA-L3-1.6	C	B	IA-L3-1.7	D	D
IA-L3-1.8	D	C	IA-L3-1.9	D	D
IA-L3-1.10	C	C	IA-L3-1.11	D	D
IA-L3-1.12	D	D	IA-L3-1.13	D	D
IA-L3-1.14	ND	C	IA-L3-1.15	D	D

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L3-1.16	D	D	IA-L3-1.17	D	D
IA-L3-1.18	D	C	IA-L3-1.19	D	D
IA-L3-1.20	D	D	IA-L3-1.21	D	D
IA-L3-1.22	D	D	IA-L3-1.24	D	D
IA-L3-1.25	ND	ND	IA-L3-1.26	ND	ND
IA-L3-1.27	D	D	IA-L3-1.28	ND	ND
IA-L3-1.30	D	D	IA-L3-1.31	D	D
IA-L3-1.32	ND	ND	IA-L3-1.33	D	D
IA-L3-1.34	ND	ND	IA-L3-1.35	ND	ND
IA-L3-1.36	ND	ND	IA-L3-1.37	ND	ND
IA-L3-1.38	D	D	IA-L3-1.39	D	D
IA-L3-1.40	ND	ND	IA-L3-1.41	D	C
IA-L3-1.42	ND	ND	IA-L3-1.43	ND	ND
IA-L3-1.44	ND	ND	IA-L3-1.45	ND	ND
IA-L3-1.46	ND	ND	IA-L3-1.47	ND	ND
IA-L3-1.48	ND	ND	IA-L3-1.49	ND	ND
IA-L3-1.50	ND	ND	IA-L3-1.51	C	B
IA-L3-1.52	D	C	IA-L3-1.53	ND	ND
IA-L3-1.54	ND	B	IA-L3-1.55	D	D

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L3-1.56	ND	C	IA-L3-1.57	C	C
IA-L3-1.58	ND	C	IA-L3-1.59	D	D
IA-L3-1.60	C	B	IA-L3-1.62	D	C
IA-L3-1.63	ND	ND	IA-L3-1.64	ND	ND
IA-L3-1.65	ND	ND	IA-L3-1.66	ND	ND
IA-L3-1.67	D	C	IA-L3-1.69	C	B
IA-L3-1.70	C	B	IA-L3-1.71	C	B
IA-L3-1.72	ND	ND	IA-L3-1.73	ND	ND
IA-L3-1.74	ND	ND	IA-L3-1.76	ND	ND
IA-L3-1.77	ND	ND	IA-L3-1.78	ND	ND
IA-L3-1.79	ND	ND	IA-L3-1.80	ND	ND
IA-L3-1.81	ND	ND	IA-L3-1.82	ND	ND
IA-L3-1.83	C	C	IA-L3-1.84	D	D
IA-L3-1.85	C	C	IA-L3-1.86	ND	ND
IA-L3-1.87	ND	D	IA-L3-1.88	ND	ND
IA-L3-1.89	C	B	IA-L3-1.90	D	C
IA-L3-1.91	C	C	IA-L3-1.94	D	C
IA-L3-1.95	D	D	IA-L3-1.96	C	D
IA-L3-1.97	D	D	IA-L3-1.98	D	C

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L3-1.99	ND	C	IA-L3-1.100	ND	D
IA-L3-1.101	ND	ND	IA-L3-1.102	ND	C
IA-L3-1.103	D	D	IA-L3-1.104	D	D
IA-L3-1.105	D	D	IA-L3-1.107	D	D
IA-L3-1.108	ND	ND	IA-L3-1.111	ND	C
IA-L3-1.112	D	C	IA-L3-1.113	D	D
IA-L3-1.114	ND	ND	IA-L3-1.115	D	D
IA-L3-1.116	ND	ND	IA-L3-1.117	ND	ND
IA-L3-1.118	ND	ND	IA-L3-1.119	C	B
IA-L3-1.120	D	D	IA-L3-1.121	D	C
IA-L3-1.122	ND	B	IA-L3-1.123	C	B
IB-L3-1.1	C	B	IB-L3-1.2	C	B

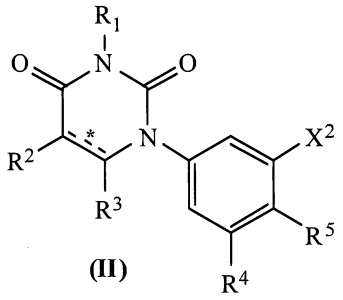
hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IB-L3-1.3	ND	C	IB-L3-1.4	D	D
IA-L3-2.1	D	D	IA-L3-2.2	D	D
IA-L3-2.3	ND	ND	IA-L3-2.4	D	D
IA-L3-2.5	D	D	IA-L4-1.1	D	D
IA-L4-1.2			IA-L4-1.3	D	D
IA-L4-1.4	D	D	IA-L4-1.5	ND	ND
IA-L4-1.6	ND	ND	IA-L4-1.7	D	D
IA-L4-1.8	D	C	IA-L4-1.9	ND	B
IA-L4-1.10	ND	ND	IA-L4-1.11	C	B
IA-L4-1.12	C	C	IB-L4-1.1	C	B
IA-L5-1-1.1	ND	ND	IA-L5-1-1.2	ND	ND
IA-L5-1-1.3	ND	ND	IA-L5-1-1.4	ND	ND
IA-L5-1-1.5	ND	ND	IA-L5-1-1.6	ND	ND
IA-L5-1-1.7	ND	ND	IA-L5-1-1.8	ND	ND
IA-L5-1-1.10	ND	ND	IA-L5-1-1.11	ND	ND
IA-L5-1-1.12	ND	ND	IA-L5-1-1.13	ND	ND
IA-L5-1-1.14	ND	ND	IA-L5-1-2.1	ND	ND

hợp chất	1a	1b	hợp chất	1a	1b
IA-L5-1-2.2	ND	ND	IA-L5-2-1.1	C	B
IA-L5-2-1.2	C	C	IB-L5-2-1.1	B	A
IB-L5-2-1.2	C	B	IA-L6-1.1	C	B
IA-L8-1.1	C	C	IA-L9-1.1	ND	ND
IA-L9-1.2	ND	ND	IA-L9-1.3	ND	ND
IA-L9-1.4	D	C	IA-L11-1.1	C	B
IA-L12-1.1	C	B			

Tất cả các tài liệu tham khảo bao gồm tài liệu sáng chế và phi sáng chế được trích dẫn trên đây được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Phần mô tả về các tài liệu này chỉ đơn thuần để mô tả một cách vắn tắt các khẳng định của các tác giả sáng chế. Do đó, không nên thừa nhận rằng tài liệu bất kỳ hoặc một phần của tài liệu này là giải pháp đã biết có liên quan.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo II:



(II)

$-\overset{*}{-}-$ được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn cacbon-cacbon và liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^2 là hydro; +

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, amino, C_1-C_6alkylsulfonyl, C_3-C_6carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó:

(a) amino tùy ý được thế bằng C_1-C_6alkylsulfonyl, và

(b) alkyl và alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, C_1-C_6alkyloxy và trimetylsilyl, và

(c) carboxyclyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, halo, và amino trong đó:

amino tùy ý được thế bằng C_1-C_6alkylsulfonyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy và C_1-C_6alkyloxy; và

X^2 là halo.

2. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó $-\overset{*}{-}-$ là liên kết đơn cacbon-cacbon.

3. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó $-\overset{*}{-}-$ là liên kết đôi cacbon-cacbon.

4. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^1 là hydro.

5. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^3 là hydro.

6. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh.

7. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^4 được chọn từ nhóm bao gồm tert-butyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh.

8. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^4 được chọn từ nhóm bao gồm tert-butyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh.

9. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^4 là C_1-C_6 alkyl.

10. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^4 là tert-butyl.

11. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6alkyloxy.

12. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R^5 là metoxy.

13. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

14. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó X^2 là iodo.

15. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

R^3 là hydro;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-carboxyclyl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó:

(a) C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng tối đa ba nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, oxo, hydroxy, C_1-C_6 alkyloxy, và trimetylsilyl, và

(b) C_3-C_6-carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl và halo;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, và C_1-C_6 alkyloxy; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

16. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

-*- là liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 là hydro;

R^3 là hydro;

R^4 là tert-butyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, và metoxy; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm bromo và iodo.

17. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

R^4 là tert-butyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy; và

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo, và iodo.

18. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

-*- là liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1 là hydro;

R^2 là hydro;

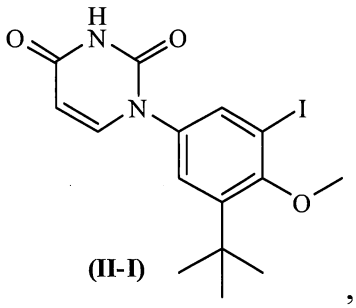
R^3 là hydro;

R^4 là tert-butyl;

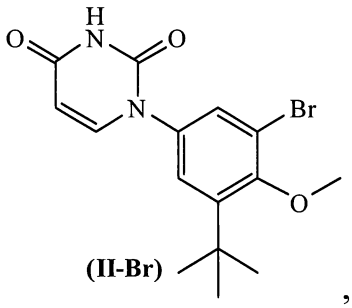
R^5 là metoxy; và

X^2 là iodo.

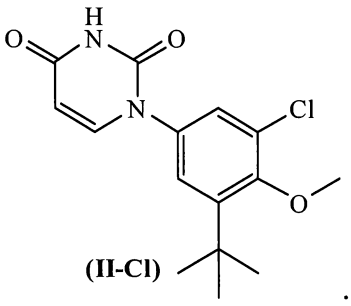
19. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm :



(II-I),



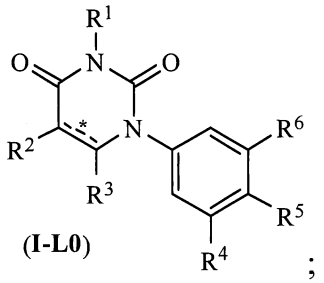
(II-Br), và



(II-Cl).

20. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng

hợp chất theo điểm 1 hoặc các dạng tinh thể hoặc các muối của nó và một hoặc nhiều tá dược, trong đó các hợp chất này có công thức cấu tạo I-L0:



(I-L0) ;

$\overset{*}{=\!=}$ được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn cacbon-cacbon và liên kết đôi cacbon-cacbon;

R^1, R^2, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định trong điểm 1;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_{14}-carboxyclyl hai vòng được ngưng tụ và heteroxyclyl hai vòng có 3 đến 14 cạnh được ngưng tụ, trong đó mỗi nhóm thế tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, và R^K;

mỗi R^E được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, nitro, hydroxy, oxo, và amino, trong đó amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai C_1-C_6 alkyl;

mỗi R^F là C_1-C_6 alkyl, trong đó mỗi nhóm thế tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm amino và aminosulfonyl, trong đó amino tùy ý được thế bằng các nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl và C_1-C_6 alkylsulfonyl;

mỗi R^G là heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm thế tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_1-C_6 alkyl;

mỗi R^H là C_1-C_6 alkyloxy;

mỗi R^I là aminocacbonyl, trong đó aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl và C_1-C_6 alkylsulfonyl;

mỗi R^J được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkylcacbonylamino, C_1-C_6

alkylsulfonylamino, C_1-C_6 alkyloxycacbonylaminoimino, và C_1-C_6 alkylsulfonylaminoimino, trong đó phần amino của các nhóm thế này tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkylsulfonyl; và

mỗi R^K được chọn độc lập từ nhóm bao gồm aminosulfonyl và C_1-C_6 alkylsulfonyl, trong đó aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai C_1-C_6 alkyl.

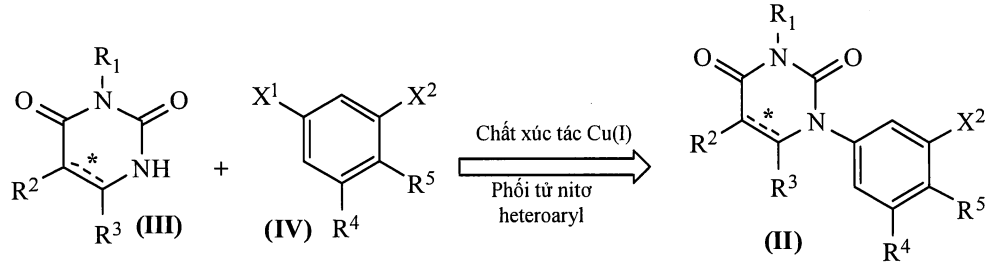
21. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó hợp chất có công thức cấu tạo I-L0 là N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

22. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó hợp chất có công thức cấu tạo I-L0 là muối natri của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit.

23. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm tác nhân interferon, ribavirin, chất ức chế virut viêm gan C (Hepatitis C Virus - HCV), và chất ức chế virut gây suy giảm miễn dịch của người (Human Immunodeficiency Virus - HIV).

24. Dược phẩm theo điểm 23, trong đó một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung này là chất ức chế HCV.

25. Quy trình điều chế hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức III phản ứng với hợp chất có công thức IV với sự có mặt của (i) chất xúc tác muối đồng (I) và (ii) phối tử nitơ heteroaryl :



trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, và X^2 là như được xác định trong điểm 1; và X^1 là halo.

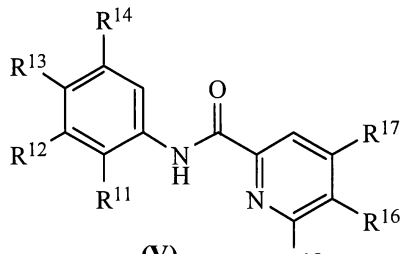
26. Quy trình theo điểm 25, trong đó X^1 được chọn từ nhóm bao gồm clo, bromo,

và iodo.

27. Quy trình theo điểm 25, trong đó quy trình này được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

28. Quy trình theo điểm 27, trong đó bazơ này được chọn từ nhóm bao gồm muối kali, muối natri, và muối xesi.

29. Quy trình theo điểm 25, trong đó phối tử nitơ heteroaryl này bao gồm hợp chất picolinamit có công thức cấu tạo V:



(V)

; và

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4}-alkyloxy, C_{1-4}-haloalkyl, clo, và xyano.

30. Quy trình theo điểm 29, trong đó C_{1-4}-haloalkyl là C_{1-4}-perfloalkyl.

31. Quy trình theo điểm 25, trong đó phối tử nitơ heteroaryl này được chọn từ nhóm bao gồm 8-hydroxyquinolin, 2-(2-pyridyl)-benzimidazol, N-(4-xyano-phenyl)picolinamit, và N-(2-xyanophenyl)picolinamit.

Fig. 1

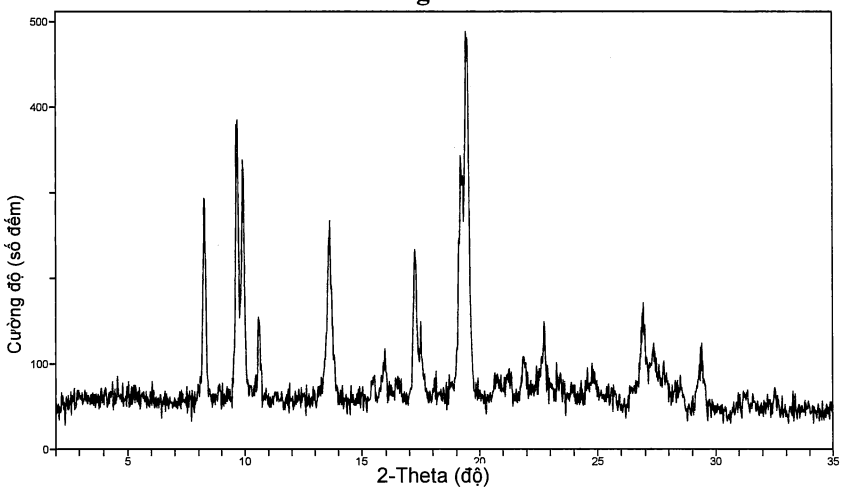


Fig. 2

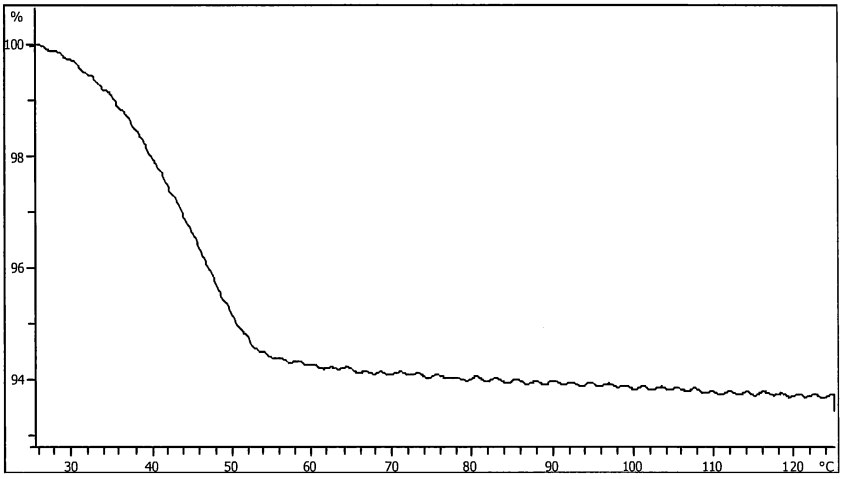


Fig. 3

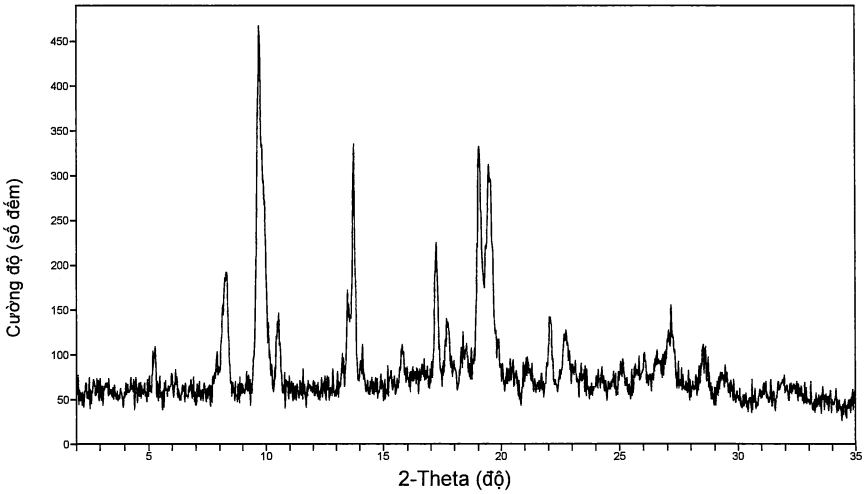


Fig. 4

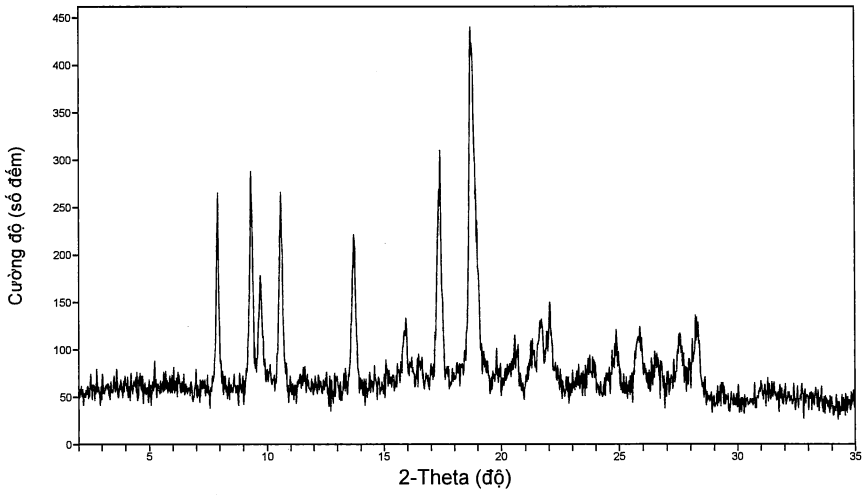


Fig. 5

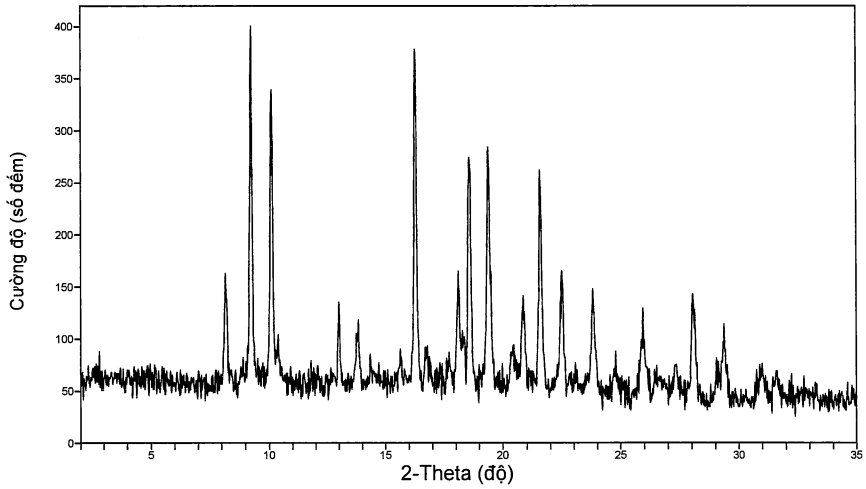


Fig. 6

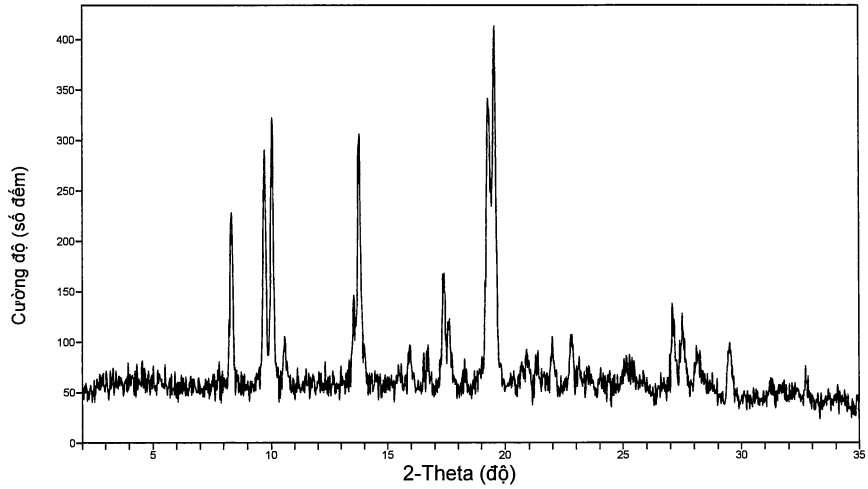


Fig. 7

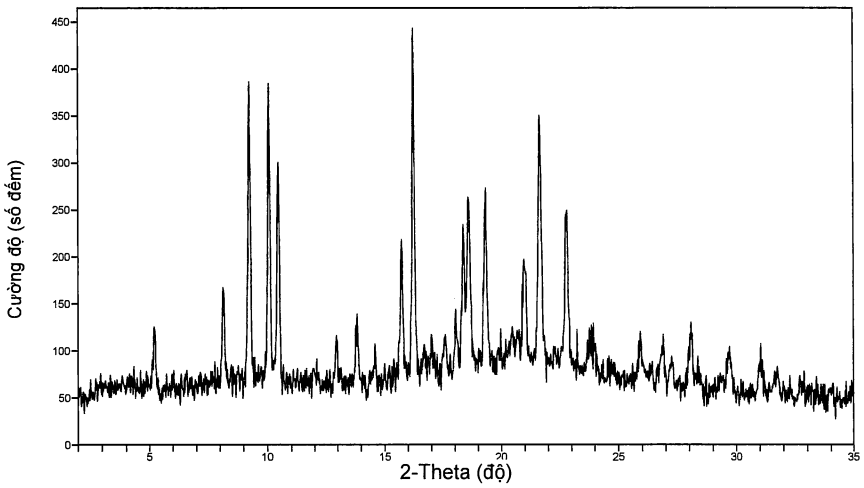


Fig. 8

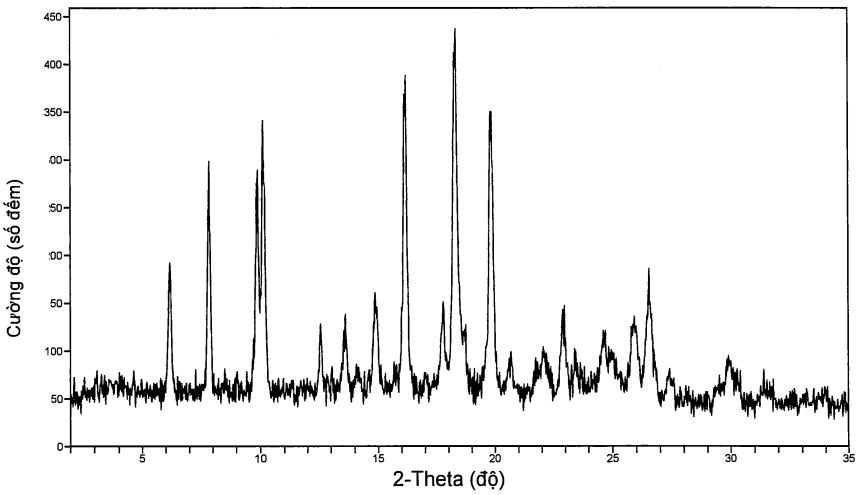


Fig. 9

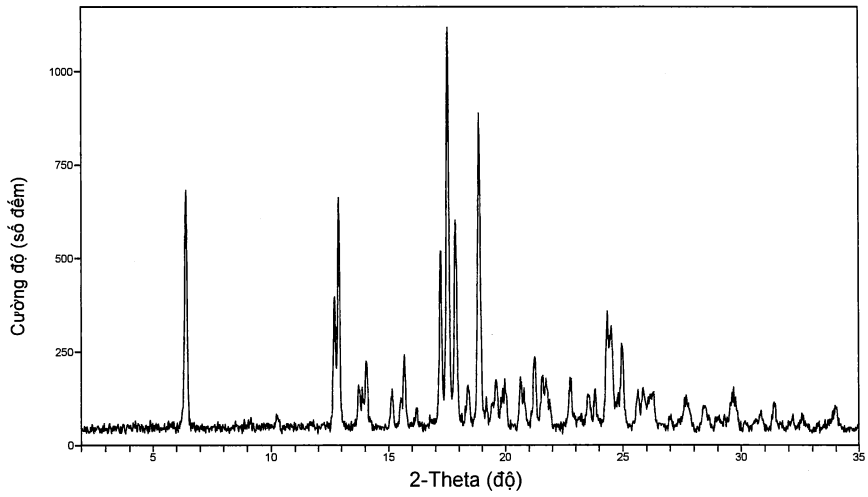


Fig. 10

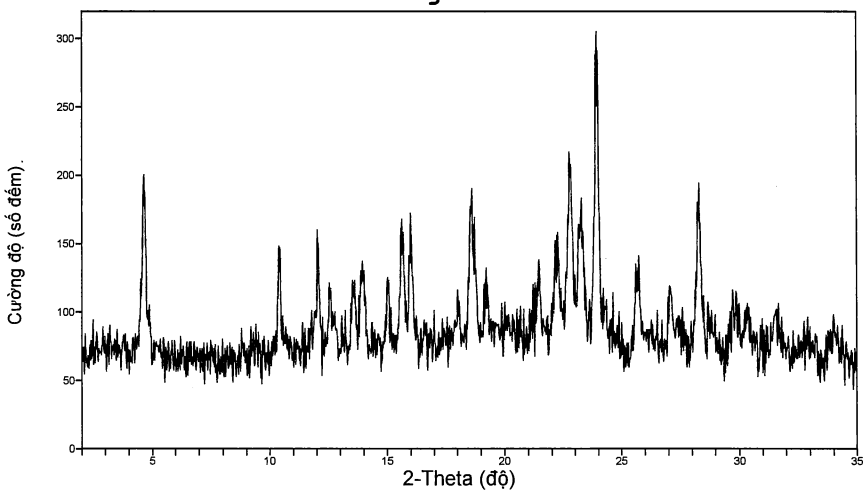


Fig. 11

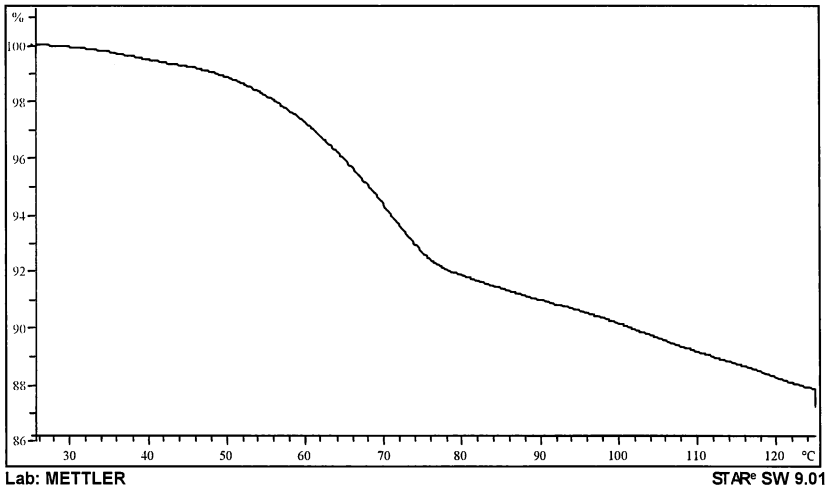


Fig. 12

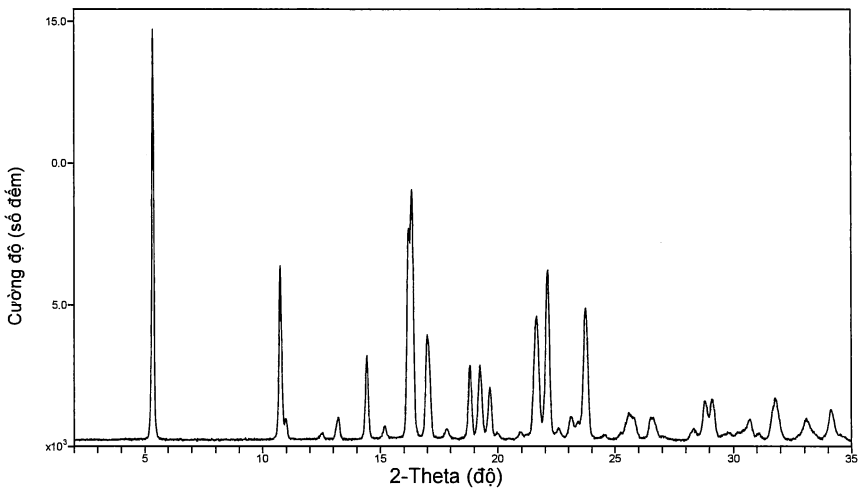


Fig. 13

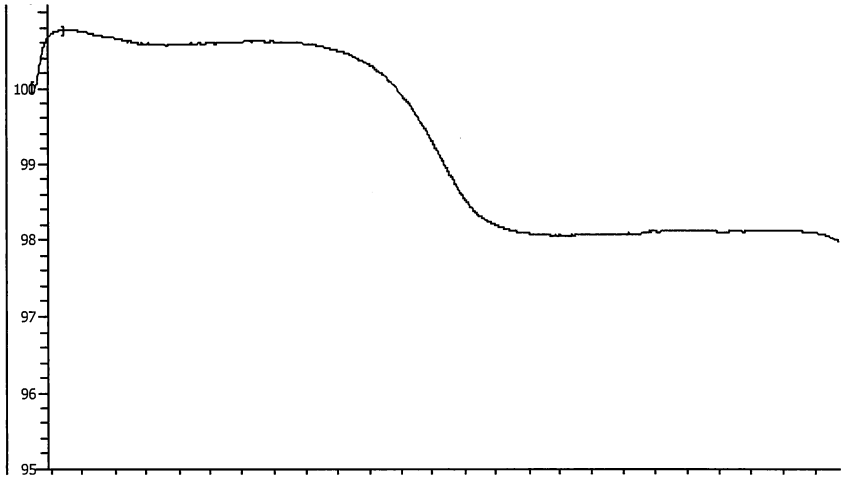


Fig. 14

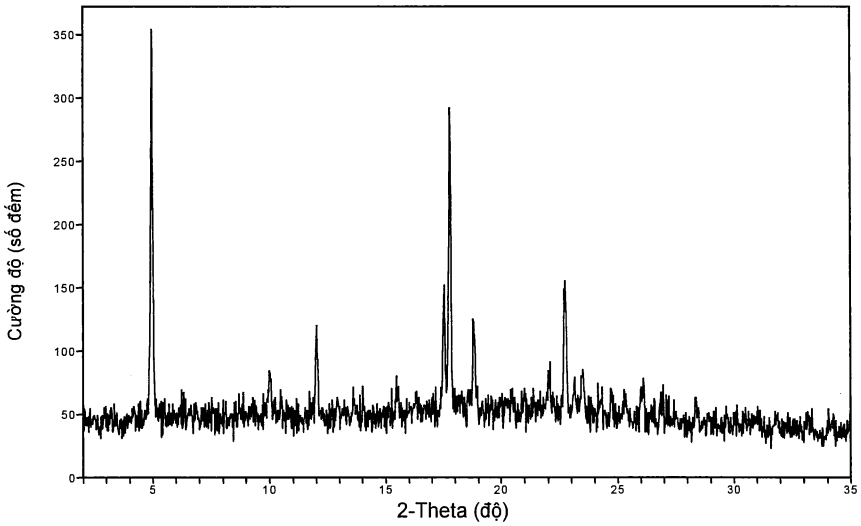


Fig. 15

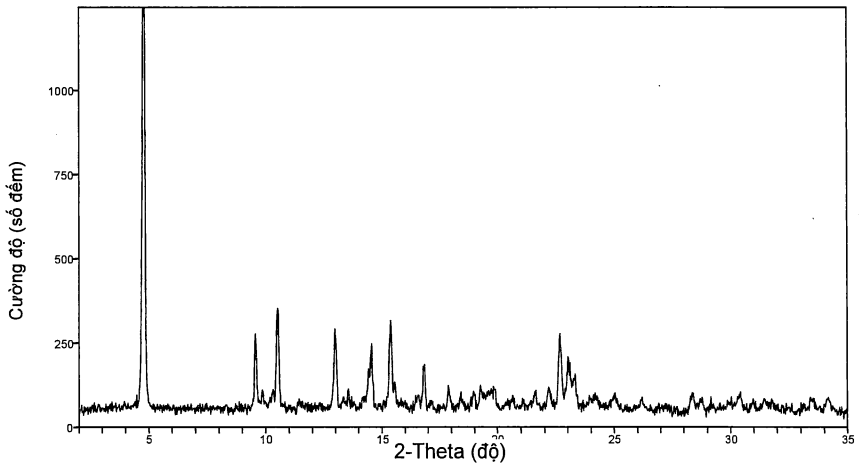


Fig. 16

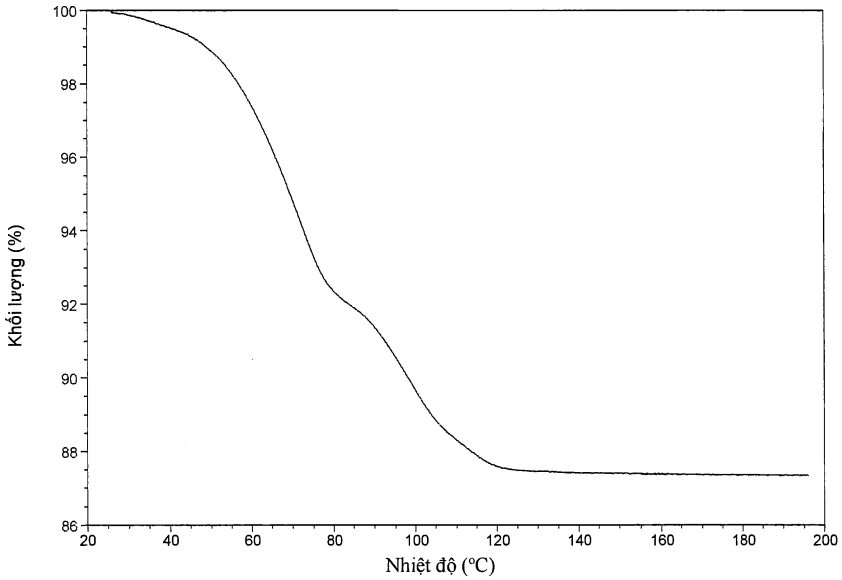


Fig. 17

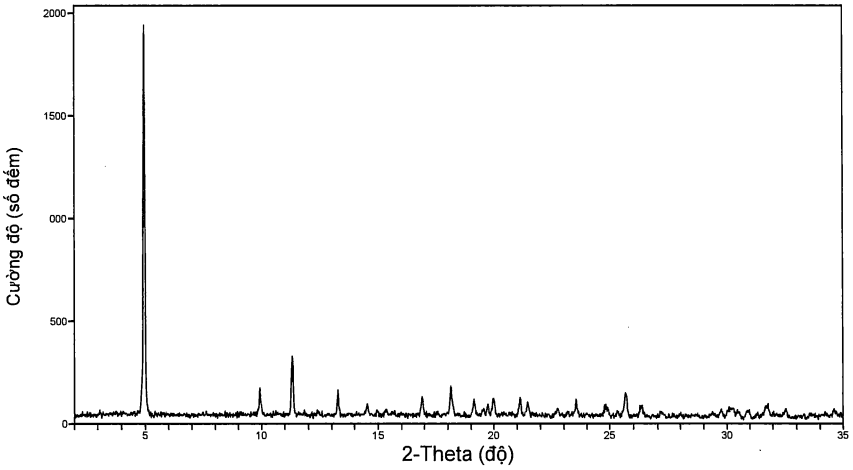


Fig. 18

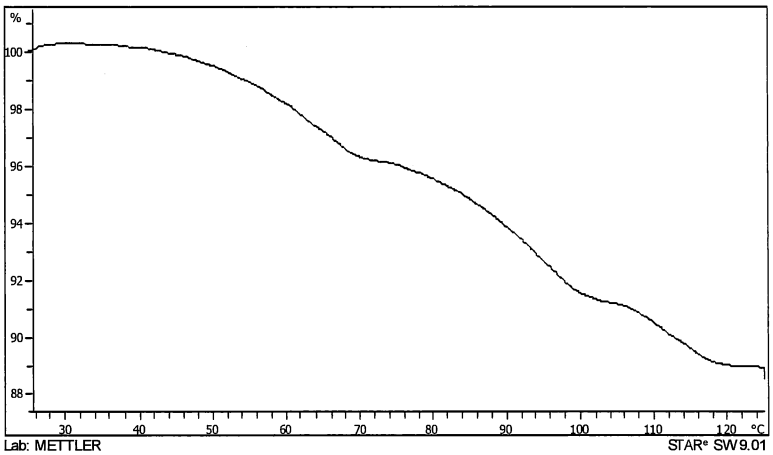


Fig. 19

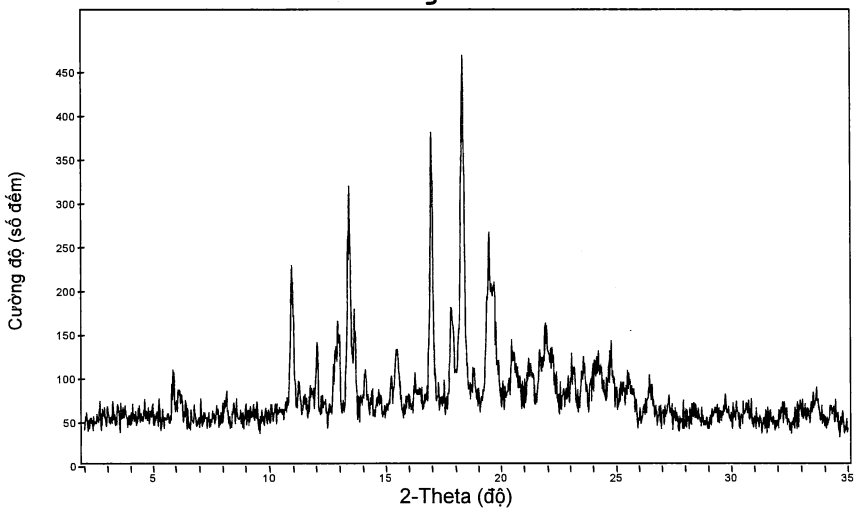


Fig. 20

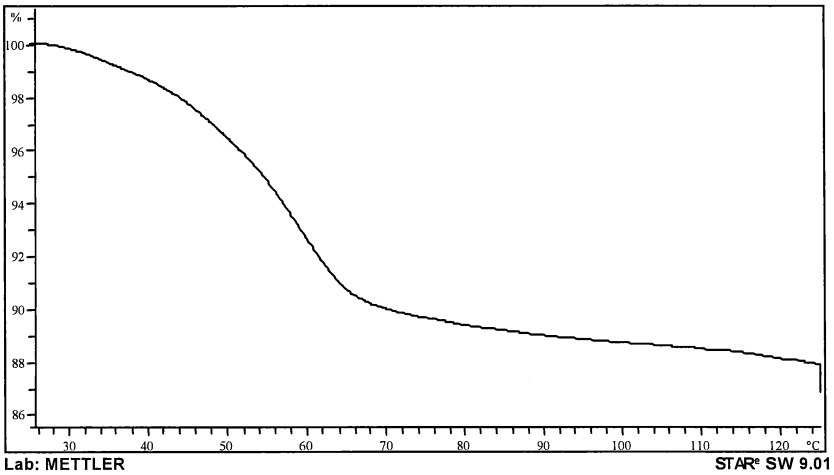


Fig. 21

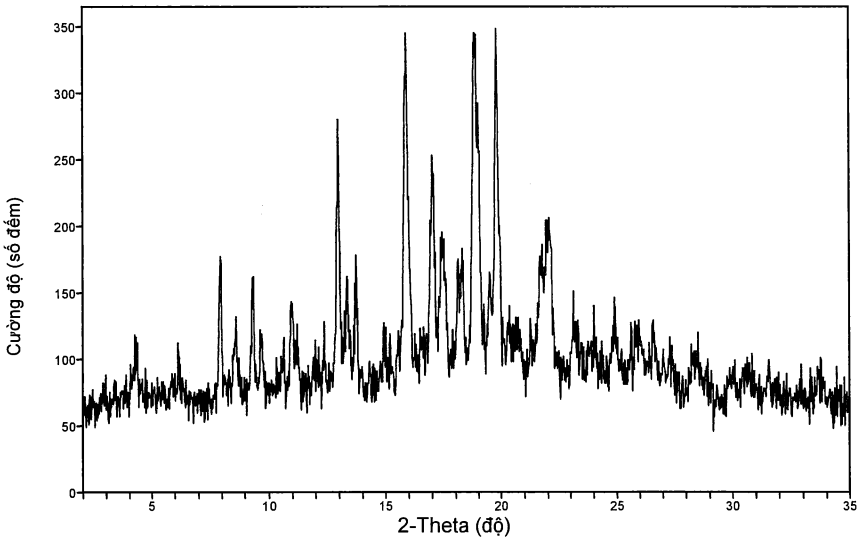


Fig. 22

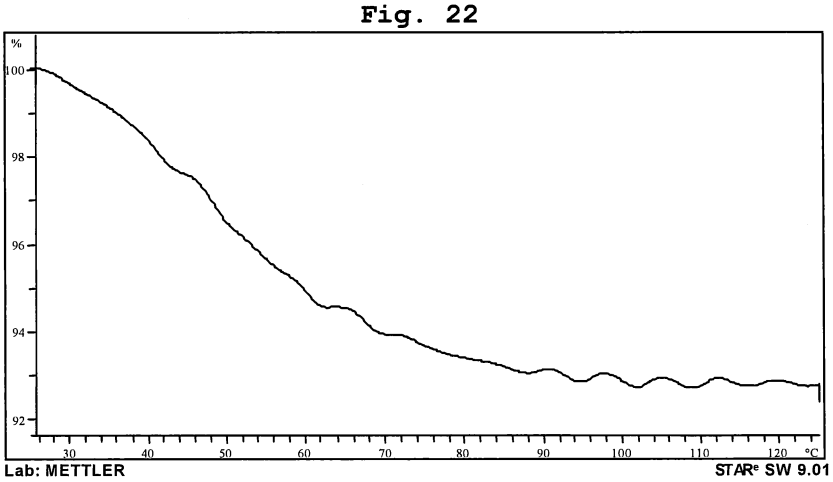


Fig. 23

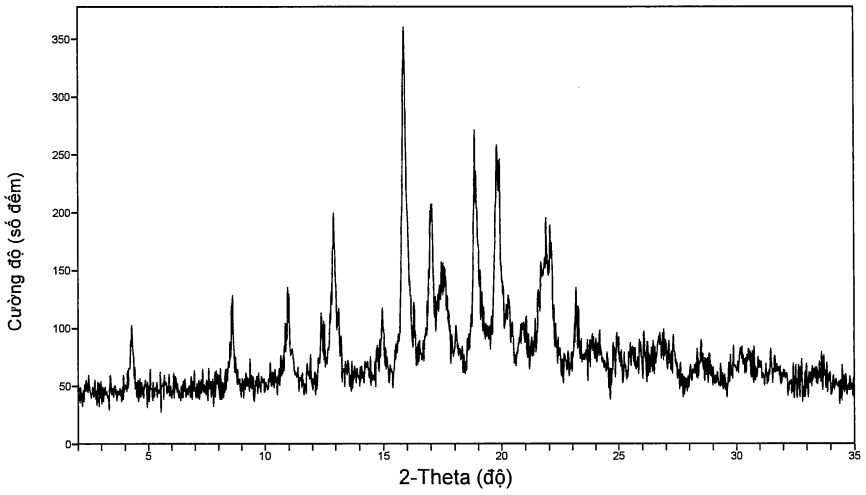


Fig. 24

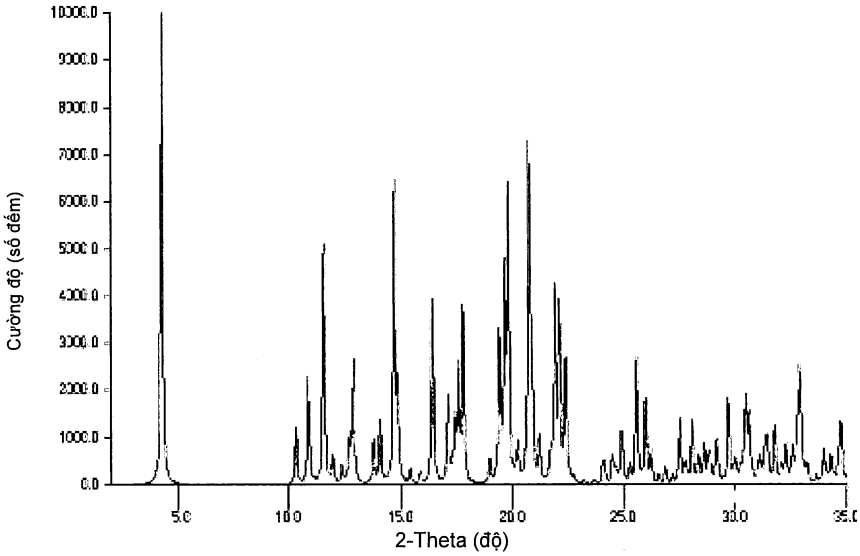


Fig. 25

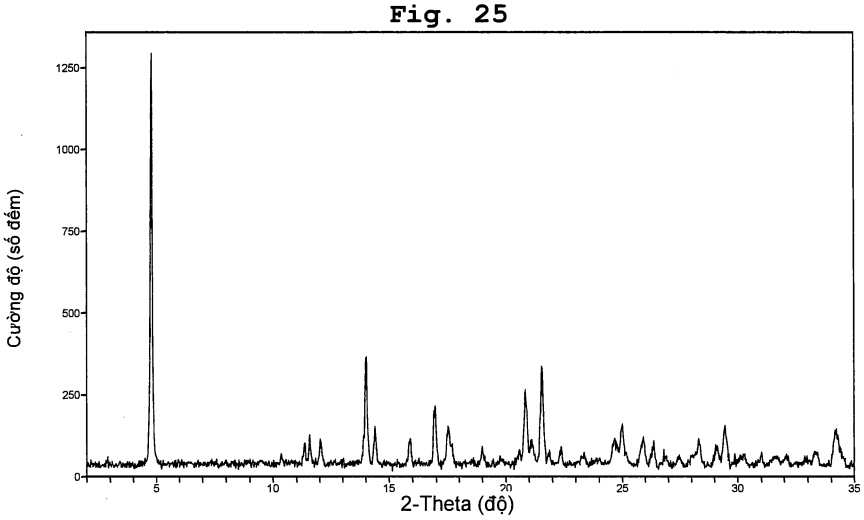


Fig. 26

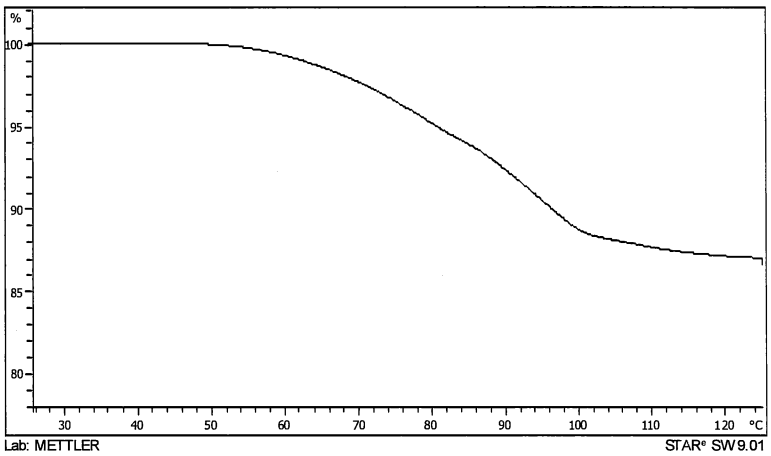


Fig. 27

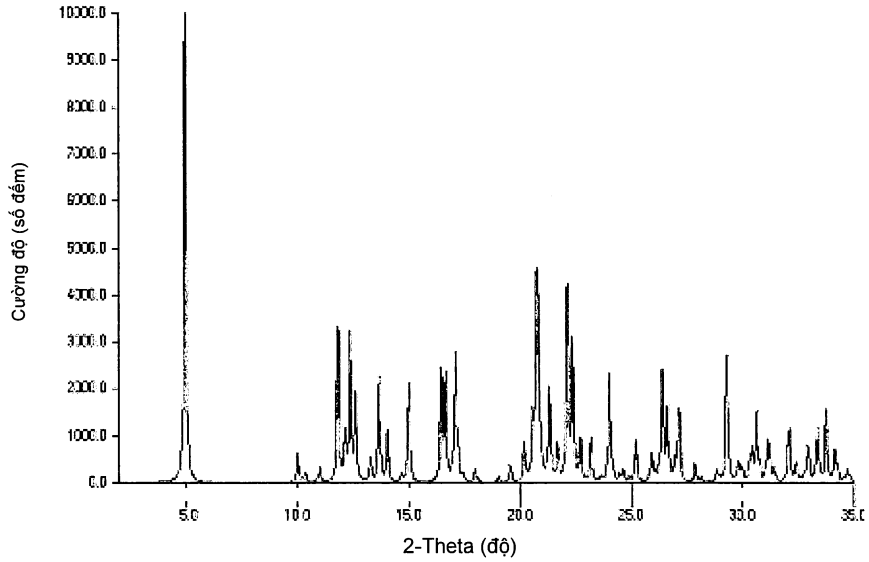


Fig. 28

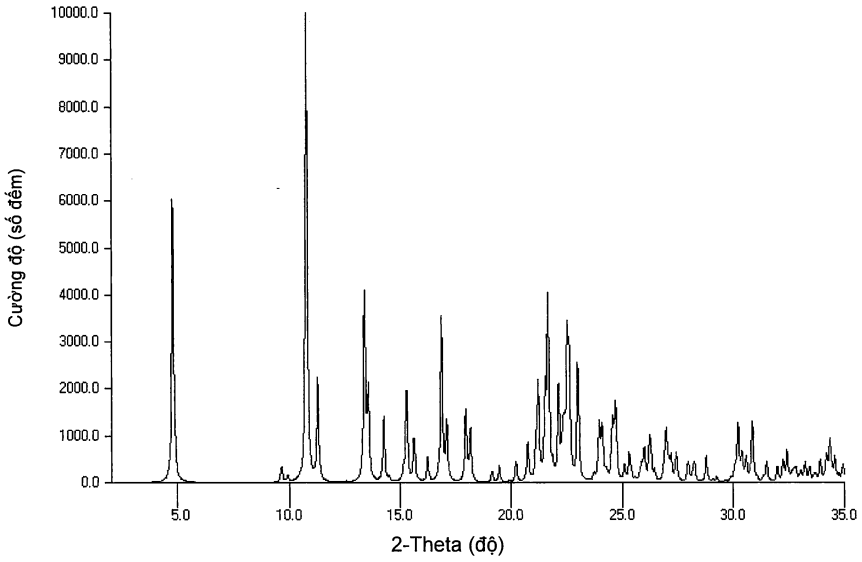


Fig. 29

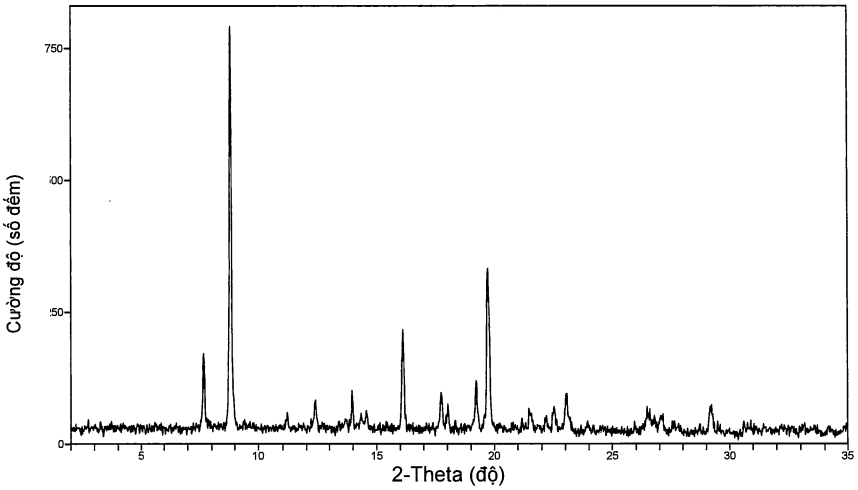


Fig. 30

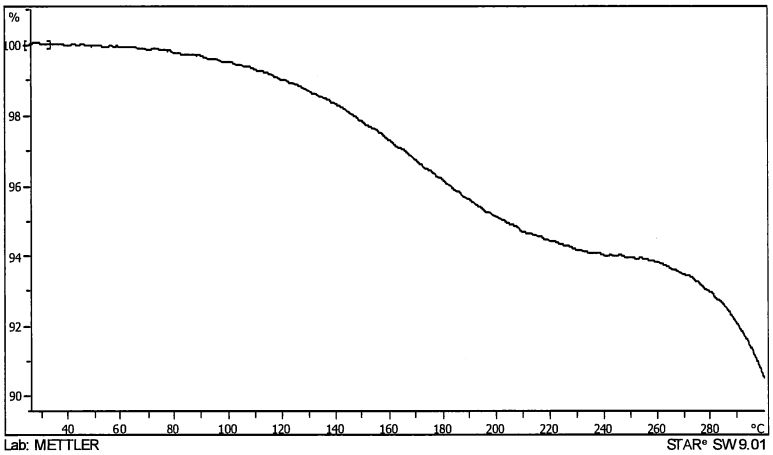


Fig. 31

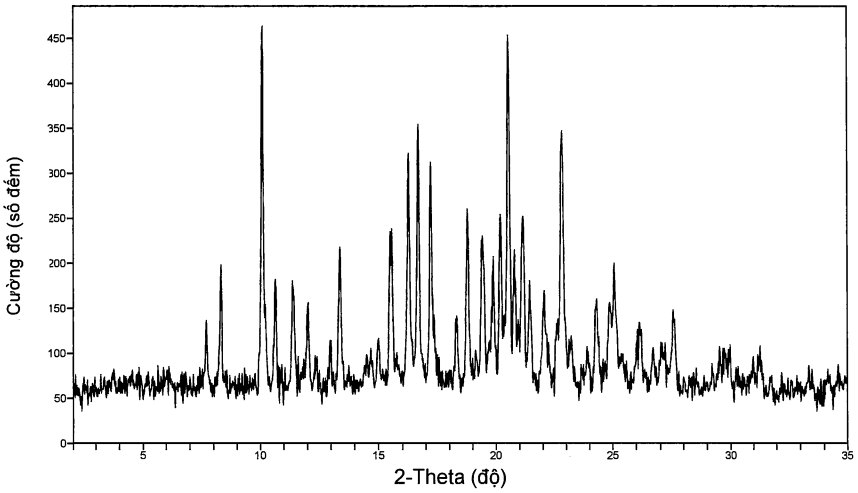


Fig. 32

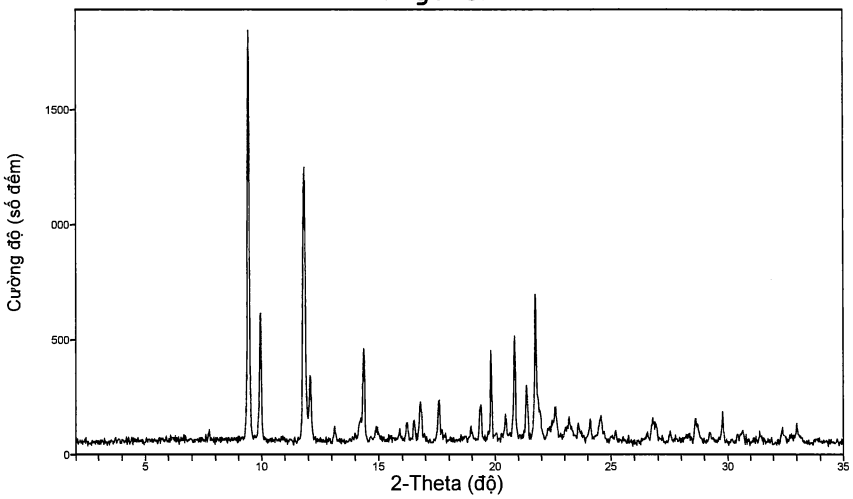


Fig. 33

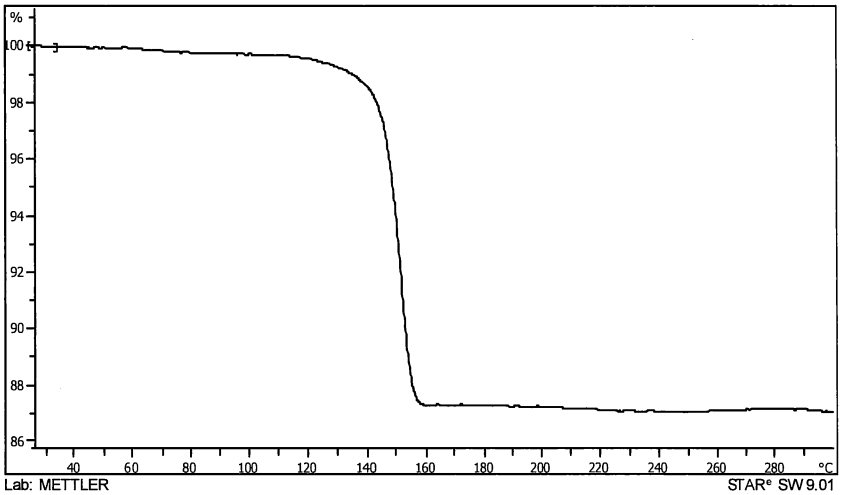


Fig. 34

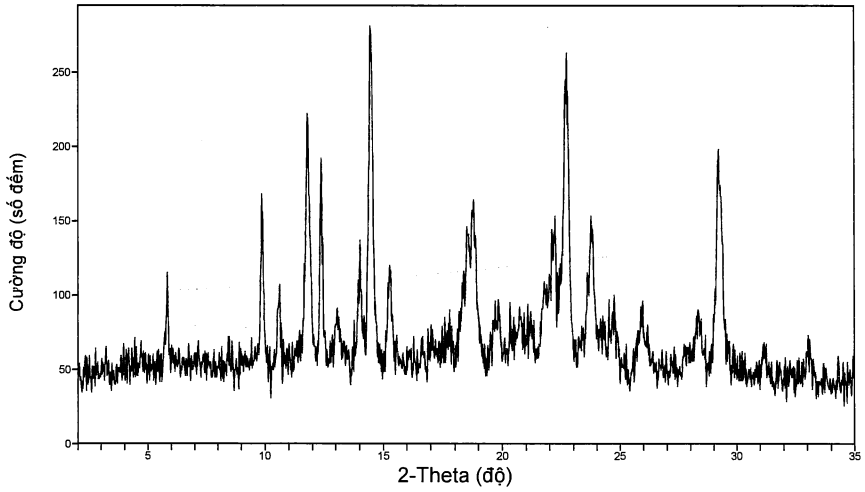


Fig. 35

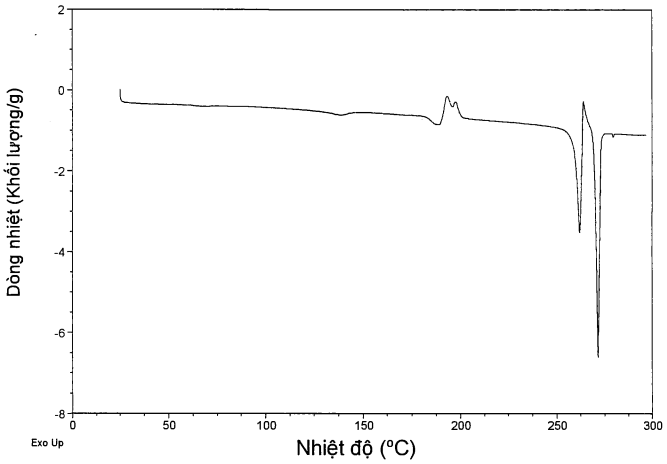


Fig. 36

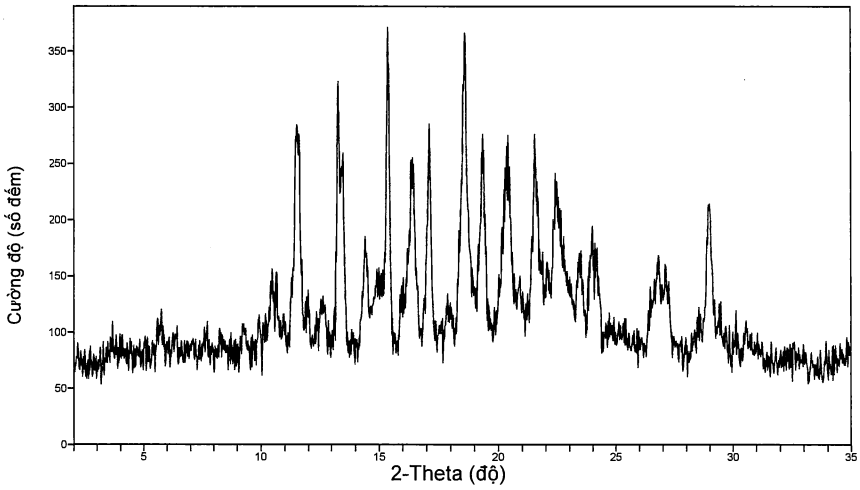


Fig. 37

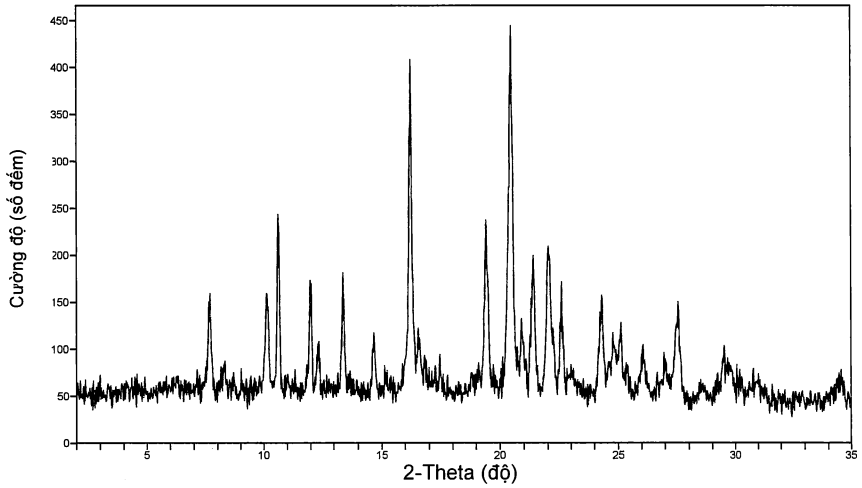


Fig. 38

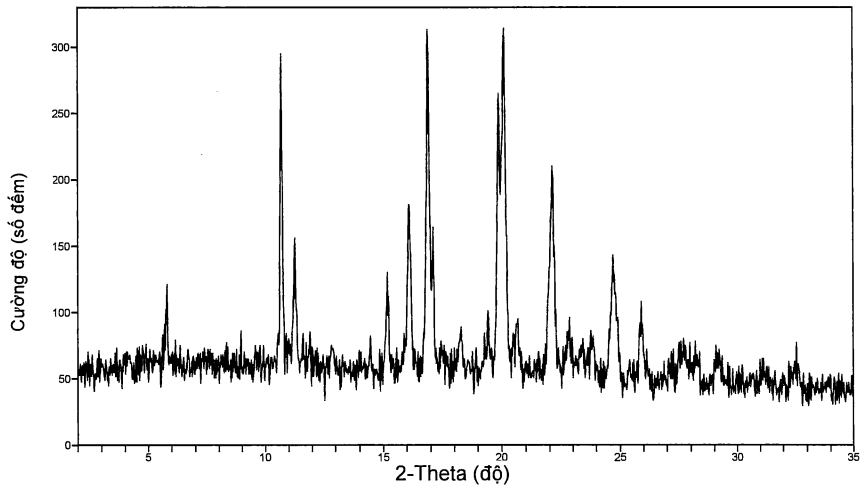


Fig. 39

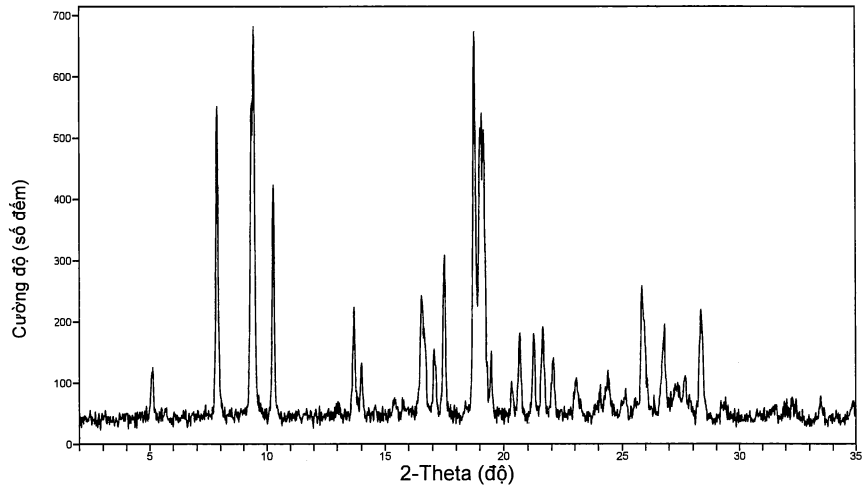


Fig. 40

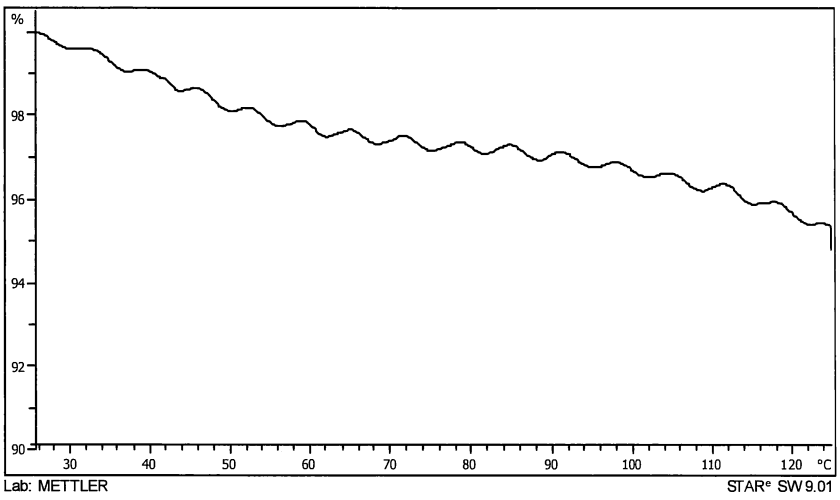


Fig. 41

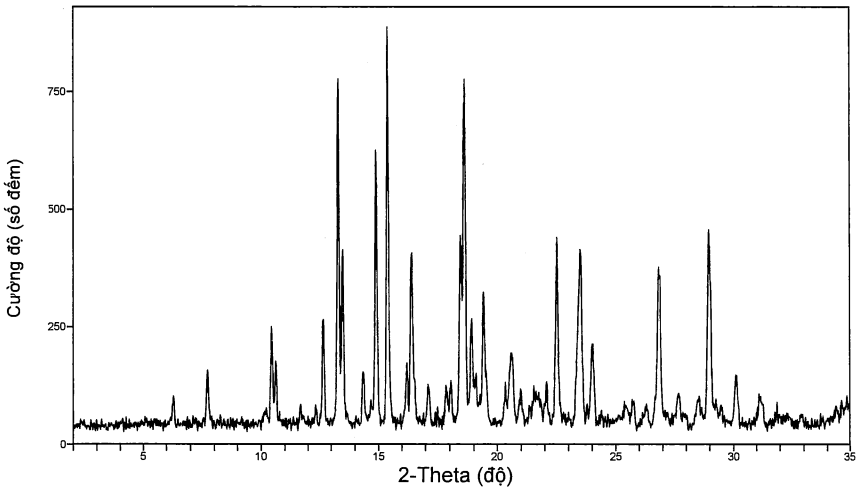


Fig. 42

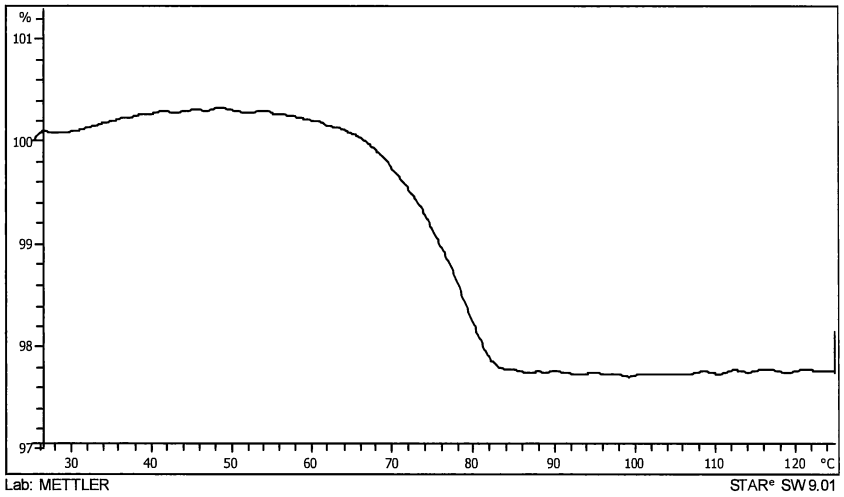


Fig. 43

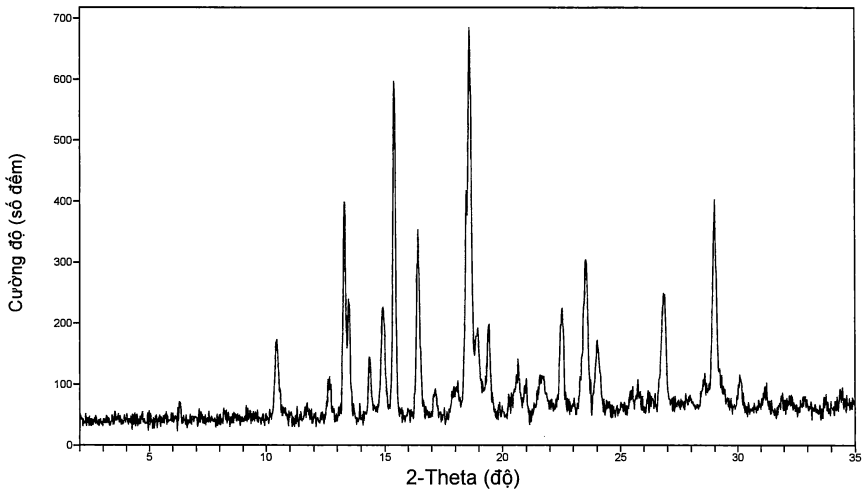


Fig. 44

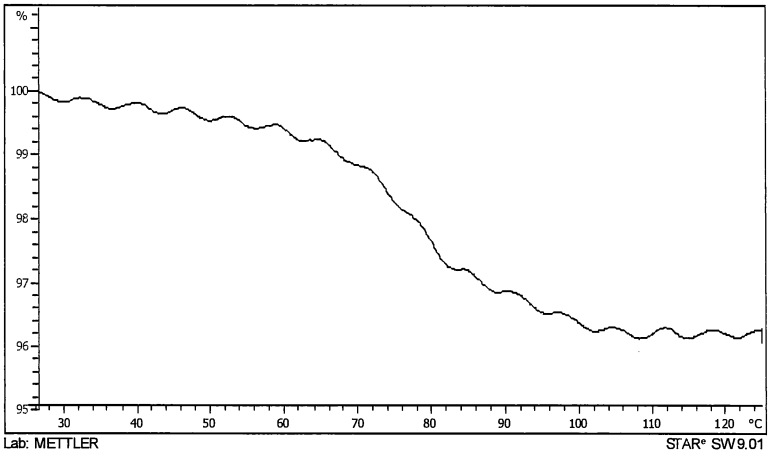


Fig. 45

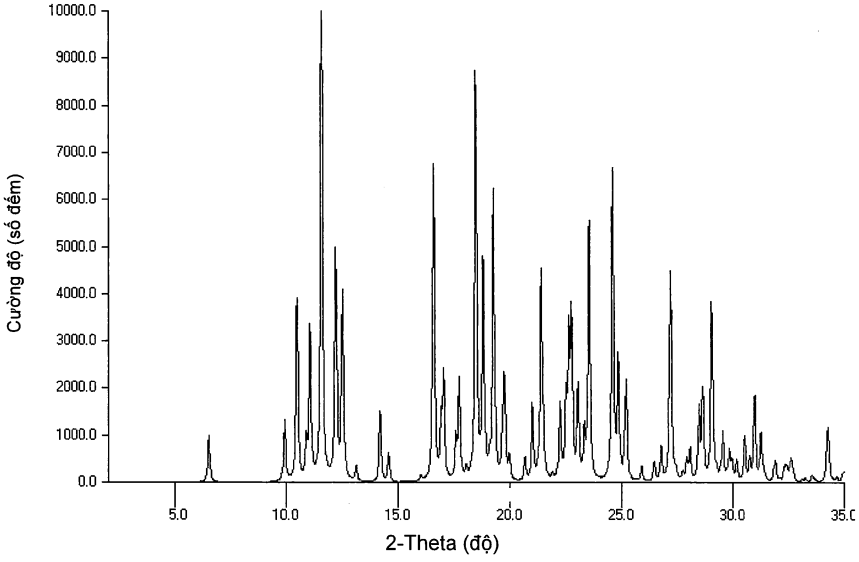
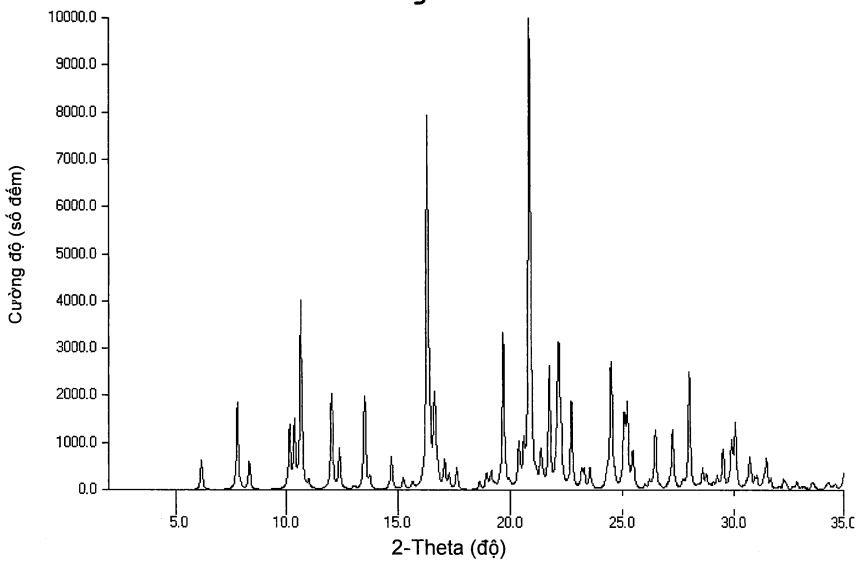


Fig. 46


10000.0
9000.0
8000.0
7000.0
6000.0
5000.0
4000.0
3000.0
2000.0
1000.0
0.0
Cường độ (số đếm)
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
2-Theta (độ)